

Journal für Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

Wirbelsäulenchirurgische Verfahren und Bedeutung bei osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen

R. Teuscher, P. F. Heini

Alterstraumatologie: Osteoporotische Frakturen

H. Thaler

Jahrestagung der Österreichischen
Gesellschaft für Rheumatologie &
Rehabilitation
Abstracts der Posterpräsentationen



RUBRIKEN

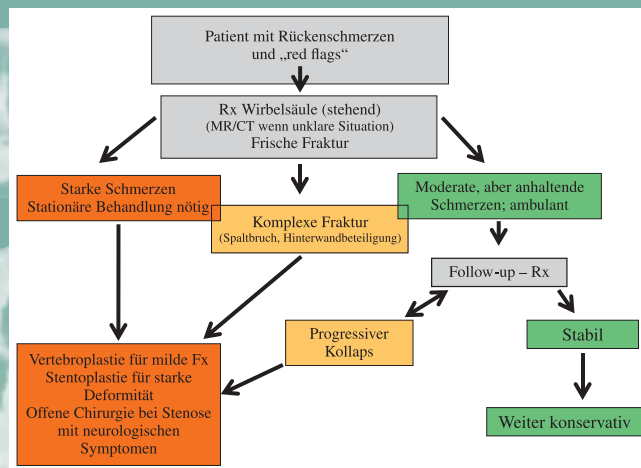
Mitteilungen der Gesellschaften

News-Screen

Aktuelles

Kongressberichte

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

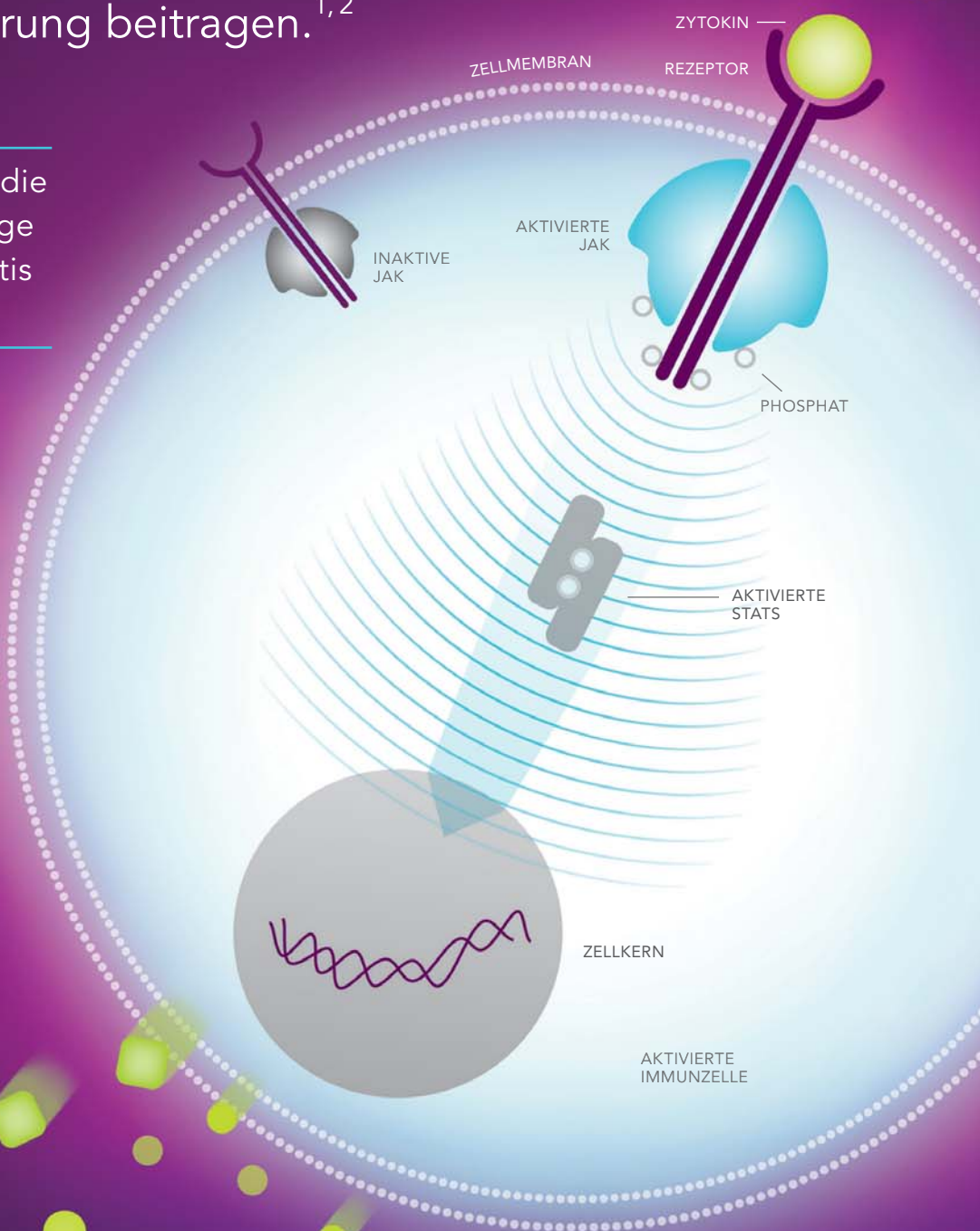
P.b.b. 02Z031108M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Preis: EUR 10,-



Bei rheumatoider Arthritis werden über **JAK-Signalwege** pro-inflammatorische Proteine (z.B. Zytokine und Chemokine) stimuliert, die zu anhaltender Entzündung und Gelenkzerstörung beitragen.^{1,2}

Erfahren Sie mehr über die Rolle der JAK-Signalwege bei rheumatoider Arthritis auf JAKpathways.com

JAK SIGNALWEGE IN AKTION



Literaturhinweise: 1. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev.* 2009;228(1):273-287. 2. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(6):429-442.



© 2012 Pfizer Corporation Austria Gesellschaft m.b.H. SPE-006-12/1/04.10.2012

Editorial	129
K. Redlich	
Wirbelsäulenchirurgische Verfahren und Bedeutung bei osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen	131
R. Teuscher, P. F. Heini	
Alterstraumatologie: Osteoporotische Frakturen	136
H. Thaler	
Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie & Rehabilitation Abstracts der Posterpräsentationen	141



RUBRIKEN

Mitteilungen der Gesellschaften	166
News-Screen	
Orthopädie – E. Pieler-Bruha	168
Osteologie – P. Mikosch	170
Rheumatologie – R. Lunzer	174
Aktuelles	177
Kongressbericht	179
Pharma-News	180
Impressum	184

Titelbild: Algorithmus zur Behandlung von Osteoporosefrakturen: Patienten mit Rückenschmerzen und einem Risikoprofil (Alter > 65, positive Frakturanamnese, Nierenerkrankungen, Steroidmedikation, BMI < 20 etc.) sollten einer bildgebenden Diagnostik unterzogen werden. Die stehende Röntgenuntersuchung in 2 Ebenen der betroffenen Region bildet dabei die Basis. Ergänzende MRI- oder CT-Diagnostik hilft, die Fraktur genau zu klassifizieren: einfache Kompressionsfrakturen vs. komplexe Fraktur, alte vs. frische Fraktur. Der Vergleich zwischen der stehenden Röntgenuntersuchung und einer liegenden Bildgebung kann für das Erkennen einer Instabilität hilfreich sein. Klinik und Bildgebung erlauben es dem Chirurgen zu entscheiden, ob eine operative Intervention indiziert ist. Hospitalisierte Patienten mit persistierenden starken Schmerzen und komplexen Frakturen sollten operativ versorgt werden. Die meisten Patienten können ambulant behandelt werden; hier ist es wichtig, bei anhaltenden Schmerzen im Verlauf nochmals zu röntgen und ggf. die Patienten einer chirurgischen Behandlung zuzuweisen. Patienten mit Stenosen und neurologischen Symptomen benötigen meistens ein offenes chirurgisches Verfahren. Auch schwere Deformitäten lassen sich nur mittels einer aufwendigen offenen Intervention korrigieren. Aus: R. Teuscher, P. F. Heini, Wirbelsäulenchirurgische Verfahren und Bedeutung bei osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen, S. 132, Abb. 1.

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. Cernak, Wien
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

**POSITIVE
RESULTS**

**POSITIVE
RESULTS**

Elisabeth N TNF-IR

RF +



and/or

Anti-CCP +



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

MABTHERA®
RITUXIMAB

B CELL THERAPY. **SEROPOSITIVE RESULTS.**

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Der vorliegende Abstraktband der ÖGR-Jahrestagung kann sich, auch im internationalen Vergleich, aus vielerlei Gründen durchaus sehen lassen. Über 60 eingereichte Arbeiten zeugen schon quantitativ von der hervorragenden Dichte rheumatologischer Forschung in Österreich. Darüber hinaus und vor allem aber ist es die Vielfalt und Qualität der Arbeiten, die beeindruckt. Basiswissenschaftliche Arbeiten finden sich neben klinischen Studien und Falldiskussionen, Arbeiten aus Universitätskliniken neben Arbeiten aus großen, aber auch kleineren Krankenhäusern, der Osten des Landes ist genauso vertreten wie der Westen, Süden oder Norden.

So liefern die AutorInnen nicht nur einen eindrucksvollen Beweis für die Vitalität unseres Faches, der Rheumatologie, sondern auch für die Bedeutung, die sie unserer Jahrestagung beimessen. Dafür möchte ich mich, auch im Namen des Vorstandes der ÖGR, herzlich bedanken. Mein Dank gilt aber auch dem Verlag für die langjährige, gute Zusammenarbeit.

Mit kollegialen Grüßen,

Ao. Univ.-Prof. Dr. Kurt Redlich

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

Leiter der medizinisch-wissenschaftlichen Sektion der ÖGR



Wir bedanken uns bei unseren Reviewern 2013!

J. Grisar, Wien; M. Herold, Innsbruck; C. Kammerlander, Innsbruck

Fachkurzinformation zur 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, Säureregurgitation, 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

HUMIRA®

adalimumab

10^{*}
JAHRE

THE POWER TO FIGHT AXIAL SPA



Fachkurzinformation siehe Seite 140

* 10 Jahre bezieht sich auf RA Daten, siehe FI, Stand: November 2012.

¹) Zulassung laut Fachinformation, Stand: November 2012.

²) Therapie nach Nichtansprechen bzw. Unverträglichkeit von NSAR.

ATHUS120475(1)-220113

abbvie

Wirbelsäulenchirurgische Verfahren und Bedeutung bei osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen

R. Teuscher, P. F. Heini

Kurzfassung: Osteoporotische Wirbelbrüche sind häufig. Der Großteil ist gutartig mit einem selbstlimitierenden Verlauf. Allerdings sehen wir in der Wirbelsäulenchirurgie zunehmend auch die Problemfälle: persistierende Instabilität/Pseudarthrose nach einer Fraktur, der langsam progressive Verlust der Haltung/Wirbelsäulenbalance als Folge mehrerer Wirbelbrüche und schließlich neurologische Komplikationen in Verbindung mit einer osteoporotischen Fraktur.

Die Injektion von Knochenzement zur Stabilisierung von Wirbelfrakturen ist effizient und hat sich bewährt. Damit erreicht man eine Stabilisierung des Wirbels und eine sehr wirksame Schmerzkontrolle. Zusätzlich (und häufig zu wenig beachtet) können damit ein weiteres Einsintern des Knochens verhindert und Folgekomplikationen so vermieden werden.

Wo diese einfache minimalinvasive Technik nicht mehr genügt, sind offene Verfahren notwendig. Auch dabei wird eine kombinierte Tech-

nik angewendet: Die Stabilisierung erfolgt nach den gängigen wirbelsäulenchirurgischen Prinzipien, zur Verankerung der Implantate im osteoporotischen Knochen wird ebenfalls Knochenzement verwendet.

Schlüsselwörter: Wirbelsäule, Osteoporose, Haltungsverlust, Wirbelkörperfraktur, Vertebroplastik, Stentoplastik, perkutane/offene zementaugmentierte Stabilisierung

Abstract: Osteoporotic Vertebral Fractures: Impact of Surgical Treatment. Osteoporotic vertebral fractures are frequent. In the majority of cases these fractures are benign with a self-limiting course. However, we observe an increasing number of patients with complex fractures: nonunion with ongoing pain, multiple fractures with a fast and progressive loss of the spinal balance, and last but not least fractures that are related with neurologic complications.

The stabilization of vertebral fractures by the injection of bone cement (vertebroplasty) has become an efficient means of treatment as immediate pain control can be achieved. In addition, reinforcement prevents further sintering of the vertebral body, which in turn can prevent secondary complications.

In cases with neurologic complications the aforementioned minimally invasive measures are no longer helpful. Therefore open surgical procedures are required using screws and rods. In order to stabilize implants in the osteoporotic bone, again cement can improve its anchorage and help overcome the mechanical limitations. **J Miner Stoffwechs 2013; 20 (4): 131–5.**

Key words: spine, osteoporosis, spinal balance, vertebral fracture, vertebroplasty, stentoplasty, open/minimally invasive cement-augmented stabilisation

■ Einleitung

Die Wirbelsäule ist der häufigste Ort für Osteoporosefrakturen. Das Risiko, eine osteoporotische Wirbelkörperfraktur zu erleiden, steigt mit zunehmendem Alter exponentiell [1]. Prävalenzstudien zeigen bei jeder 4. Frau > 70 mindestens eine osteoporotische Wirbelfraktur und bei > 50 % der > 80-jährigen [2]. Die demographische Entwicklung für Europa zeigt in den kommenden Jahrzehnten eine massive Zunahme der älteren Bevölkerung. Damit ist trotz verbesserter Prävention und Behandlung der Osteoporose eine dramatische Zunahme an Patienten mit Wirbel- und anderen Osteoporosefrakturen zu erwarten – man kann von einer „epidemischen“ Entwicklung sprechen.

Osteoporotische Wirbelfrakturen werden in aller Regel konservativ behandelt und zeigen meist einen gutartigen Verlauf mit rascher Schmerzlinderung, ein gewisser Anteil dieser Frakturen verläuft sogar inapparent. Trotzdem zeigen epidemiologische Daten eine erstaunlich hohe Morbidität und sogar Mortalität in Zusammenhang mit diesen Frakturen und eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität [3–5]. Für die nachhaltige Schmerzproblematik scheint vor allem der Verlust der sagittalen Balance verantwortlich zu sein [6, 7]. Komplizierte Verläufe nach einer Wirbelfraktur können mit einer neurologischen Symptomatik und einer Querschnittslähmung einhergehen [8, 9].

Diese Ausführungen machen klar, dass die Beurteilung von Frakturen bei Osteoporose der Wirbelsäule differenziert erfolgen muss. Es gilt, aufgrund der schieren Menge dieser Frakturen ein einfaches und effizientes Mittel anzuwenden, welches die potenziellen Problemfälle zuverlässig definiert (Abb. 1).

■ Stellenwert der Wirbelsäulenchirurgie

Vom wirbelsäulenchirurgischen Gesichtspunkt gilt es, primär die „Persönlichkeit“ einer Fraktur zu definieren; Fraktur ist nicht gleich Fraktur. Dazu zeigt sich der in Abbildung 1 dargestellte Algorithmus als hilfreich. Aufgrund etablierter Behandlungspfade erfordert ein Patient mit Rückenschmerzen ab einem Alter von 60 Jahren oder entsprechenden Risikofaktoren eine bildgebende Abklärung mittels eines – wenn möglich stehenden – Röntgenbilds des betreffenden Wirbelsäulenabschnittes.

Wenn eine ungewöhnlich starke Schmerzhafteigkeit einen Patienten immobilisiert und/oder aufgrund der Bildgebung der Verdacht auf eine komplexe Fraktur mit Hinterkantenbeteiligung vorhanden ist, sollte eine Zusatzabklärung mittels MR oder CT erfolgen und eine chirurgische Intervention in Erwägung gezogen werden. Für die Beurteilung der Fraktur ist ein in der Traumatologie der Wirbelsäule erfahrener Wirbelsäulenspezialist gefragt. Die Indikationsstellung für eine allfällige Intervention sollte dann in Zusammenarbeit mit den betreuenden Internisten/Geriatern erfolgen. Dabei sollte man gerade bei multimorbiden Patienten besonders aktiv sein. Die Wahl des operativen Verfahrens hängt primär vom individuellen Charakter der Fraktur ab. Die große Mehrheit der Patienten mit einer Wirbelfraktur kann ambulant betreut werden. Bei raschem Abklingen der Beschwerden kann man davon ausgehen, dass sich der eingebrochene

Eingelangt am 15. Oktober 2012; angenommen nach Revision am 3. September 2013
Aus der Wirbelsäulenchirurgie, Orthopädie Klinik Sonnenhof, Bern, Schweiz

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Paul F. Heini, Wirbelsäulenchirurgie, Orthopädie Klinik Sonnenhof, CH-3006 Bern, Buchserstrasse 30; E-Mail: paulheini@sonnenhof.ch

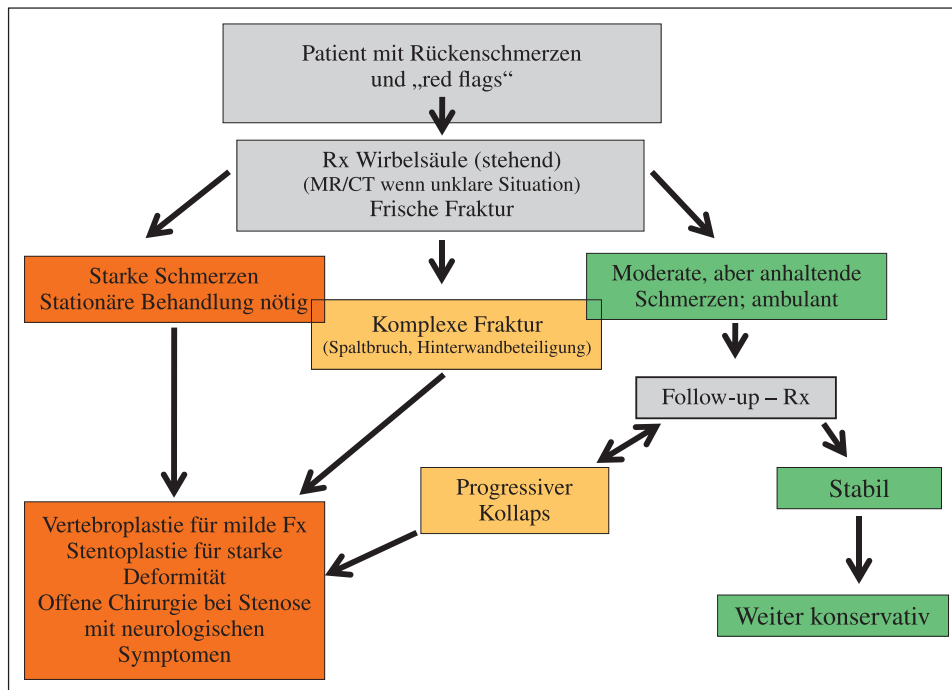


Abbildung 1: Algorithmus zur Behandlung von Osteoporosefrakturen: Patienten mit Rückenschmerzen und einem Risikoprofil (Alter > 65, positive Frakturanamnese, Nierenerkrankungen, Steroidmedikation, BMI < 20 etc.) sollten einer bildgebenden Diagnostik unterzogen werden. Die stehende Röntgenuntersuchung in 2 Ebenen der betroffenen Region bildet dabei die Basis. Ergänzende MRI- oder CT-Diagnostik hilft, die Fraktur genau zu klassifizieren: einfache Kompressionsfrakturen vs. komplexe Fraktur, alte vs. frische Fraktur. Der Vergleich zwischen der stehenden Röntgenuntersuchung und einer liegenden Bildgebung kann für das Erkennen einer Instabilität hilfreich sein. Klinik und Bildgebung erlauben es dem Chirurgen zu entscheiden, ob eine operative Intervention indiziert ist. Hospitalisierte Patienten mit persistierenden starken Schmerzen und komplexen Frakturen sollten operativ versorgt werden. Die meisten Patienten können ambulant behandelt werden; hier ist es wichtig, bei anhaltenden Schmerzen im Verlauf nochmals zu röntgen und ggf. die Patienten einer chirurgischen Behandlung zuzuweisen. Patienten mit Stenosen und neurologischen Symptomen benötigen meistens ein offenes chirurgisches Verfahren. Auch schwere Deformitäten lassen sich nur mittels einer aufwendigen offenen Intervention korrigieren.

Wirbel stabilisiert hat. Bei persistierend starken Schmerzen empfiehlt sich aber, im Verlauf eine Röntgenkontrolle zu wiederholen. Bei progressivem Kollaps des Wirbels oder einer neuen Wirbelfraktur sollte wiederum die chirurgische Behandlung diskutiert werden (Abb. 2). Das Ziel der Behandlung ist einerseits die Schmerzkontrolle und andererseits, den weiteren Höhenverlust des Wirbels zu kontrollieren. Auch im Rahmen von neuen oder Anschlussfrakturen sollte das Prinzip beibehalten werden.

■ Wirbelsäulenchirurgische Verfahren

Vertebroplastik/Kyphoplastik

Die Behandlung von schmerzhaften Wirbelfrakturen bei Osteoporose mittels einer Injektion von Polymethylmethacrylat-

Zement hat sich in den vergangenen 10 Jahren als Standard etabliert [10–12]. Die Effektivität der Behandlung ist vor allem in der Frühphase dokumentiert, in der die Patienten von einer sofortigen und signifikanten Beschwerdeverbesserung profitieren [11, 13]. Allerdings wird durch 2 placebokontrollierte Studien die Effektivität der Vertebroplastik kritisch beurteilt [14, 15]. Die präsentierten Daten sind für die ausgewählte Patientenpopulation ohne Fehl und Tadel, in beiden Studien wurden aber Frakturen bis zu einem Jahr behandelt und die technischen Aspekte nicht weiter berücksichtigt [16]. Die externe Validität der Studien ist fraglich, denn die Resultate widersprechen der Erfahrung im klinischen Alltag diametral. Deshalb muss jeder Patient und jede Fraktur individuell beurteilt und behandelt werden [17]. Das Risiko von neuen Frakturen liegt

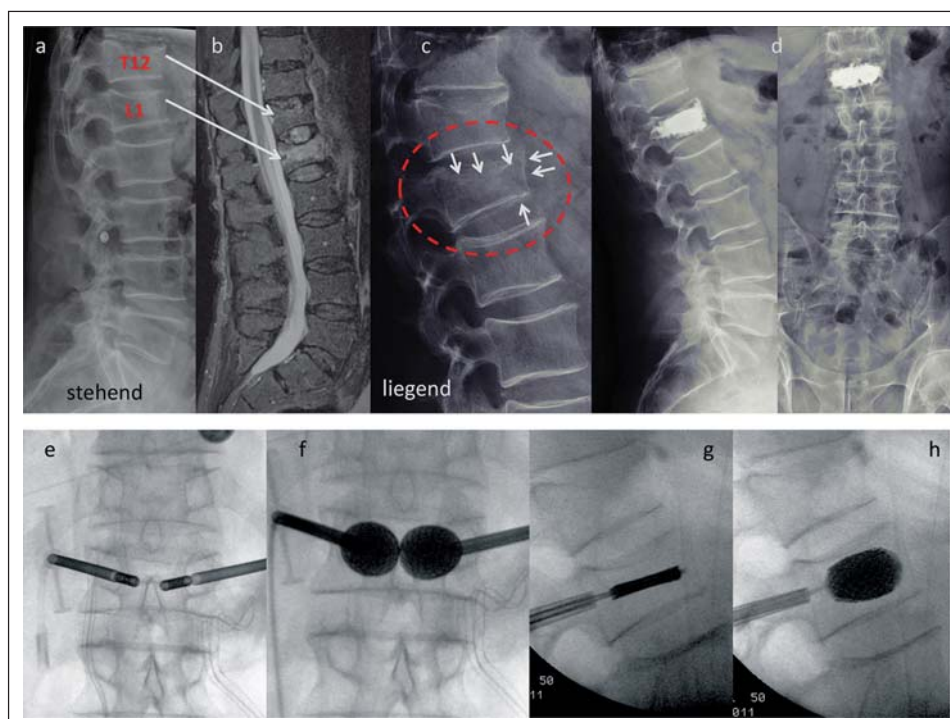


Abbildung 2: Exemplarisches Beispiel: Ein 77-jähriger Mann wird mit immobilisierenden Schmerzen hospitalisiert. Die konventionelle Röntgenuntersuchung zeigt Frakturen von BWK 12 und LWK 1 (a). Mithilfe der MR-Untersuchung kann eine frische LWK-1-Fraktur nachgewiesen werden, während T12 alt erscheint (b). Die Fraktur scheint leichtgradig und a priori bedarf es keiner chirurgischen Intervention. Wegen ausgesprochen starker Schmerzen beim Mobilisieren wird nach 3 Tagen eine liegende Röntgenuntersuchung durchgeführt. Hierbei zeigt sich ein Spaltbruch mit Verschiebung der ventralen Wirbelwand und ein deutliches Einsinken der Deckplatte (c). Es wird eine Stentoplastik in Lokalanästhesie durchgeführt – der Wirbel wird in seiner Integrität wiederhergestellt und mit der Zementinjektion stabilisiert (d). Klinisch zeigt sich eine sofortige Beschwerdeverbesserung, der Patient kann am nächsten Tag die Klinik verlassen. Die intraoperativen Bilder zeigen den Effekt der Stentapplikation (e–h). Bei schon konsolidierten Frakturen kann diese Technik nicht mehr angewendet werden und es bedarf aufwendigerer Verfahren, um eine Korrektur und Stabilisierung zu erreichen.

in der Natur der Erkrankung und oft sind wiederholte Interventionen notwendig.

Die Kyphoplastik ist eine Erweiterung der Technik, indem mit einem Ballon eine Kavität im Wirbel kreiert wird, danach wird der Zement injiziert, das Risiko von Zementextravasaten kann dadurch reduziert werden [18]. Die Wiederaufrichtung des Wirbels mit dem Ballon zeigte sich als nicht so effizient, wie man das anfänglich erhofft hatte [19]. Die Standardisierung der Operationstechnik bei der Vertebroplastie, insbesondere die Einführung von hochviskösen Zementen, hat die Problematik der Zementextravasation entschärft [20].

Stentoplastik

Bei der Stentoplastik wird, wie in der Angiologie, ein ballongeführter Stent bis zu 400 % expandiert. Dadurch wird der frakturierte Wirbel aufgerichtet und temporär stabilisiert – bis der Zement injiziert und ausgehärtet und damit die definitive Belastbarkeit gewährleistet ist. Die Stentoplastik zeigt *in vitro* und aufgrund erster klinischer Erfahrungen ein deutlich besseres Korrekturpotenzial als die Kyphoplastik [21, 22].

Die Indikation zur Stentoplastik ist gegeben, wenn eine akute oder subakute, schmerzhafte osteoporotische Wirbelkörperfraktur vorliegt, mit mindestens 35 % Höhenverlust respektive 15° kyphotischer Deformität und dem Potenzial zur Aufrichtung. Berstungsfrakturen können durch eine Stentoplastik behandelt werden, solange die Beteiligung der Hinterkante klein (< 25 %) ist und keine neurologischen Symptome präsent sind [7].

Die erwähnten Verfahren (Vertebroplastie, Kyphoplastie, Stentoplastie) sind minimalinvasive Verfahren, welche in Bauchlage unter Lokalanästhesie/Stand-by oder in Vollnarkose durchgeführt werden. Die zu behandelnden Wirbel werden unter Röntgenkontrolle mit den Injektions- bzw. Arbeitskanülen instrumentiert. Es erfolgt dann entweder direkt die Zementinjektion oder vorgängig das Aufrichten des Wirbels. Die Operationsdauer beträgt 30–45 Minuten, die sofortige Mobilisation nach Maßgabe der Beschwerden ist erlaubt. Blutverdünnende Medikamente wie Aspirin oder Clopidogrel (allein oder in Kombination) müssen nicht abgesetzt werden, oral antikoagulierte Patienten benötigen für den Eingriff einen INR ≤ 1,5.

Implantatbasierte Stabilisierungstechniken (Abb. 3)

Ohne auf harte epidemiologische Fakten zurückgreifen zu können, sind komplexe Wirbelfrakturen in Zusammenhang mit der Osteoporose zunehmend häufiger zu beobachten. Es handelt sich hierbei um Frakturen, die mit einer schweren Deformität einhergehen und/oder aber mit neurologischen Symptomen verkompliziert sind. In solchen Fällen sind die erwähnten Techniken kontraindiziert. Technisch geht es darum, einerseits eine Entlastung der neuralen Strukturen zu gewährleisten und andererseits eine Stabilisierung und Korrektur des deformierten Wirbelsäulenabschnittes zu erreichen. Prinzipiell werden dabei dieselben Techniken angewendet wie bei traumatischen Frakturen bzw. in der Deformitätenchirurgie. Um die Verankerung der Pedikelschrauben im osteoporotischen Knochen zu verbessern, wird Knochenzement direkt durch die perforierten Schrauben appliziert und damit deren Verankerungsfläche vervielfacht. Man kann damit mit denselben Prinzipien vorgehen

wie beim gesunden Knochen, allerdings ist bei hochgradiger Osteoporose das Risiko einer Anschlussfraktur sehr hoch und man sollte ggf. die Anschlusswirbel protektiv augmentieren [23, 24]. Die neueste Generation von Schraubensystemen erlaubt es, die Instrumentierung mittels perkutaner Technik durchzuführen, und die Dekompression erfolgt dann nach mikrochirurgischen Prinzipien. Damit kann das Weichteiltrauma minimalisiert werden.

Diskussion

Die Problematik von Wirbelfrakturen bei Osteoporose ist komplexer, als es den Anschein macht. Zwar haben die meisten Wirbelbrüche einen gutartigen Verlauf und werden konservativ behandelt, allerdings zeigt eine beachtliche Anzahl von Patienten einen komplizierten Verlauf mit schweren Folgeproblemen. In erster Linie gilt es deshalb, jene Patienten zu selektionieren, welche potenziell einen solch komplizierten Verlauf haben. Dazu ist eine klare Charakterisierung der Fraktur wichtig. Erfahrungsgemäß sind Patienten mit anhaltend starken Schmerzen gefährdet, einen Wirbelkollaps zu erleiden. Deshalb ist es sinnvoll, im Verlauf eine radiologische Kontrolle zu wiederholen und gegebenenfalls früh zu intervenieren. Dieses Procedere ist gut vereinbar mit den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Osteoporose, worin die konservative Behandlung für 3 Wochen gefordert wird, bevor eine operative Inter-

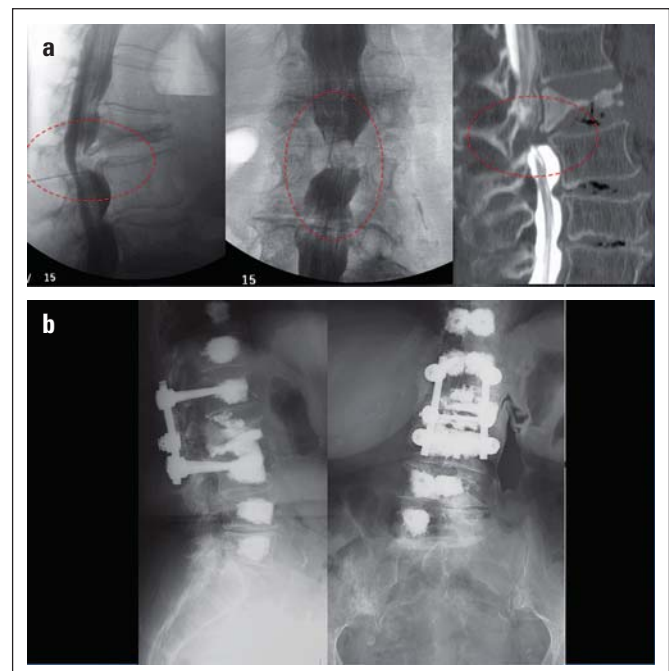


Abbildung 3: 83-jährige Patientin, medizinisch schwer belastet mit Diabetes mellitus, schwerer Niereninsuffizienz und chronischer Raucherbronchitis, langjährige Anamnese mit chronischen Rückenschmerzen. Die Patientin wird hospitalisiert wegen einer Exazerbation ihrer chronisch obstruktiven Pneumopathie. Im Verlauf dieser Hospitalisation wird die Patientin gehunfähig. Sobald sie aufsteht oder stehen will, erfährt sie bilateral ausstrahlende Schmerzen in die Beine. Eine motorische Schwäche kann klinisch nicht objektiviert werden. Im Liegen hat sie keinerlei Beinschmerzen, aber beim Drehen sehr starke Rückenschmerzen. Ursache für die Problematik ist offensichtlich eine Spontanfraktur von LWK 2 mit konsekutiv hochgradiger Spinalstenose (gestrichelte Ellipsen, **a**). Die Behandlung dieser komplexen Fraktur mit Stenose erfolgte von dorsal mit einer Dekompression und einer kurzstreckigen Stabilisierung, wobei zur Verankerung der Schrauben Zement verwendet wurde. Auch die Defektzone zwischen L1–L2 und L2–L3 wurde in derselben Sitzung aufzementiert und schließlich die Anschlusswirbel perkutan mit einer protektiven Vertebroplastie versorgt (**b**).

Tabelle 1: Fakten zur osteoporotischen Wirbelkörperfraktur.

- Die Osteoporose ist eine systemische Erkrankung, welche die Knochendichte sowie auch dessen Struktur beeinträchtigt und zu einem höheren Frakturrisiko führt.
- Wirbelfrakturen sind das Markenzeichen der Osteoporose, weltweit werden pro Jahr ca. 5 Millionen neue Wirbelfrakturen geschätzt.
- Die Inzidenz von Frakturen steigt mit zunehmendem Alter exponentiell an und nimmt überproportional zur Anzahl vorbestehender Frakturen zu.
- Die Mehrzahl von Wirbelbrüchen verläuft inapparent, nur ca. ein Drittel wird klinisch manifest und fälschlicherweise als unspezifische Rückenschmerzen interpretiert. Ein Viertel dieser Patienten muss schließlich hospitalisiert werden.
- Die meisten Frakturen zeigen einen selbstlimitierenden Schmerzverlauf.
- Die Folgeprobleme von Wirbelfrakturen werden unterschätzt. Es resultieren eine deutliche Beeinträchtigung der Lebensqualität und eine erhöhte Mortalität.
- Osteoporosefrakturen der Wirbelsäule können mit schweren Komplikationen einhergehen: Lähmung, Pseudarthrose, Instabilität.
- Die Injektion von Knochenzement stabilisiert den Wirbel und verhindert dessen Einsintern.
- Die Stabilisierung eines frakturierten Wirbels führt zu einer sofortigen Schmerzkontrolle.
- Der Effekt der Zementaugmentation ist zweifach: (a) Schmerzkontrolle, (b) Verhindern des weiteren Stellungsverlustes, Erhalten des Wirbelsäulen-Alignments.

vention erwogen wird. Dies erscheint für Patienten, welche ambulant behandelt werden, durchaus sinnvoll. Es ist nach dieser Zeit immer noch möglich, bei Bedarf einen Wirbel wieder aufzurichten [7]. Unsere Herangehensweise der Frühbehandlung von Patienten, die wegen ihrer Schmerzen hospitalisiert werden, ist zwar aggressiv, erlaubt aber, die Patienten sofort zu mobilisieren und damit die Hospitalisationsdauer zu reduzieren. Die Behandlung der Wahl ist bei gegebener Indikation die perkutane Zementaugmentation (Vertebroplastie, Kyphoplastie, Stentoplastie). Dass die Behandlung bei einem unselektionierten Patientengut nicht besser ist als eine Placebo-Intervention, soll nicht heißen, dass man bei genannten Indikationskriterien eben doch sehr effektiv intervenieren kann und Folgeprobleme vermeidet. Die offenen Stabilisierungseingriffe bei diesen oft polymorbiden Patienten sind mit einer hohen Komplikationsrate verbunden, und zwar sowohl lokal als auch allgemein. Eine interdisziplinäre Betreuung ist hier unabdingbar.

■ Zusammenfassung (Tab. 1, 2)

Osteoporotische Wirbelbrüche sind häufig. Die meisten Patienten zeigen spontan eine rasche Beschwerdelinderung innerhalb der ersten 3 Wochen. Anhaltend starke Schmerzen sind ein Warnzeichen für einen progressiven Wirbelkollaps. Eine Röntgenverlaufskontrolle nach 10–14 Tagen kann einen progressiven Höhenverlust/Kyphosierung nachweisen. In diesen Fällen ist eine Zementaugmentation in der Frühphase angezeigt. Bei Patienten, welche in rascher Folge Wirbelfrakturen erleiden, ist eine frühe Intervention erforderlich, um einen Haltungszerfall zu vermeiden.

Bei komplexen Frakturen mit Hinterkantenbeteiligung ohne neurologische Symptome kann in der Frühphase mit einer

Tabelle 2: Abklärung und Behandlung von Patienten mit osteoporotischen Wirbelbrüchen.

- Patienten mit akuten Rückenschmerzen und einem Risikoprofil (Alter, bekannte Osteoporose, „red flags“) sollten radiologisch abgeklärt werden; Röntgenbild im Stehen, bei Unklarheit oder multiplen Frakturen zusätzlich mittels MR.
- Bei Patienten mit anhaltenden, sehr starken Schmerzen besteht ein großes Risiko eines progressiven Einsinterns des Wirbels. Deshalb ist es angezeigt, eine radiologische Stellungskontrolle innerhalb von 10–14 Tagen durchzuführen.
- Bei dokumentiertem Nachsintern ist die Behandlung mit einer Zementaugmentation empfehlenswert.
- Wenn Patienten wegen einer schmerzhaften Wirbelfraktur immobilisiert sind und/oder hospitalisiert werden müssen, kann nach einer Intervention in aller Regel eine rasche Mobilisation erfolgen und die Hospitalisationsdauer kann verkürzt werden. Hier ist die Behandlung kostengünstig.
- Bei persistierender Schmerzhaftigkeit nach einer Wirbelfraktur kann eine Pseudarthrose (Kümmel) die Ursache sein. Dies lässt sich mit einer Schichtbildgebung (CT, MR) nachweisen und in diesen Fällen kann die Augmentation helfen.
- Hochrisikopatienten mit Frakturen, die in rascher Folge (innert weniger Wochen) auftreten, sollten früh und proaktiv auch prophylaktisch behandelt werden.
- Bei einem höhergradigen Wirbelkollaps kann innerhalb der ersten 4–6 Wochen bei Bedarf eine geschlossene Aufrichtung des Wirbels mittels einer Stentoplastik erreicht werden.

Stentoplastik eine Aufrichtung und Stabilisierung des Wirbels erreicht werden. Die Beurteilung und Behandlung muss durch einen erfahrenen Wirbelsäulenspezialisten erfolgen.

Bei Patienten mit neurologischen Symptomen sind die einfachen minimalinvasiven Techniken kontraindiziert. Hier sind offene Verfahren notwendig. Auch dabei wird eine kombinierte Technik angewendet – die Stabilisierung erfolgt nach den gängigen wirbelsäulenchirurgischen Prinzipien, zur Verankerung der Implantate im osteoporotischen Knochen wird ebenfalls Knochenzement verwendet.

■ Relevanz für die Praxis

- Osteoporotische Wirbelfrakturen sollen bildgebend abgeklärt werden.
- Verlaufsröntgenbilder nach 2 Wochen können einen fortschreitenden Wirbelkollaps erfassen.
- Die Zementaugmentation bleibt eine wichtige Behandlungsoption bei Osteoporosefrakturen der Wirbelsäule.
- Bei höhergradigem Wirbelkollaps kann in den ersten 4–6 Wochen mit einer Stentoplastik eine Aufrichtung erreicht werden.
- Bei neurologischen Symptomen ist ein offenes chirurgisches Verfahren notwendig.

■ Interessenkonflikt

R. Teuscher: kein Interessenkonflikt.

Prof. P. F. Heini ist als Mitglied der Technischen Kommission der AO (Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen) zuständig für den Bereich Wirbelfrakturen und Wirbeltumoren.

Literatur:

1. European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group, Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M, et al. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res* 2002; 17: 716–24.
2. Kanis JA, Pitt FA. Epidemiology of osteoporosis. *Bone* 1992; 13 (Suppl 1): S7–S15.
3. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, et al. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA* 2009; 301: 513–21.
4. Edidin AA, Ong KL, Lau E, et al. Mortality risk for operated and nonoperated vertebral fracture patients in the medicare population. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 1617–26.
5. Salaffi F, Cimmino MA, Malavolta N, et al. The burden of prevalent fractures on health-related quality of life in postmenopausal women with osteoporosis: the IMOF study. *J Rheumatol* 2007; 34: 1551–60.
6. Imagama S, Hasegawa Y, Matsuyama Y, et al. Influence of sagittal balance and physical ability associated with exercise on quality of life in middle-aged and elderly people. *Arch Osteoporos* 2011; 6: 13–20.
7. Heini PF, Teuscher R. Vertebral body stenting/stentoplasty. *Swiss Med Wkly* 2012; 142: w13658.
8. O'Connor PA, Eustace S, O'Byrne J. Spinal cord injury following osteoporotic vertebral fracture: case report. *Spine (Phila Pa 1976)* 2002; 27: E413–E415.
9. Demir SO, Akin C, Aras M, et al. Spinal cord injury associated with thoracic osteoporotic fracture. *Am J Phys Med Rehabil* 2007; 86: 242–6.
10. Muijs SP, Nieuwenhuijse MJ, Van Erkel AR, et al. Percutaneous vertebroplasty for the treatment of osteoporotic vertebral compression fractures: evaluation after 36 months. *J Bone Joint Surg Br* 2009; 91: 379–84.
11. Klazen CA, Lohle PN, de Vries J, et al. Vertebroplasty versus conservative treatment in acute osteoporotic vertebral compression fractures (Vertos II): an open-label randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1085–92.
12. Diel P, Freiburghaus L, Roder C, et al. Safety, effectiveness and predictors for early reoperation in therapeutic and prophylactic vertebroplasty: short-term results of a prospective case series of patients with osteoporotic vertebral fractures. *Eur Spine J* 2012; 21 (Suppl 6): S792–S799.
13. Rousing R, Andersen MO, Jespersen SM, et al. Percutaneous vertebroplasty compared to conservative treatment in patients with painful acute or subacute osteoporotic vertebral fractures: three-months follow-up in a clinical randomized study. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009; 34: 1349–54.
14. Kallmes DF, Comstock BA, Heagerty PJ, et al. A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures. *N Engl J Med* 2009; 361: 569–79.
15. Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR, et al. A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures. *N Engl J Med* 2009; 361: 557–68.
16. Boszczyk B. Volume matters: a review of procedural details of two randomised controlled vertebroplasty trials of 2009. *Eur Spine J* 2010; 19: 1837–40.
17. Heini PF. [Vertebroplasty: an update: value of percutaneous cement augmentation after randomized, placebo-controlled trials]. *Orthopäde* 2010; 39: 658–64.
18. Lieberman IH, Dudeney S, Reinhardt MK, et al. Initial outcome and efficacy of "kyphoplasty" in the treatment of painful osteoporotic vertebral compression fractures. *Spine (Phila Pa 1976)* 2001; 26: 1631–8.
19. Voggenreiter G. Balloon kyphoplasty is effective in deformity correction of osteoporotic vertebral compression fractures. *Spine (Phila Pa 1976)* 2005; 30: 2806–12.
20. Bohnen M, Gasser B, Baroud G, et al. Theoretical and experimental model to describe the injection of a polymethylmethacrylate cement into a porous structure. *Biomaterials* 2003; 24: 2721–30.
21. Rotter R, Martin H, Fuerderer S, et al. Vertebral body stenting: a new method for vertebral augmentation versus kyphoplasty. *Eur Spine J* 2010; 19: 916–23.
22. Klezl Z, Majeed H, Bommireddy R, et al. Early results after vertebral body stenting for fractures of the anterior column of the thoracolumbar spine. *Injury* 2011; 42: 1038–42.
23. Krappinger D, Kastenberger TJ, Schmid R. [Augmented posterior instrumentation for the treatment of osteoporotic vertebral body fractures]. *Oper Orthop Traumatol* 2012; 24: 4–12.
24. Hart RA, Prendergast MA, Roberts WG, et al. Proximal junctional acute collapse cranial to multi-level lumbar fusion: a cost analysis of prophylactic vertebral augmentation. *Spine J* 2008; 8: 875–81.

JETZT WEITERE INFOS ZU
FORSTEO® ANFORDERN:
knochenaufbau@lilly.com

BEI PROGREDIENTER OSTEOPOROSE
MIT HOHEM RISIKO FÜR WEITERE FRAKTUREN

DER ENTSCHEIDENDE SCHRITT UM KNOCHEN WIEDER AUFZUBAUEN¹

VERLASSEN SIE SICH AUF DIE OSTEONABOLE
WIRKUNG VON FORSTEO® – SIE SENKEN DAMIT
DAS RISIKO FÜR NEUE FRAKTUREN UND ERHÖHEN
DIE LEBENSQUALITÄT IHRER PATIENTEN^{1,2}

- FORSTEO® reduziert das Auftreten neuer vertebraler Frakturen um 65 %³
- FORSTEO® reduziert das Risiko für multiple vertebrale Frakturen um 77 %³
- FORSTEO® reduziert das Risiko neuer schwerer vertebraler Frakturen um 90 %³

REFERENZEN: 1 Jiang Y, et al. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1932–41. 2 Fahrleitner-Pammer A, et al. *Osteoporosis Int* 2011; 22: 2709–19. 3 Neer RM, et al. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434–41.

FORSTEO®
Teriparatid Injektion

Lilly

Alterstraumatologie: Osteoporotische Frakturen

H. Thaler

Kurzfassung: Aufgrund der demographischen Entwicklung stellen osteoporotische Frakturen ein weltweit zunehmendes medizinisches, pflegerisches und soziales Problem dar. Insbesondere die hüftnahe Fraktur ist eine für ältere Patienten lebensbedrohende Erkrankung, die häufig zu starken Schmerzen, Immobilität und Komplikationen vom Delirium bis zu diversen funktionellen Einschränkungen führt. Den Schwerpunkt der Behandlung stellt die unfallchirurgische Versorgung dar. Letztlich kann aber nur ein multidisziplinäres geriatrisches Co-Management, das über die Akutbehandlung hinausgehend verschiedene medizinische Disziplinen und Rehabilitationsmaßnahmen inkludiert, einen positiven Krankheitsverlauf bewirken. Zur Verhinderung von Folgefrakturen ist die Wahrnehmung der Osteoporose

als Grunderkrankung und deren Behandlung von besonderer Bedeutung. Auch die anderen mit Osteoporose assoziierten Frakturen, vor allem Wirbelkörperfrakturen, schulternahe Oberarmbrüche und auch Radiusfrakturen, rücken über die traumatologische Versorgung hinaus zunehmend in den Fokus allgemeinmedizinischer und geriatrischer Aufmerksamkeit.

Schlüsselwörter: Fraktur, Osteoporose, geriatrische Patienten, Co-Management

Abstract: Geronto-Traumatology: Osteoporotic Fractures. Due to the ageing of the population, osteoporotic fractures have become an increasing problem worldwide. Particularly hip fracture is a potentially devastating condition for

older adults, which leads to pain and immobilization with complications ranging from delirium to functional loss. The mainstay of treatment is orthopaedic repair, but only a multidisciplinary co-management approach, including medical specialists, geriatricians, and rehabilitation, can maximize patient recovery. Assessment and treatment of osteoporosis as underlying disease is very important in order to prevent secondary subsequent fractures. Also other fractures associated with osteoporosis, ie, vertebral fracture, proximal humerus fracture, and distal radius fracture, are increasingly in the focus of general medicine and geriatrics. **J Miner Stoffwechs 2013; 20 (4): 136–40.**

Key words: fracture, osteoporosis, geriatric patients, co-management

■ Einleitung

Das Risiko, als alter Mensch einen Unfall zu erleiden, übersteigt um ein Vielfaches das Risiko bei Jugendlichen und Kindern. Dies ist nicht nur eine Folge der demographischen Entwicklung, sondern auch ein eindeutiges Indiz dafür, dass im höheren Alter die Verletzlichkeit und Gebrechlichkeit stark zunimmt. Die Gesamtbevölkerung > 70 Jahre steigt weiter stark an; die Anzahl der > 70-Jährigen, die eine Notfallambulanz aufsuchen müssen, steigt aber noch um das 4-Fache schneller an [1]. Ein Großteil dieser Notfälle sind – neben den internistischen und neurologischen Notfällen – Verletzungen, die durch Stürze verursacht werden.

Alterstraumatologie beinhaltet nicht nur die Behandlung von Knochenbrüchen, sondern auch die Diagnose und Therapie aller Verletzungen, auch des Gehirns und der inneren Organe, die durch Stürze oder Gewalteinwirkung von außen bei alten Menschen entstehen. Es ist aber das knöcherne Skelett, das aufgrund der im Alter sehr oft vorkommenden Osteoporose bei einem Sturz am ehesten zu Schaden kommt. Knochenbrüche sind zwar nicht die häufigsten, aber zumeist die schwersten Unfall- und Sturzfolgen.

■ Stürze und Frakturen

Etwa ein Drittel aller Menschen > 70 Jahre stürzt mindestens einmal pro Jahr. 10–20 % der Stürze führen zu ernsthaften Verletzungen, rund ein Drittel dieser Verletzungen sind Frakturen [2]. Die häufigsten Verletzungen, von denen die Gestürz-

ten selbst berichten, sind Schnittwunden, Hautabschürfungen, Prellungen, Blutergüsse und Verstauchungen. Die häufigsten Verletzungen, die nach einem Sturz zu Spitalsaufnahmen führen, sind – neben Gehirnerschütterungen – vor allem Oberschenkel- und Wirbelkörperfrakturen, aber auch Ober- und Unterarmfrakturen, Beckenfrakturen und Rippenbrüche [2]. Die genaue Sturzursache und der Sturzhergang können in den meisten Fällen nicht angegeben werden und es ist sehr oft unmöglich, innere Ursachen wie Schwindel oder Übelkeit von äußeren Ursachen wie etwa rutschigem Boden oder schlechtem Schuhwerk genau zu differenzieren.

■ Hüftnahe Oberschenkelfrakturen

Epidemiologie

Die mit Osteoporose assoziierten proximalen Femurfrakturen sind, was die Sterblichkeit und die Folgen für das weitere Leben betrifft, die schwersten sturzbezogenen Verletzungen bei alten Menschen. Über 85-Jährige haben ein etwa 10-fach höheres Risiko, eine Hüftfraktur zu erleiden, als 65–70-Jährige [3]. Die Anzahl dieser typischen Fragilitätsfrakturen nimmt weltweit weiter zu; damit ist nicht nur menschliches Leid, sondern auch eine enorme Belastung der Sozial- und Gesundheitssysteme verbunden. Die Hüftfraktur ist von allen häufigen Alterserkrankungen bei Weitem die „teuerste“ [4].

Die Sterblichkeit nach einem Oberschenkelbruch ist größer als die der allermeisten bösartigen Erkrankungen: Etwa 13 % der Verletzten sterben innerhalb von 6 Monaten, ein Viertel innerhalb eines Jahres nach der Fraktur [5]. Weiters kann lediglich die Hälfte der Patienten nach einem Jahr wieder sämtlichen Aktivitäten des täglichen Lebens in gleichem Ausmaß nachgehen wie vor der Verletzung [6]. Vor allem das normale Gehen ist aufgrund der Schmerzen häufig ein großes Problem, ein Viertel der Patienten bleibt überhaupt immobil und die Hälfte kann die Wohnung oder das Haus nicht mehr ohne Hilfe verlassen.

Eingelangt am 6. August 2013; angenommen nach Revision am 3. September 2013
Aus dem Unfallkrankenhaus Meidling, Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Heinrich Thaler, Unfallkrankenhaus Meidling, A-1120 Wien, Kundratstraße 37; E-Mail: heinrich.thaler@auva.at

Die wichtigsten Punkte

Das Hauptziel der Versorgung ist es, den vor dem Trauma bestehenden funktionellen Level wieder zu erreichen [7]. Die therapeutischen Ziele sollen schon vor der Operation umfassend festgelegt werden; dies ist besonders für Patienten mit absehbar eingeschränkter Lebenserwartung von Bedeutung. Die Abwägung des OP-Risikos und die Diskussion über ein nichtoperatives Vorgehen müssen offen geführt werden, und zwar im Licht der individuellen Bedürfnisse des Patienten. Das Operationsverfahren (zumeist Hemi- oder Totalendoprothese oder osteosynthetische Verfahren) wird vom Unfallchirurgen nach Art der Fraktur festgelegt. Besonders wichtig ist es, dass eine adäquate Schmerztherapie vorgenommen und der Abstand zwischen Verletzung und Operation so kurz wie möglich gehalten wird [8]. Bei Alten und Hochbetagten ist jenes Verfahren zu wählen, das eine rasche postoperative Vollbelastung der verletzten Extremität erlaubt [9].

Alte Patienten leiden häufig an geriatrischen Syndromen wie Mangelernährung, Sarkopenie, Sturzneigung und Polypharmazie sowie an internistischen und/oder neurologischen Grunderkrankungen (kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus, Demenz, Depression, Morbus Parkinson). Neben der Versorgung des Knochenbruchs und der Behandlung dieser Grunderkrankungen sind es vor allem die nach der Operation auftretenden Komplikationen, die das gesamte Betreuerteam vor große Herausforderungen stellen. Eine enge Zusammenarbeit zwischen Unfallchirurgen, Anästhesisten und Internisten/Geriatern sowie Pflegepersonen und Physiotherapie ist dazu erforderlich.

Die peri- und postoperativ wichtigsten prophylaktischen und therapeutischen Maßnahmen sind:

- Thromboembolieprophylaxe
- Infektionsprophylaxe
- Delirprophylaxe
- Stressblutungsprophylaxe
- Ausreichende Nahrungs- und Kalorienzufuhr
- Rasche Wiederherstellung der Mobilität durch intensive Physiotherapie
- Psycho-soziale Betreuung der oft alleinstehenden, aus ihrem gewohnten Umfeld herausgerissenen Patienten

Die konsequente, strukturierte Umsetzung dieser multidisziplinären Maßnahmen unter Miteinbeziehung eines Geriaters ermöglicht eine signifikante Reduktion der Komplikationsrate während des stationären Aufenthaltes, wie unter anderem das Tiroler orthogeriatrie Co-Management-Modell zeigt [10, 11].

Da Patienten mit Hüftfrakturen auf dem Weg zur Heilung meist viele verschiedene Institutionen durchlaufen, gehen speziell an den „Nahtstellen“ häufig wertvolle Informationen verloren [7]. Dies gilt besonders für die sekundäre Frakturprävention und die Osteoporosetherapie. Neben der Versorgung mit adäquaten Hilfsmitteln spielt vor allem das Entlassungsmanagement mit Wohnungsadaptierung und Organisation von sozialen Diensten eine wesentliche Rolle. Nach dem stationären Aufenthalt auf der unfallchirurgischen Abteilung kann rund ein Drittel der Patienten nach Hause entlassen werden, dies sind meist die bereits Mobilen mit guter Prognose. Ein weiteres

Drittel kommt aus Langzeitbetreuungseinrichtungen und wird dorthin rücktransferiert, wobei dies zumeist die hochbetagten, schwer mobilisierbaren Patienten sind. Jene Patienten, bei denen durch einen intensivierten rehabilitativen Ansatz eine Entlassung nach Hause erhofft wird, werden auf eine Akutgeriatrie oder auf eine rehabilitativ ausgerichtete Abteilung transferiert. Die Rehabilitationsstrategien sind den individuellen Patientenbedürfnissen anzupassen, Probleme sollten soweit wie möglich schon im Voraus erkannt werden und das Gesamtziel sollte von einem professionellen Team festgelegt werden [7].

■ Wirbelkörperfrakturen

Wirbelkörperfrakturen sind die häufigsten osteoporotisch bedingten Frakturen – sie werden bei bis zu 70 % der > 80-Jährigen beobachtet. Nur ein Drittel der Wirbelfrakturen wird klinisch symptomatisch und nur die wenigsten der röntgenologisch erkannten Veränderungen werden als Frakturen klassifiziert [12]. Gerade bei alten Menschen ist sehr häufig keine äußere Verletzung erinnerlich, da die so genannten Mikrofrakturen durch einen schleichenden Verlust an Knochenbälkchen entstehen und es dann durch die Druckbelastung der Grund- und Deckplatten des Wirbels zum Einbruch der äußeren Knoenschicht kommt (Entstehung von Keil-, Fisch- oder Plattwirbeln). Dies sind die typischen „Kompressionsfrakturen“, die meist die mittlere Brust- und die obere Lendenwirbelsäule betreffen und die, zusammen mit der Abnahme der Wirbelkörperhöhe, zu den im Alter als nahezu normal angesehen Deformierungen der Wirbelsäulen führen – dem typischen Altersbuckel.

Wenn Wirbelfrakturen als Folge eines Sturzes auftreten, sind sie zumeist mit akuten Schmerzen verbunden, der Verlauf kann aber auch schmerzarm sein. Im Röntgen kann zwischen einer „frischen“ und einer „alten“ Wirbelfraktur nicht unterschieden werden, sodass fast immer eine Kernspintomographie durchgeführt werden muss [13].

Die meisten osteoporotischen Wirbelfrakturen können durch eine adäquate Schmerztherapie und physikalische Behandlung erfolgreich konservativ behandelt werden. Bei akuten, sehr schmerzhaften Frakturen wird in zunehmendem Maße auch bei alten Patienten die Operationstechnik der Kyphoplastie angewendet, wobei der Wirbelkörper durch Injektion von Knochenzement wieder aufgerichtet wird [13, 14].

Zur Behandlung der Wirbelfrakturen, auch wenn diese „nur“ als asymptomatischer Befund im Röntgen festgestellt werden, gehört immer die diagnostische Abklärung der Osteoporose und die Einleitung einer spezifischen Therapie [13].

■ Andere Frakturen

Radiusfrakturen

Sie sind die häufigsten Knochenbrüche, die unfallchirurgisch behandelt werden. Sie gelten als klassische „Signalfrakturen“ der sich ankündigenden Osteoporose bei Frauen um die Menopause, kommen aber auch im höheren Alter sehr oft vor [15, 16]. Die Behandlung der Speichenbrüche erfolgt bei stabilem,

eingekleimtem Bruch konservativ mit Gipsverband, bei verschobener Fraktur meist durch Operation.

Proximale Humerusfrakturen

Dabei handelt es sich um typische Altersfrakturen, die in den vergangenen Jahren stark zugenommen haben und Frauen 3× öfter betreffen als Männer [17]. Die Ursache ist, wie auch bei der Unterarmfraktur, fast immer ein Sturz aus dem Gehen oder Stehen. Die Therapie erfolgt entweder konservativ durch fixierende Verbände bei gering verschobenen Brüchen oder operativ mittels verschiedener, relativ uneinheitlicher Methoden. Wichtig ist vor allem bei alten Patienten die möglichst frühzeitige physikalische Behandlung, um eine Einsteifung des Schultergelenkes zu verhindern. Die Abklärung bezüglich Osteoporose und die Einleitung der Therapie ist besonders wichtig, da gerade Patienten mit Armfrakturen ein sehr hohes Risiko haben, im weiteren Verlauf andere mit Osteoporose assoziierte Knochenbrüche zu erleiden [16].

Beckenfrakturen und Rippenbrüche

Diese sind bei alten Menschen ebenfalls häufig mit Osteoporose assoziiert, vor allem, wenn sie als Sturzfolgen (so genannte „low-trauma fractures“) auftreten.

■ Osteoporose – die Knochenbruchkrankheit

Oberschenkelbrüche, aber auch andere häufige Frakturen wie Wirbelbrüche und Armfrakturen treten bei alten Menschen nahezu immer als indirekte Folge der Osteoporose auf. Es handelt sich dabei um eine Erkrankung des gesamten Skeletts, die mit einer Verminderung der Knochenfestigkeit, das heißt der Knochendichte und -qualität, einhergeht [18]. Die osteoporotischen Frakturen betreffen zu etwa 80 % Frauen. Die Ursache für das häufigere Auftreten bei Frauen ist der nach dem Wechsel auftretende Östrogenmangel, dessen Folgen sich meist 15–20 Jahre nach der Menopause zeigen.

Es ist von besonderer Bedeutung, dass die Osteoporose als Ursache der Frakturen bereits auf den unfallchirurgischen

Abteilungen erkannt wird – leider ist dies weltweit nur in geringem Ausmaß der Fall. Die Osteoporose ist, obwohl ihre drastischen Auswirkungen bekannt sind, das klassische Beispiel einer unterbehandelten Erkrankung. Mehrere internationale Studien zeigen, dass die Diagnose- und Therapierate der Osteoporose gering ist und dass die osteologische Therapie bei einem Großteil der Patienten gar nicht oder nicht „State of the art“ durchgeführt wird [19–21]. Die Ursachen dafür sind vielfältig, meist fehlt aber, vor allem im unfallchirurgischen Denken, die kausale Verknüpfung der Fraktur mit deren Ursachen. Die Behandlung beschränkt sich somit häufig auf die Behandlung der Folge (Knochenbruch), ohne eine Therapie der Ursache (Osteoporose) anzubieten.

Die Verabreichung von Vitamin D (> 800 IE täglich) kann das Hüftfraktur- und auch das Sturzrisiko bei > 65-Jährigen reduzieren. In unseren Breiten ist besonders bei Hochrisikopatienten ein Vitamin-D-Mangel sehr häufig. Ein 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel von > 60 nmol/l soll, unabhängig von einer bereits vorliegenden Fraktur, erreicht werden [22].

Für die Behandlung der Osteoporose steht neben der Basismedikation mit Vitamin D und Kalzium eine Reihe spezifischer Medikamente zur Verfügung [23]. Die Medikation kann den individuellen Bedürfnissen und Möglichkeiten alter Menschen gut angepasst werden. Neben den oralen Darreichungsformen, die bisher aus unterschiedlichen Gründen nur sehr eingeschränkt von den Patienten akzeptiert worden sind, gibt es die Möglichkeit intravenöser oder subkutaner Verabreichung, wobei die Gabe viertel-, halb- oder nur einmal jährlich möglich ist. Eine häufige Argumentation für den Verzicht auf die Osteoporosebehandlung ist der Hinweis auf die oftmals vorliegende Poly-medikation – durch die neuen Verabreichungsformen fällt dieser Vorwand aber weitgehend weg.

Die Indikation zur Behandlung ergibt sich nicht allein aus der Knochendichtemessung (T-Wert), sondern neben der bereits eingetretenen Fraktur auch aus weiteren Risikofaktoren, wie z. B. einer Sturzneigung. Um die Indikation zur Therapie klarer stellen zu können, wurde in den vergangenen Jahren das „Fracture Risk Assessment Tool“ (FRAX) etabliert, bei dessen

ACLASTA®- OSTEOPOROSE-THERAPIE PLUS MEHRWERT: NUR BEIM ORIGINAL IST EXKLUSIVES SERVICE



Ihren Aclasta®-Patientinnen geht es gut. Der Aclasta®-Therapieassistent bietet eine exklusive Begleitung: Über viele Jahre erhalten Aclasta®-Patientinnen regelmäßig wichtige Informationen und wertvolle Tipps rund um den Alltag mit Osteoporose. Ein starkes Service-Paket für mehr Lebensqualität und Compliance. Exklusiv für Ihre Aclasta®-Patientinnen.



Ermittlung ein T-Wert nicht zwingend erforderlich ist [24, 25]. Errechnet wird das 10-Jahres-Risiko für osteoporotische Frakturen, wobei eine Therapieindikation besteht, wenn ein 10-Jahres-Risiko für eine Hüftfraktur von $> 3-5\%$ vorliegt. Bei hochaltrigen, polymorbiden Patienten sollte die geschätzte Lebenserwartung mindestens 6 Monate betragen, wenn man sich für eine Osteoporosetherapie entscheidet [26].

Das aktuelle Defizit in der Betreuung und Behandlung von Osteoporosepatienten nach Frakturen („osteoporosis care gap“) kann am besten durch eine umfassende osteologische Betreuung überbrückt werden [20]. Dazu ist ein strukturiertes Vorgehen erforderlich, wofür grundsätzlich 2 Möglichkeiten bestehen, die je nach der aktuellen Krankenhaussituation anzuwenden sind:

- Variante 1 ist die Abklärung der Osteoporose und die Einleitung der Therapie während des stationären Aufenthaltes im Unfallkrankenhaus (beziehungsweise auf der Unfallabteilung) durch ein multidisziplinäres osteologisches Team.
- Variante 2 ist die Delegation der osteologischen Abklärung und Therapie an externe Betreuungszentren oder an niedergelassene Spezialisten. Dazu ist in erster Linie ein gutes Entlassungs- und Nahtstellenmanagement erforderlich, wobei auch eine Hinterfragung der Ursachen von Sturz und Fraktur in den Entlassungsbrief einfließen muss.

Für Patienten mit osteoporotischen Frakturen, die nicht stationär aufgenommen werden (z. B. Speichenfrakturen bei Frauen > 50 Jahre), ist an den unfallchirurgischen Ambulanzen dafür zu sorgen, dass eine Abklärung bezüglich Osteoporose vorgenommen wird. Die diesbezügliche „awareness“ ist von besonderer Bedeutung, da der Speichenbruch oftmals die erste Fraktur bei Osteoporose ist und das frühzeitige Erkennen und Behandeln der Grunderkrankung viele spätere Knochenbrüche verhindern kann [15, 16].

■ Interessenkonflikt

Es liegt kein Interessenkonflikt vor.

■ Relevanz für die Praxis

Alterstraumatologie ist nicht nur als integrativer Bestandteil der Unfallchirurgie zu sehen, sondern bedeutet auch eine kontinuierliche gerontologische Weiterbetreuung der betagten Patienten über den Entlassungszeitpunkt hinaus. Die Schmerztherapie, die Verhinderung der nach der Verletzung häufigsten Komplikationen, die Behandlung der Grunderkrankungen und eine qualitativ hochwertige Rehabilitation sowie die Verhinderung neuerlicher Stürze sind die Schwerpunkte der weiteren Betreuung. Diese umfasst mehrere medizinische und nichtmedizinische Disziplinen, die eng zu kooperieren haben und deren gemeinsames Ziel die Wiederherstellung des prätraumatischen funktionellen Zustandes sein soll. Ein optimales, einheitliches klinisches Konzept ist bisher noch nicht gefunden worden. Dies liegt vor allem an den lokal unterschiedlichen Strukturen und Kooperationsmöglichkeiten. Die Erstellung verschiedener, den örtlichen Gegebenheiten angepasster Modelle kann betreffend Effizienz und Effektivität auch als Vorteil betrachtet werden, solange der ganzheitliche Ansatz erhalten bleibt, in dessen Mittelpunkt der verletzte geriatrische Patient zu stehen hat.

Literatur:

1. Berger E. The graying of America: the impact of aging baby boomers on emergency departments. *Ann Emerg Med* 2008; 51: 288–90.
2. Lord S, Sherrington C, Menz H, et al. Epidemiology of falls and fall-related injuries. In: *Falls in Older People*. Cambridge University Press, Cambridge, 2007, 3rd printing 2011; 7–25.
3. Samelson EJ, Zhang Y, Kiel DP, et al. Effect of birth cohort on risk of hip fracture: age-specific incidence rates in the Framingham Study. *Am J Public Health* 2002; 92: 858–62.
4. Dorner T, Weichselbaum E, Lawrence K, et al. Austrian Osteoporosis Report: epidemiology, lifestyle factors, public health strategies. *Wien Med Wochenschr* 2009; 159: 221–9.
5. Hannan EL, Magaziner J, Wang JJ, et al. Mortality and locomotion 6 months after hospitalization for hip fracture: risk factors and risk-adjusted hospital outcomes. *JAMA* 2001; 285: 2736–42.
6. Magaziner J, Simonsick EM, Kashner TM, et al. Predictors of functional recovery one year following hospital discharge for hip fracture: a prospective study. *J Gerontol* 1990; 45: M101–M107.
7. Hung WW, Egol KA, Zuckerman JD, et al. Hip fracture management: tailoring care for the older patient. *JAMA* 2012; 307: 2185–94.

NOVARTIS

INKLUSIVE!

Aclasta®
Infusionslösung
5 mg Zoledronsäure
1 Infusion. 1 Jahr Osteoprotektion.

8. Zuckerman JD, Skovron ML, Koval KJ, et al. Postoperative complications and mortality associated with operative delay in older patients who have a fracture of the hip. *J Bone Joint Surg Am* 1995; 77: 1551–6.
9. Siu AL, Penrod JD, Boockvar KS, et al. Early ambulation after hip fracture: effects on function and mortality. *Arch Intern Med* 2006; 166: 766–71.
10. Kammerlander C, Gosch M, Blauth M, et al. The Tyrolean Geriatric Fracture Center: an orthogeriatric co-management model. *Z Gerontol Geriatr* 2011; 44: 363–7.
11. Liem IS, Kammerlander C, Suhm N, et al.; Investigation performed with the assistance of the AOTrauma Network. Identifying a standard set of outcome parameters for the evaluation of orthogeriatric co-management for hip fractures. *Injury* 2013; 44: 1403–12.
12. Ensrud KE. Epidemiology of fracture risk with advancing age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013; 68: 1236–42.
13. Wong CC, McGirt MJ. Vertebral compression fractures: a review of current management and multimodal therapy. *J Multidiscip Healthc* 2013; 6: 205–14.
14. Rao RD, Singrakha MD. Painful osteoporotic vertebral fracture. Pathogenesis, evaluation, and roles of vertebroplasty and kyphoplasty in its management. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85-A: 2010–22.
15. Seibert FJ, Giessauf C, Sagmeister-Skrabal E, et al. Die Radiusfraktur als unerkannte Erstmanifestation der Osteoporose. *J Miner Stoffwechs* 2012; 3: 116–9.
16. Nguyen TV, Center JR, Sambrook PN, et al. Risk factors for proximal humerus, forearm, and wrist fractures in elderly men and women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 587–95.
17. Dimai HP, Svedbom A, Fahrleitner-Pammer A, et al. Epidemiology of proximal humeral fractures in Austria between 1989 and 2008. *Osteoporos Int* 2013; 24: 2413–21.
18. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285: 785–95.
19. Pietschmann P, Azizi-Semrad U, Pils K, et al. Pharmacologic undertreatment of osteoporosis in Austrian nursing homes and senior's residences. *Wien Klin Wochenschr* 2010; 122: 532–7.
20. Haaland DA, Cohen DR, Kennedy CC, et al. Closing the osteoporosis care gap: increased osteoporosis awareness among geriatrics and rehabilitation teams. *BMC Geriatr* 2009; 9: 28.
21. Kamel HK. Secondary prevention of hip fractures among the hospitalized elderly: are we doing enough? *J Clin Rheumatol* 2005; 11: 68–71.
22. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012; 367: 40–9.
23. Dachverband Osteologie e.V. DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose – Langfassung. Osteologie 2009; 18: 304–28. <http://www.dv-osteologie.org/dvo-leitlinien/dvo-leitlinie-2009>
24. Dimai HP. Diagnostic approach to osteoporosis. *Wien Med Wochenschr* 2009; 159: 241–6.
25. FRAX® WHO Fracture Risk Assessment Tool. <http://www.shef.ac.uk/FRAX>
26. Curtis JR, Arora T, Matthews RS, et al. Is withholding osteoporosis medication after fracture sometimes rational? A comparison of the risk for second fracture versus death. *J Am Med Dir Assoc* 2010; 11: 584–91.

Fachkurzinformation zu Seite 130:

Bezeichnung des Arzneimittels: Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Humira 40 mg Injektionslösung im vorgefüllten Pen (Injektor, vorgefüllt/FertigPEN), Humira 40 mg/0,8 ml Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen. **Zusammensetzung:** Jede Einzeldosis-Fertigspritze mit 0,8 ml enthält 40 mg Adalimumab. Jede Einzeldosis mit 0,8 ml des vorgefüllten Pens enthält 40 mg Adalimumab. Jede Einzeldosis-Durchstechflasche mit 0,8 ml enthält 40 mg Adalimumab. Adalimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters exprimiert wird. **Anwendungsgebiete:** Humira 40 mg/0,8 ml Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis: Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren, die nur unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben. Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder, wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden. Bei Kleinkindern, die jünger als 2 Jahre sind, wurde Humira nicht untersucht. Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen: Humira ist indiziert zur Behandlung des schweren, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen (6–17 Jahre alt), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich primärer Ernährungstherapie, einem Glukokortikoid und einem Immunsuppressivum, angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Humira 40 mg Injektionslösung im vorgefüllten Pen (Injektor, vorgefüllt/FertigPEN): Rheumatoide Arthritis: Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika einschließlich Methotrexat angesprochen haben. Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind. Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden. Humira reduziert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis: Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren, die nur unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben. Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden. Bei Kleinkindern, die jünger als 2 Jahre sind, wurde Humira nicht untersucht. Axiale Spondyloarthritis: Ankylosierende Spondylitis (AS): Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben. Axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS: Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren axialen Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und/oder MRT, bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf nichtsteroidale Antirheumatika angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber diesen vorliegt. Psoriasis Arthritis: Humira ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben. Humira reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. Psoriasis: Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie vorliegt. Morbus Crohn: Humira ist indiziert zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen: Humira ist indiziert zur Behandlung des schweren, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen (6–17 Jahre alt), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich primärer Ernährungstherapie, einem Glukokortikoid und einem Immunsuppressivum, angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. Colitis ulcerosa: Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf die konventionelle Therapie, einschließlich Glukokortikoide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegen eine solche Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen, mäßige bis schwere Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III/IV). **Sonstige Bestandteile:** Mannitol (Ph. Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. **Name und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers:** AbbVie Ltd, Maidenhead, SL6 4XE, Vereinigtes Königreich. **Vertretung des Zulassungsinhabers in Österreich:** AbbVie GmbH, 1230 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** NR, apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektive Immunsuppressiva. ATC-Code: L04AB04. Informationen zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Stand der Information: Februar 2013

Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie & Rehabilitation 28.–30. November 2013



Abstracts der Posterpräsentationen

A. Pathophysiologie

Senescent CD4+CD28– T Cells Are a Possible Trigger of Primary Osteoporosis

01

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

Background/Purpose Senescent T cells, characterized by the loss of the co-stimulatory molecule CD28, are known to contribute to the pathogenesis of autoimmune and cardiovascular disorders. The purpose of this study was to investigate the association between CD4+CD28– and CD8+CD28– T cells with primary osteoporosis/osteopenia.

Methods Senescent T cells, characterized by the loss of the co-stimulatory molecule CD28, are known to contribute to the pathogenesis of autoimmune and cardiovascular disorders. The purpose of this study was to investigate the association between CD4+CD28– and CD8+CD28– T cells with primary osteoporosis/osteopenia.

Results Thirty (50.8 % out of those with reduced BMD) and 9 (16.1 %) patients were diagnosed with LS and/or hip osteoporosis, respectively. Higher prevalences of aged CD4+CD28– T lymphocytes were observed in patients with LS osteoporosis (median 2.7 % [range 0.1–18.7]) and osteopenia (5.0 % [0.1–30.4]) compared to controls (0.6 % [0.1–2.8], $p = 0.021$ and $p = 0.03$, respectively) whereas the number of CD8+CD28– T cells was similar among groups (31 % [4.1–82.1], 39.5 % [14.2–65.5], and 32.8 % [10.7–59.6], respectively). No difference was found comparing T cell subsets between subjects with normal and reduced hip BMD. Patients with reduced BMD were slightly older than controls ($p = 0.013$), however, no significant association was observed between age and CD4+CD28– T cell prevalences. In patients with reduced LS BMD, RANKL expression was higher on CD4+CD28– T cells (3.2 % [0–32.1]) compared to naïve CD4+CD28+CD45RA+ T cells (1.5 % [0–28.6], $p = 0.076$) whereas in the CD8+ T cell population surface expression of RANKL was higher on naïve (2.8 % [0–14.4]) and memory (2.6 % [0.3–18.4]) compared to senescent T cells (1.9 % [0.1–9.9], $p < 0.001$). No association was found between CD4+/CD8+CD28– T cell prevalences or RANKL expression and laboratory markers of bone metabolism.

Conclusion Senescent CD28– T cells are linked with the occurrence of primary systemic bone loss. Increased RANKL expression on CD4+CD28– T cells might be a trigger of osteoclastogenesis.

Systemic Lupus-Like Disease Develops Spontaneously in Mice Deficient for Regulatory T Cells (Scurfy Mice)

02

E. N. Hadaschik¹, X. Wei¹, H. Leiss², B. Heckmann¹, B. Niederreiter², G. Steiner², W. Ulrich², A. H. Enk¹, J. S. Smolen², G. H. Stummvoll³

¹Department of Dermatology, University of Heidelberg, Germany;

²Department of Rheumatology, Medical University of Vienna; ³Department of Pathology, Hietzing Hospital, Vienna

Background Systemic lupus erythematosus (SLE) is a severe systemic autoimmune disease with involvement of inner organs; auto-reactive (CD4+) T cells, B cells, and autoantibodies are crucial in its

pathophysiology. CD4+FoxP3+ Treg, on the other hand, are important for maintaining peripheral tolerance to self-antigens. In human SLE, however, both the absolute numbers and the functionality of these cells are reduced and correlate inversely with disease activity, but direct evidence for a central role of Treg malfunction in SLE pathophysiology is still missing.

Objective We therefore analyzed if Treg-deficient scurfy mice share typical features of SLE.

Methods Scurfy mice have dysfunctional Treg due to a genetic defect in the transcription factor foxP3 which is crucial for their development and function. 9 scurfy mice and 9 matched controls (C57Bl/6 mice) were analyzed at 4–5 weeks of age. By immunofluorescence, immunoblotting, and ELISA, we screened for autoantibodies and also performed haematological workup. Specimen of skin and inner organs were stained with H/E and screened for inflammation by a blinded pathologist; kidneys were also stained with PAS and by direct immunofluorescence. We analyzed joint pathology after staining with H/E (overview), tolloidin blue (cartilage), and TRAP (osteoclasts). Immunohistochemistry allowed for further analysis of the cellular composition of the inflammatory infiltrate, which was finally quantified by image analysis systems (Osteomeasure and HistQuest, respectively).

Results We confirmed previous reports that scurfy mice spontaneously develop severe systemic autoimmune disease which includes pneumonitis and haematological abnormalities (anaemia, lymphopenia) similar to those seen in SLE. We here show that scurfy, but not control mice, exhibit various additional features typical for SLE: They tested positive for ANA (100 %) as well as for anti-dsDNA-abs (100 %), anti-Sm (80 %), anti-RNP (90 %) – but not for anti-Ro, -La, or -Scl70-abs; immunoblot – and had elevated anti-histone-ab levels (145 ± 58 vs 66 ± 36 U/ml, $p = 0.003$, ELISA); scurfy also developed severe interface dermatitis and mesangial glomerulonephritis resembling lupus nephritis WHO2 (seen in 8 out of 9 scurfy [88.9 %] vs 0/6 [0 %] of controls, respectively, $p = 0.0014$). In contrast to controls, scurfy mice showed increased cartilage degradation (destained/normal cartilage area 0.050 ± 0.009 vs 0.018 ± 0.003 , $p = 0.004$) and developed inflammatory arthritic infiltrates (mean area 0.38 ± 0.25 mm²). There were no osteoclasts within the joint space and, consecutively, no erosions. Besides fibroblasts, the inflammatory infiltrate consisted mainly of CD3+ T lymphocytes (13 %), with 7 % B cells and < 3 % neutrophils and macrophages. In transfer experiments, CD4+ T cells from scurfy, but not from controls, induced production of ANA and dsDNA-abs in athymic nude mice.

Conclusion Our observations support the hypothesis that lupus-like disease develops in the absence of functional Treg.

The Role of CD11c+ Dendritic Cells in Inflammatory Arthritis

03

A. Puchner¹, V. Saferding², S. Blüm², S. Puchner², H. Leiss², J. Smolen², K. Redlich²

¹Abt. für Rheumatologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, und ²Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Background Dendritic cells (DCs) play an important role in bridging the innate and the adaptive immune response by serving as anti-

gen-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, we investigated the innate role of dendritic cells in inflammatory arthritis.

Methods KBxN 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 was given on days 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, which 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, local bone destruction, and reduced number of osteoclasts. In addition the number of CD115+ CD11b+ GR neg/low osteoclast precursors was significantly reduced in the peripheral blood of CD11c-DTR transgenic mice that had received DT, suggesting a role of CD11c+ cells for osteoclast precursor generation.

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.

Effekt von VEGF121-Fibrin auf die Expression von VEGF-Rezeptoren in ischämischen Läsionen von UCD-206-Hühnern, einem Tiermodell für die systemische Sklerose

04

S. Allipour-Birgani¹, H. Dietrich², J. Gruber³, O. Distler⁴, A. Zisch⁵, R. Sgonc¹
¹Experimentelle Pathophysiologie und Immunologie, Biozentrum, ²Zentrale Versuchstieranlage und ³Klinik für Innere Medizin VI, Medizinische Universität Innsbruck; ⁴Zentrum für Experimentelle Rheumatologie, Rheumaklinik, und ⁵Klinik für Geburtshilfe, Universitätsspital Zürich, Schweiz

Hintergrund Die für die systemische Sklerose (SSc) typische Vasculopathie ist durch mikrovaskuläre Schädigungen und eine gestörte Angiogenese gekennzeichnet, was häufig zur Entstehung ischämischer Läsionen führt. Die Expression von VEGF („vascular endothelial growth factor“) und dessen Rezeptoren VEGFR-1 und VEGFR-2 ist in SSc-Patienten zwar stark erhöht, jedoch unkontrolliert und chronisch. Da Patienten mit besonders hohen VEGF-Spiegeln keine Fingerspitzenulzera entwickeln, könnte die lokale Applikation eines VEGF-Wundheilungsgels ein vielversprechender Therapieansatz sein.

Ziel Basierend auf einer Pilotstudie, bei der wir zeigen konnten, dass die topische Therapie ischämischer Läsionen mit VEGF121-Fibrin bei UCD-206-Hühnern, einem Tiermodell mit allen SSc-typischen Merkmalen, klinisch effektiv ist, war das Ziel der vorliegenden Studie, den Effekt von VEGF121-Fibrin auf die Angiogenese und die Expression von VEGFR-1 und VEGFR-2 und dessen Regulator Tal-1 zu untersuchen.

Methoden Ischämische Kamm- und Nackenhautläsionen von UCD-206-Hühnern wurden lokal mit VEGF121-Fibrin oder Fibrin allein behandelt oder ohne Therapie belassen. Nach einer Woche wurden die Läsionen klinisch beurteilt und Biopsien für weitere Untersuchungen in flüssigem Stickstoff gefroren. Für die Analyse der endothelialen Expression von VEGFR-1, VEGFR-2 und Tal-1 wurden Immunfluoreszenz-Doppelfärbungen mit den entsprechenden spezifischen monoklonalen Antikörpern und Anti-von-Willebrand-Faktor- (-vWF-) Antiserum auf unfixierten Gefrierschnitten ange-

fertigt und mit Tissuequest® quantitativ analysiert. Zur Berechnung der statistischen Signifikanz wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

Ergebnisse Die Therapie mit VEGF121-Fibrin führte im Tiermodell in 80 % der Fälle zu einer klinischen Verbesserung bzw. Abheilung der Läsionen. Ca. 82 % der Placebokontrollen und 97 % der unbehandelten Läsionen zeigten dagegen eine Verschlechterung. Die quantitative Analyse immunfluoreszenzgefärbter Gewebeschnitte zeigte unter Therapie mit VEGF121-Fibrin eine statistisch signifikante Zunahme von Endothelzellen und Perizyten. Die Expression des antiangiogenetischen Rezeptors VEGFR-1 nahm ab, jene vom proangiogenetischen Rezeptor VEGFR-2 nahm signifikant zu. Dadurch wurde die VEGFR-1/VEGFR-2-Ratio im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen um 90 % reduziert ($p \leq 0,01$). Fibrin allein führte hingegen nur zu einer 15%igen Reduktion der VEGFR-1/VEGFR-2-Ratio. Die Expression des Transkriptionsfaktors Tal-1, ein positiver Regulator von VEGFR-2, war ebenfalls signifikant erhöht.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Die lokale Therapie ischämischer Läsionen mit Fibrin-gebundenem VEGF121 ist im aviären SSc-Modell durch differenzielle Regulation der VEGF-Rezeptoren 1 und 2 und Induktion der Angiogenese mit Bildung reifer Blutgefäße klinisch effektiv. Dieser therapeutische Ansatz könnte auch für die Behandlung digitaler Ulzerationen von SSc-Patienten neue Wege eröffnen.

Diese Studie wurde durch den Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (FWF, P23230-B13) unterstützt.

mTOR-Directed Mesenchymal Tissue Response to Inflammation in Arthritis

05

T. Karonitsch¹, J. Holinka², K. Dalwigk³, B. Niederreiter³, C. W. Steiner³, M. Bilban⁴, G. Steiner³, J. S. Smolen³, H. P. Kiener³, G. Superti-Furga¹
¹CeMM Research Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences; ²Department of Orthopedics, ³Division of Rheumatology, Department of Medicine 3, and ⁴Department of Laboratory Medicine, Medical University of Vienna

Purpose By integrating various micro-environmental cues, mTOR has evolved as a critical determinant for the maintenance of tissue homeostasis and tissue function. More recent data, however, indicate that mTOR also directs the cellular response to inflammatory stimuli. It remains elusive whether or not this also applies to fibroblast-like synoviocytes (FLS), especially in the context of rheumatoid synovitis. Therefore, we aim to define the role of mTOR in regulating the mesenchymal tissue response to inflammation in rheumatoid arthritis (RA).

Methods To assess mTOR activity in RA-FLS, immunohistochemistry (IHC) as well as immunoblotting (IB) were performed using phosphospecific antibodies to mTOR, AKT, and S6K. 3H-thymidine incorporation was used to investigate the influence of mTOR inhibition on FLS proliferation. FLS viability was assessed by Annexin/7-AAD staining and flow cytometry. To further evaluate the significance of mTOR activity for the mesenchymal inflammatory tissue response, a simplified 3-D model of the synovial tissue was used. The GeneChip® PrimeView array™ was used for gene expression profiling. Expression levels of selected candidates were validated by Q-PCR and ELISA.

Results IHC revealed that the mTOR signalling cascade is activated in rheumatoid synovitis. *In vitro*, TNF stimulation of RA-FLS with TNF resulted in the activation of mTOR, and the two well-known mTOR substrates AKT and S6K, indicating that TNF is one of the factors that is responsible for the activation of the mTOR pathway (*in vivo*) RA synovitis. To determine the impact of mTOR activation in the context of the TNF-driven mesenchymal inflammatory response more closely, RA-FLS were exposed to TNF in the presence or absence of Torin, which is a well-known, specific inhibitor of mTOR activity. Strikingly, mTOR inhibition not only prevented the TNF-induced activation of AKT and S6K, but also inhibited RA-FLS proliferation in response to TNF stimulation. In line with these data, Torin also prevented the TNF-induced lining layer hyperplasia in a 3-D *in vitro* organ culture system. Importantly, Torin alone or in combination with

TNF did not affect RA-FLS viability. Surprisingly, gene expression profiling revealed that inhibition of mTOR by Torin promoted the production of NFκB-regulated, proinflammatory genes, such as IL6, IL8, or CCL20. Correspondingly, western blot analysis revealed that inhibition of mTOR by Torin attenuated the re-synthesis of the NFκB inhibitor IκBα in TNF-treated RA-FLS.

Conclusion These studies provide insight into the regulatory circuits that determine the synovial mesenchymal tissue response to inflammation and suggest a multifaceted regulatory role for the mTOR signalling circuit in RA-FLS.

Abatacept (CTLA-4Ig) Treatment Reduces the Migratory Capacity of Monocytes in Patients with Rheumatoid Arthritis

06

M. Bonelli, E. Ferner, L. Goeschl, S. Bluemel, A. Hladik, T. Karotitsch, H. Kiener, R. Byrne, J. S. Smolen, C. Scheinecker
Medical University of Vienna

Purpose The binding of abatacept (CTLA-4Ig) to the B7 ligands CD80 and CD86 prevents the engagement of CD28 on T cells and thereby prevents effector T cell activation. In addition, a direct effect of CTLA-4Ig on antigen-presenting cells (APCs) could contribute to the therapeutic effect. To further elucidate the mechanism of CTLA-4Ig, we performed phenotype and functional analyses of APCs in patients with rheumatoid arthritis (RA) before and after the initiation of CTLA-4Ig therapy.

Methods Peripheral blood mononuclear cells were analyzed before and at 2 and 4 weeks after the initiation of CTLA-4Ig therapy. Proportions of APCs were determined by flow cytometry. CD14+ monocytes were further analyzed for the expression of costimulatory and adhesion molecules and for their transendothelial migratory capacity *in vitro*. In addition, CD14+ monocytes from healthy controls were analyzed for their migratory and spreading capacity.

Results Proportions and absolute numbers of monocytes were significantly increased in RA patients treated with CTLA-4Ig. The expression of several adhesion molecules was significantly diminished. In addition, monocytes displayed a significant reduction in their endothelial adhesion and transendothelial migratory capacity upon treatment with CTLA-4Ig. Likewise, isolated monocytes from healthy controls revealed a significant reduction in their migratory and spreading activity after preincubation with CTLA-4Ig or anti-CD80 and anti-CD86 antibodies.

Conclusion We describe direct effects of CTLA-4Ig therapy on phenotype and functional characteristics of monocytes in RA patients that might interfere with the migration of monocytes to the synovial tissue. This additional mechanism of CTLA-4Ig might contribute to the beneficial effects of CTLA-4Ig treatment in RA patients.

Positive ANA, aber keine Autoimmunerkrankung: Anti-DFS70-Antikörper

07

W. Klotz¹, S. Blunder², H. Naschberger², M. Herold³

¹Medizinische Universität Innsbruck; ²Universitätsklinik für Innere Medizin VI und ³Rheumaambulanz und Rheumalabor, Medizinische Universität Innsbruck

Ziel Antinukleäre Antikörper (ANA) gelten als primärer Screeningparameter bei Patienten mit Verdacht auf systemische Autoimmunerkrankungen (SAE) und sind Bestandteil mehrerer Klassifikationskriterien. Häufig werden im Suchtest auf HEp-2-Zellen ANA nachgewiesen, ohne einen krankheitsrelevanten Subtyp identifizieren zu können. Ein Teil dieser Antikörper zeigt ein typisches Fluoreszenzmuster mit feingranulärer Fluoreszenz des Nukleoplasmas und feingranulärer Anfärbung der kondensierten Chromosomen in der Metaphase entsprechend dem Anti-DFS70-Antikörper. 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 den möglichen Ausschluss einer Autoimmunerkrankung zu prüfen.

Methoden 367 iIF-ANA-positive Proben (Titer > 1:100) wurden von 2 unabhängigen Untersuchern auf das Vorliegen eines auf DFS70 hinweisenden Musters oder eines anderen Fluoreszenzmusters untersucht. In allen Proben wurden parallel mit einem neuen automatisierten Chemolumineszenzanalysator (Bioflash®, INOVA Diagnostics, San Diego; die Reagenzien wurden im Rahmen eines Forschungsprojektes vom Hersteller zur Verfügung gestellt) Antikörper gegen DFS70 gemessen. Die klinische Diagnose wurde, soweit verfügbar, anhand der Patientenakte erhoben.

Ergebnisse In 367 ANA-positiven Proben wurde bei 130 Proben ein DFS70-Muster erkannt. In 102 der 130 Sera (79 %) konnte im Immunoassay das Vorliegen von Anti-DFS70-Antikörpern bestätigt werden. In 9 (4 %) von 237 Proben mit anderen Fluoreszenzmustern (fein gesprenkelt 70, homogen und fein gesprenkelt 68, homogen 43, zentromer 4, sonstige 52) konnten ebenfalls Anti-DFS70-Antikörper nachgewiesen werden. Die Übereinstimmung zwischen iIF und Immunoassay betrug 90 %. 3 von 81 Proben (3,7 %) waren sowohl auf DFS70-Antikörper als auch im ENA-Screen positiv. Damit schlossen sich DFS70-Antikörper und ENA in 96,3 % der Fälle gegenseitig aus. 2 dieser 3 Proben stammen aus der Gruppe der DFS70-positiven Proben ohne DFS70-Muster. Von 96 Proben mit einem DFS70-Muster wurden 4 positiv auf ENA getestet (4,2 %). Allerdings konnten bei 3 dieser 4 Proben im Immunoassay Ak gegen DFS70 nicht bestätigt werden. Bei 319 der 367 Patienten war eine klinische Diagnose dokumentiert. 14 von 95 Patienten (15 %) mit einem DFS70-Muster litten unter einer SAE (7 an einer rheumatoiden Arthritis, 6 an einer juvenilen Arthritis, einer an einem SLE). In der Gruppe mit anderen Fluoreszenzmustern konnte die Diagnose einer SAE bei 86 von 224 Patienten (38 %) gestellt werden. 32 dieser Patienten litten an einem SLE, 29 an einer rheumatoiden Arthritis, 6 an einer juvenilen Arthritis, 5 an einer undifferenzierten Kollagenose, 4 an einem Sjögren-Syndrom, 3 an einer ANCA-assoziierten Vaskulitis und 7 an anderen Autoimmunerkrankungen. 9 von 85 Patienten (11 %), bei denen im Immunoassay Antikörper gegen DFS70 gefunden wurden, litten an einer SAE (3 an einer rheumatoiden Arthritis, 3 an juveniler Arthritis, 2 an einem SLE und bei einem Patient wurde der Verdacht auf eine Mischkollagenose geäußert). In der Gruppe der 234 DFS70-negativen Patienten wurde bei 91 (39 %) die Diagnose einer SAE gestellt (33 mit der Diagnose einer rheumatoiden Arthritis, 31 mit einem systemischen Lupus erythematoses, 9 mit juveniler Arthritis, 4 mit einem Sjögren-Syndrom, 4 mit undifferenzierter Kollagenose, 3 mit einer ANCA-assoziierten Vaskulitis und 7 mit anderen Autoimmunerkrankungen). 2 der 9 DFS70-positiven und an einer SAE erkrankten Patienten fanden sich in der Gruppe der DFS70/ENA-doppelt positiven Patienten.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Anti-DFS70-Antikörper können bei Screening auf ANA in den meisten Fällen (90 %) durch das charakteristische Fluoreszenzmuster erkannt oder ausgeschlossen werden, zur Bestätigung ist aber ein spezifischer Immunoassay notwendig. Diese Autoantikörper werden überwiegend (89 %) bei Patienten ohne andere Hinweise auf eine systemische Autoimmunerkrankung gefunden. 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 systemischen Autoimmunerkrankung.

ANA-Bildung unter Therapie mit TNF-α-Hemmern bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), Spondylarthritis (SpA) und Psoriasis-Arthritis (PsA)

08

W. Klotz, J. Eibl, M. Herold

Medizinische Universität Innsbruck

Ziel TNF-α-Hemmer werden seit Beginn des letzten Jahrzehnts in der Behandlung chronisch entzündlich rheumatischer Erkrankungen (rheumatoide Arthritis [RA], Spondylarthritis [SpA], Psoriasisarthritis [PsA]) eingesetzt. Unter 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 In einer retrospektiven Fallkontrollstudie wurden 128 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 getestet. Eingeschlossen wurden Patienten mit den Diagnosen RA (n = 90), SpA (n = 29) und PsA (n = 9).

Ergebnisse Bei 24 Patienten ließen sich bereits vor Therapiebeginn als positiv zu bewertende ANA-Titer bestimmen, zum überwiegenden Teil bei Patienten mit RA (n = 22) versus bei jeweils einem mit PsA und SpA. Von den verbleibenden 104 Patienten entwickelten unter Anti-TNF-Therapie 39 ANA (entweder von negativen Werten auf Titerstufen über 1:100 oder zumindest ein Anstieg um 2 Titerstufen), davon 25 mit der Diagnose RA (27,7 %), 3 mit PsA (33,3 %) und 11 mit SpA (37,9 %). Die Immunfluoreszenzmuster präsentierten sich homogen (n = 25, 64,1 %), gemischt homogen und feingesprenkelt (n = 10, 25,6 %), feingesprenkelt (n = 3, 7,7 %) und nukleolär (n = 1; 2,6 %). 88 Patienten erhielten im Therapieverlauf nur einen einzigen TNF-Hemmer, 16 davon waren bereits vor Therapiebeginn ANA-positiv und wurden von der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Eine Induktion von ANA wurde bei Patienten mit allen eingesetzten TNF-Hemmern beobachtet: in 12 von 18 Patienten (66,7 %), welche mit Infliximab (IFX) behandelt wurden, in 6 von 23 Patienten (26,1 %) mit Adalimumab (ADA), in 1 von 8 Patienten (12,5 %) mit Golimumab (GOL) und in 2 von 23 Patienten (8,7 %) mit Etanercept (ETA). Aufgrund der geringeren Patientenzahl wurden die mit GOL behandelten Patienten nicht in die statistische Auswertung einbezogen. Die Therapiedauer der Patienten mit den 3 am längsten zugelassenen unterschiedlichen TNF-Hemmern war vergleichbar (median ADA 194 Wochen, ETA 175 Wochen, IFX 196 Wochen; p = 0,369), in der ANA-Entwicklung unterschieden sich die Präparate signifikant (p < 0,001). Kein Patient mit neu gebildeten ANA entwickelte eine zusätzliche Autoimmunerkrankung wie zum Beispiel einen medikamentös induzierten Lupus.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Inzidenz und Anstieg von ANA-Titern unter Anti-TNF-Therapie sind bei Patienten mit verschiedenen Diagnosen vergleichbar. Unterschiede zeigen sich jedoch bei den verschiedenen Präparaten. Monoklonale Antikörper scheinen eher ANA zu induzieren als der Rezeptor.

Expression of Genes of the Molecular Clock in Synovial Tissue of Patients with Rheumatoid Arthritis or Osteoarthritis

09

T. Becker¹, S. Humpeler², L. van Baarsen³, D. Gerlag³, M. Tohidast-Akrad⁴, P. Zenz⁴, H. P. Kiener⁵, C. Ekmekcioglu⁶, G. Steiner⁷

¹LBI für Rheumatologie und Balneologie, Vienna; ²Institute of Physiology, Centre for Physiology and Pharmacology, Medical University of Vienna; ³Department of Experimental Immunology, Academic Medical Center, Amsterdam, Netherlands; ⁴Orthopedic Center, Otto-Wagner-Spital, Vienna; ⁵Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine III, ⁶Institute for Public Health, and ⁷Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna

Background Patients with rheumatoid arthritis (RA) show modulated circadian rhythms of inflammatory cytokines and cortisol suggesting potential involvement of clock genes (CG) in the pathophysiology of RA. In our study we aimed to examine the expression and localization of clock genes in synovial tissues of patients with RA compared to the expression in samples of patients with osteoarthritis (OA). Additionally we investigated the expression of certain clock genes in the synovial tissue of RA or psoriatic arthritis (PsA) patients before and after administration of common TNF inhibitors.

Methods Synovial fibroblasts (SFs) of patients with RA or OA were synchronized by serum shock or treated with TNF- α and gene expression profiles of different CG were determined over 24 hours

by real-time PCR. The expression of CG in RA and PsA patients was determined before and after administration of TNF inhibitors by real-time PCR. Additionally, the *in situ* expression of clock genes in synovial tissues was examined by immunohistochemistry.

Results Immunohistochemical analysis revealed that CG are expressed in B cells, macrophages, and fibroblasts but not in T cells of the synovial tissue, but the percentage share of expressing cells is comparable between RA and OA patients. Furthermore we could show that cultured human SFs can be synchronized by TNF- α and that this synchronization differs from the synchronization under standard conditions (serum shock). The inflammatory condition with TNF- α leads to phase shifts in the expression profiles of some CG and therefore differences in the expression intensity at different time points. However, the application of TNF blockers such as infliximab in RA patients or adalimumab in PsA patients had no effect on the expression patterns of CG in synovial tissue. Remarkably, a dramatic down-regulation of most CG was observed 48 hrs after start of therapy, both in the infliximab and the placebo group which might be caused by the first biopsy (ie, mechanical stress) performed immediately before start of therapy or, alternatively, be related to the fact that participation in the study may create a stressful situation for the hospitalised patient. This phenomenon would certainly deserve further investigation.

Conclusion Although TNF- α can modulate CG expression *in vitro*, expression of CG does not appear to be altered in the synovial tissue of RA patients and CG expression is not affected by anti-TNF therapy.

Tetrasulfanes: New Agents Against Chronic Inflammation?

10

T. Becker¹, C. Jacob², S. Löbsch³, G. Steiner⁴, B. Kloesch³

¹LBI für Rheumatologie und Balneologie, Vienna; ²Bioorganic Chemistry, School of Pharmacy, Saarland University, Saarbrücken, Germany; ³Ludwig Boltzmann Cluster Rheumatology, Balneology and Rehabilitation, Ludwig Boltzmann Institute for Rheumatology and Balneology, Vienna; ⁴Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna

Background Organic sulphur compounds including different polysulfides are discussed as clinical application in the treatment of different diseases including chronic inflammatory diseases like rheumatoid arthritis (RA). The biosynthesis of these compounds takes mainly place in plants such as *Allium sativum* (garlic) and *Petiveria alliacea*, a flowery plant from South and Central America. Extracts and tea from *Petiveria alliacea* were used for decades in the alternative medicine especially for the treatment of RA and osteoarthritis (OA).

Aim In this study we investigated possible anti-inflammatory and proapoptotic effects of dibenzyltetrasulfane (DBTTS), an ingredient mainly in the roots of *Petiveria alliacea*, and its structural analogous diphenyltetrasulfane (DPhTTS) and benzylphenyltetrasulfane (BnTTSPH) on the human synovial fibroblast cell line MH7A.

Methods MH7A cells were incubated for 24 hrs with the 3 tetrasulfane derivatives followed by stimulation with IL-1 β . IL-6 levels in cell culture supernatants were quantified by enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs). Cytotoxic effects were determined by LDH release. The percentage of apoptotic cells was monitored by Annexin-V/7-AAD staining and by the determination of caspase-3 and -7 activation. Influence on cell attachment was quantified by crystal violet staining.

Results Regarding DBTTS, we observed up to 50 % inhibition of IL-6 secretion in MH7A cells. Higher doses (> 1 μ M) led to an increase in damaged or dead cells. Furthermore, DBTTS also inhibited the adhesion of the cells. The two other tetrasulfane derivatives, DPhTTS and BnTTSPH, exhibited lower cytotoxicity but showed only very low or no inhibitory effects on cytokine secretion.

Conclusion DBTTS may have an anti-inflammatory potential even at a very low dose. This may suggest it as a possible agent for the treatment of chronic inflammatory diseases like RA.

Molecular Analysis of HDAC1 Functions in Th17 Cells

11

L. Goeschl^{1,2}, N. Boucheron², R. Tschismarow², C. Seiser³, C. Scheinecker¹, G. Steiner¹, W. Ellmeier²

¹Division of Rheumatology, Internal Medicine III, ²Institute for Immunology, Center for Pathophysiology, Infectiology and Immunology, and ³Department of Medical Biochemistry, Max F. Perutz Laboratories, Vienna Biocenter, Medical University of Vienna

Reversible histone acetylation plays a key role in the regulation of T cell development and function. Histone acetylation is a key epigenetic mechanism, regulated by the opposing actions of histone acetyltransferases (HATs) and histone deacetylases (HDACs). The family of histone deacetylases (HDACs) consists of 18 members, however, the specific function of individual HDACs in T cells has to be further elucidated. In previous studies we could show that conditional deletion of HDAC1 in T cells leads to enhanced airway inflammation and increased Th2 cytokine production. In addition, Th1 cytokine production was enhanced in the absence of HDAC1. However, whether HDAC1 plays a role in the development and function of Th17 is not known. Therefore, we are performing a comprehensive analysis using *in vitro* and *in vivo* approaches to reveal a potential role for HDAC1 in Th17. Preliminary results indicate altered Th17 differentiation in HDAC1-null CD4⁺ T cells. Results from our ongoing experiments will be presented.

See Figure 1.

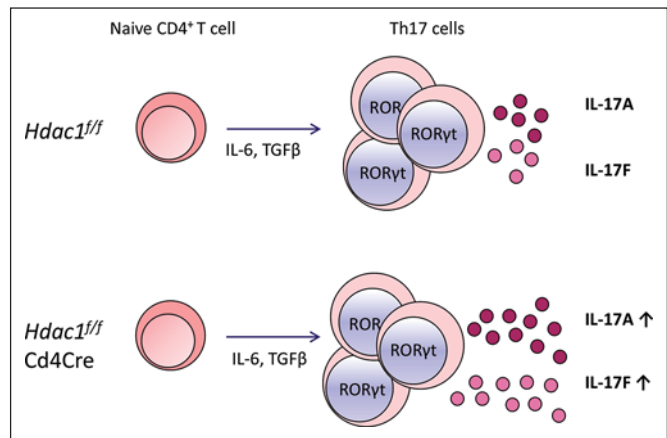


Figure 1: Goeschl L, et al. Molecular analysis of HDAC1 function in TH17 T cells.

Conclusions The increase in proportions of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T cells in patients with SLE who suffer from glomerulonephritis suggests their involvement in kidney pathology. In addition the analysis of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T cells might allow recognizing and monitoring patients with renal involvement.

Elevated Proportions of CD25⁺ Treg Are Indicative of Kidney Involvement in Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE)

12

L. Goeschl^{1,2}, M. Bonelli¹, J. S. Smolen¹, C. Scheinecker¹

¹Division of Rheumatology, Internal Medicine III, and ²Institute for Immunology, Medical University of Vienna

Background CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T cells resemble regulatory T cells and are increased in SLE patients. Their precise role in SLE pathogenesis, however, has not been determined so far. We therefore analyzed CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T cells in SLE patients with different organ manifestations as compared to healthy controls (HC) to gain further insight into SLE pathogenesis.

Methods Proportions of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T cells were determined by 6-colour flow cytometry (FACS) within peripheral blood mononuclear cells (PBMC) in HC (n = 21) and SLE patients (n = 61) with different organ manifestations. In selected SLE patients with active glomerulonephritis, proportions of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T cells were also analyzed in urine samples. CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T cell proportions were correlated with clinical data, the immunosuppressive therapy, and disease activity indices. Finally time course analyses of proportions of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T cells were performed in patients with active glomerulonephritis before and after treatment with cyclophosphamide and in patients with active skin involvement before and after cortisone treatment.

Summary Proportions of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T cells were significantly increased in SLE patients as compared to HC. We observed a significant correlation of % CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T cells with the SLEDAI, ECLAM, and SIS disease activity scores and with the daily cortisone dose. The analysis of patients with different organ manifestations revealed increased proportions of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T cells in SLE patients with renal involvement. Moreover, CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T cells were also detected in urine samples of patients with active glomerulonephritis and proportions of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T cells significantly correlated with the extent of proteinuria. 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. Ongoing experiments have been designed to further reveal the origin and precise role of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T cells in SLE patients.

The Role of MicroRNA 155 in Innate Immunity

13

S. Blüml, V. Saferding, A. Puchner, E. Goncalves-Alves, J. Smolen, K. Redlich
Department of Rheumatology, Medical University of Vienna

Purpose MicroRNA 155 (miR155) has been demonstrated to be essential for the development of collagen-induced arthritis by controlling the generation of autoreactive T and B cells. However, the contribution of miR155 in innate immune cells is not known.

Methods We analyzed activation and cytokine production of macrophages and dendritic cells (DCs) *in vitro* and *in vivo*. We analyzed T cell stimulatory capacity of DCs.

Results MiR155 deficiency did not alter the differentiation of BMDC from bone marrow cells or the expression of costimulatory molecules or MHCII expression after stimulation of macrophages and DCs *in vitro* and *in vivo*. We also FACS-sorted DCs after stimulation with LPS *in vivo* and determined the production of proinflammatory cytokines such as IL-23, IL-6, as well as TNF. We did not detect differences between wt and miR155^{-/-} mice. In addition, the T cell stimulatory capacity of wt and miR155^{-/-} was identical *in vitro* and *in vivo*.

Conclusion In contrast to the pivotal role of miR155 in autoimmunity requiring the adaptive immune system, the role of miR155 in innate immunity seems to be limited.

The Role of MicroRNA-146 in Inflammatory Arthritis

14

V. Saferding¹, E. Goncalves Alves¹, A. Puchner¹, B. Niederreiter¹, E. Sahin², J. Smolen¹, K. Redlich¹, S. Blüml¹

¹Innere Medizin III und ²Institut für Physiologie, Medizinische Universität Wien

Purpose MicroRNA (MiR)-146a is a key regulator of the innate immune response and has also been shown to suppress cancer development in myeloid cells. Elevated expression of miR-146a has been detected in synovial tissue of rheumatoid arthritis patients, but its function is not clear yet. Thus the role of miR-146a in inflammatory arthritis needs to be clarified.

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

Results Absence of miR-146a leads to increased clinical signs of the induced serum transfer arthritis. In line, higher serum levels of the proinflammatory cytokines IL12 and TNF were measured in miR-146a-deficient mice compared to wt mice. When we crossed miR-146a-/- mice into hTNFtg mice, while detecting no clinical difference between hTNFtg and miR-146a/hTNFtg mice, we found a significant increase in synovial inflammation. Even more striking, miR-146a/hTNFtg mice displayed a more than 2-fold increase in local bone destruction and number of osteoclasts in the tarsal joints of the mice. Of note, *in vitro* osteoclast generation was reduced in miR-146a-/- mice.

Conclusion Data from these two arthritis models reveal a negative regulatory role of miR-146a in inflammatory arthritis, not only highlighted by a worsened clinical outcome and higher proinflammatory cytokine production, also through a significant histological alteration in mice lacking this micro RNA, especially with respect to TNF-driven local bone destruction and osteoclastogenesis. These results identify an important anti-inflammatory role of miR-146a, which might possibly be exploited for therapeutic purposes.

In Vitro-Induced Regulatory T Cells Can Reduce Severity of Lupus Arthritis

15

H. Leiss, B. Schwarzecker, I. Gessl, B. Niederreiter, J. S. Smolen, G. H. Stummvoll
Medical University of Vienna

Introduction Arthritis is commonly seen in human lupus, but rarely in lupus models. Pristane-induced lupus (PIL) is an established model for SLE and associated with lupus arthritis when induced in BALB/c mice [1]. In mice and men, regulatory T cells (Treg) are essential for maintaining peripheral tolerance and, in SLE, their numbers and suppressive capacity inversely correlate with disease activity. These findings indicate an important step in the breakdown of self-tolerance and the development of autoimmune response in SLE [2]. We herein investigate if *in vitro*-induced Treg (iTreg) can affect typical features of PIL arthritis.

Methods Mice were injected i.p. with either 0.5 ml of pristane (PIL group) or PBS as control and killed after 8 months. Naive CD4+ thymocytes were sorted and cultured under Treg-inducing conditions (including TGF- β , IL-2). Cell suspensions with > 80 % of CD4+FoxP3+ cells (= iTreg) were injected intravenously: (a) when PIL was induced (5 $\times$ 10⁶, iTreg-boost group) or (b) every 4 weeks (1 $\times$ 10⁶, iTreg-repeated group). Animals were monitored for clinical signs of arthritis (paw swelling, loss of grip strength) and analyzed by histopathology techniques: H/E for allowing an overview, TRAP (osteoclasts), and toluidine blue (cartilage). In order to analyze and compare disease severity, histological features of arthritis were quantified by an image analysis system (Osteomeasure[®]) and combined to define an arthritis severity score (ASS).

Results Clinically, the PIL group developed distinct signs of arthritis after 14 weeks, whereas 52 % out of the PIL group and 36 % of the Treg-treated groups developed at least one episode of arthritis within 8 months of observation. Analyzed after 8 months, 52 % of PIL mice had erosive arthritis. The monthly injection of Treg (iTreg-repeated group), however, significantly decreased clinical signs of arthritis (mean paw swelling 0.3492 $\pm$ 0.07093 vs 0.05556 $\pm$ 0.03063, $p < 0.01$; mean loss of grip strength 2.732 $\pm$ 0.06287 vs 2.964 $\pm$ 0.02373, $p < 0.01$) and also decreased all histological parameters (inflammatory area 0.7007 $\pm$ 0.1120 vs 0.1882 $\pm$ 0.05742 mm², $p < 0.01$; erosive area 0.06930 $\pm$ 0.01707 vs 0.01083 $\pm$ 0.008950 mm², $p < 0.01$; number of osteoclasts 9.143 $\pm$ 1.999 vs 2.000 $\pm$ 1.125, $p < 0.01$; cartilage degradation 0.1871 $\pm$ 0.03337 vs 0.05857 $\pm$ 0.004209, $p < 0.01$; ASS 4.762 $\pm$ 0.8133 vs 1.667 $\pm$ 0.7601, $p < 0.01$). Out of 6 mice treated, 4 (66 %) did not show any signs of arthritis at all. The single injection of exogenous Treg (iTreg-boost) did not prevent joint manifestations, but seemed to have a retarding effect indicated by a delayed onset of clinical symptoms (14 weeks [PIL group] vs 18 weeks [iTreg-boost]) and by a decrease in the size of the mean erosive area (mean 0.069 $\pm$ 0.017 vs 0.022 $\pm$ 0.006 mm², $p < 0.05$); the area of inflammation and cartilage degradation did not differ from the PIL group.

Conclusion Repeated injections of exogenously induced Tregs prevent distinct clinical signs of arthritis and significantly decrease lupus arthritis in PIL mice. A single boost of Tregs even when applied before the clinical onset cannot decrease all parameters of arthritis, but appears to retard onset of symptoms and erosive progression. Thus, iTreg have significant effects on lupus arthritis when applied repeatedly, which may have consequence for future therapeutic considerations.

References:

1. Leiss H, Niederreiter B, Bandur T, et al. Pristane-induced lupus as a model of human lupus arthritis: involvement of autoantibodies, internal organ and joint inflammation. *Lupus* 2013; 22: 778–92.
2. Bonelli M, Savitskaya A, von Dalwigk K, et al. Quantitative and qualitative deficiencies of regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Int Immunol* 2008; 20: 861–8.

The Inhibition of MAP Kinase MEK1/2 Inhibits the IL-1 β -Induced Lining Hyperplasia of Fibroblast-Like Synoviocytes in 3-Dimensional Micromass Cultures

16

D. Sieghart¹, H. P. Kiener¹, B. Kloesch², G. Steiner^{1,2}

¹Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna; ²Ludwig Boltzmann Cluster for Rheumatology, Balneology and Rehabilitation, Institute for Rheumatology and Balneology, Vienna-Oberlaa

Purpose The secretion of pro-inflammatory cytokines such as interleukin (IL)-1 β is among the critical steps mediating the aberrant degenerative processes seen in the pathophysiology of joint diseases in which fibroblast-like synoviocytes (FLS) play a pivotal role. The major goal of this study was to study the mechanisms underlying this activation and to elucidate how treatment with hydrogen sulfide or various mitogen-activated protein kinase (MAPK) inhibitors influences them.

Methods Primary cell lines derived from FLS of either healthy donors or patients with osteoarthritis (OA) or rheumatoid arthritis (RA) were used throughout this study. FLS were grown in 3-dimensional extracellular matrix micromass cultures for 17 days and cells were treated with IL-1 β , NaHS (1 mM), IL-1 β + NaHS, PD98059 (MEK1/2 inhibitor), U0126 (MEK1/2 inhibitor), SB203580 (p38 inhibitor), SP600125 (JNK inhibitor), or a combination of IL-1 β and the inhibitors on day 3, 7, 10, 13, and 15. Afterwards cellular structure and synovial architecture of micromass cultures were investigated. In addition, the MAPK activation was analyzed by human proteome profiler array in OA-FLS treated with IL-1 β , NaHS (1 mM), or a combination of both.

Results FLS micromass cultures stimulated with IL-1 β developed a hyperplastic lining layer structure and treatment with hydrogen sulfide was found to inhibit this process. Furthermore, we found that both inhibitors of MAP kinase (MEK) 1/2 were potent inhibitors of IL-1 β -induced lining hyperplasia. Results gained from human proteome profiler array revealed that IL-1 β induced the phosphorylation of extracellular signal-regulated kinase (ERK) 1/2, p38 α and p38 γ subunits. In contrast, hydrogen sulfide treatment inhibited the IL-1 β -induced activation of ERK1/2 but failed to act on both p38 subunits.

Conclusion These experiments demonstrate that the effects of IL-1 β -induced lining hyperplasia can be decreased by inhibiting MEK1/2 and that hydrogen sulfide decreases the IL-1 β -induced phosphorylation of ERK1/2, which signals downstream of MEK1/2. This suggests a direct effect of hydrogen sulfide on MEK1/2 activation. We plan to conduct microarray analysis in OA-FLS to further elucidate the underlying molecular mechanisms of the inhibitory effects exerted by hydrogen sulfide.

Role of Toll-Like Receptor 9 in the Pathogenesis of Inflammatory Autoimmune Arthritis and Osteoclast Activation

17

A. Fischer¹, C. Böhm¹, V. Saferding¹, E. Goncalves-Alves¹, M. Koenders², W. van den Berg², T. Rothe³, G. Krönke³, D. Dudziak⁴, G. Steiner¹

¹Department of Rheumatology, Medical University of Vienna; ²Department of Rheumatology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Netherlands; ³Internal Medicine III and ⁴Department of Dermatology, University of Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Germany

Aims There is some evidence that release and insufficient removal of endogenous nucleic acids may be involved in triggering potentially harmful autoimmune reactions that might be important in the initiation of RA. Nucleic acid-sensing molecules, such as the endosomal Toll-like receptors (TLRs) 7 and 9, have been linked to pathogenic autoimmune processes, particularly in SLE, but their role in RA is less clear. Data recently obtained in rats with pristane-induced arthritis (PIA) suggest a role for TLR9, because antagonizing this receptor in the initiation phase of the disease led to an improved clinical outcome of arthritis. Therefore, we intend to investigate the role of TLR9 in the K/BxN serum-transfer arthritis model in C57BL/6 mice.

Methods Antagonists for TLR7 and TLR9, a non-inhibitory control sequence, and PBS as placebo were applied in the K/BxN serum transfer model that reflects the effector phase of erosive arthritis. The first treatment was given one day before disease induction with arthritogenic serum. To further investigate TLR9 involvement, arthritis was also induced in TLR9 knock-out mice. Furthermore, the effect of TLR9 on osteoclasts was investigated in an *in vitro* osteoclast formation assay.

Results Neither inhibitor affected arthritis onset and severity in the serum transfer model, which is independent of the adaptive immune system. Furthermore, arthritis severity was not changed in mice lacking a functional TLR9 gene in comparison to wild-type animals. Remarkably, *in vitro* formation of osteoclasts appeared to be enhanced in cells isolated from TLR9^{-/-} mice compared to those from wild-type animals. Furthermore, the TLR9 agonist significantly reduced osteoclastogenesis in cells from wild-type animals in contrast to the TLR9^{-/-} cells.

Conclusion These results suggest that in the later disease phases TLR9 may even play a beneficial role by negatively affecting differentiation and activation of bone resorbing osteoclasts. Nevertheless, the precise role of TLR9 in the different stages of arthritis needs to be further elucidated.

Presence of LAMA4 Positive Cells in the Dermis of Scleroderma Skin

18

F. Moazed-Fuerst¹, S. M. Kielhauser¹, K. Bodo², V. Krischan¹, D. Peischler¹, M. H. Stradner¹, I. Justich³, W. B. Graninger¹

¹Rheumatology and Immunology, ²Department of Pathology, and ³Division of Plastic Surgery, Medical University of Graz

Background LAMA4 is an integrin involved in several biological processes including cell adhesion and migration. Scleroderma is a connective tissue disease affecting the skin and inner organs. A main symptom of this disease is the tight skin due to uncontrolled fibrosis. We were interested if LAMA4 is present in scleroderma skin and if the expression of this changes after treatment.

Method We collected skin biopsies from 8 female patients with systemic sclerosis before and after therapy with rituximab. All patients were Scl-70 positive and had a Rodnan Skin Score (mRSS) > 30 before treatment. Two biopsies were taken from neighbouring areas of the affected skin. Immunohistochemistry using a polyclonal antibody directed against LAMA4 was interpreted by an experienced pathologist blinded to the time order of the samples. As a control we used normal skin taken during cosmetic surgery. All subjects signed an informed consent as approved by the local ethics committee.

Results All scleroderma skin biopsies showed positive LAMA4 staining across the dermis while in healthy controls only the endothelial cells of the vessel wall were positive. After treatment with ritu-

ximab 7 out of 8 probes showed a weaker staining within the dermis, whereas the intensity of the endothelial staining was not decreasing. Clinically the mRSS declined in all patients under rituximab therapy.

Conclusion LAMA4 is present in scleroderma skin and the intensity of protein expression (as judged semi-quantitatively by immunohistochemistry) decreases after treatment with rituximab. A mechanistic explanation awaits further confirmatory and functional experiments.

B. Kinderreumatologie

Seltene Differenzialdiagnose einer Arthritis der kleinen Gelenke

19

E. Binder, J. Brunner, M. Sailer-Hoeck

Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Innsbruck

Einleitung Als Differenzialdiagnose einer Polyarthritis der Interphalangealgelenke kommt die so genannte „Frostbite“- oder Kälte-Arthritis in Betracht. Diese bereits im Jahr 1812 erstmals als typische Militärkrankheit beschriebene Erkrankung manifestiert sich typischerweise erst Monate bis viele Jahre nach einer massiven Kälteexposition der Extremitäten. Bei betroffenen pädiatrischen Patienten kommt es durch den Kälteschaden zu einer Destruktion und Fragmentation der Epiphyse und damit zu einem vorzeitigen Schluss der Wachstumsfuge, sodass klinisch eine Brachy- oder Klinodaktylie auffällt und die Patienten von einer geringen Morgensteifigkeit bis hin zu heftigen Schmerzattacken und einer Einschränkung der Feinmotorik jegliche Symptomatik aufweisen können.

Methoden Anhand eines Fallberichts wird die Diagnosestellung und Therapie einer „Frostbite-Arthritis“ dargestellt.

Ergebnisse Eine 12-jährige Patientin wurde aufgrund von Polyarthralgien der distalen Phalangealgelenke, welche vor allem bei Belastung und Extension der Finger auftraten, vorgestellt. Vor 3 Jahren kam es zu einer progredienten Schwellung im Bereich der distalen Phalangealgelenke des 2.-5. Fingers sowie diskret auch des proximalen Interphalangealgelenks des 5. Fingers links und anschließend zu einer Deviation der Fingerendglieder. Im Status zeigten sich im Vergleich zur Gegenseite deutlich verkürzte Endphalangen der linken Hand, gering livide verfärbt und kühl, sowie eine leichte Abweichung der Fingerendglieder. Funktionell war eine geringe Einschränkung der Fingerbeweglichkeit zu erheben. Laborchemisch konnten keine auffälligen Befunde erhoben werden, in der Sonographie aber zeigten sich ossäre Appositionen wie bei frühen degenerativen Veränderungen und im Röntgen deformierte Gelenkflächen der distalen Interphalangealgelenke. Da die Eltern der Patientin schließlich angaben, dass sich das Mädchen im Alter von 7 Jahren während der Flucht aus ihrem Heimatland bei der nächtlichen Wanderung in eisiger Kälte Erfrierungen der Extremitäten zugezogen hatte, konnte die Diagnose einer „Frostbite-Arthritis“ gestellt und eine Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika begonnen werden. Unter dieser medikamentösen Therapie sowie einer Ergotherapie zur Verbesserung der Beweglichkeit wurde die Patientin beschwerdefrei.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Aufgrund der zunehmenden Inzidenz von Kälteschäden in den vergangenen zwei Jahrzehnten und der steigenden Beliebtheit diverser Wintersportarten auch bei Kindern sollte bei unklaren Fällen einer Arthritis der Interphalangealgelenke differenzialdiagnostisch an eine Kälte-Arthritis gedacht und eine gezielte Anamnese diesbezüglich durchgeführt werden.

Erfahrungen mit dem Interleukin-6-Rezeptor-antikörper Tocilizumab an der Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Wien

20

A. Ulbrich, S. Fodor, W. Emminger

Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Wien

Wir berichten über 3 Kinder der Kinderreumaambulanz der Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Wien, die mit dem Interleukin-6-Rezeptorantikörper Tocilizumab behandelt wurden.

Die erste Patientin ist ein 15-jähriges Mädchen mit schwerem Verlauf einer systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis (soJIA). Die Diagnose wurde mit 11 Jahren gestellt aufgrund von Fieber, Arthralgien, Arthritis der Finger- und Handgelenke, Hepatosplenomegalie, Anämie, Lymphopenie und Makrophagenaktivierung. Therapien mit Prednisolon, Methylprednisolonstößen, Cyclosporin A, Methotrexat und Anakinra (Interleukin-1-Rezeptorantagonist) blieben erfolglos. Nach Exazerbation der Grunderkrankung mit interstitieller Entzündung der Lunge wurde die Therapie schließlich auf Methylprednisolonstöße, Cyclophosphamid und intravenöses Tocilizumab (Interleukin-6-Rezeptorantikörper) umgestellt. Hierunter besserte sich die Vitalkapazität der Lungenfunktion allmählich und es kam zu keinem weiteren Krankheitsschub. Derzeit ist unsere Patientin unter Mycophenolat-Mofetil, 3 wöchentlichen Tocilizumab-Gaben und mit 0,12 mg/kg Prednisolon jeden zweiten Tag beschwerdefrei.

Die zweite Patientin ist ein 7-jähriges Mädchen mit soJIA. Die Diagnose wurde im Alter von 3 Jahren in Georgien aufgrund von Fieber und Arthritis gestellt. Die Patientin erhielt Kortison, Methotrexat und Cyclosporin A, sprach auf keine Therapie ausreichend an und wies bei Erstvorstellung in Österreich vor einem Jahr ein ausgeprägtes Cushing-Syndrom auf. Im Jänner 2013 wurde die Therapie schließlich auf Tocilizumab umgestellt. Derzeit ist unsere Patientin unter 4 wöchentlichen Tocilizumab-Gaben und mit 0,13 mg/kg Prednisolon täglich beschwerdefrei.

Die dritte Patientin ist ein 17-jähriges Mädchen mit juveniler idiopathischer Polyarthrit, familiärem Mittelmeerfieber und Verdacht auf Morbus Behçet. Die Diagnose der juvenilen Arthritis wurde im Alter von 2 Jahren gestellt. Im Verlauf traten bei der Patientin zusätzlich zu den Arthralgien und der Arthritis Fieber, rezidivierende blutige Durchfälle und orale und genitale Aphthen auf. Es wurden unterschiedliche Therapien mit Kortison, Methotrexat, Anakinra, Etanercept und Canakinumab versucht. 10 Tage nach einer Tocilizumab-Gabe in Kombination mit Metamizol trat bei ihr eine Agranulozytose mit septischem Zustandsbild auf, die blutigen Stühle sistierten. Die vierte Endoskopie brachte den Beweis eines Morbus Crohn, der bereits zu Fisteln geführt hat. Derzeit ist unsere Patientin unter Infliximab, Azathioprin und mit 0,17 mg/kg Prednisolon täglich relativ beschwerdefrei.

Kinder mit soJIA sprechen in der Regel gut auf Tocilizumab an. Wir beobachteten bei einem Kind nach Tocilizumab und Metamizol eine reversible Agranulozytose. Während der Infusion von Tocilizumab kam es zu keinen unerwünschten Reaktionen.

Erfahrungen mit dem Interleukin-1-Rezeptorantagonisten Anakinra an der Rheumaambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Wien

21

S. Fodor, A. Ulbrich, W. Emminger
Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Wien

Wir berichten von unseren Erfahrungen mit Anakinra an der Rheumaambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Wien. Seit 2008 wurden insgesamt 8 Kinder und Jugendliche mit Anakinra behandelt, 6 davon mit der Diagnose einer systemisch verlaufenden juvenilen Arthritis (soJIA), ein Kind mit Muckle-Wells-Syndrom und ein Kind mit NOMID-Syndrom. Die mittlere Beobachtungsdauer liegt bei 26 Monaten. Die täglich verabreichten Dosen lagen zwischen 1 und 4 mg/kg KG/Tag. In einem Fall musste Anakinra 2x täglich verabreicht werden. Sieben Patienten erreichten unter dieser Therapie im Schnitt nach 15 Tagen eine Normalisierung der Entzündungsparameter und Sistieren klinischer Beschwerden. Bei all jenen war ein Absetzen von Kortikosteroiden nach spätestens 16 Wochen möglich. Eine Patientin erlitt 6 Monate nach Therapiebeginn einen Arthritissschub, jedoch ohne systemische Entzündungszeichen. Bei allen weiteren Patienten kam es unter Monotherapie mit Anakinra zu keinem Auftreten eines Rezidivs. Bei einer Patientin mit besonders schwerem Verlauf einer soJIA und Makrophagenaktivierungssyndrom konnte unter Interleukin-1-Hemmung in Kombination mit Kortikosteroiden, Colchicin und Methotrexat keine

Remission erreicht werden. Lokalreaktionen an der Einstichstelle wurden bei 3 Patienten beobachtet, wobei dies in einem Fall zum Absetzen der Therapie führte. Weiters trat bei einem Patienten einen Monat nach Behandlungsbeginn Herpes Zoster auf, ansonsten wurden von infektiologischer Seite keine Nebenwirkungen beobachtet. Fünf der ursprünglich 8 Patienten wurden im Verlauf auf Canakinumab oder Tocilizumab umgestellt.

c-ANCA bei chronisch entzündlicher Darm-erkrankung

22

G. Artacker
SMZ Ost, Wien

Wir berichten über 2 pädiatrische Patienten mit hohen Entzündungszeichen, anhaltenden, z. T. blutigen Durchfällen, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Fieberschüben, endoskopischen und histologischen Veränderungen für chronisch entzündliche Darmerkrankungen sowie laborchemischen Hinweisen für eine Hepatopathie. Bei beiden Patienten konnten signifikant positive PR3-ANCA festgestellt, jedoch keine typische Organmitbeteiligung für eine PR3-ANCA-positive Vaskulitis (HNO, Lunge, Nieren) gefunden werden. Es stellte sich die Frage, ob diese Patienten an einer PR3-ANCA-positiven Vaskulitis mit gastrointestinaler Beteiligung oder an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) mit positiven PR3-ANCA leiden. Bei PR3-ANCA-positiven Patienten mit Granulomatosis mit Polyangiitis (GPA, früher Mb. Wegener, nach Chapel Hill Classification 2012) kommt es in etwa 10 % zu einer gastrointestinalen Mitbeteiligung, jedoch sind keine Fälle mit alleiniger gastrointestinaler Erkrankung beschrieben. Umgekehrt wurden in Kollektiven von erwachsenen und pädiatrischen Patienten Einzelfälle von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen mit positiven PR3-ANCA beschrieben, die während der Beobachtungszeit keine Zeichen eines Mb. Wegener entwickelten. In einer rezenten Publikation wurde bei erwachsenen Patienten ein neuer Chemoluminescent-Immunoassay (CIA) auf PR3-ANCA (im Gegensatz zu den bisher verwendeten Untersuchungen ELISA und Immunfluoreszenz) untersucht, zum Nachweis von Granulomatosis mit Polyangiitis (GPA) einerseits und zur Differenzierung Mb. Crohn und Colitis ulcerosa andererseits. Dabei zeigte sich bei GPA eine Verbesserung der Sensitivität des CIA (75,6 %) im Gegensatz zum ELISA (61,6 %), während der CIA bei Colitis ulcerosa in 31,1 % positiv war gegenüber nur 1,9 % bei Mb. Crohn. Damit zeigt sich, dass etwa ein Drittel der Patienten mit Colitis ulcerosa positive PR3-ANCA hat. Unsere Patienten verbleiben daher in Betreuung der kindergastroenterologischen Ambulanz. Therapeutisch haben sie auf Kortikosteroide, Mesalazin und Azathioprin über einen Zeitraum von 10 bzw. 2 Monaten gut angesprochen.

C. Klinische Studien und Präsentationen

Overlapping and Follow-Up of Alendronate to Teriparatide Results in Continuing Volumetric Bone Mass Increase Measured by Quantitative Computed Tomography

23

C. Muschitz¹, R. Kocjan¹, W. Schima¹, A. Fahrleitner-Pammer², J. Haschka¹, H. Resch¹

¹KH Barmherzige Schwestern Wien; ²Medizinische Universität Graz

Purpose After 9 months of teriparatide (TPTD) treatment, the combination of alendronate (ALN) and TPTD for the consecutive 9 months results in enhanced bone mineral density (BMD) gain when compared with 18 months of TPTD monotherapy. Use of raloxifene (RAL) instead of ALN was less advantageous. During a subsequent 12-month maintenance therapy, hip BMD only increased in the ALN group. Our aim was to investigate changes of cortical and trabecular bone by quantitative computed tomography (QCT).

Methods 125 postmenopausal women (mean age 71.7 ± 8.5 ys, 91.5 % fracture prevalence, 95.7 % prior antiresorptive treatment > 2 ys) were randomized after 9 months of TPTD treatment into 3

open-label groups for another 9 months: ALN (70 mg/week, 41 pts) or RAL (60 mg/day, 37 pts) added to TPTD treatment or TPTD monotherapy/Ca+Vit D group (47 pts). After TPTD termination, patients were maintained on their respective treatment regime for another 12 months. All subjects received 1 g calcium/800 IU vitamin D daily. Trabecular bone in 2nd lumbar vertebra (L2), cortical and trabecular bone in total hip and femoral neck were measured at randomization, end of TPTD, and end of the maintenance by QCT (Siemens Somatom Definition AS+).

Results L2 bone volume changed by (mean % $\pm$ SD) 12.1 ± 4.5 , 14.6 ± 8.9 , and 7.2 ± 7 during combination and 21.9 ± 8.3 , 23.6 ± 10 , and -3.9 ± 5.7 % ($p < 0.001$ for all) at the end of maintenance treatment for the ALN, RAL, and Ca+Vit D groups, respectively. Ca+Vit D group was inferior to the other groups at both time points ($p < 0.01$). The corresponding changes of trabecular bone in the total hip were 10.7 ± 4.4 , 5.1 ± 2.3 , and 4.8 ± 2.6 as well as 16.7 ± 4.4 , 8 ± 3.2 ($p < 0.001$ for all), and -0.4 ± 4 % (n.s.), respectively. Changes in both time points were superior in the ALN group. The increase of the RAL was greater than of the Ca+Vit D group at the end of the maintenance ($p = 0.02$). In contrast, cortical bone in the total hip changed by 6.6 ± 2.2 ($p < 0.001$), -1.7 ± 5.8 ($p = 0.01$), and 2.8 ± 3.1 ($p = 0.002$) and by 13.8 ± 2.9 , -3.9 ± 6 ($p < 0.001$ both), and 0.7 ± 3.3 % (n.s.), respectively. In both intervals, cortical bone increased in the ALN group significantly more than in the other groups ($p < 0.001$). The decrease observed in the RAL group was significantly different from changes in the Ca+Vit D group.

Conclusion Continuation of ALN after its addition to the second 9 months of an 18-month TPTD treatment cycle resulted in a robust increase especially in cortical bone of the hip in severe postmenopausal osteoporosis.

Intravenous Ibandronate Increases Femoral and Vertebral Strength Measured by Finite Element Analysis in Male Patients with Idiopathic Osteoporosis and Fragility Fractures 24

C. Muschitz¹, D. Pahr², M. Kinzl², B. Luisier², R. Kocijan¹, J. Haschka¹, W. Schima¹, H. Resch¹

¹KH Barmherzige Schwestern Wien; ²Institut für Leichtbautechnik, TU Wien

Purpose Male idiopathic osteoporosis (MIO) is a metabolic bone disease characterized by low BMD, micro structural alterations, and reduced mineralization of cortical structures resulting in increased fracture risk in otherwise healthy men. The evidence of antiresorptive treatment for MIO is lower than those for postmenopausal osteoporosis. Volumetric BMD measurements and strength predictions using voxel-based finite element (FE) simulations of the vertebral body and the proximal femur predict alterations in strength and stiffness. The hypothesis of this study was to test if ibandronate (IBN) improves biomechanical properties of femoral and vertebral bone in MIO.

Methods 13 treatment-naïve MIO patients from a prospectively paired biopsy study – mean age 53.0 (44.5; 57.0) years – with prevalent fragility fractures and low BMD received 3 mg intravenous IBN for 24 months quarterly. QCT (baseline/month 24) of Th12 and hip were assessed to compare BMC, vBMD, BV/TV, areal bone volume fraction (aBMD), stiffness, and ultimate force by using FE simulations for fall (femur) and compressive (vertebra) loading.

Results At the proximal femur the average strength increase (%) was 4.9 ± 8.9 (range -8.4 to 16.5 , $p < 0.01$; 3 patients below 0). Pronounced increases were observed for trochanteric aBMD (2.9 ± 2.6) and BV/TV of FE models (3.7 ± 1.7 , $p < 0.05$), with less effect in the neck region (0.7 ± 1.5). Most hip fracture types observed by FE simulated side-fall scenarios were discovered in the trochanteric region. Regressions between strength increase and vBMD increases showed no correlation for BMC, BMD, BV/TV, or aBMD ($R^2 < 0.04$). In the vertebral body the mean strength increase was 7.3 ± 9.2 (range -2.7 to 31.9 , 2 patients below 0) with most pronounced increase for BMC (9.4 ± 10.5 %); BV/TV distributions increased both at cortical shell and trabecular centre ($p < 0.01$). A strong correlation was found for

increase in strength and BV/TV ($R^2 = 0.80$) and between BV/TV, BMD, and BMC ($R^2 > 0.65$). Predicted fracture locations based on damage patterns by FE simulation were similar between baseline and follow-up.

Conclusions This study clearly shows decisive positive effects of intravenous IBN treatment on biomechanical properties at the hip and spine in patients with MIO comparable postmenopausal osteoporosis. FE simulations are more sensitive and provide improved detailed insight than BMD measures alone, especially for side-fall simulations, since the fracture position and the local BMD increase can be considered.

Clinical Joint Involvement Is Decisive for Radiographic Progression 25

M. Gärtner, I. K. Sigmund, F. Alasti, G. Supp, J. S. Smolen, D. Aletaha
Medical University of Vienna

Background Today's therapeutic targets in rheumatoid arthritis (RA) are remission or low disease activity, but it was shown that joint damage may continue to progress despite these favourable clinical states [1, 2]. While progression of joint damage is related to joint swelling [3], radiographic damage may progress even without evidence of clinical synovitis, at least in early RA [4]. It was the aim of this study to evaluate the frequency of radiographic progression in clinically persistently inactive joints of patients with established RA.

Methods We included 134 RA patients (mean disease duration: 7.12 ± 9.5 yrs) who showed a radiographic progression (increase > 1) in any of the joints assessed by the Sharp van der Heijde (SvdH) score over an observational period of 3–5 years. To conform with the records of clinical joint assessment, we only considered radiographic progression in any of the 22 hand/finger joints (10 proximal interphalangeal joints, 10 metacarpophalangeal joints, 2 wrists), but excluded the feet (not assessed by the 28-joint count). Clinical data on individual joints (swelling and tenderness) from each clinical visit performed between one year prior to the baseline X-ray until the time of the X-ray endpoint were collected from the patient charts. We evaluated associations of clinical joint activity (swelling and tenderness) and radiographic progression on the individual joint level.

Results The mean $\pm$ SD time between X-rays was 3.5 ± 0.4 yrs and the mean number of clinical visits per patient was 16.2 ± 4.6 . A total of 195 (6.6 %) of the 2948 evaluated joints showed progression in erosions and 343 (12.7 %) worsened in joint space narrowing (JSN). Of all joints with progression in erosions, 64 (32.8 %) were never swollen during the observation period (in 40 patients) and only 18 (9.2 %) never showed any activity also by tenderness. In the total patient population, progression was higher in joints with clinical swelling (during the observation period) compared to joints without swelling (1.76 ± 1.06 vs 1.28 ± 0.68 ; $p = 0.01$). We found a significantly higher baseline SvdH score in patients with radiographic progression in clinically inactive joints vs active joints (68.2 ± 78.8 vs 42.5 ± 51.2 ; $p = 0.022$). The overall sensitivity for progression of damage of any joint activity during the observation period was 73.1 % for erosion and 73.5 % for JSN. Only 25.6 % of the patients showing radiographic progression in clinically inactive joints were treated with a biological during the majority (> 50 %) of the observation period.

Conclusions Only 9 % of joints with radiographic progression in patients with established RA show continued absences of clinical activity by both swelling and tenderness, and their degree of progression is low. Thus, structural progression without evidence of clinical activity is a negligible event on joint level. Risk factors of this are high baseline radiographic scores and absence of biological treatment, but the strongest risk factor for progression remains to be clinical joint involvement.

References:

1. Aletaha D, Funovits J, Breedveld FC, et al. Rheumatoid arthritis joint progression in sustained remission is determined by disease activity levels preceding the period of radiographic assessment. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1242–9.

2. Molenaar ET, Voskuyl AE, Dinant HJ, et al. Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 36–42.
3. van Riel PL, van der Heijde DM, Nuver-Zwart IH, et al. Radiographic progression in rheumatoid arthritis: results of 3 comparative trials. *J Rheumatol* 1995; 22: 1797–9.
4. Klarenbeek NB, Güler-Yüksel M, van der Heijde DM, et al. Clinical synovitis in a particular joint is associated with progression of erosions and joint space narrowing in that same joint, but not in patients initially treated with infliximab. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 2107–13.

No Secular Trends in Real-Life Radiographic Progression of Rheumatoid Arthritis in Recent Years 26

M. Gärtner, F. Alasti, G. Supp, J. S. Smolen, D. Aletaha
Medical University of Vienna

Background Progression of joint damage as measured radiographically is a hallmark of rheumatoid arthritis (RA) and its reduction a key claim for traditional and novel antirheumatic drugs. Data from clinical trials may be interpreted to indicate that the observed progression of RA has decreased over the past 2 decades [1]. Although these observations mainly stem from clinical trials, it has been hypothesized that RA in general may have become a less destructive disease. It was the aim of this study to evaluate the frequency and degree of radiographic progression in real-life routine RA patients over the past decade.

Methods RA patients of our outpatient clinic who had 2 X-rays performed over a 3–5-year interval between the years 2000 and 2012 were included. X-rays of the hands and feet were scored according to the Sharp van der Heijde (SvdH; range 0–448) method [2]. Clinical and demographic data were collected from the patients' charts. Patients were separated into 3 periods of time (2000–2004, 2005–2008, 2009–2012) and the annual radiographic progression was calculated based on the observed progression in these periods. Disease activity was assessed using the time averaged clinical disease activity index (CDAI). The mean number of joints with radiographic progression per patient as well as the mean grade of progression per joint (erosion/joint space narrowing [JSN]) were evaluated. Lack of progression was defined as no progression in total SvdH.

Results Of the 444 patients included (mean duration of RA 7.4 ± 9.4 years, 64.8 % rheumatoid factor positive, 63.7 % ACPA positive), 406 (91.4 %) showed radiographic progression over a mean of 3.8 ± 0.6 years. We found no significant difference neither in clinical nor in radiographic results comparing patients between the 3 time periods. In all progressors we found no difference in rates of annual radiographic progression, erosion score, or JSN within the 3 different time periods (Figure 2). Although the annual rate of progression was stable, baseline SvdH scores decreased across the 3 periods (43.2 ± 57.4 [2000–2004] vs 43.0 ± 49.7 [2005–2008] vs 33.2 ± 48.9 [2009–2012]).

Conclusion Only a minority of patients did not progress structurally over 3–5 years. The temporal trend analysis indicates that on the background of similar average disease activity and similar mix of treatment, the overall annual progression was constant during the last decade. However, in general progression of joint damage was low.

References:

1. Rahman MU, Buchanan J, Doyle MK, et al. Changes in patient characteristics in anti-tumour necrosis factor clinical trials for rheumatoid arthritis: results of an analysis of the literature over the past 16 years. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1631–40.
2. van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol* 1999; 26: 734–5.

Mit den Folgen einer unbehandelten Gicht auf die Intensivstation – ein Case-Report 27

B. Polster, M. Mustak, L. Erlacher, Y. Sellner-Zwiebauer
2. Medizinische Abteilung, SMZ Süd – Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien

Ziel Aufzeigen der Wichtigkeit einer frühzeitigen und effizienten Behandlung der symptomatischen Hyperurikämie bei Patienten mit

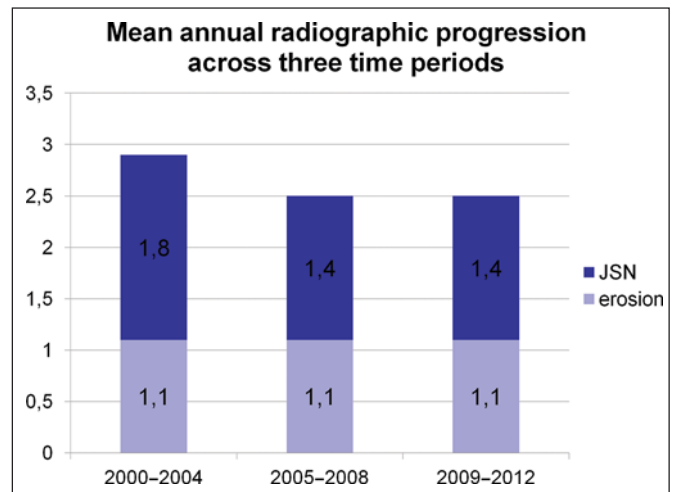


Figure 2: Gärtner M, et al. Patients with radiographic progression (n = 406) during 3 time periods. The figure shows the mean annual radiographic progression rates for total SvdH Score, erosions, as well as JSN. There was no significant difference between the different time periods.

einer psychiatrischen Grunderkrankung, um Langzeitfolgen wie Gelenksdestruktion und chronische Nierenschäden bis hin zur Gichtnieren zu verhindern.

Methoden Fallbericht eines 40-jährigen Mannes, der aufgrund einer bestehenden psychiatrischen Erkrankung (Schizophrenie) und der daraus folgenden mangelnden Compliance nicht bzw. nur unzureichend bei symptomatischer Hyperurikämie behandelt wurde. Eine akute Exazerbation einer bestehenden Gichtnieren im Rahmen einer Pyelonephritis, kompliziert durch einen gleichzeitig bestehenden akuten Gichtanfall an Knie und Fingergelenk, führte zu einem längeren Aufenthalt auf der Intensivstation.

Ergebnisse Vorstellig wurde der Patient aufgrund einer deutlichen Lumbalgie unklarer Genese. Anamnestisch hervorzuheben sind ein bekannter Diabetes mellitus II und eine Schizophrenie. Laborchemisch auffallend waren massiv erhöhte Entzündungsparameter, sodass bei angegebener Klinik primär von der Diagnose einer Spondylodiszitis ausgegangen wurde, welche aber durch ein negatives MRT wieder verworfen werden musste. In der Computertomographie zeigte sich eine Pyelonephritis als möglicher Fokus. Als weiterer möglicher Fokus wurde ein von den Chirurgen bereits inzidiertes „Panaritium“ suspekt. Trotz der etablierten antibiotischen Therapie, welche im weiteren Verlauf aufgrund der undulierenden Entzündungsparameter auch gewechselt bzw. kombiniert wurde, verschlechterte sich der Allgemeinzustand des Patienten, sodass er im Schock auf die Intensivstation transferiert werden musste. Dort auffällig war ein deutlich geschwollenes, überwärmtes und sehr schmerzhaftes Knie, welches auch punktiert wurde. Im Polarisationsmikroskop konnten einige wenige Uratkristalle detektiert werden. Unter dem Gesichtspunkt Gicht wurde auch das vermeintliche Panaritium neuerlich punktiert. Es entleerte sich tophöses Material mit massenhaft Harnsäurekristallen. Ergänzend durchgeführte Nativröntgen zeigten bereits destrukturierende Gelenksveränderungen im Sinne einer Gichtarthropathie. NSAR konnten aufgrund des akuten Nierenversagens nicht gegeben werden, jedoch wurde mit einer systemischen Kortisongabe begonnen, worunter sowohl Laborwerte als auch die Beschwerden des Patienten deutlich rückläufig waren, sodass dieser nach einer gewissen Beobachtungszeit zur weiteren Remobilisierung wieder auf die Normalstation transferiert werden konnte. Auch mit der Gabe von Allopurinol wurde im weiteren Verlauf begonnen.

Zusammenfassung Eine bestehende Hyperurikämie sollte in jedem Fall konsequent therapiert werden, um das Entstehen einer chronischen Gicht mit all ihren Komplikationen zu vermeiden. Mit Allopurinol und Febuxostat stehen potente Medikamente zur Senkung der Harnsäure zur Verfügung. Im akuten Gichtanfall bleiben weiterhin NSAR oder Glukokortikoide zur effizienten Entzündungshemmung und Schmerzlinderung. Erwähnenswert ist auch, dass es vor allem im psychiatrischen Bereich immer wieder Patienten gibt, die an einer chronischen Gicht leiden. Eine entsprechende interdisziplinäre

Zusammenarbeit seitens der Psychiater mit Rheumatologen ist bei auffälligen klinischen und laborchemischen Konstellationen empfehlenswert.

Diarrhö und Arthralgie – eine differenzial-diagnostische Herausforderung

28

A. Bartuschka¹, M. Mustak¹, E. Ehlig², L. Erlacher¹

¹2. Medizinische Abteilung und ²1. Medizinische Abteilung, SMZ Süd – Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien

Ziel Darstellung der möglichen Differenzialdiagnosen bei einem 42-jährigen Patienten aus dem Mittelmeer-/Balkangebiet mit seit mehreren Jahren bestehenden Diarrhö-Episoden sowie rezidivierenden wandernden Polyarthralgien. Klinisch finden sich Abdominal- und Retrosternalschmerzen sowie rezidivierende Fieberschübe. Laborchemisch finden sich im Verlauf der vergangenen Jahre immer wieder erhöhte BSG- und CRP-Werte, passend zu einem inflammatorischen Geschehen.

Methoden Fallbericht mit Erörterung der möglichen Differenzialdiagnosen und endgültiger Sicherung der Diagnose durch Biopsie.

Enteropathische Arthritis bei CED: Diese tritt bei bis zu 53 % der Patienten mit CED auf, in 10 % vor der Darmsymptomatik. Bis zu 66 % der Patienten mit SpA zeigen Symptome einer subklinischen CED. Im Labor zeigen sich eine erhöhte BSG, Leukozytose sowie eine kolitisbedingte Anämie. Das HLA-B27-Screening ist in bis zu 75 % positiv, bei negativen Rheumafaktoren. Das Befallsmuster der Arthritis ist vielseitig und wird in 2 Typen eingeteilt: Typ I manifestiert sich als akute Arthritis der großen Gelenke (<6), welche meistens synchron mit den GIT-Beschwerden auftritt und sistiert. Typ II ist eine chronisch wandernde Arthritis mit RA-artiger Verteilung (MCPs), welche seltener auftritt. Die Therapie orientiert sich primär an der CED. Vorsicht ist bei NSARs geboten.

Reaktive Arthritis: Bei 1–3 % der Patienten tritt 2–6 Wochen nach einer urogenitalen oder enteralen Infektion eine reaktive Arthritis auf. 60–80 % dieser Patienten sind HLA-B27-positiv. Wichtig für die Diagnose ist hier eine gezielte Anamnese über vorangegangene Infektionen. Ein Erregernachweis ist oft schwierig, da besagte Infektionen meistens schon abgeklungen sind. In bis zu 30 % der Fälle kann es zu chronischen Verläufen kommen, welche in eine AS übergehen.

Zöliakie: Die Prävalenz der Zöliakie kann bis zu 1:70 betragen. Arthritiden werden in bis zu 30 % bei Patienten mit Zöliakie diagnostiziert. Am häufigsten zeigt sich hier eine Oligoarthritis mit Befall der großen Gelenke wie Hüfte, Knie oder Schulter. Die Diagnostik der Zöliakie erfolgt über eine Dünndarmbiopsie und Labordiagnostik (IgA-AK). Die Arthritis spricht ebenso wie die weiteren Manifestationen auf eine lebenslange glutenfreie Diät (GFD) an.

Morbus Whipple: Eine seltene bakterielle Darmerkrankung mit begleitender Gelenksymptomatik, welche sich vor allem als wandernde Oligoarthritis präsentiert. Es erkranken meistens Männer im Alter zwischen 30 und 50 Jahren. Aufgrund der vielseitigen Symptomatik, die sowohl ZNS-Symptome als auch pulmonologische Manifestationen umfassen kann, kommt es oft zu Fehldiagnosen. Der Nachweis erfolgt über eine Duodenalhistologie mit anschließendem Erregernachweis mittels PCR. Therapiert wird langfristig über 1 Jahr mit Antibiotika. Ohne Behandlung endet die Erkrankung meist tödlich.

Familiäres Mittelmeerfieber: Das FMF tritt familiär gehäuft im Mittelmeerraum auf und präsentiert sich meist als seit der Kindheit bestehende, schubartige Erkrankung mit Fieber, Polyserositis und Arthritis. Meist handelt es sich um eine Monoarthritis der großen Gelenke. Die Klinik ist entscheidend für die Diagnose, da es keine spezifischen Marker für das FMF gibt. Die gefährlichste Komplikation ist die sekundäre Amyloidose, welche unbehandelt bei bis zu 60 % der Patienten auftritt. Auf Colchicin spricht die Mehrheit der Patienten gut an.

Morbus Behçet: Dieser zeigt vor allem in Ländern an der Seidenstraße eine erhöhte Prävalenz und ist die einzige Vaskulitis, welche sowohl Venen als auch Arterien sämtlicher Größen befallen kann. Das Hauptmanifestationsalter ist zwischen 20 und 40 Jahren. Die

Klinik äußert sich schubartig mit primär aphthösen Veränderungen im gesamten GIT und Genitalbereich. Das weitere Krankheitsbild ist sehr variabel und reicht von MS-ähnlichen Läsionen im ZNS bis zu Erblindungen durch retinale Vaskulitis. Die Arthralgien treten in bis zu 50 % der Patienten auf und präsentieren sich als Oligoarthritis der großen Gelenke ohne Destruktion. Bis jetzt gibt es keinen immunologischen Marker. Die Therapie erfolgt individuell angepasst an die betroffenen Organe.

Ergebnisse Die rheumatologische Labordiagnostik sowie HLA-B27 waren bei besagtem Patienten negativ. In der anschließend durchgeführten Koloskopie zeigte sich eine Stenose im Kolon, welche biopsiert wurde. Die Histologie ergab schließlich die Diagnose Morbus Crohn. Dieser wurde initial mit Sulfasalazin therapiert.

Zusammenfassung Die Diagnose eines Morbus Crohn lässt in Zusammenschau mit der lange bestehenden Gelenksymptomatik trotz des negativen HLA-B27-Screenings eine enteropathische Arthritis sehr wahrscheinlich erscheinen. An eine Zöliakie sollte aufgrund der Häufigkeit und der sicheren Diagnostik bei besagten Symptomen immer gedacht werden. Insbesondere bei Patienten aus dem Mittelmeerraum sollten nach Abklärung besagter Erkrankungen und infektiöser Ursachen FMF und M. Behçet nicht vergessen werden.

Gendermedizin in der Rheumatologie – eine prospektive Querschnittsstudie über Lebensqualität mit rheumatoider Arthritis

29

L. Hatos-Agyi, J. Boltuch-Sherif, M. Walter, L. Erlacher, M. Mustak

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

Ziel Der bestehende Einfluss von Geschlecht auf Epidemiologie, klinische Präsentation und Therapiewahl sowie -ansprechen bei kardiovaskulären Erkrankungen ist weitgehend akzeptiert. In der Rheumatologie wurden diese Aspekte bisher eher stiefmütterlich behandelt, obwohl alleine bei der rheumatoiden Arthritis (RA) Frauen (je nach Datenlage) 60–85 % der Patienten ausmachen. Die Forschung gab noch keine bis ins Detail zufriedenstellenden Antworten auf diese Diskrepanz. Es bestehen Hinweise auf die immunmodulatorische Wirkung der Sexualhormone Östrogen und Progesteron [1]. Studien und Daten über geschlechtsspezifische Aspekte der RA sind eher unterrepräsentiert, stellen nach eingehender Literaturrecherche lediglich 0,04 % der online verfügbaren Publikationen über RA dar. Noch trister ist die Auswahl über Quality-of-Life-Studien (0,02 %). Wir nahmen diese Schieflage als Anlass, um eine Querschnittsstudie durchzuführen. Als übersichtliches und in den klinischen Alltag leicht integrierbares Tool wurde die deutsche Version des Fragebogens EQ-5D-5L zur Beurteilung des individuellen Gesundheitszustandes ausgewählt. Die 5 Hauptbereiche werden mit Fragen über Mobilität, Fähigkeit, sich selbst zu versorgen, Alltagsaktivitäten, Schmerzen und Sorgen abgedeckt.

Methoden Es wurden 40 Patienten mit RA, die in Langzeitbetreuung an der Rheumatologischen Ambulanz des Kaiser-Franz-Josef-Spitals stehen, prospektiv im Verlauf eines Jahres in die Studie eingeschlossen. Die Demographie entspricht weitgehend der durchschnittlichen RA-Population (**Tab. 1**). Ermittelt wurden neben klinischen Parametern zur Krankheitsaktivität (wie CDAI, DAS28 und VAS GH 0–10) Komorbiditäten, Wissensstand, Sorgen und Erwartungen der Patienten bzgl. ihrer Erkrankung sowie das soziale Umfeld. Ergänzend wurde der EQ-5D-5L-Fragebogen ausgefüllt. Die Studie wurde durch die Ethikkommission bewilligt. Alle statistischen Analysen wurden mittels IBM SPSS 19.0 (Fischer-Exact-Test, Mann-Whitney-U-Test, t-Test für unabhängige Stichproben) durchgeführt.

Ergebnisse Die Sorgen und Erwartungen bzgl. der RA der 40 rekrutierten Patienten waren untereinander vergleichbar. Einen signifikanten Unterschied ($p = 0,016$) bildete lediglich die „Angst vor Gelenkszerstörung“, die für Frauen mit 19/23 (82,6 %) eine bedeutende negative Spätkomplikation darstellt. Tendenzen zeigten sich bzgl. Unterschiede in der Informationsbeschaffung. Frauen ließen sich durch die behandelnden Ärzte aufklären ($p = 0,09$) und hatten auch den besseren Wissensstand bzgl. Genese und Prognose der RA ($p = 0,06$). Weder die klinischen Krankheitsaktivitäts-Scores noch der EQ-5D-5L-Fragebogen ergaben signifikante Unterschiede.

Tabelle 1: Hatos-Agyi L, et al. Demographische Daten der Patienten.

	Frauen (n = 27)	Männer (n = 13)
Alter in Jahren (± SD)	58,4 (± 14,6)	58,9 (± 10,6)
Seropositivität	21	9
CDAI (± SD)	0,19 (± 8,48)	10,77 (± 8,81)
DAS28 (± SD)	2,98 (± 0,98)	2,93 (± 1,49)
GH VAS 10	3,19 (± 2,91)	3,62 (± 2,66)
Unter DMARD-Therapie	25	11
Unter Biologika-Therapie	11	5

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Die relativ kleine Anzahl der teilnehmenden Patienten stellt die wesentlichste Einschränkung der Interpretation dar. Studien legen nahe, dass Unterschiede sowohl in der Schmerzwahrnehmung als auch in den Scores der Krankheitsaktivität alleine aufgrund des Geschlechtes feststehen [2]. Auch bei Chronifizierung der Schmerzen bzw. Entwicklung eines sekundären Fibromyalgiesyndroms ist das Geschlecht ein unabhängiger Risikofaktor [3, 4]. Frauen sind von Behinderungen, die eine Erwerbsunfähigkeit mit sich ziehen, 4× häufiger betroffen [5]. Diese Daten regen zum Überdenken der bisherigen Behandlungsstrategien an und lassen die Frage aufkeimen, ob Frauen in der Rheumatologie zwar überrepräsentiert, aber unterbehandelt sind.

Literatur:

1. Zandman-Goddard G, Peeva E, Shoenfeld Y. Gender and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2007; 6: 366–72.
2. Rintelen B, Haendl PM, Maktari A, et al. SDAI/CDAI levels in rheumatoid arthritis patients are highly dependent on patient's pain perception and gender. *Scand J Rheumatol* 2008; 37: 410–3.
3. Larsson B, Björk J, Börsbo B, et al. A systematic review of risk factors associated with transitioning from regional musculoskeletal pain to chronic widespread pain. *Eur J Pain* 2012; 16: 1084–93.
4. Ranzolin A, Brencol JC, Bredemeier M, et al. Association of concomitant fibromyalgia with worse disease activity score in 28 joints, health assessment questionnaire, and short form 36 scores in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 794–800.
5. Wallenius M, Skmosvoll FJ, Koldingsnes W, et al. Comparison of work disability and health-related quality of life between males and females with rheumatoid arthritis below the age of 45 years. *Scand J Rheumatol* 2009; 38: 178–83.

Relationship Between Radiographic Joint Space Narrowing, Sonographic Cartilage Thickness, and Anatomy in Rheumatoid Arthritis and Control Joints

30

P. Mandl¹, G. Supp¹, G. Baksa², H. Radner¹, P. Studenic¹, R. Kurucz³, D. Niedermayer³, D. Aletaha¹, P. V. Balint³, J. S. Smolen¹

¹Medizinische Universität Wien; ²Semmelweis University Budapest; ³National Institute of Rheumatology and Physiotherapy, Budapest, Hungary

Objective To validate ultrasound (US) for measuring cartilage thickness, by evaluation of cartilage thickness on cadaver specimens of metacarpophalangeal (MCP) joints by US and conventional measurement. To correlate cartilage thickness as measured with joint space narrowing (JSN) and joint space width (JSW) as measured on conventional radiography in the MCP joints of patients with rheumatoid arthritis (RA).

Methods Forty-three consecutive patients with RA were evaluated by US at our outpatient clinic. Bilateral MCP joints of 35 consecutive patients, who had X-rays of the hands taken in the last 12 months, were included in the analysis. The cartilage layer of the metacarpal heads and proximal phalangeal bases of digits 2–5 were assessed bilaterally using a 15-MHz linear transducer (GE Logic E9) from dorsal longitudinal and transverse views in midline, with the joints in 90° flexion. Cartilage thickness was measured in cm with an integrated caliper on static images. Both JSW and JSN were evaluated on conventional posterior-anterior (PA) radiographs. JSW was quantified as the shortest distance between the subchondral bone plates

along the force-bearing axis of the joint using a standard measurement tool of the applied picture archiving and communication system, while JSN was evaluated using the van der Heijde modified Sharp scoring method (vdHS). Ankylosed and luxated joints were not included in the analysis. In addition cadaver specimens of MCP 2–5 joints (n: 19) were evaluated as follows: (1) metacarpal cartilage thickness (MCT) of cadaver MCP joints was evaluated using a stereoscopic magnifying loupe and digitised image software; (2) US MCT thickness was evaluated as performed in the clinical cohort, with the joints in extension; (3) JSW was assessed on contrast X-ray (PA) and contrast CT images. US MCT was correlated with X-ray findings using Spearman's or Pearson's correlation. Intra- and interobserver reliability of US and agreement between US, X-ray, CT, and anatomic measurement on cadaver specimens were assessed by Pearson's correlation or by estimating the intraclass correlation coefficient (ICC).

Results Agreement (ICC) between US and anatomic MCT on cadaver specimens of MCP joints (n = 19) was 0.58. US MCT correlated with JSW as measured by both contrast X-ray and contrast CT (r: 0.59/0.48 resp., both p < 0.05) on cadaver specimens. Anatomic MCT correlated with JSW as measured by both contrast X-ray and contrast CT (r: 0.53/0.51 resp., both p < 0.05). Intra- and interobserver reliability of the US measurement of MCT in patients was 0.77 and 0.62, respectively. In the clinical group mean age was 63.1 ± 11.3 years, mean disease duration was 10.6 ± 7.8 years, mean CDAI was 7.76 ± 7.1; 82.9 % were female and 54.1 % were rheumatoid factor positive. US measurement of MCT of MCP 2–5 in patients was 0.38 ± 0.17 mm. MCT of individual joints of the left and right hand correlated with individual MCP JSN (r = –0.799/–0.702 resp., p < 0.01) and individual MCP JSW (r = 0.588 and 0.401 resp., p < 0.01). The sum score of MCS for MCP joint 2–5 correlated with total MCP JSW (r = 0.771, p < 0.01), total JSN (r = –0.412, p < 0.05), sum erosion score of the vdHS (r = –0.500, p < 0.01), and the total vdHS (r = –0.576, p < 0.01). No correlation was found between phalangeal cartilage thickness and JSN.

Conclusion Both JSW and JSN by radiography indeed represent cartilage thickness at least in MCP joints. US is a validated tool for measuring MCT. When radiographic scoring is not available, US measurement of MCT might be a feasible alternative to depict cartilage damage in patients with RA. Phalangeal cartilage thickness has no added value beyond the measurement of MCT.

Tacrolimus: Therapiealternative bei Polymyositis 31

J. Burmester-Kiang¹, M. Mustak¹, B. Horvath-Mechtler², I. Brandl³, L. Erlacher¹, P. Spellitz¹

¹2. Medizinische Abteilung, ²Zentralröntgen und ³Institut für Pathologie, SMZ Süd – Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien

Ziel Die Darstellung der klinischen Remission einer floriden Myositis durch Tacrolimus. Tacrolimus ist als mögliche Therapiealternative bei Polymyositis, nach Versagen einer Kombinationstherapie mit Glukokortikoiden und Methotrexat, zu erwägen. Bereits in der Vergangenheit wurde in der Literatur über erfolgreiche Behandlungen von Patienten mit Dermato-/Polymyositis, teilweise mit Lungenbeteiligung („interstitial lung disease“), berichtet. Eine eindeutige Dosisempfehlung gibt es bisher nicht. Tacrolimus (Prograf®, Advagraf®) ist ein Immunsuppressivum aus der Gruppe der Calcineurin-Inhibitoren. Es wirkt in der T-Zelle und verhindert die Transkription von Zytokinen. Tacrolimus hemmt somit die Bildung zytotoxischer Lymphozyten, die hauptsächlich für die Transplantatabstoßung verantwortlich sind. Es vermindert die T-Helferzell-Aktivierung und damit die Bildung bestimmter Mediatoren (IL2, IL3, IFγ). Zugelassen ist das Medikament in Österreich nur für die Behandlung und Prophylaxe der Transplantatabstoßung.

Methoden MRT, EMG, Labor, klinisch neurologischer Status.

Ergebnisse Im vorliegenden Fall konnte bei einer 34-jährigen Patientin mit biptisch bestätigter Polymyositis aus dem Musculus deltoideus links und positivem Jo-1-Antikörper innerhalb von 9 Monaten nach Therapiebeginn mit Tacrolimus eine Remission erreicht werden. Es kam zu einer vollständigen Rückbildung der entzündlichen

Aktivität sowohl in der Magnetomographie des Schultergürtels und beider Oberschenkel als auch im Elektromyogramm, weiters zur Normalisierung des Kreatinkinase-Spiegels sowie zur kompletten Regression der neurologischen Symptomatik. Auf die anfängliche Komedikation mit Kortison konnte im weiteren Verlauf vollständig verzichtet werden. Besonders erwähnenswert ist die Tatsache, dass aufgrund teilweise ausgeprägter Medikamentennebenwirkungen wie Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen und arterielle Hypertonie der angestrebte Medikamentenspiegel kaum bzw. gar nicht erreicht werden konnte. Zum Zeitpunkt der verifizierten Remission lag dieser bei 1,9 ng/ml (empfohlen: 10–15 ng/l).

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Tacrolimus zeigt sich als gute mögliche Therapiealternative bei flori der Myositis. Bei unserer Patientin führten niedrigere Talspiegel/Dosierungen als in der Literatur berichtet zum Erfolg. Da es nach wie vor aber keine eindeutigen Dosisempfehlungen für die Erhaltungstherapie gibt, spricht dies doch für die Verwendung möglichst niedriger Dosierungen von Tacrolimus, um so die möglichen Nebenwirkungen zu reduzieren.

DRESS-Syndrom nach Therapie mit Salazopyrin 32

M. Pirklbauer¹, J. Gruber²

¹Univ.-Klinik für Innere Medizin IV und ²Univ.-Klinik für Innere Medizin VI, Innsbruck

Eine 33-jährige Patientin mit einer bekannten idiopathischen juvenilen Arthritis erhielt bei bestehendem Kinderwunsch anstelle von Methotrexat erstmalig Salazopyrin. Sie entwickelte 4 Wochen nach Beginn dieser Therapie ein perakutes Krankheitsbild mit folgenden Symptomen: hohes Fieber mit ausgeprägtem Ganzkörperexanthem, Lidödemen, eine Lymphadenopathie, ein Lungenödem, eine Kardiitis mit Repolarisationsstörung sowie eine fulminante Hepatitis mit partiellem Leberversagen. Es zeigte sich eine deutliche periphere T-Zell-Aktivierung, eine positive HHV-6 PCR und eine Eosinophilie in der Bronchiallavage und im Differenzialblutbild. Eine infektiologische Ursache konnte nach extensiven laborchemischen und bildgebenden Untersuchungen nicht gefunden werden. Es wurde entsprechend den Kriterien nach Bocquet et al. [1] ein DRESS-Syndrom (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) diagnostiziert. Nach Absetzen von Salazopyrin und der Begleitmedikation kam es unter systemischer Steroidtherapie zur schrittweisen klinischen und laborchemischen Befundbesserung. Die deutlichen Hautveränderungen bildeten sich zurück, die massiv erhöhten Leberwerte normalisierten sich und im weiteren Verlauf kam es zu einer vollständigen *restitutio ad integrum*. Die genaue Ursache dieser schweren, potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung bleibt zwar weiterhin unklar, aber einige Medikamente, z. B. Antikonvulsiva, Sulfonamide sowie Allopurinol, sind als Auslöser beschrieben. Dieses Krankheitsbild, das auch unter anderen Namen wie DiHS (Drug-induced Hypersensitivity Syndrome) oder DHS (Drug Hypersensitivity Syndrome) bekannt ist, stellt eine – vor allem in der Differenzialdiagnose – wichtige klinische Entität dar, die wahrscheinlich in der Rheumatologie unterdiagnostiziert ist.

Literatur:

1. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS). *Sem Cut Med Surg* 1996; 15: 250–7.

Rituximab for Systemic Sclerosis: Arrest of Pulmonary Disease Progression in Five Cases 33

S. Kielhauser, F. C. Moazed-Fuerst, K. Brickmann, J. Hermann, H. P. Brezinschek, W. Graninger

Abteilung für Rheumatologie, Medizinische Universität Graz

Purpose Observational series showing a significant benefit with a special dosing regimen in scleroderma patients with ILD.

Methods Five consecutive patients with anti-topoisomerase I (Scl-70) positive diffuse scleroderma and ILD had failed to respond to conventional therapy with intravenous cyclophosphamide. Five patients received 500 mg rituximab and a concomitant steroid bolus of 250 mg methylprednisolone every 3 months for a period of one year.

Results The changes in the skin score (mRSS) and diffusion lung capacity of carbon monoxide (DLCO) will be presented.

Conclusion Our clinical experience matches the observations that rituximab might be a promising drug to control progression of lung involvement in systemic sclerosis. It seems appropriate to test the effect of dosage, co-medication, and the time course of rituximab application.

Antinukleäre Antikörper bei Menschen 50+ ohne Hinweis auf eine Autoimmunerkrankung 34

W. Halder¹, W. Klotz², A. Österbauer¹, M. Herold²

¹LKH Hochzirl; ²Universitätsklinik für Innere Medizin VI, Innsbruck

Ziel Antinukleäre Antikörper (ANA) sind wichtig für die Diagnose und Klassifikation systemischer Autoimmunerkrankungen und scheinen auch – wie Anti-ds-DNA oder Antikörper gegen Nukleosomen – eine Rolle in Pathomechanismen zu spielen. ANA kommen auch bei gesunden Erwachsenen vor, mit zunehmendem Alter in steigender Häufigkeit. Fritzler et al. zeigten dies für weibliche Blutspenderinnen zwischen 20 und 50 Jahren. Das Ziel der vorliegenden Studie war es, die Häufigkeit von ANA bei Menschen im Alter 50+ in einem Krankenhaus mit geriatrischem Schwerpunkt zu untersuchen.

Methoden Bei 347 Patienten zwischen 51 und 101 Jahren (median 77 Jahre), die an der Abteilung für Innere Medizin und Akutgeriatrie im LKH Hochzirl stationär aufgenommen waren, untersuchten wir das Vorkommen von ANA mit indirekter Immunfluoreszenz auf Hep-2-Zellen. Sera mit positivem Befund in der Verdünnung 1:40 wurden weiter untersucht. Die Endpunkttiterstufe und das Fluoreszenzmuster wurden dokumentiert. Zusätzlich wurden 316 Proben mit einem kommerziellen Enzymimmunoassay (EliA CTD Screen, Phadia, Freiburg, Deutschland) auf 14 Subsets mit bekannter klinischer Relevanz getestet.

Ergebnisse Bei Screening-Titer 1:40 wurden 118 Proben (34 %) ANA-positiv getestet. Bei Titer 1:40 fand sich keine Zunahme der positiven Ergebnisse mit dem Alter. Bei den Titerstufen 1:80 und 1:160 allerdings zeigte sich eine Zunahme positiver Befunde mit dem Alter (bei 1:80: 0 %, 5 %, 9 %, 11 % und 13 % und bei 1:160: 0 %, 1 %, 4 %, 7 % und 13 % in den Altersgruppen 51–59 a, 60–69 a, 70–79 a, 80–89 a und 90+). Das häufigste gefundene Muster war fein gesprenkelt (n = 76), gefolgt von homogen (n = 20), homogen und fein gesprenkelt (n = 15), gesprenkelt (n = 3), nukleolär (n = 2), peripher (n = 1) und grob gesprenkelt (n = 1). In den höhertitrig (> 1:100) positiven Proben fanden sich folgende Muster: fein gesprenkelt (n = 13), homogen und fein gesprenkelt (n = 9), homogen (n = 7), gesprenkelt (n = 1) und peripher (n = 1). Von den 118 Patienten mit Nachweis von ANA im Serum hatten nur 9 (7,6 %) die Diagnose einer systemischen Autoimmunerkrankung (1 CREST-Syndrom, 8 rheumatoide Arthritis). Von den 316 mit dem CTD-Screen-Test untersuchten Proben waren 28 (8,8 %) ANA-positiv. In den Subgruppen waren 7 Proben anti-SSA/Ro-positiv, 3 grenzwertig positiv für U1nRNP, und 18 ENA-negativ (SSA, SSB, RNP, Sm, Scl-70, Jo-1) und negativ bezüglich Centromere-Antikörper.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung 92 % der ANA-positiven Befunde waren nicht mit einer systemisch entzündlichen Autoimmunerkrankung vergesellschaftet. Mit dem Alter zunehmend positive ANA-Befunde dürften also mehr Folge des Alterungsprozesses und nicht Zeichen einer aktiven Autoimmunerkrankung sein.

Veränderungen der erregenden und hemmenden interneuronalen Regelkreise im Hirnstamm als Hinweis für Hirnstamm-Dysfunktion bei Fibromyalgie 35

W. Halder, M. Kofler

LKH Hochzirl

Ziel Patienten mit Fibromyalgie-Syndrom (FMS) empfinden Reize häufig anders als Gesunde und zeigen nach peripherer Stimulation veränderte kortikale sensorische Repräsentationsareale. Unsere Un-

tersuchung sollte zeigen, ob dafür verändertes sensorisches „Gating“ eine Rolle spielt.

Methoden Wir untersuchten 10 Patientinnen mit FMS nach ACR-Klassifikationskriterien 1990 und 26 gesunde weibliche Kontrollpersonen. Getestet und verglichen wurden der Blinkreflex sowie dessen Exzitabilitäts-erholungszeit nach Doppelstimulation und Präpulsinhibition nach Fingerstimulation als Marker für die Hirnstamm-erregbarkeit.

Ergebnisse Unkonditionierte Blinkreflexcharakteristika unterschieden sich nicht in der Gruppe der FMS-Patientinnen von den gesunden Kontrollen. Die Blinkreflex-Exzitabilitäts-erholungszeit war bei FMS-Patientinnen signifikant verkürzt. Präpulse unterdrückten die R2-Fläche und verlängerten die R2-Latenz signifikant bei Patientinnen und Kontrollen. Allerdings war die Verminderung der R2-Fläche bei FMS-Patientinnen signifikant geringer (auf $80,0 \pm 28,9\%$) als bei den Kontrollen (auf $47,8 \pm 21,7\%$). Die kontralateralen Veränderungen in R2c waren ähnlich.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Unauffälliger Blinkreflex, aber verkürzte Exzitabilitäts-erholungszeit und verringerte Präpulsinhibition bei FMS-Patientinnen belegen eine funktionelle Veränderung auf Hirnstammebene. Die verminderte Blinkreflex-Präpulsinhibition könnte bei FMS-Patienten veränderte Wahrnehmung sensorischer Reize im Sinne einer „Reizüberflutung“ mit bedingen.

Analyse von trabekulärer und kortikaler Knochenstruktur bei Patienten mit Osteogenesis imperfecta

36

R. Kocijan¹, C. Muschitz², D. Hans³, J. Haschka², J. Grisar², J. Patsch⁴, A. Zendeli², S. Finzel⁵, G. Schett⁵, H. Resch²

¹KH Barmherzige Schwestern Wien; ²VINFORCE Study Group, St. Vincent Hospital, Medical Department II, Academic Teaching Hospital of the Medical University of Vienna, Vienna; ³Department of Bone and Joint Diseases, Center of Bone Diseases, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland; ⁴Department of Diagnostic Radiology, Medical University of Vienna; ⁵Department of Internal Medicine 3, Institute for Clinical Immunology, University of Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Germany

Ziel Osteogenesis imperfecta (OI) ist eine Erkrankung des Kollagenstoffwechsels, charakterisiert durch enorme Knochenbrüchigkeit und multiple Frakturen. Knochendichte, gemessen mittels DXA-Methode (aBMD) als Standardmethode, hat ihre Limitationen bei Patienten mit OI aufgrund der teilweise hohen Knochenmineralisation, vertebraler Frakturen und Skoliose. Das Ziel dieser Studie war es daher, alternative radiologische Methoden an verschiedenen Messregionen in erwachsenen Patienten mit OI zu evaluieren.

Methoden 23 Patienten mit OI wurden untersucht (11 Frauen, 12 Männer, Durchschnittsalter $45,7 \pm 16,4$ Jahre). OI wurde unterteilt in milde OI-I und moderate OI-III–IV, nach der Sillence-Klassifikation [Sillence et al. 1979]. Knochenmikroarchitektur und volumetrische Knochendichte von Radius und der Tibia wurden mittels hochauflösender HR-pQCT-Methode (HR-pQCT, Scanco Medical) bestimmt. HR-pQCT Daten wurden mit einer gleichaltrigen Kontrollgruppe gesunder Probanden verglichen (CO, Durchschnittsalter $42,5 \pm 9,9$ Jahre). Trabecular Bone Score (TBS) an der Lendenwirbelsäule (LWS) und aBMD, gemessen mittels DXA an LWS und Hüfte und mittels DXL am Kalkaneus (Calscan, Dual X-Ray und Laser), wurden in allen Patienten mit OI bestimmt.

Ergebnisse An Radius und Tibia waren verglichen mit gesunden Kontrollen trabekuläre, nicht aber kortikale vBMD in OI-I ($p < 0,05$) und OI-III–IV ($p < 0,001$) signifikant erniedrigt. Ein erniedrigtes trabekuläres Knochenvolumen (BV/TV), eine erniedrigte Trabekelzahl (Tb.N) sowie eine erhöhte Inhomogenität und trabekuläre Separation (Tb.Sp) wurden in OI-I ($p < 0,05$ – $0,001$) und OI-III–IV ($p < 0,001$ für alle) im Vergleich zu Kontrollen gefunden (Abb. 3). BV/TV, Tb.N, Tb.Sp und Inhomogenität waren signifikant schlechter in OI-III–IV verglichen mit OI-I. Keine Unterschiede wurden bezüglich kortikaler Porosität (Ct.Po) an Radius und Tibia gefunden. TBS war signifikant erniedrigt in moderater-schwerer OI-III–IV verglichen mit milder OI-I ($p < 0,05$). Korrelationen wurden zwischen TBS und

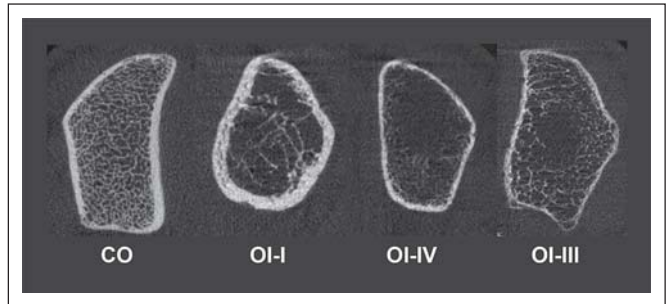


Abbildung 3: Kocijan R, et al. Trabekulärer Knochenstrukturdefekt bei Patienten mit milde OI-I, schwerer OI-III und moderater OI-IV, verglichen mit einer gesunden Kontrollperson (CO). HR-pQCT-Scan des Radius, axiale Schnitte.

BV/TV ($r = 0,460$), Tb.N ($r = 0,518$), Inhomogenität ($r = -0,484$), trabekuläre BMD ($r = 0,461$) und BMD der LWS ($r = 0,495$) und Hüfte ($r = 0,720$, $p < 0,05$ für alle) gefunden. Unterschiede in aBMD zwischen OI-I und OI-III–IV waren deutlicher am Kalkaneus ($p < 0,001$), einem hauptsächlich trabekulären Knochen, als an der Hüfte ($p < 0,05$).

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Besonders trabekulärer und nichtkortikaler Knochen ist in Patienten mit OI-I und noch mehr mit OI-III–IV vom atypischen Knochenabbau betroffen. HR-pQCT und TBS sind hilfreiche Methoden, um die Knochenmikrostruktur zu quantifizieren. Moderate Korrelationen bestätigen TBS als Methode zur Mikrostrukturanalyse. DXL am Kalkaneus kann in Patienten mit OI und vertebralen Frakturen und Skoliose zur aBMD-Bestimmung genutzt werden.

Rituximab in the Treatment of ANCA Negative Small-Vessel Vasculitis Presenting as Camptocormia

37

M. Kasper, M. Mustak, L. Erlacher, W. Grisold, E. Lindeck-Pozza
² Medizinische Abteilung, SMZ Süd – Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien

Method Case report. We describe good response of rituximab in the treatment of ANCA negative small-vessel vasculitis presenting as inflammatory myopathy of the paravertebral muscles. Prior therapy with high-dose prednisone combined with MTX 30 mg once weekly was ineffective. The idiopathic inflammatory myopathies (IIM) are chronic idiopathic autoimmune inflammatory disorders that are associated with a significant morbidity and mortality. The most common subsets of IIM include adult polymyositis (PM), adult and juvenile dermatomyositis (DM), myositis with overlap to connective tissue disease, inclusion body myositis (IBM), and myositis as paraneoplasia. There is just a small number of controlled and uncontrolled trials concerning therapies with intravenous immunoglobulin (IVIG), cyclophosphamide (CYC), mycophenolate mofetil (MMF), tacrolimus, CSA, etanercept, and infliximab. In this case we present a case of a 56-year-old woman who was first considered as an orthopaedic patient due to back pain and difficulties to stand in erect position. Myalgia and CK levels, consistently > 1000 u/l, led to referral to our neurological department. ANAs, rheumatoid factor, and anti-ccp were negative. The EMG of the paraspinal muscles revealed spontaneous activity, several proximal muscles of the shoulder girdle were myopathic. The MRI of the paravertebral muscles showed oedematous changes. Also the rectus, trapezius, and the gluteal muscles were oedematous. A tumour screening (CTT, CTABD, colonoscopy, gastroscopy) was negative. The muscle biopsy of the thoracic region showed perimysial and perivascular inflammatory infiltrates. In single small vessels a microvasculitis with lymphocytes infiltrating the vessel wall could be observed. At the very beginning we had good response to therapy with prednisone and MTX and initially CK was increasing. After flair of the illness we began therapy with RTX, 3 months after rituximab the clinic is stable with CK U/l level half like at the beginning of the therapy. Also the clinical investigation, EMG, and MRI showed good response on therapy with RTX.

Conclusion This is a rare presentation of an inflammatory myopathy due to ANCA negative microvasculitis, affecting the extensor axial paravertebral muscles. Under therapy with rituximab we achieved good clinical response, decreasing CK results, as well as improvement in MRI and EMG.

Erfolgreiche Rituximab-Therapie bei einer Patientin mit langjährigem primärem Sjögren-Syndrom 38

G. F. Lehner¹, M. Brunner-Palka¹, T. Rettenbacher², R. Schmidauer³, M. Herold¹

¹Innere Medizin VI, Department für Innere Medizin, ²Universitätsklinik für Radiologie II, Department für Radiologie, und ³Universitätsklinik für Augenheilkunde und Optometrie, Medizinische Universität Innsbruck

Ziel Rituximab, ein Antikörper gegen CD20, stellt eine therapeutische Option bei Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom (pSS) dar. Da bisherige Studien lediglich Effekte von maximal 4 therapeutischen Zyklen in einem Zeitraum bis zu 96 Wochen untersuchten [1, 2], ist nur wenig über die Langzeitwirkungen wiederholter Rituximab-Gaben beim pSS bekannt.

Methoden Wir berichten von einer 66-jährigen Patientin, bei welcher nach einer bereits > 21 Jahre bestehenden, ausgeprägten Sicca-Symptomatik im Alter von 58 Jahren ein pSS (SSA+, SSB-) diagnostiziert wurde. Da weder chirurgische Interventionen bezüglich multipler palpabler glandulärer Zysten noch Hydroxychloroquin anhaltenden Erfolg brachten, wurde eine Therapie mit 500 mg Rituximab je 2x innerhalb von 14 Tagen im 6-monatlichen Intervall gestartet.

Ergebnisse Nach mehr als 3 Jahren der Rituximab-Therapie berichten wir zwei relevante Beobachtungen: Einerseits führte Rituximab sehr rasch zu einer anhaltenden Reduktion der glandulären Zysten, andererseits stellte sich nach etwa 30 Monaten (entsprechend 5 therapeutischen Zyklen) eine deutliche Besserung der Sicca-Symptomatik bei gleichzeitiger Verbesserung des Schirmer-Tests ein, obwohl initial kein Effekt auf die Tränendrüsenfunktion bemerkbar war.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Wir empfehlen bei Patienten ohne Therapiealternativen, die Rituximab gut vertragen, in Erwägung zu ziehen, Rituximab länger als 4 therapeutische Zyklen zu verabreichen, bis ein potenzieller klinischer Benefit erkennbar wird.

Literatur:

1. Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 960–8.
2. Meijer JM, Pijpe J, Vissink A, et al. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: extended follow-up, safety and efficacy of retreatment. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 284–5.

Ist Strontiumranelat eine Therapieoption bei komplexem regionalem Schmerzsyndrom? 39

M. Brunner-Palka¹, G. Lehner¹, M. Herold²

¹Universitätsklinik Innsbruck; ²Rheumaambulanz, Universitätsklinik Innsbruck

Ziel Das CRPS („complex regional pain syndrome“, Morbus Sudeck) kann sich nach Verletzungen oder operativen Eingriffen entwickeln. Die Ursache ist unklar, regionale Heilungs- und Durchblutungsstörungen werden angenommen. Die Folgen sind motorische und sensible Störungen mit verminderter Schmerzschwelle. Eine kausale Therapie ist unbekannt, die Behandlungsversuche sind symptomorientiert. Einige, meist kleine Studien haben einen positiven Effekt der antiresorptiv wirkenden Bisphosphonate auf Schmerzen sowie Beweglichkeit bei CRPS gezeigt [1]. Strontiumranelat, eine hinsichtlich der Knochenmatrix sowohl antiresorptiv als auch anabol wirkende Substanz, könnte durch den dualen Wirkmechanismus einen positiven Effekt in der Behandlung des CRPS erzielen.

Methoden Eine 66-jährige Patientin kontaktierte 02/2013 zum ersten Mal unsere Ambulanz wegen Schmerzen an den Sprunggelenken beidseits, die zum Zeitpunkt der Untersuchung aber bereits abge-

klungen waren und keine weitere Therapie benötigten. Als Zusatzbefund fiel die massive Bewegungseinschränkung der rechten Hand auf. Die Beschwerden begannen 1995, 2 Monate nach einer konservativ behandelten distalen Radiusfraktur. Damals wurde Morbus Sudeck diagnostiziert, es folgten mehrere frustrierte Therapieversuche. Wir begannen 02/2013 mit Strontiumranelat (Protelos®) 2 g täglich oral und führten engmaschige Kontrollen durch. Der Therapieerfolg wurde durch Befragung, VAS-Schmerzskala, SF-SACRAH und Messung des Fingerkuppen-Hohlhandabstandes verfolgt.

Ergebnisse Bereits 6 Wochen nach Therapiebeginn beschrieb die Patientin Besserungstendenz. Nach 3 Monaten konnten gewisse Haushaltstätigkeiten wie Kartoffelschälen leichter durchgeführt werden. Auch in weiterer Folge deutlicher Therapieerfolg mit Zunahme der Funktionalität der Hand und Besserung der Schmerzsymptomatik. Dementsprechend konnte im SF-SACRAH-Fragebogen eine Reduktion der Punktzahl von anfangs 6,2 auf 2,0 Punkte nach 6-monatiger Therapiedauer erreicht werden. In der VAS-Skala konnten wir ebenfalls eine Abnahme von 80 auf 22 mm feststellen. Der Fingerkuppen-Hohlhandabstand verminderte sich im Verlauf von 70 auf 7 mm.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Das Argument für die Therapie des CRPS mit Strontiumranelat war die pathophysiologische Überlegung, eine sowohl antiresorptiv als auch anabol wirkende Substanz bei einem Krankheitsbild einzusetzen, das von lokalisierter oder diffuser Demineralisation begleitet wird. Bei unserer Patientin erwies sich die Therapie rasch als erfolgreich. Ob der überzeugende Therapieeffekt ausschließlich auf die Verbesserung der Mikroarchitektur des Knochens zurückzuführen ist oder durch einen allgemein schmerzlindernden Effekt der Substanz bedingt ist, ist unklar. Anhand unserer Ergebnisse scheint jedoch Strontiumranelat eine mögliche Therapieoption bei CRPS darzustellen.

Literatur:

1. O'Connell NE, Wand BM, McAuley J, et al. Interventions for treating pain and disability in adults with complex regional pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4: CD009416.

Anhaltende Symptomverbesserung bei mit Ustekinumab behandelten Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis: Resultate einer multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie in Woche 52 40

A. Kavanaugh¹, I. B. McInnes², A. B. Gottlieb³, L. Puig⁴, P. Rahman⁵, C. Ritchlin⁶, S. Li⁷, Y. Wang⁷, M. K. Doyle^{7,8}, A. M. Mendelsohn⁷

¹University of California, San Diego, CA, USA; ²University of Glasgow, Scotland; ³Tufts Medical Center, Boston, MA, USA; ⁴Universitat Autònoma de Barcelona, Spain; ⁵Memorial University, NL, Canada; ⁶University of Rochester, NY; ⁷Janssen Research & Development, LLC., Spring House, PA; ⁸University of Pennsylvania, Spring House, PA, USA

Ziel Wir zeigen die Ergebnisse zu Sicherheit und Wirksamkeit der PSUMMIT I, einer großen, multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie über 52 Wochen mit Ustekinumab (UST) bei Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA).

Methoden Erwachsene PsA-Patienten (n = 615) mit aktiver Erkrankung (≥ 5 SJC und ≥ 5 TJC; CRP ≥ 0,3 mg/dL [ULN 1,0 mg/dL]) trotz DMARD und/oder NSAID wurden in folgende Gruppen randomisiert: UST 45 mg, 90 mg oder PBO in Woche 0, 4, und q12w. In Woche 16 wurden jene Patienten, die < 5 % Verbesserung der TJC & SJC zeigten, verblindet in einem „early escape“ (EE) umgestellt (PBO → UST 45 mg; UST 45 mg → 90 mg; 90 mg → 90 mg). Gleichbleibende Begleitmedikation mit MTX war erlaubt, aber nicht vorgeschrieben. Patienten mit einer vorherigen Anti-TNF-Behandlung waren ausgeschlossen. PBO-Patienten ohne EE begannen mit UST 45 mg in Woche 24, 28 und q12w. Anders als in Woche 24 wurden die in Woche 52 verfügbaren Daten für EE-Patienten verwendet, um sie als Non-Responder zu erfassen. Die Nebenwirkungen wurden bis Woche 52 berichtet.

Ergebnisse Die klinische Verbesserung von Gelenken, Weichteilgewebe, Haut und Disability-Index stieg merklich von Woche 24 bis

Tabelle 2: Kavanaugh A, et al. PSUMMIT-Wirksamkeit in Woche 24 und Woche 52.

	PBO → UST (n = 206)	UST 45 mg (n = 205)	UST 90 mg (n = 204)
Woche 24[†]			
ACR 20, %	22.8	42.4	49.5
ACR 50, %	8.7	24.9	27.9
ACR 70, %	2.4	12.2	14.2
DAS28-CRP response, %	34.5	65.9	67.6
Median HAQ-DI change from baseline	-0.0	-0.3	-0.3
Pts with > 0.3 reduction in HAQ, %	28.2	47.8	47.5
PASI75*, %	11.0	57.2	62.4
Median improvement in TJ from baseline, %	13.61	45.45	51.51
Median improvement in SJ from baseline, %	21.54	58.82	60.00
Median % change in enthesitis score (modified MASES Index)**	0.0	-42.9	-50.0
Median % change in dactylitis score***	0.0	-75.0	-70.8
Woche 52[†]			
ACR20, %	65.2	55.7	60.3
ACR50, %	38.0	31.4	37.0
ACR70, %	16.3	18.0	21.2
DAS28-CRP response, %	74.5	72.7	74.6
Median HAQ-DI change from baseline	-0.38	-0.25	-0.38
Pts with > 0.3 improvement from baseline HAQ, %	53.8	47.4	51.3
PASI75*, %	67.7	70.1	68.1
Median improvement in TJ from baseline, %	63.64	60.00	65.79
Median improvement in SJ from baseline, %	75.76	73.68	80.00
Median % change in enthesitis score (modified MASES Index)**	-87.5	-83.3	-74.2
Median % change in dactylitis score***	-100.00	-100.00	-100.00

[†] In der Analyse in Woche 24 wurden EE als ACR-Non-Responder definiert; in Woche 52 wurden EE, die einen Response zeigten, als Responder gezählt; p < 0,001 für alle Parameter vs. PBO in Woche 24.

* Betroffene Patienten bei Studieneinschluss, n = 440.

** Betroffene Patienten bei Studieneinschluss, n = 425.

*** Betroffene Patienten bei Studieneinschluss, n = 286.

Woche 52 (Tab. 2). Der Anteil von Patienten mit ACR50 in Woche 24 vs. Woche 52 war 8,7 %/38,0 %, 24,9 %/31,4 %, 27,9 %/37,0 % für die Gruppen PBO → UST, UST 45 mg bzw. UST 90 mg. Bei Studieneinschluss war der ACR-Response bei den Patienten, die kein MTX erhielten, numerisch größer als in der Gruppe der Patienten mit MTX. Bei jenen Patienten mit Enthesitis (n = 425) oder Dactylitis (n = 286) bei Studieneinschluss hielten die Verbesserungen über die Woche 24 hinaus mit einer medianen prozentuellen Änderung von -87,5, -83,3, -74,2 (Enthesitis) und -100,00, -100,00, -100,00 (Dactylitis) für die PBO → UST-, die UST-45-mg- und die UST-90-mg-Gruppe an. Mittlere Nachbeobachtungsdauer in Woche 52 war 29,75, 50,41 und 50,21 Wochen für die PBO → UST-45-mg-, die UST-45-mg- und die UST-90-mg-Gruppe. Mehr als 1 AE („adverse event“) trat bei den Patienten zu 41,3 %, 66,8 % und 64,7 % auf; mehr als 1 schwere Infektionen zu 0,5 %, 1,0 % und 1,0 %. Es traten keine Malignitäten, TB, opportunistische Infektionen oder Tod bis Woche 52 auf. Nach der PBO-kontrollierten Phase traten bei den mit Ustekinumab behandelten Patienten 3 „major cardiovascular adverse events“ auf.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Patienten mit aktiver PsA, die auf UST randomisiert wurden, zeigten markant weniger klinische Symptome einer Arthritis, bessere körperliche Funktion, Enthesitis, Dactylitis und Linderung der Plaque-Psoriasis über 52

Wochen als andere Biologikatherapien über 52 Wochen mit einer vergleichbaren Rate. Die Sicherheitsergebnisse stimmten mit denen der PBO-kontrollierten Periode mit Einschränkung der Gruppenunterschiedlichkeiten überein.

Assessment of Pain Management in Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, and Ankylosing Spondylitis Patients Treated with Adalimumab 41

F. Rainer¹, R. Lunzer¹, B. Yazdani-Biuki², G. Eichbauer-Sturm³, H. Just⁴, T. Nothnagel⁵, L. Boso⁶, U. Stuby⁷, M. Herold⁸, F. Köppl⁹

¹KH Barmherzige Brüder Graz-Eggenberg; ²Ordination Fürstenfeld; ³Ordination Linz; ⁴Ordination Klagenfurt; ⁵Ordination Spitz; ⁶Ordination Bludenz; ⁷AKH Linz; ⁸Medizinische Universität Innsbruck; ⁹Vöcklabruck

Purpose The aim of this post-marketing observational study (PMOS) was to assess if treatment with adalimumab in real-world settings is associated with changes in pain medication in rheumatoid arthritis (RA), psoriatic arthritis (PsA), and ankylosing spondylitis (AS) patients with or without co-morbidities, which do not constitute a contraindication for adalimumab as stated in the released summary of product characteristics.

Methods Patients had to fulfil international and national guidelines for the use of a DMARD in RA, PsA, or AS, respectively. In addition one of the following criteria had to be fulfilled: unsatisfactory DMARD response defined as failure to treatment with at least 2 DMARDs including methotrexate in patients with RA or PsA; unsatisfactory NSAID response in patients with AS; or unsatisfactory response to prior DMARDs in patients with RA or PsA or AS. At baseline and month 3, 6, 9, 12 the following variables were assessed: – Pain intensity (patient and physician) at present and past 3 months, measured using VAS and Likert scale; – Prescription of pain medication; – RAI, BASFI, BASDAI; – HAQ, SF36 questionnaire; – ESR, CRP; – Serious and non-serious adverse events.

Results 155 patients from 15 Austrian centres (RA: 78, PsA: 30, and AS: 47), 61 male and 94 female, were included and commenced adalimumab treatment. Mean age was 49 ± 13.6 years. 23 patients (14.8 %) had co-morbidities, and in 6 patients (3.9 %) an influence of the co-morbidity on pain management was stated. After one year of therapy, pain intensity was reduced for all 3 groups of patients: Median pain intensity assessed by all patients by VAS at baseline was 60 (range, 0–100) and 58.5 (range, 0–100) as assessed by physicians. After one year of adalimumab therapy, median VAS pain intensity was 10 (assessed by patients) and 7 (assessed by physicians). Also reduction of rheumatology symptom scores could be shown. For patients with additional pain medication, which could be influenced by adalimumab (n = 90), a substantial reduction of the number of analgesics (93 % of the patients), switch to a less potent pain drug (50 %), and dose reduction of pain drugs (76 %) was stated by the investigators.

Conclusion Pain reduction and reduction of rheumatology symptom scores during 12 months of therapy with adalimumab has been shown. Concomitant pain medication was reduced or omitted.

Periartikuläre und periphere Knochenstrukturveränderungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis 42

R. Kocijan¹, S. Finzel², M. Englbrecht², K. Engelke³, J. Rech², G. Schett²

¹KH Barmherzige Schwestern Wien; ²Department of Internal Medicine 3 and Institute of Clinical Immunology, and ³Institute of Medical Physics, University of Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Germany

Ziel Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung, die durch lokalen und systemischen Knochenverlust charakterisiert ist. RA ist daher ein unabhängiger Risikofaktor für Osteoporose und osteoporoseassoziierte Frakturen. Ziel der Studie war es, Veränderungen der volumetrischen Knochenmasse (vBMD) und der Mikrostruktur des periartikulären und peripheren Knochens in Patienten mit RA zu evaluieren.

Methoden Mittels der hochauflösenden HR-pQCT-Methode („high-resolution peripheral quantitative CT“, XtremeCT, Scanco Medical AG) wurden 90 Patienten mit RA (60 Frauen, $52,6 \pm 13,9$ Jahre, und 30 Männer, $55,8 \pm 10,1$ Jahre) untersucht und mit einem alters-, geschlechts- und BMI-kontrollierten Kollektiv verglichen (CO, n = 70; 40 Frauen, $50,0 \pm 10,9$ Jahre, 30 Männer, $55,5 \pm 14,2$ Jahre). HR-pQCT-Messungen am distalen Radius erfolgten nach Standardprotokoll. Zusätzlich wurde eine zweite Messung am ultradistalen Radius, dem Gelenkspalt anschließend, durchgeführt. 110 Schichten (Voxelgröße 82 μm) wurden für beide Messregionen verwendet. Volumetrische Knochendichte (vBMD), Knochengeometrie und Mikrostruktur inklusive trabekulärem Volumen (BV/TV), Trabekelzahl (Tb.N), trabekulärer Dicke (Tb.Th), kortikaler Dicke (Ct.Th) und kortikaler Porosität (Ct.Po) wurden bestimmt.

Ergebnisse Die Krankheitsdauer betrug $10,6 \pm 8,4$ Jahre für Frauen und $7,9 \pm 6,7$ Jahre für Männer. DAS28 und HAQ-Score waren vergleichbar zwischen beiden Geschlechtern. Erosionen wurden in 81,6 % (weibliche RA) und 69,0 % (männliche RA) detektiert. Verglichen mit dem Kontrollkollektiv waren sowohl am distalen als auch am ultradistalen Radius trabekuläre ($p = 0,005$ und $p < 0,001$) und kortikale ($p < 0,001$ und $p < 0,001$) BMD in Männern und Frauen mit RA signifikant erniedrigt. BV/TV war ebenfalls an beiden Messvolumina reduziert, bedingt durch niedrige Tb.N in weiblichen RA-Patienten ($p < 0,001$ für beide Volumina) und niedrige Tb.Th ($p = 0,034$ und $p = 0,005$) in männlichen RA-Patienten, verglichen mit der entsprechenden Kontrollgruppe. Eine kortikale Ausdünnung ($p = 0,018$ und $p = 0,002$), nicht aber erhöhte Ct.Po ($p = 0,070$ und $p = 0,275$) war am distalen Radius typisch für RA (Abb. 4). Der kortikale Perimeter war an beiden Messvolumina sowohl bei Frauen als auch Männern mit RA signifikant erhöht. Multiple Regressionsmodelle zeigten, dass die Knochengeometrie (kortikaler Perimeter) in erster Linie von Alter der RA-Patienten, die kortikale Dicke von Alter und Krankheitsdauer und die trabekuläre Mikrostruktur von Krankheitsdauer negativ beeinflusst werden. Weder konventionelle noch biologische DMARDs zeigten starken Einfluss auf Knochenstruktur oder -dichte.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Sowohl trabekulärer als auch kortikaler Knochen ist bei Patienten mit RA negativ betroffen. Trabekulärer Knochenverlust erklärt sich vor allem durch einen Verlust an Trabekelzahl bei Frauen und eine trabekuläre Ausdünnung bei Männern. Die Erhöhung des kortikalen Perimeters reflektiert einen Kompensationsmechanismus, um der kortikalen Ausdünnung entgegenzuwirken und die Knochenstabilität zu erhalten. Unsere Daten geben Hinweis auf einen hochgradigen trabekulären und kortikalen Strukturdefekt an periartikulären und peripheren Knochen von Patienten mit rheumatoider Arthritis.

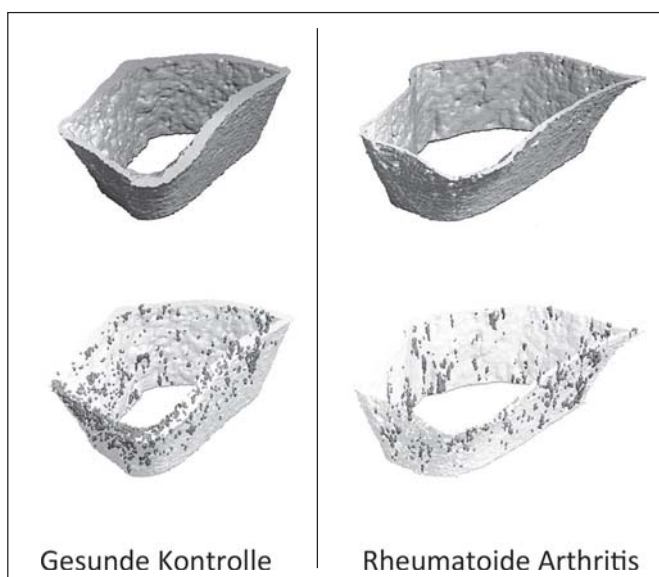


Abbildung 4: Kocijan R, et al. Kortikale Ausdünnung bei unauffälliger kortikaler Porosität bei einer Patientin mit rheumatoider Arthritis bzw. einer gesunden Kontrollperson. HR-pQCT-Scan des distalen Radius, 3-D-Rekonstruktion der Kortikalis.

Monotherapie mit Biologika: Erfahrungen aus dem österreichischen Biologikaregister BioReg 43

M. Herold¹, F. Singer², B. Leeb³

¹Medizinische Universität Innsbruck; ²BioReg, Wien; ³NOE Kompetenzzentrum für Rheumatologie, Stockerau

Ziel Das österreichische Biologikaregister BioReg wurde 2009 (www.bioreg.at) begonnen. Bis April 2013 (letzte Datenauswertung) waren 1306 Patienten (rheumatoide Arthritis [RA] 784, axiale und periphere Spondylarthritis [SpA] 314, Psoriasisarthritis [PsA] 198) dokumentiert. In Österreich sind 9 Biologika (Abatacept, Adalimumab, Anakinra, Certolizumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Rituximab, Tocilizumab) zur Behandlung zugelassen, für RA gilt die Zulassung zumeist nur bei Behandlung in Kombination mit Methotrexat. Ziel der Untersuchung war die Abschätzung, wie viele RA-Patienten mit Biologika in Monotherapie behandelt werden.

Methoden Die Auswertung der Daten von RA-Patienten, die in der Zeit von September 2009 bis April 2013 in das Register eingeschlossen wurden, erfolgte unter dem Blickpunkt Biologikatherapie mit oder ohne begleitende konventionelle Basistherapie.

Ergebnisse 231 (29,1 %) der 794 Patienten mit RA wurden zum Zeitpunkt ihres Einschlusses in das BioReg-Register mit einem Biologikum in Monotherapie behandelt. Alle Biologika außer Anakinra wurden ohne konventionelles Basistherapeutikum mit einem prozentuellen Anteil zwischen 11,1 % (Abatacept) und 38,9 % (Etanercept) als Monotherapie angewendet.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Obwohl nur eine Minderheit der Biologika als Monotherapie zugelassen ist, wird in Österreich etwa 1/3 der Patienten mit einem Biologikum ohne begleitendes konventionelles Basistherapeutikum behandelt. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Beobachtungen aus Biologikaregistern anderer Länder.

Concepts Meaningful to Persons with Systemic Lupus Erythematosus and Their Coverage by Disease-Specific Quality of Life – Patient-Reported Outcomes 44

J. Unger¹, T. Stamm², J. Smolen², M. Dür²

¹FH Campus Wien; ²Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna

Objectives The survival rate of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) has increased in the last few years. However, Quality of Life (QoL) has not improved. QoL has become one of the most important aspects for clinical practice and outcome monitoring. In contrast, a similar trend of the application of QoL measurements is not reflected in occupational therapy, although the profession plays a defined role in the management of a chronic disease like SLE. Because QoL is an indicator for the satisfaction of individuals with their functioning in daily life, it considers aspects that seem to be meaningful to the individual persons. Therefore, the purpose of this study was the exploration of the patients' perspective of persons with SLE and the examination of their coverage by disease-specific Quality of Life – Patient-Reported Outcomes (QoL-PROs). The results could be used to provide the information required for the decision on whichever QoL-PROs could be selected to assess the effects of occupational therapy, when targeting QoL.

Methods A study consisting of 3 parts was conducted: A qualitative analysis of 15 life stories and a comparison to the findings of 2 other qualitative studies (one Delphi exercise and focus groups), using the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). As a result, we identified concepts and “core” concepts, meaning that these concepts could be found in the 3 different qualitative data sets. Additionally, a systematic literature search was conducted to identify disease-specific QoL-PROs and to extract their items. Finally a mapping of the concepts and QoL-PROs' items was done to determine the coverage of the concepts and “core” concepts by the QoL-PROs.

Results A total of 141 concepts meaningful to persons with SLE were identified in the original research on life stories. The majority

of these concepts belonged to the ICF components “body functions and structures” and “activities and participation”. By comparing these concepts to the findings of the Delphi exercise and the focus group study, 25 “core” concepts were extracted, indicating that these concepts have a special meaning for the target group. Out of these 25, 7 “core” concepts were not covered by any of the QoL-PROs. “Core” concepts were covered most frequently by the SLE Symptom Checklist (SSC), addressing 11 out of 25 “core” concepts. However, the Lupus Patient Reported Outcome Tool (LupusPRO) addressed a higher number of concepts identified in the original data set. Concepts and “core” concepts related to the ICF component “environmental factors” are addressed most frequently by one of the disease-specific QoL-PROs.

Conclusions These findings could support occupational therapists in the choice of which instrument to use in order to capture a comprehensive picture of the persons affected by SLE. In this regard, occupational therapists could use the LupusPRO or the SSC in order to apply a measurement in daily practice that ensures to capture patients’ perspectives to a large extent. Furthermore, the assessment of the 7 “core” concepts, which were not covered by any of the investigated QoL-PROs, should be taken into account and could be incorporated into these existing outcome measures.

Longitudinal Analyses of Treatment Retention in an Inception Cohort of 308 RA Patients

45

P. Studenic, F. Alasti, J. Smolen, D. Aletaha
Medical University of Vienna

Purpose The last decade brought major advantages in the treatment of rheumatoid arthritis patients and treatment options are meanwhile manifold. Treatment algorithms have been recommended, emphasizing that biological originator DMARDs should now already be applied in a very early phase of the disease course. Which DMARDs and treatment courses show the longest survival and which patterns of treatment sequences may be found in a real-life application setting?

Methods Out of a longitudinal RA patient database, we obtained data of patients who fulfilled the following criteria: start of their first DMARD treatment within the last 10 years, at least 3 complete follow-ups, and a respective treatment duration for more than 1 month. We divided DMARDs into 6 subclasses (conventional synthetic [cs] DMARDs, biological originator [bo] DMARDs monotherapy, combination of csDMARDs with either csDMARDs, TNFi boDMARDs or non-TNFi boDMARDs, and clinical study drugs). By means of survival analyses, comparative and descriptive statistical analyses, we described retention of sequential treatments.

Results We identified 308 patients who fulfilled inclusion criteria (77 % female, 55 % rheumatoid-factor positive, median symptom duration 0.7 [0.3–1.7] years, median SDAI 16.3 [10.1–26.3]). 70 % of the patients clinically showed moderate to high disease activity at start of their first treatment. As first treatment 293 patients (95 %) were started on a csDMARD, in 77 % of patients this was methotrexate and in 6.2 % leflunomide. Patients on csDMARDs had the longest treatment retention (median time on drug: 32.6 [22.2–43] months). In 55 % the first treatment was their last documented treatment, meaning that these patients were censored. As the second treatment leflunomide was applied to 25 % of the patients, MTX to only 14 %, and boDMARDs to already 37 % of the patients. Median survival of treatments decreased after each previous treatment course. For the sequential courses 1–5 median survival (confidence interval) was 31.9 (21.7–42.1), 22.9 (15.5–30.3), 43.9 (11.2–76.6), 12.4 (3.1–21.7), 10 (7.2–12.8) months. In analyses of pooled treatment courses, synthetic DMARDs showed the highest retention rates (median [in months]: 30.4; 21.0–39.8), followed by TNFi-combinations (21.2; 14.6–27.8), non-TNFi-boDMARDs (13.5; 5.8–21.2), combination therapy of synthetic DMARDs (12.9; 2.8–23), and biological-monotherapy (10.1; 0.1–22.1); (**Figure 5**). All of these differed significantly on later observation periods. There were no significant differences in DMARD survival when analyzed separately for each treatment course. However, in treatment courses 4 and 5 retention of boDMARDs was numerically higher than of csDMARDs alone. Dis-

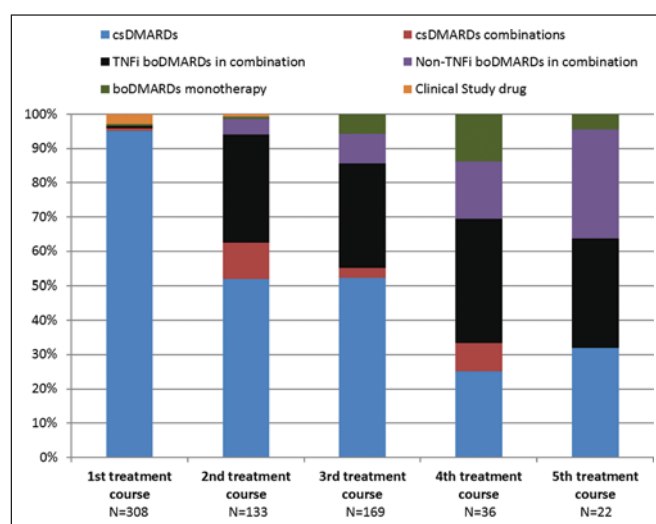


Figure 5: Studenic P, et al. Proportion of patients treated with conventional synthetic (cs) DMARDs, combination treatment of csDMARDs with either tumour-necrosis factor inhibitors (TNFi) or non-TNFi-biological originator (bo) DMARDs, and monotherapy with boDMARDs, for each sequential treatment course in percent.

ease activity markers at baseline were not significantly different between different treatment courses. Noticeably were a significant trend ($p = 0.014$) in increase of HAQ scores over the treatment courses and significantly higher acute phase reactants ($p = 0.003$ for CRP, $p = 0.057$ for ESR) in untreated patients than in pre-treated patients starting consecutive treatments.

Conclusion Conventional synthetic DMARDs are clearly dominating in early treatment phases and MTX is the anchor drug for the first treatment. Leflunomide becomes an alternative more important option as a second treatment. Generally, with each previous treatment the survival of the treatment course was significantly shorter. Patients switching several treatments showed a decline in function. This refractory patient group has to be studied in further analyses.

Reliability and Smallest Detectable Difference of the Patient Global Assessment, Pain, and Fatigue in Rheumatoid Arthritis Patients

46

P. Studenic, J. Smolen, D. Aletaha
Medical University of Vienna

Purpose Patient reported outcomes (PRO) represent an important part of outcome assessment in rheumatoid arthritis (RA) patients. The Patient Global Assessment (PGA) is an essential PRO; pain and fatigue can also be assessed by visual analogue scales. Since RA disease activity fluctuates, it is unclear how estimates of the smallest detectable difference (SDD) are influenced by the time elapsed between assessments, and if SDD differs in relation to disease activity. Thus we investigated if reliability estimates of PROs change when using different test-retest intervals, and if they can be better specified based on patients’ disease activity.

Methods Forty RA patients were asked to report their PGA, pain, and fatigue daily over 28 days in this prospective observational study. We calculated variability of PROs comparing the initial measurement to those performed 1–27 days thereafter. We calculated reliability using the intra-class correlation coefficient (ICC), which determines the amount of measurement variability attributable to true scores. The SDD was calculated as the standard deviation of the difference between 2 measurements multiplied by 1.95. We finally divided patients into tertiles by baseline simplified disease activity index (SDAI) and investigated the differences in SDD based on starting points.

Results Data of 40 patients (85 % female, 63 % rheumatoid factor positive, mean SDAI: 12.8 ± 8.4 , mean disease duration 11.3 ± 8.3 yrs) was used. Mean ICC between day 1 and each consecutive day was 0.63 ± 0.13 for PGA, 0.56 ± 0.14 for pain, and 0.48 ± 0.15 for fatigue. The mean SDDs of PGA, pain, and fatigue were 26.5 ± 5.6 ,

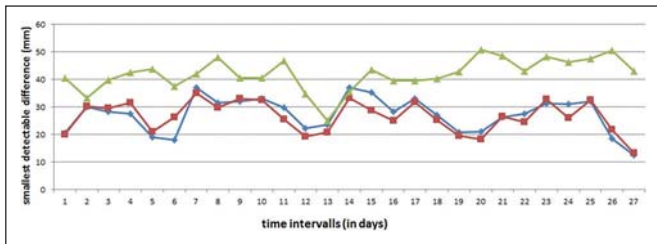


Figure 6: Studenic P, et al. Smallest detectable differences (SDD) between day 1 and consecutive 27 days. Blue lines show development of SDD for pain, the red line for patient global assessment, and the green line for fatigue.

27.2 ± 6.4, and 42.1 ± 5.6 mm, respectively (**Figure 6**). As expected, higher reliability (ICC) coincides with a smaller SDD, but no temporal trend was found for any PRO. Ranges for the tertiles by baseline SDAI were 3.2–8.1 (mean = 5.3), 8.3–16.8 (mean = 12.5), and 17.4–37.7 (mean = 23.9). For PGA, higher SDAI coincided with higher SDD ($p < 0.001$), resulting in (mean, 95%-confidence intervals) 18.2 (14.9–21.4), 27.14 (23.4–30.9), and 30.1 (26.1–34.1) mm, respectively. The same trend could be found for SDDs of pain ($p = 0.002$): 22.5 (19.7–25.4), 28.1 (24.3–32.1), 29.9 (26.1–33.7). For SDDs of fatigue the trend was inverse, so that patients with higher SDAI had lower SDDs ($p < 0.001$): 45.6 (39.5–51.7), 39.7 (34.8–44.5), 18.7 (16.6–20.8).

Conclusion We demonstrated here that reliability and SDDs of neither PGA, pain, nor fatigue are dependent on the time between assessments. PGA showed the best reliability of all tested PROs. Cut-offs to identify true changes seem to have an association with disease activity. Lower SDDs of pain and PGA may be applicable in patients with low disease activity.

Vergleich der Kurzzeitwirksamkeit von Rimexolon (RMX) und Triamicinolon (TMR) bei Patienten mit Gonarthrit

47

R. Husic, C. Dejaco, W. Graninger, J. Hermann
LKH Graz

Ziel Vergleich der Kurzzeitwirksamkeit von Rimexolon (RMX) und Triamicinolon (TMR) bei Patienten mit Gonarthrit.

Methoden Randomisierte, verblindete Studie an 32 Patienten mit klinisch verifizierter uni- oder bilateraler Gonarthrit. Bei allen Patienten erfolgte eine unilaterale Infiltration mit entweder RMX oder TMR. Die Effektivität der Behandlung wurde mithilfe des WOMAC-Scores, der visuellen Analogskala für Schmerz (VAS), der Dauer der Morgensteifigkeit (MST), der Entzündungswerte sowie der maximalen Möglichkeit der Flexion und Extension in Woche 1 und 4 nach Infiltration erhoben. Unterschiede wurden mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests überprüft.

Ergebnisse Es wurden 18 Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) und 14 mit Spondylarthrit (SpA) in die Studie eingeschlossen. Acht (50 %) Patienten in der RMX-Gruppe und 9 (56,3 %) Patienten in der TMC-Gruppe komplettierten alle Studienvisiten in der Woche 1 und 4. Vor Therapiebeginn waren WOMAC-Score, VAS, MST, Entzündungswerte und maximale Extension zwischen den Gruppen vergleichbar, während die maximale Flexion in der RMX-Gruppe etwas besser war (Median 120 Grad [Range 85–132] vs. 108 [48–132], $p = 0,033$). Die Injektion von TRM führte zu einer größeren Reduktion des WOMAC-Scores in Woche 1 und 4 (median Δ WOMAC –3,4 [–5,3 bis 1,25] bzw. –3,4 [–5,2 bis –0,8]) als RMX (–1,5 [–4,5 bis 3,3], $p = 0,026$ bzw. –1,5 [–3,5 bis 1,8], $p = 0,009$), während sich bezüglich der übrigen Outcome-Parameter keine signifikanten Unterschiede zeigten. Die Sicherheit war in beiden Gruppen vergleichbar.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Die Infiltration einer RA- oder SpA-assoziierten Gonarthrit mit TRM ist mit einer besseren Kurzzeiteffektivität, gemessen am WOMAC-Score, assoziiert.

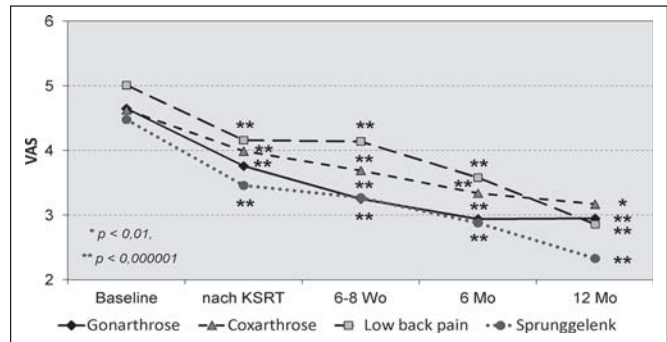


Abbildung 7: Stritzinger B, et al. Kernspinnenresonanz bei Arthrosen – Belastungsschmerz.

D. Physikalische Medizin

Nachhaltige Wirkung der Kernspinnenresonanztherapie bei Arthrosen zeigen multizentrische Daten von über 4500 Patienten

48

B. Stritzinger, B. Steinecker, W. Kullich

Ludwig-Boltzmann-Cluster für Rheumatologie, Balneologie und Rehabilitation, Boltzmann-Institut für Rehabilitation, Wien

Ziel Mit einer multizentrischen Mehrpunkterhebung mit mehreren Follow-up-Untersuchungen innerhalb eines Jahres an Patienten mit verschiedenen Arthrosen des Stütz- und Bewegungsapparates die Nachhaltigkeit der Effizienz einer Serie von Behandlungen mit Kernspinnenresonanz nachzuweisen.

Einleitung Kernspinnenresonanz (KSR) therapeutisch angewendet (KSRT) hat sich in den vergangenen Jahren als geeignete alternative Therapieform in der Behandlung verschiedener Arthroseformen herausgestellt. Es konnte insbesondere in mikrobiologischen Studien nachgewiesen werden, dass die Kernspinnenresonanz auf zellulärer Ebene verschiedene Stoffwechselvorgänge, Reparaturprozesse und Schmerz beeinflussen kann.

Methodik In einem Zeitraum von 10 Jahren wurden multizentrisch klinische Daten an 61 Therapiezentren in Deutschland und Österreich über einen 1-Jahres-Follow-up einer Arthrosebehandlung mit KSRT mit validierten Messparametern erhoben, um den Einfluss dieser Therapieform auf Schmerz und Funktion an einer großen Fallzahl in Langzeituntersuchungen zu prüfen. An Daten von 4518 Patienten mit den folgenden Arthrosen Gonarthrose ($n = 2770$), Coxarthrose ($n = 673$), Sprunggelenksarthrose ($n = 420$) und chronischer Kreuzschmerz (Facettengelenksarthrose, $n = 655$) wurde die KSRT bezüglich Outcome und nachhaltiger Wirkung geprüft. Die Messzeitpunkte waren Baseline, 6–8 Wochen, 6 Monate und 12 Monate nach der Therapie. Untersuchungsparameter waren Ruheschmerz, Belastungsschmerz und Spitzenschmerz ermittelt mithilfe der Visuellen Analogskala (VAS). Als validierte Scores zur Erfassung der Symptomatik und funktioneller Defizite wurden der Lequesne-Score für Knie und Hüfte, der Oswestry-Behinderungsfragebogen nach Fairbanks für Rückenschmerzen sowie der Score nach Mazur für Arthrose des Sprunggelenks eingesetzt.

Ergebnisse Eine signifikante Reduktion der Schmerzen wurde bei allen 4 untersuchten Arthroseformen 6 Wochen nach KSRT festgestellt. Diese Schmerzreduktion blieb statistisch bis zu 6 und 12 Monate nachweisbar. Im Schnitt lagen die durch KSRT erzielten Verbesserungen aller 3 gemessenen Schmerzparameter bei 21–50 % (**Abb. 7**). Auch die arthrosebedingte Einschränkung der Funktion, die für Tätigkeiten des täglichen Alltags von großer Bedeutung ist, besserte sich im Laufe des Beobachtungsjahres kontinuierlich nach der Kernspinnenbehandlung bei den untersuchten Arthroseformen.

Schlussfolgerung Die über einen Zeitraum von 10 Jahren durchgeführten Beobachtungen an > 4500 Patienten lassen den Schluss zu, dass die KSR-Therapie bei Patienten mit degenerativ rheumatischen Erkrankungen wie Arthrosen eine deutliche Verbesserung von Schmerz und funktioneller Behinderung erzielt. Die Wirkung erwies sich nachhaltig bis zu 1 Jahr; die therapeutische Kernspinnenresonanz zeigte keine Nebenwirkungen und kann helfen, Therapiekosten in der Arthrosebehandlung einzusparen.

E. Rehabilitation

Short-Term Results of an Outpatient Rehabilitation Programme After Operation of Hip, Knee, Shoulder and Back Pain 49

L. Heiller, G. Vacariu, Y. Alacamlioglu, E. Bräuer, A. Kranzl
Orthopädisches Spital Speising, Wien

Purpose Survey of short-term results of outcome measures of an outpatient rehabilitation programme (phase II) of patients after shoulder, knee, hip surgeries and chronic back pain patients with and without surgery (586 patients, 2011–2013).

Methods Outpatient rehabilitation programme; 3 d/week, 3 h per day (1 unit = 60 min), for 6 weeks. Physiotherapy: 7 units. Exercise groups: 27 units. Educational groups (psychology, occupational therapy, diet): 12 units. Massage/electrotherapy: 10 units.

Results Patients showed statistically significant improvements of pain perception, health-related quality of life, and functional tests ($p < 0.0001$).

Conclusion This survey showed at short term statistically significant improvement of pain perception, health-related quality of life, and functional tests. Overall, there was a significant benefit from the patients' perspective. Further research and longitudinal studies with comparison groups are needed to prove the long-term effectiveness of outpatient rehabilitation.

Development of Patient-Centred Standards of Care for Osteoarthritis in Europe: The Eumusc.net Project 50

M. Stoffer¹, J. Smolen¹, A. Woolf², A. Ambrozic³, F. Berghea⁴, R. Moe⁵, V. Fialka-Moser¹, I. Petersson⁶, T. Vliet Vlieland⁷, T. Stamm¹

¹Medizinische Universität Wien; ²Royal Cornwall Hospital, Truro, Cornwall, UK; ³University Medical Centre Ljubljana, Slovenia; ⁴Universitatea de Medicina si Farmacie Carol Davila, Bucharest, Romania; ⁵National Resource Center for Rehabilitation in Rheumatology, Diakonhjemmet Hospital, Oslo, Norway; ⁶Orthopedics and Rheumatology, Clinical Sciences, Lund University, Sweden; ⁷Leiden University Medical Center, Netherlands

Objective The eumusc.net project is an initiative founded by the European Community and the European League Against Rheumatism (EULAR). One aim of the project is to facilitate equal standards for musculoskeletal health across Europe. The aim of this work-package was to develop patient-centred and evidence-based standards of care (SOC) for osteoarthritis (OA) which should be available in a professional and a patient version.

Methods A systematic review concerning guidelines dealing with OA was conducted. Furthermore, experts in the field of rheumatology were contacted to ensure that "grey" literature was not excluded. Documents that fulfilled pre-defined inclusion and exclusion criteria were included and all interventions for OA were extracted and categorised. Based on this list of interventions, a 3-round Delphi exercise with an international and multidisciplinary expert panel, including patient research partners, was performed to achieve expert consensus.

Results Six documents were included and used for further analysis. Out of them 46 interventions have been extracted and 10 evidence-based SOC were formulated. In addition, a patient version, written in a lay-understandable wording and in the format of check-list questions, was developed. An example is SOC 5: "People with OA should achieve optimal pain control using pharmacological and non-pharmacological means." The matching patient-centred checklist question reads: "Do I know how to control pain associated with OA?"

Conclusion The SOC are going to be available in the 23 languages of the European Union to enhance the unification of information of patients and professionals and to harmonize the treatment within Europe.

F. Verschiedenes

Effects of Hydrogen Sulfide (H₂S) on Ca²⁺ Signalling in Endothelial and Smooth Muscle Cells 51

B. Klösch¹, K. Geckl², S. Stranimaier², G. Steiner³, K. Schmidt²

¹LB1 für Rheumatologie, Wien; ²Department of Pharmacology and Toxicology, Karl-Franzens-University Graz; ³Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine III, Medical University Vienna

Objectives Endothelial cells are active participants in inflammatory processes. They are involved in diverse activities including the regulation of leucocyte extravasation, angiogenesis, cytokine production, protease and extracellular matrix synthesis, vasodilation etc. The small gaseous molecule hydrogen sulfide (H₂S) is involved in a variety of physiological processes like vascular relaxation, angiogenesis, neurotransmission, and inflammation. In the vascular system, ATP-sensitive K⁺ channels are a major target for H₂S, but over the last few years evidence has accumulated that Na⁺- and Ca²⁺-permeable channels as well as intracellular Ca²⁺ stores are also modulated by H₂S. In the present study we investigated the effect of H₂S on Ca²⁺ signalling in cultured endothelial and smooth muscle cells with special emphasis given to the role of H₂S in modulating Ca²⁺ entry as well as receptor-mediated release of Ca²⁺ from intracellular stores.

Materials and Methods Experiments were performed with human microvascular endothelial cells (HMEC-1), endothelial cells isolated from porcine aorta, and smooth muscle cells isolated from rat aorta and rat trachea. Mobilization of intracellular Ca²⁺ and Ca²⁺ entry was monitored by measuring the intracellular free Ca²⁺ concentration with FURA-2 in the absence and presence extracellular Ca²⁺, respectively. Activity of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) in intact cells was determined as conversion of incorporated L-(3H)-arginine into L-(3H)-citrulline.

Results Incubation of human and porcine endothelial cells with the H₂S-donor NaHS (100 µM, 10–45 min) markedly diminished the release of Ca²⁺ from intracellular stores elicited by receptor agonists such as ATP or histamine. As a consequence, the stimulatory effect of these agonists on endothelial NO formation was strongly diminished, whereas the response to the Ca²⁺ ionophore A23187 was barely affected. In contrast to its inhibitory effect on Ca²⁺ release, NaHS stimulated Ca²⁺ influx from the extracellular space, but the resulting increase in intracellular free Ca²⁺ concentration was not sufficient to affect endothelial NO formation. In smooth muscle cells isolated from rat aorta or rat trachea NaHS also blocked receptor-mediated release of Ca²⁺ from intracellular stores, but in contrast to the results obtained with endothelial cells, no stimulatory effect of NaHS on Ca²⁺ entry was observed.

Conclusion H₂S inhibits the stimulatory effect of Ca²⁺ mobilizing agonists on endothelial NO formation by attenuating the release of Ca²⁺ from intracellular stores. Inhibition of Ca²⁺ release by H₂S is not a peculiarity of endothelial cells but also occurs in vascular and tracheal smooth muscle cells. These hitherto undescribed effects may be in part responsible for the beneficial effects of H₂S in sulphur bath therapy.

Development of an Occupational Balance-Questionnaire (OB-Quest): From Patient's Perspective to a Self-Reported Instrument 52

M. Dür¹, G. Steiner¹, M. A. Stoffer¹, V. Fialka-Moser², A. Kautzky-Willer³, C. Dejaco⁴, B. Proding⁵, A. Binder⁷, J. S. Smolen¹, T. A. Stamm¹

¹Rheumatologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, ²Univ.-Klinik für Physikalische Medizin und Rehabilitation, ³Diabetologie und ⁴Gastroenterologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien; ⁵Schweizer Paraplegiker-Forschung; ⁶Ergotherapie, Krankenhaus Göttlicher Heiland, Wien

Background Occupational balance is one potential link between occupations and health and represents a foundation upon which occupational therapy is based. Instruments to assess occupational bal-

Table 3: Dür M, et al. Items of the revised Occupational Balance-Questionnaire (OB-Quest).

Nr.	Item
1	How often do you find your activities of daily living too simple?
2	How often do you find your activities of daily living too difficult?
3	Do you generally receive enough appreciation for activities of daily living?
4	How often do you find yourself in periods in which you feel overstressed?
5	How much is your health affected by your activities of daily living?
6	Do you get enough rest?
7	Do you get enough sleep?
8	Do your daily activities provide sufficient alternations between active and non-active actions, such as an alteration to posture or physical position, perhaps between sitting and standing?
9	How well can you adapt your activities of daily living to changed living conditions, such as a changed state of health, a change of profession, or a change in the family circle?
10	Could you take sufficient care of yourself while caring for another (such as a family member, loved one etc.)?

ance are scarce. Therefore, the aims of the study were to develop a generic self-reported instrument to assess occupational balance based on the experiences of patients and healthy people, and to examine its psychometric properties.

Methods We conducted a qualitative analysis of life stories of people with and without chronic autoimmune diseases to identify dimensions of occupational balance. Based on these dimensions, we developed an Occupational Balance-Questionnaire (OB-Quest; Table 3). Construct validity, reliability, and internal consistency of the OB-Quest were explored in quantitative data. We employed Rasch analysis and calculated a t-test to determine unidimensionality, potential differential item functioning concerning construct validity, and person separation index with regards to reliability. Additionally, Cronbach's alpha (α), a coefficient of internal consistency, was computed.

Results Ninety people told their life stories (15 people with Crohn's disease, type-1 diabetes, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, rheumatoid arthritis and healthy people, each). We identified the following 8 dimensions of occupational balance: challenging and relaxing activities, acknowledged activities, dependency on outside factors, feeling overstressed, amount of rest and sleep, variety of activities, adaptation of activities according to changed life circumstances, and activities intended to care for oneself and others. Together with patients and healthy people we developed a 7-item questionnaire which was completed by 251 people (132 patients with rheumatoid arthritis, 43 patients with systematic lupus erythematosus, and 76 healthy people). The person separation index was 0.51. Cronbach's alpha of improved from 0.38 to 0.64 after deleting the item on "challenging and relaxing activities".

Conclusions The development of the OB-Quest based on a qualitative analysis of data from patients with chronic autoimmune diseases and healthy people resulted in acceptable internal consistency (after reduction of one item). Further research on the OB-Quest with people with other health conditions is suggested.

Quality of Care of Rural Rheumatoid Arthritis Patients in Austria

53

R. Puchner¹, H. P. Brezinschek², M. Herold³, T. Nothnagel⁴, A. Studnicka-Benke⁵, B. F. Leeb⁴

¹Praxis Wels; ²Medizinische Universität Graz; ³Medizinische Universität Innsbruck; ⁴KH Stockerau; ⁵Medizinische Universität Salzburg

Purpose To determine how fast rheumatoid arthritis was diagnosed in a group of patients in a rural area; whether medical care and patient satisfaction were adequate in a predominantly non-urban settlement; and how the course of the disease, medical consultation, and therapeutic methods exerted an influence on satisfaction and future expectations in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Methods When visiting their rheumatologist, patients with RA were asked to complete a questionnaire at home after consultation and then return it to an independent opinion research centre, where the data was collected and analysed. The form comprised various areas, namely demography, aspects of the diagnosis, medical care, therapeutic measures, and the illness in a personal context.

Results 127 patients (102 females/25 males) from the whole of Austria with a particular emphasis on Lower Austria, Upper Austria, and Tyrol completed the questionnaire (of 150 distributed), resulting in a response rate of 85 %. 63 % of the patients lived in settlements of under 5000 inhabitants; a further 18 % in settlements of under 50,000 inhabitants. The rheumatologist attended could be reached within one hour for 90 % of the patients and within 30 minutes for 41 %. In slightly fewer than 30 % of the respondents the diagnosis was made within 3 months, in 44 % within 6 months. In 34 (27 %) of the participants RA was diagnosed by the physician initially visited. In 73 (57 %) of the cases, the patient had to consult 2–3 physicians before a diagnosis was made, 14 (11 %) consulted 4–5, while 5 (4 %) had to consult more than 5 doctors in order to be diagnosed with RA. In 75 %, the diagnosis was made by a rheumatologist. After experiencing the first symptoms, 80 % contacted their general practitioner. A high degree of satisfaction appears to originate from the information supplied by the rheumatologist attended. Most patients felt they were involved in decisions regarding their therapy. 77 % of the respondents were employed prior to their illness; as a consequence of the disease 27 % had to leave their jobs.

Conclusion The majority of the respondents came from rural areas. The correct diagnosis was made within 6 months for almost half of the patients questioned. Most patients felt well informed by their rheumatologists and involved in therapeutic decision-making.

Intracellular Calcium Is Influenced by Nuclear Magnetic Resonance Therapy (NMRT) in Cal-78 Chondrosarcoma Cells

54

B. Steinecker-Frohnwieser¹, L. G. Weigl², H. G. Kress², W. Kullich^{1,3}

¹Ludwig Boltzmann Institute for Rehabilitation of Internal Diseases, Saalfelden; ²Department of Special Anaesthesia and Pain Management, Medical University of Vienna; ³Ludwig Boltzmann Cluster for Rheumatology, Balneology and Rehabilitation, Saalfelden

Purpose Osteoarthritis (OA) as the main chronic joint disease is characterized by the destruction of articular cartilage. Despite the diversity of treatment modalities, developing new, more effective, and in particular non-invasive methods to gain pain reduction of OA patients is of exceptional interest. Clinical observations demonstrated positive effects of nuclear magnetic resonance for the treatment of painful disorders of the musculoskeletal system, which led to the development of low-field NMR therapy (Nuclear Magnetic Resonance Therapy [NMRT]). Reflecting implemented clinical studies, it was demonstrated that NMRT treatment in OA led to reduced pain and improved function followed by an increase in quality of life [1, 2]. While less is known about how low-field NMRT signalling works, enlightenments within NMRT mechanisms of action especially at the cellular level seem of particular interest. Improvement of chondrocyte physiology under OA might initiate the observed pain reduction. Transmission of extracellular stimuli to intracellular modulations are often accompanied by changes in the intracellular calcium concentration $[Ca^{2+}]_i$. Calcium represents one of the most versatile and universal signalling particle regulating many different cellular processes. Changes in $[Ca^{2+}]_i$ give rise to a vast diversity of modulatory events, amongst others, influencing the activity of diverse kinase families and ion channels within the cell membrane. Characterizing NMRT's influence on intracellular calcium of chondrocytes therefore might enlighten the modulatory mechanism of this new approach in OA therapy.

Methods To investigate NMRT influencing the cellular messenger $[Ca^{2+}]_i$, Cal-78 chondrosarcoma cells (ACC 449, DMSZ) were stimulated with NMRT for one hour in the presence or absence of IL-1 β . Induction of calcium release was initiated by histamine application (1–100 μ M). Fura-2 functioned as an indicator for calcium

imaging, the Ca^{2+} concentration was calculated by determining the 340/380 nm ratio. A functional involvement of MAPKs was investigated by applying U0126 (MAPK/ERK inhibitor) and SB203580 (p38/MAPK inhibitor) prior to calcium measurements. NMRT generally influencing the gene expression of kinases was investigated by the use of a reporter gene assay (Cignal™ Reporter Assay, Immune Signalling 10-pathway Reporter Luciferase, SABioscience, Qiagen, US). The impact of NMRT on protein kinase activity was further examined via the Human Phospho-Mitogen-activated Protein Kinase (MAPK) Antibody Array facilitating the screening of 26 types of kinases (R&D Systems, Minneapolis, US).

Results Our preliminary results demonstrate that NMRT influences intracellular calcium signalling by induced augmentation of basal calcium as shown by the time-course (Figure 8). Peak calcium concentrations evoked by histamine application were not affected. In general, an increase in intracellular calcium influences a vast variety of intracellular processes like MAPK kinase activities, CaMKII activity, or calcineurin function. Therefore NMRT might modulate cellular function via changes in the balance of the intracellular calcium concentration. Interestingly, the observed effect dependent on the extracellular stimulus by IL-1 β , in the absence of IL-1 β , NMRT treatment depicted lower levels of basal and histamine-induced peak $[\text{Ca}^{2+}]_i$. Investigating the involvement of MAPK/ERK or p38 MAPK kinase cells were pretreated with the kinase inhibitors U0126 or SB203580, respectively. Both inhibitors modulated intracellular calcium release in general and basal calcium under NMRT in particular. A first brief screening regarding the expression of kinases revealed an apparent increase of MAPK/ERK and MAPK/JNK in NMRT-stimulated cells. Kinase activity was detected to be slightly changed for MAPK/ERK and MAPK/p38 as demonstrated via the MAPK phospho array.

Conclusion Obviously under inflammatory conditions NMRT influences $[\text{Ca}^{2+}]_i$ by modulating cell's calcium influx and/or calcium release, a modulation that has been demonstrated to profoundly being able to change cellular function. Regulation can take place at the transcriptional, translational, and post-translational level to directionally drive cell's physiology. The combination of both variances in $[\text{Ca}^{2+}]_i$ and changes in MAPK activity possibly play a role in the game of observed pain reduction.

References:

1. Kullich W, Schwann H, Machreich K, et al. Additional outcome improvement in the rehabilitation of chronic low back pain after nuclear resonance therapy. *Rheumatologia* 2006; 20: 7–12.
2. Kullich W, Ausserwinkler M. Functional improvement in osteoarthritis of the hand after treatment with nuclear magnetic resonance. *Orthopädische Praxis* 2008; 44: 287–90.

Effects of Different Hydrogen Sulfide (H_2S) Donors on Pro-Inflammatory Gene Expression in the Human Monocyte Cell Line U937

55

S. Löbsch¹, T. Becker¹, G. Steiner², B. Kloesch¹

¹Ludwig Boltzmann Institute for Rheumatology and Balneology, Vienna;

²Medical University of Vienna

Background and Objectives Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory autoimmune disorder, primarily affecting the articular structures and synovial membranes of multiple joints. Fibro-

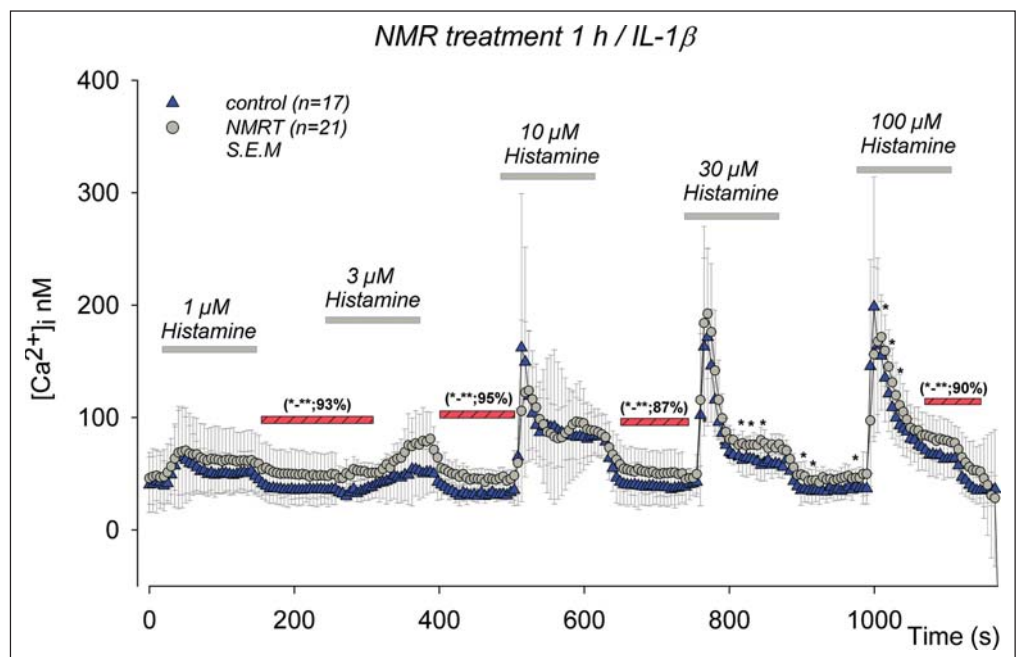


Figure 8: Steinecker-Frohnwieser B, et al. NMRT influences the intracellular calcium signalling by induced augmentation of basal calcium.

blast-like synoviocytes and monocytes/macrophages are key players in the development and progression of RA. The pro-inflammatory cytokines TNF- α and IL-6 play a crucial role in the degradation of cartilage and bone. The role of H_2S in inflammatory processes is controversial, with both pro- and anti-inflammatory effects discussed. Therefore, we investigated the effects of two different H_2S donors, sodium hydrogen sulfide (NaHS), a fast-releasing donor, and GYY4137, a slow-releasing donor, on TNF- α , IL-6, and IL-1 β expression in the human leukemic monocyte cell line U937.

Methods U937 cells were treated for 24 hrs with phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) before being stimulated for 6 and 24 hrs with lipopolysaccharide (LPS) in the absence or presence of NaHS or GYY4137. Levels of TNF- α , IL-6, and IL-1 β in cell culture supernatants and cell lysates were quantified by enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs).

Results H_2S diminished TNF- α and IL-6 expression in a dose-dependent manner. Both H_2S donors showed similar inhibitory effects for up to 24 hrs. The production of IL-1 β , however, was not influenced. Inhibition of TNF- α and IL-6 expression was also observed when NaHS or GYY4137 was added to the cells 6 hrs post-LPS treatment although this inhibitory effect was much less marked. Interestingly, the release of IL-1 β was significantly induced when the cells were stimulated with LPS in the presence of high concentrations of NaHS (0.5–1.0 mM). The release of IL-1 β could be diminished by the caspase-1-specific inhibitor Q-VD-OPh and by glibenclamide, an inhibitor of ATP-dependent K⁺ ion channels. In contrast to NaHS, this effect was not observed when GYY4137 was used in the experiments.

Conclusion The two H_2S donors NaHS and GYY4137 showed similar inhibitory effects on pro-inflammatory cytokine expression in LPS-stimulated U937 cells. Both substances effectively diminished TNF- α and IL-6 expression. High concentrations of NaHS led to the release of IL-1 β , suggesting that high H_2S concentrations might have negative effects on cell viability or membrane stabilization. This has to be clarified in further experiments.

Dynamic Visualization of Monocyte Migration in 3D Synovial Micromass Tissue Cultures

56

R. Byrne, K. von Dalwigk, A. Hladik, G. Steiner, J. S. Smolen, H. Kiener, C. Scheinecker

Medical University of Vienna

Background Monocytes (Mo) are among the first hematopoietic cells to migrate into the inflamed synovial tissue of arthritic joints. Monocyte migration appears to be associated with the expanding

synovial lining network of fibroblast-like synovial cells (FLS). Whether cognitive interaction between Mo and FLS is required for an orchestrated migratory behaviour has not been analyzed so far. We analyzed Mo migratory activity under inflammatory conditions in regard to cell-cell interactions with FLS.

Methods Human FLS were prepared from synovial tissues obtained as discarded specimens following joint arthroplasty. CD14⁺ Mo were isolated from peripheral blood by magnetic bead sorting. FLS and Mo were labelled with fluorescent membrane dyes and cultured in spherical extracellular matrix micromasses with an average size of 1.5 mm for up to 2 weeks. For stimulation experiments, micromasses were cultured in medium containing 10 ng/ml of tumour necrosis factor (TNF). At different time-points cell migration was monitored in individual micromasses by real-time confocal microscopy.

Results Cell migration could be subdivided into 3 successive phases of cell movement. Phase I (days 1–3 of culture) was characterized by the formation of the synovial lining layer. Mo in close contact with FLS appeared sessile. On average 20 % of Mo were in no apparent contact with FLS and displayed a mobile and seeking behaviour. During phase II (days 3–7) the majority of Mo remained sessile whereas a fraction of Mo displayed a directed cell movement with an impressive maximum speed of up to 15 $\mu\text{m}/\text{min}$. In addition the formation of Mo cell clusters was observed. The rapid Mo migration finally ceased during phase III (days 7–14). The addition of TNF (i) increased the frequency and size of Mo cell clusters during phase II and (ii) prolonged the mobility of Mo into phase III.

Conclusions The 3D synovial tissue culture system allows to monitor and analyze subtle migration patterns of Mo in relation to the organized synovial lining architecture. Ongoing experiments address molecular mechanism(s) of Mo-FLS interaction in order to identify potential targets for future therapeutic intervention in arthritis.

Trabecular Bone Score and Hip Geometry in Relation to Body Composition and Biochemical Markers in Adult Females with Severe Anorexia Nervosa

57

J. Haschka¹, R. Kocjan¹, J. M. Patsch², D. Hans³, C. Muschitz¹, A. Zendeli¹, J. Grisar¹, C. Bittighofer¹, J. Wild¹, H. Resch¹

¹VINFORCE, 2. Medizinische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Wien; ²Department für Radiodiagnostik, Medizinische Universität Wien; ³Department of Bone and Joint Diseases, Center of Bone Diseases, Lausanne University Hospital, Switzerland

Purpose Anorexia nervosa (AN) is a psychiatric eating disorder associated with multiple risk factors for secondary osteoporosis and increased fracture risk, such as reduced body mass index (BMI), malnutrition, estrogen deficiency, and amenorrhea. The aim of the study was to investigate differences in spinal bone microarchitecture as measured indirectly by trabecular bone score (TBS) and hip geometry (hip structure analysis [HAS]) in relation to body composition and bone turnover markers in adult female patients with AN.

Methods We investigated 34 female patients with AN (age 23.5 ± 4.5 y, BMI 14.7 ± 1.3) and compared the results to 26 age-matched healthy women (age 24.4 ± 2.5 y, BMI 23.5 ± 3.7). Bone mineral density was assessed by DXA (GE LUNAR iDXA™ scanner) at the femoral neck and total hip (primarily cortical bone) and lumbar spine (primarily trabecular bone) as well as whole body scans (lean body mass, body fat percentage, bone mineral content [BMC]). TBS is a new texture measurement which can be applied to X-ray images and DXA of lumbar spine and quantifies local variations in gray level to characterize trabecular bone microstructure. The raw data of spinal DXA (L1–L4) were analysed with TBS iNsight software (v1.9, Medimaps SA, France). With Lunar iDXA femoral geometric dimension measurements were calculated to evaluate HSA. Cross-sectional area (CSA) reflects the bone's ability to resist axial compressive forces and is directly proportional to the mineralized bone surface cross-sectional area. Cross-sectional moment of inertia (CSMI) describes femur geometry and density and its resistance to bending from a biomechanical point of view. HSA and TBS provide additional information about hip geometry and biomechanical strength as well as

trabecular deterioration without any additional measurement. Bone turnover markers (P1NP as a marker for bone formation and CTX as a marker for bone resorption), sclerostin (Scl), 25(OH)-vitamin D, PTH, female sexual hormones (estradiol, LH, FSH), and cortisol were assessed.

Results In patients with AN BMD was significantly decreased at all sites ($p < 0.001$). Mean TBS spine was significantly lower in AN ($p < 0.001$). A strong correlation of TBS values and BMD of lumbar spine was detected in patients and controls. No correlations of TBS and duration of disease or serum parameters were found in patients with AN or controls. CSMI and CSA were significantly lower in AN ($p < 0.001$ for both). Body composition showed significantly lower BMC, lean body mass, and body fat percentage ($p < 0.001$ for all) in AN. Lean body mass and BMC correlated positively with CSMI and CSA in both groups. Furthermore, strong negative correlations of disease duration and HSA parameters as well as BMD of femoral neck were found. Patients with AN had significantly higher Scl ($p = 0.01$) and CTX ($p = 0.001$) levels, while there was no difference in P1NP and cortisol. Vit. D ($p < 0.05$) and estradiol ($p < 0.001$) were significantly lower in patients with AN.

Conclusion Apart from the expected significant decreased body composition and BMD, our data suggest strong deteriorations of microstructure and bone geometry in adult patients with AN. Reduced TBS values compared to controls reflect impaired trabecular bone microarchitecture in this patient population. Furthermore, BMD of the femoral neck as well as HSA parameters decrease with prolonged disease duration, reflecting cortical deterioration. These findings implicate a trabecular and cortical impairment in patients with severe AN, like previously shown in studies with HR-pQCT. We conclude that TBS and HSA can be easily obtained from DXA scans and are suitable tools for the assessment of bone microarchitecture in patients with AN. Moreover, apart from radiologic changes, high serum Scl levels and elevated bone resorption markers demonstrate increased bone resorption in patients with AN. Furthermore, the combination with unchanged formation markers gives evidence of an uncoupling in bone turnover in patients with AN.

Rituximab (RTX) bei therapierefraktärer Uveitis

58

M. Ausserwinkler¹, S. Plainer², H. Neumann¹, Y. El-Shabrawi², M. Gaugg¹

¹Elisabethinenkrankenhaus Klagenfurt; ²Klinikum Klagenfurt a. W.

Einleitung Die Uveitis kann bei rheumatischen Erkrankungen eine schwierig zu beherrschende extraartikuläre Manifestation darstellen. Wir berichten über die Anwendung von Rituximab bei einem Fall von aggressiver, therapierefraktärer Uveitis bei einem Patienten.

Methode Klinischer Fallbericht. Der 1970 geb. Patient präsentierte sich 2007 mit einer Arthritis (Knie, Sprunggelenke bds., seroneg., HLAB27-Nachweis, keine axiale Beteiligung) und seit dem 3. Lebensjahr rezidivierenden Uveitiden (jeweils unterschiedlichen Schweregrades). Mit 2 Jahren erfolgte bereits eine Katarakt-OP am linken Auge. Z. n. Glaukomoperation rechts (Trabekulektomie) 2007 am verbleibenden Auge bei Z. n. Enukleation links 1992 mit konsek. Prothesenversorgung (Glasauge) wegen Druckproblemen/Spätfolgen der rezidivierenden Uveitisschübe. 2007 drohte aufgrund einer chronischen Uveitis mit zystoide Makulaödem im rechten Auge ein vollkommener Visusverlust. Infliximab (IFX; 5 mg/kg KG) wurde zusammen mit MTX 25 mg/wk und 10 mg Prednisolon/d verwendet. Aufgrund Therapieresistenz erfolgte eine Dosissteigerung und Intervallverkürzung von IFX. Im März 2010 kam es zu einem Rezidiv der Uveitis und beginnender Visusverschlechterung. MTX musste aufgrund von Unverträglichkeit abgesetzt werden. Bei Wirkverlust von IFX wurde Adalimumab (ADA; 40 mg wöchentlich) mit Leflunomid (LEF; 20 mg/d) und Prednisolon 10 mg/d täglich fortgeführt; intermittierend waren höhere Dosen notwendig. LEF musste nach wenigen Wochen wegen hypertensiver RR-Werte beendet werden. Bei Langzeittherapie mit Glukokortikoiden kam es zu Gewichtszunahme und in der Osteodensitometrie erfolgte der Nachweis einer Osteopenie (DEXA). Es wurde im März 2012 Mycophenolatmofetil (MMF, 2 g/d + ADA) eingeleitet. Aprednisolon musste bis auf 75 mg/d gesteigert werden. Nach interdisziplinärer Besprechung erfolgte 10/2012 die erste Gabe von RTX (1000 mg i.v.; d1, d15) in Kombination mit

MMF; gebesserte Klinik und deutliche Rückbildung des Makulaödems in der optischen Kohärenztomographie konnten bereits im ersten Monat nach Therapiebeginn dokumentiert werden. Zyklus II der RTX-Therapie erfolgte 07/13. Über nunmehr 1 Jahr bestand seitens der Uveitis wie auch der Arthritis Remission.

Schlussfolgerung Bei Therapieversagen von konventionellen Basistherapien und TNF- α -Blockern kann RTX zur Behandlung der therapierefraktären Uveitis erwogen werden.

3D-Synovial Organ Culture Reveals Transfer of Cytoplasmic Cargo Between Fibroblast-Like Synovio-cytes via Intercellular Membrane Nanotubes 59

R. Byrne¹, K. von Dalwigk¹, M. Rothbauer², T. Karonitsch¹, P. Ertl², G. Steiner¹, J. Holinka¹, J. S. Smolen¹, C. Scheinecker¹, H. Kiener¹

¹Medical University of Vienna; ²Austrian Institute of Technology, Vienna

Background The synovium is a distinct structure that is primarily formed by fibroblast-like synovio-cytes (FLS). Its multicellularity requires precise coordination between cells to generate an organized tissue that confers specialized functions critical to joint homeostasis. Direct cell-to-cell interactions may provide a means for intercellular communication and, thus, may facilitate the concerted behaviour of FLS within the synovial tissue. Using a simplified 3-dimensional model of the synovium, we analyzed the capacity of FLS for the exchange of cytoplasmic content through intercellular connections.

Methods Human FLS were prepared from synovial tissues obtained as discarded specimens following joint arthroplasty or synovectomy. Passaged FLS were cultured in spherical extracellular matrix with an average size of 3 mm in diameter. For live cell imaging, FLS were labelled with fluorescent membrane dyes or loaded with fluorescent non-degradable latex beads and synovial micromass cultures were scanned under a confocal microscope. Analysis of the resulting 4D live cell imaging movies was done with Imaris[®] Bitplane software.

Results To examine cytoplasmic transfer from one cell to another, we labelled 50 % of FLS with a red cell tracker membrane dye (CMRA[®], Invitrogen) and loaded the other 50 % with fluorescent microspheres. In an 8-day-long time series of scanning micromasses, we found that green microspheres do indeed appear in red labelled cells. First evidence for a green microsphere in a red cell was found on day 3 and over the course of the following 6 days more and more green microspheres accumulated in red labelled cells. The transfer rate was found to be 10 % of newly affected cells per day. Live cell imaging of a 2D FLS culture demonstrated microsphere movement within interconnecting membrane nanotubes.

Conclusions These studies suggest transfer of cytoplasmic cargo between FLS and may provide insight into the communication system of these cells forming the synovial tissue. Further studies will demonstrate the significance of directed exchange through intercellular connections for cellular cooperation and the function of the normal as well as the diseased synovium.

Cilengitide Effectively Reduces Bone Erosion and Inflammation in Collagen-Induced Arthritis 60

D. Sykourti¹, N. Geetha², S. Hayer¹, P. Mandl¹, A. Chilla², S. Smolen¹, G. Prager², K. Redlich¹

¹Department of Rheumatology and ²Department of Oncology, Medical University of Vienna

Background Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease characterized by synovial inflammation and osteoclast (OC) mediated bone erosions. AlphaVbeta3 integrin (α v β 3) is highly expressed in OCs and α v β 3 inhibition disturbs OC function. α v β 3-blocking antibodies reduce bone resorption and mice lacking β 3 are osteopetrotic. However, the role of α v β 3 in the development of collagen-induced arthritis (CIA), a well established model for human RA, has not been examined extensively. We have previously shown that α v β 3 integrin inhibition with cilengitide, a synthetic arginine-glycine-asparagine amino acid peptide (RGD-peptide), effectively inhibits osteoclastogenesis *in vitro*.

Aim To study the efficacy of cilengitide in preventing and treating CIA.

Methods CIA was induced in 6–8-week-old male DBA/1 mice by immunization with bovine type II collagen (CII) 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 1 day prior to CIA induction until day 53. In the CIA treatment study mice with established arthritis were randomized and received s.c. 1.5 mg/kg (low-dose) or 75 mg/kg (high-dose) cilengitide or placebo 5 days per week until day 59. Incidence and severity of arthritis were assessed by weekly blinded clinical scoring of paw swelling and grip strength. At the end of the experiments histological staining was performed on paraffin sections of hind paws with haematoxylin and eosin (H&E) for quantification of inflammatory pannus formation, tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) for detection of the extent of bone erosions and measurement of OCs in the area of erosions, as well as toluidine blue (TB) for determination of cartilage breakdown.

Results In the preventive experiment, cilengitide significantly reduced incidence (92.8 vs 40 %) and severity of CIA as evidenced by reduction of the clinical disease activity scores of paw swelling and grip strength. Histological examination of joint sections of cilengitide-treated animals in the prevention experiment, revealed significantly reduced numbers of synovial OCs, extent of bone destruction, cartilage damage, as well as significant reduction of inflammatory pannus formation compared to the respective placebo group. In the treatment experiment, both low- and high-dose cilengitide effectively inhibited progression of established arthritis.

Conclusions Our findings demonstrate that cilengitide potently prevents and treats experimental CIA arthritis. Further investigation on the mechanism of action of cilengitide in arthritis is warranted in order to optimize its effect. Cilengitide may provide a novel therapeutic target in RA.

Diagnostik und Therapie der symptomatischen Fingerpolyarthrose – Empfehlungen eines österreichischen Expertengremiums 2013 61

K. Bobacz¹, G. Eberl², K. Kersch³, T. Stamm⁴, C. Strehlow⁵, P. Speltitz⁶, C. Schueller-Weidekamm⁷, R. Puchner⁸, J. Sautner⁹

¹Medizinische Universität Wien; ²Klinikum Malcherhof Baden; ³Univ.-Klinik für Physikalische Medizin und Rehabilitation und ⁴Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien; ⁵Medizinische Abteilung, Wilhelminenspital Wien; ⁶2. Medizinische Abteilung, SMZ Süd – Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien; ⁷Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Medizinische Universität Wien; ⁸Innere Medizin, Wels; ⁹2. Med. Abteilung, Landesklinikum Weinviertel, Stockerau

Ziel Die Fingerpolyarthrose (FPA) ist eine Gelenkerkrankung mit hoher Prävalenz. In Abhängigkeit von unterschiedlichen Risikofaktoren sind bis > 90 % der Bevölkerung betroffen; eine Gelenksymptomatik besteht bei ca. 1/5 der Patienten. Hier legen wir einen evidenz-basierenden Vorschlag zur Diagnostik und Therapie der symptomatischen Fingerpolyarthrose vor.

Methoden Die aktuellen Empfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR) und des American College of Rheumatology (ACR) zum Management der FPA wurden gesichtet und zur Aktualisierung eine Literatursuche (MEDLINE), welche Arbeiten bis April 2013 inkludiert, zusätzlich durchgeführt. Als klinisch relevant wurden lediglich randomisierte kontrollierte Studien erachtet.

Ergebnisse Die Diagnose der FPA sollte anhand der Klinik unter Einbeziehung der Projektionsradiographie erfolgen. Die Therapie der symptomatischen FPA sollte physikalische, ergotherapeutische und pharmakologische Maßnahmen beinhalten. Der klinische Verlauf und der Therapieerfolg sollten anhand von standardisierten, validierten Scores, wie dem SACRAH/M-SACRAH/SF-SACRAH oder dem Australian/Canadian Hand Osteoarthritis Index (AUSCAN), dokumentiert und gemessen werden. Die pharmakologische Therapie ist limitiert auf Analgetika und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) (topisch oder peroral). Chondroitin-4/6-Sulfat kann als „symptomatic

slow acting disease-modifying drug in osteoarthritis“ (SYSADOA) erwogen werden; die intraartikuläre Applikation von Steroiden/Hyaluronsäure wird aufgrund mangelnder Evidenz nicht empfohlen. Physikalische und ergotherapeutische Maßnahmen umfassen Patientenschulung (Gelenkschutz, funktionelle Fingerübungen), Wärmeapplikation (z. B. Paraffinhandbäder), Hilfsmittelversorgung und Rhizarthroseschienen. Orthopädische Interventionen (Arthrorese, Kunstgelenk oder Arthroplastik) sind therapierefraktären Fällen vorbehalten.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Die Diagnose FPA sollte anhand von klinischen und radiographischen Parametern gestellt werden. Klinische Scores unterstützen bei der Verlaufsdokumentation und Evaluierung des Therapieerfolges. Das optimale Management der FPA umfasst eine Kombination aus physikalischen/ergotherapeutischen und pharmakologischen Maßnahmen, die letztlich auf Linderung der Gelenkschmerzen und Erhaltung der Gelenkfunktion abzielen. Strukturmodifizierende Effekte können unter Anwendung der zur Verfügung stehenden Behandlungsmodalitäten nicht erzielt werden.

Autorenindex (Erstautoren)

A		Kavanaugh A.	155
Allipour-Birgani S.	142	Kielhauser S.	153
Artacker G.	148	Klöschl B.	160
Ausserwinkler M.	163	Klotz W.	143 (2×)
B		Kocijan R.	154, 156
Bartuschka A.	151	L	
Becker T.	144 (2×)	Lehner G. F.	155
Binder E.	147	Leiss H.	146
Blüml S.	145	Löbsch S.	162
Bobacz K.	164	M	
Bonelli M.	143	Mandl P.	152
Brunner-Palka M.	155	Moazedi-Fuerst F.	147
Burmester-Kiang J.	152	Muschitz C.	148, 149
Byrne R.	162, 164	P	
D		Pirklbauer M.	153
Dür M.	160	Polster B.	150
F		Puchner A.	141
Fesser J.	141	Puchner R.	161
Fischer A.	147	R	
Fodor S.	148	Rainer F.	156
G		S	
Gärtner M.	149, 150	Saverding V.	145
Göschl L.	145 (2×)	Sieghart D.	146
H		Steinecker-Frohnwieser B.	161
Hadaschik E. N.	141	Stoffer M.	160
Halder W.	153 (2×)	Stritzinger B.	159
Haschka J.	163	Studenic P.	158 (2×)
Hatos-Agyi L.	151	Sykoutri D.	164
Heiller I.	160	U	
Herold M.	157	Ulbrich A.	147
Husic R.	159	Unger J.	157
K			
Karonitsch T.	142		
Kasper M.	154		

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!

Das jährliche deutsch-österreichische Magnesiumsymposium ist im September in Fulda/Deutschland abgehalten worden. Unter den experimentellen und klinischen Vorträgen sind Studien hervorzuheben, welche sich auf den Magnesiumstoffwechsel bei Belastung/Stress beziehen; es sind zusätzliche Definitionen betreffend Diagnose- und Therapierichtlinien zu erwarten.

Ein weiteres Novum betrifft die Kommunikationsmöglichkeiten von Patienten mit Ärzten und Wissenschaftern: Eine Internetplattform zur Vermittlung allgemein verständlicher Informationen über Magnesium wird unter dem Suchbegriff „wikifamilia.de“ installiert werden. Somit steht neben den Websites der Österreichischen und der Deutschen Magnesiumgesellschaft ein weiteres Medium zur Verfügung.

Mit besten Wünschen für die bevorstehenden Feiertage und alles Liebe,

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

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

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!

Das Magnesiumforum Bad Radkersburg wird in Zusammenarbeit mit der Abteilung der Inneren Medizin und der Ärztlichen Direktion sowie mit der Anstaltsleitung des Hauses Bad Radkersburg im Rahmen der Gesundheitsförderung am Arbeitsplatz eine Studie bei Arbeitnehmern auf freiwilliger Basis durchführen, bei der am Anfang und am Ende der Studie der Vitamin-D-Status bei den Probanden gemessen wird, die ein Defizit aufweisen. Interessant wird es auch sein, ob es ein Kollektiv gibt, das durch Nachtdienste stärker belastet ist und daher einen Vitamin-D-Mangel aufweist. Wir werden im Frühjahr 2014 über die Ergebnisse berichten.

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

*Mit freundlichen Grüßen!
Prim. Dr. B. Zirm*

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!

- Fachspezifische Veranstaltungen im Herbst dieses Jahres:
 - 20. November 2013: Gesellschaft der Ärzte Wien – Billrothhaus
 - 21.–24. November 2013: 2nd World Congress on Controversies, Debates & Consensus in Bone, Muscle & Joint Diseases (BMJD); Brussels, Belgium
 - 28.–30. November 2013: Jahrestagung der ÖGR (Wien)
 - 5.–7. Dezember 2013: „Menopause – Andropause – Anti-Aging“-Kongress (Wien)
- Der Kongress „Osteologie 2014“ findet kommendes Jahr vom 12.–15. März 2014 in München statt. Bei Anmeldung bis zum 30. November 2013 erhält man die Kongressgebühr zu vergünstigten „Early-bird“-Preisen.

Liebe Grüße,
Katharina Kerschan-Schindl

<http://www.oegkm.at>

ENBREL® Für eine erfolgreiche RA-Behandlung

WIRKPRINZIP

- der einzige lösliche TNF- α Rezeptor¹

FLEXIBILITÄT

- in 5 verschiedenen Darreichungsformen erhältlich¹
- Kurze Halbwertszeit von ca. 3 Tagen¹

WIRKSAMKEIT

- Stabile Wirkung über mehr als 10 Jahre belegt²
- für Kinder mit JIA ab 2 Jahren zugelassen¹

¹ Enbrel® Fachinformation

² Weinblatt ME et al., Safety and Efficacy of Etanercept beyond 10 Years of Therapy in North American Patients with Early and Long-Standing Rheumatoid Arthritis. Arth. Care Research 2011; 63: 373–382.



News-Screen Orthopädie

E. Pieler-Bruha

■ Postoperative Occipital Neuralgia With and Without C2 Nerve Root Transection During Atlantoaxial Screw Fixation: A Post-Hoc Comparative Outcome Study of Prospectively Collected Data

Yeom JS, et al. *Spine J* 2013; 13: 786–95.

Abstract

Background: Although routine transection of the C2 nerve root during atlantoaxial segmental screw fixation has been recommended by some surgeons, it remains controversial and to our knowledge no comparative studies have been performed to determine whether transection or preservation of the C2 nerve root affects patient-derived sensory outcomes. **Purpose:** The purpose of this study is to specifically analyze patient-derived sensory outcomes over time in patients with intentional C2 nerve root transection during atlantoaxial segmental screw fixation compared with those without transection. **Study design:** This is a post-hoc comparative analysis of prospectively collected patient-derived outcome data. **Patient sample:** The sample consists of 24 consecutive patients who underwent intentional bilateral transection of the C2 nerve root during posterior atlantoaxial segmental screw fixation (transection group) and subsequent 41 consecutive patients without transection (preservation group). **Outcome measures:** A visual analog scale (VAS) score was used for occipital neuralgia as the primary outcome measure and VAS score for neck pain, neck disability index score and Japanese Orthopedic Association score for cervical myelopathy and recovery rate, with bone union rate as the secondary outcome measure. **Methods:** Patient-derived outcomes including change in VAS score for occipital neuralgia over time were statistically compared between the two groups. This study was not supported by any financial sources and there is no topic-specific conflict of interest related to the authors of this study. **Results:** Seven (29 %) of the 24 patients in the transection group experienced increased neuralgic pain at 1 month after surgery either because of newly developed occipital neuralgia or aggravation of preexisting occipital neuralgia. Four of the seven patients required almost daily medication even at the final follow-up (44 and 80 months). On the other hand, only four (10 %) of 41 patients in the preservation group had increased neuralgic pain at 1 month after surgery, and at ≥ 1 year, no patients had increased neuralgic pain. The difference in the prevalence of increased neuralgic pain between the two groups was statistically significant at all time points (3, 6, 12, and 24 months postoperatively) except at 1 month postoperatively. The intensity of neuralgic pain, which preoperatively had not been significantly different between the two groups, was significantly higher in the transection group at the final follow-up. **Conclusions:** C2 nerve root transection is not a benign procedure and, in our experience, more than a quarter of the patients experience in-

creased neuralgic pain following C2 nerve root transection. Because the prevalence and intensity of postoperative neuralgia was significantly higher with C2 nerve root transection than with its preservation, we recommend against routine C2 nerve root transection when performing atlantoaxial segmental screw fixation.

Kommentar

In dieser Studie aus Seoul wurde die Entstehung einer Okzipitalneuralgie postoperativ nach einer atlantoaxialen Schraubenosteosynthese mit und ohne C2-Nervendurchtrennung untersucht. Postoperativ wurden 24 Patienten in die „Durchtrennungsgruppe“ und 41 in die „Erhaltungsgruppe“ eingeteilt. Es wurden postoperativ Neuralgieschmerz, Nackenschmerz, Beweglichkeit, Funktion, zervikale Myelopathie und Knochenfusion untersucht. Signifikant niedriger waren in der „Erhaltungsgruppe“ die Werte der Okzipitalneuralgieentstehung sowie die Intensität von neuralgischen Okzipitalschmerzen.

Relevanz für die Praxis

Bei einer atlantoaxialen Schraubenfusion sollte eine Durchtrennung des C2-Nervs wenn möglich vermieden werden.

■ A Multicentre, Randomized, Placebo- and Active-Controlled Trial Comparing the Efficacy and Safety of Topical Ketoprofen in Transfersome Gel (IDEA-033) with Ketoprofen-Free Vehicle (TDT 064) and Oral Celecoxib for Knee Pain Associated with Osteoarthritis

Conaghan PG, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52: 1303–12.

Abstract

Objective: To assess the efficacy and safety of 12-week treatment with ketoprofen in ultradeformable phospholipid vesicles in patients with OA knee pain and to compare the efficacy with that of ketoprofen-free vehicle and celecoxib. **Methods:** A multicentre, double-blind controlled study in which patients with knee OA and moderate pain were randomized to one of the six arms: topical ketoprofen 50 or 100 mg in ultradeformable vesicles (IDEA-033), 2.2 or 4.4 g ketoprofen-free vehicle (TDT 064), oral celecoxib 100 mg or matching oral placebo, all bd. The primary outcome was change from baseline in the WOMAC pain subscale at week 12. **Results:** A total of 1395 patients received treatment. Baseline mean WOMAC pain scores ranged from 4.7 to 4.8 across groups. The mean reduction in WOMAC pain score at week 12 was -1.9 (-40.8%) for ketoprofen 50 mg, -1.9 (-40.9%) for ketoprofen 100 mg, -1.9 (-39.8%) for 2.2 g TDT 064, -1.8 (-37.8%) for 4.4 g TDT 064, -1.9 (-40.4%) for celecoxib

and -1.4 (-29.3%) for oral placebo. IDEA-033 was not statistically superior to TDT 064. All topical treatments were statistically superior to oral placebo and non-inferior to celecoxib. The most frequent types of treatment-related adverse events reported were gastrointestinal for oral (15.9% for celecoxib) and dermal for topical applications (12.2% for ketoprofen 100 mg). **Conclusion:** IDEA-033 was not superior to ketoprofen-free vehicle, but both formulations were superior to oral placebo and non-inferior to celecoxib in reducing OA knee pain.

Kommentar

In der Juliausgabe von *Rheumatology* fand sich diese Vergleichsstudie von dem neuen Transfersomegel (Flexiseq) gegen Transfersomegel mit Zusatz Ketoprofen gegen Ketoprofengel gegen Celecoxib *per os*. Nachdem das neue Transfersomegel sich als überlegen zu Celecoxib *per os* herausgestellt hatte, sollte untersucht werden, ob die Kombination der transformierbaren Phospholipide mit Ketoprofen noch wirksamer ist. Es wurden 1395 Probanden mit Ketoprofengel, Transfersomegel plus Ketoprofen, Transfersomegel, Celecoxib 100 mg *per os* oder Placebo behandelt. Es zeigte sich eine Überlegenheit gegenüber Placebo von allen Therapeutika, es konnte jedoch keine Verbesserung der Wirksamkeit des Transfersomegels mit oder ohne Ketoprofen gefunden werden. Alle lokalen Therapeutika waren wirksamer als Celecoxib *per os*, jedoch nicht signifikant. Es wurden aber bei Celecoxib signifikant mehr Magen-Darm-Probleme angegeben.

Relevanz für die Praxis

Bei der konservativen Therapie der Osteoarthritis am Kniegelenk bringt ein Ketoprofenzusatz zu dem lokal applizierbaren Transfersomegel keine verbesserte Wirksamkeit. Aufgrund von Magen-Darm-Problemen bei oralem Celecoxib ist das topische Transfersomegel zu bevorzugen.

■ A Systematic Review and Meta-Regression of Mobile-Bearing Versus Fixed-Bearing Total Knee Replacement in 41 Studies

van der Voort P, et al. *Bone Joint J* 2013; 95-B: 1209–16.

Abstract

Mobile-bearing (MB) total knee replacement (TKR) was introduced to reduce the risk of aseptic loosening and wear

of polyethylene inserts. However, no consistent clinical advantages of mobile- over fixed-bearing (FB) TKR have been found. In this study we evaluated whether mobile bearings have an advantage over fixed bearings with regard to revision rates and clinical outcome scores. Furthermore, we determined which modifying variables affected the outcome.

A systematic search of the literature was conducted to collect clinical trials comparing MB and FB in primary TKR. The primary outcomes were revision rates for any reason, aseptic loosening and wear. Secondary outcomes included range of movement, Knee Society score (KSS), Oxford knee score (OKS), Short-Form 12 (SF-12) score and radiological parameters. Meta-regression techniques were used to explore factors modifying the observed effect.

Our search yielded 1827 publications, of which 41 studies met our inclusion criteria, comprising over 6000 TKRs. Meta-analyses showed no clinically relevant differences in terms of revision rates, clinical outcome scores or patient-reported outcome measures between MB and FB TKRs. It appears that theoretical assumptions of superiority of MB over FB TKR are not borne out in clinical practice.

Kommentar

In diesem niederländischen Review wurden die Ergebnisse nach Knie-totalendoprothesen mit „Mobile-bearing“-Plateaus versus „Fixed-bearing“-Plateaus verglichen. Die rotierenden Plateaus sollen ja das Risiko einer Lockerung herabsetzen. Es wurden Revisionsraten und klinisches Ergebnis in 41 aus 1827 Studien nachuntersucht. Insgesamt konnten > 6000 Knie-totalendoprothesen nachuntersucht werden. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Totalendoprothesentypen.

Relevanz für die Praxis

In dieser weiteren Reviewarbeit konnte erneut aufgezeigt werden, dass es keinen Unterschied im Ergebnis nach Knie-totalendoprothese mit dem teureren „Mobile-bearing“-System und dem „Fixed-bearing“-Plateau gibt.

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

■ SCOPE: A Scorecard for Osteoporosis in Europe

Kanis JA, et al. Arch Osteoporos 2013; 8: 144.

Abstract

*The scorecard summarises key indicators of the burden of osteoporosis and its management in each of the member states of the European Union. The resulting scorecard elements were then assembled on a single sheet to provide a unique overview of osteoporosis in Europe. **Introduction:** The scorecard for osteoporosis in Europe (SCOPE) is an independent project that seeks to raise awareness of osteoporosis care in Europe. The aim of this project was to develop a scorecard and background documents to draw attention to gaps and inequalities in the provision of primary and secondary prevention of fractures due to osteoporosis. **Methods:** The SCOPE panel reviewed the information available on osteoporosis and the resulting fractures for each of the 27 countries of the European Union (EU27). The information researched covered four domains: background information (e.g. the burden of osteoporosis and fractures), policy framework, service provision and service uptake e.g. the proportion of men and women at high risk that do not receive treatment (the treatment gap). **Results:** There was a marked difference in fracture risk among the EU27. Of concern was the marked heterogeneity in the policy framework, service provision and service uptake for osteoporotic fracture that bore little relation to the fracture burden. For example, despite the wide availability of treatments to prevent fractures, in the majority of the EU27, only a minority of patients at high risk receive treatment for osteoporosis even after their first fracture. The elements of each domain in each country were scored and coded using a traffic light system (red, orange, green) and used to synthesise a scorecard. The resulting scorecard elements were then assembled on a single sheet to provide a unique overview of osteoporosis in Europe. **Conclusions:** The scorecard will enable healthcare professionals and policy makers to assess their country's general approach to the disease and provide indicators to inform future provision of healthcare.*

Kommentar

Der SCOPE-Projektbericht stellt einen aktuellen Lagebericht über die Osteoporoseversorgung in der Europäischen Union dar. Die Unterschiede in der Osteoporoseversorgung werden dabei nach Ländern dargestellt. Die Ergebnisse für Österreich im Vergleich mit dem EU-Durchschnitt (EU27) stellen sich wie folgt dar:

Für Österreich wird eine Prävalenz von Osteoporose in der Altersgruppe ab dem 50 LJ. von etwa 460.000 angegeben, wobei die Prävalenz von Osteoporose bei Frauen mit 22,2 % (EU27 22,1%), bei Männern mit 6,55 % (EU27 6,6 %) sowie bezogen auf die gesamte Bevölkerung mit 5,5 % (EU27 5,5 %)

jeweils den europäischen Durchschnittswerten entspricht. Frakturinzidenzen sind laut SCOPE in der EU immer noch schlecht dokumentiert, die besten Daten gibt es zu Hüftfrakturen. Die Datenqualität zu Hüftfrakturen wird jedoch für Österreich als gut angegeben. Österreich liegt mit Dänemark, Schweden, Irland und der Slowakei in der Gruppe mit sehr hohem Frakturrisiko, das Verhältnis der Inzidenz für Hüftfrakturen Frauen:Männer beträgt für Österreich 2:1. Insgesamt wurden für 2010 für Österreich 86.536 Fragilitätsfrakturen angeführt, dies entspricht einer Fragilitätsfraktur-Rate von 28,5/1000 Personen > 50 LJ. (EU27 19,0/1000). Bei diesen Daten liegt somit Österreich im Spitzenfeld hinter Dänemark und Schweden.

Die Kosten für die Versorgung osteoporotischer Frakturen machen in Österreich 2,5 % der Gesundheitskosten aus (EU27 3,0 %). Osteoporose wird laut SCOPE in Österreich keine nationale Priorität in der Gesundheitspolitik eingeräumt. Die Versorgung von Osteoporose in Österreich erfolgt primär durch Allgemeinmediziner, eine spezielle Fachqualifizierung für Osteoporose gibt es, abgesehen von speziellen Fortbildungskursen, in Österreich nicht. Somit wird Österreich eine akzeptable aktuelle Ausbildung zum Thema Osteoporose zugeordnet.

Der Zugang zu Osteodensitometrie (DXA), obwohl gewissen Limitierungen unterworfen, ist gut, die Wartezeit für eine DXA mit 14 Tagen unterdurchschnittlich (Streuung 0–140 Tage, EU27 im Mittel 30 Tage). Auch zur medikamentösen Therapie von Osteoporose ist der Zugang in Österreich gut, Therapien werden generell den Patienten erstattet. Leider wird auch in Österreich, vergleichbar mit anderen Ländern, die Osteoporose einschließlich osteoporotischer Frakturen weiterhin unzureichend medikamentös behandelt.

Therapierichtlinien liegen in Österreich für die postmenopausale, die männliche und die Kortison-induzierte Osteoporose vor. Die Qualität der Therapierichtlinien wurde mit einem Score von 0–10 bewertet, für Österreich ergab sich ein Score von 8 (mittlere Qualität). „Fracture liaison services“ (FLS) sind in Österreich schon in > 10 % der Krankenhäuser etabliert. Damit liegt Österreich in der führenden Gruppe von Ländern zu diesem speziellen Serviceangebot, das versucht, Diagnostik und Therapie von Patienten mit osteoporotischen Frakturen schon innerhalb der Krankenhäuser zu verbessern. Demgegenüber sind Qualitätsindikatoren zur Überprüfung der Betreuungsqualität in Österreich bislang noch nicht etabliert.

Zusammenfassend stellt sich die Positionierung der Osteoporoseversorgung in Österreich als zufriedenstellend im EU-Vergleich dar, auch wenn in einzelnen Bereichen (z. B. Ausbildung, Qualität der Richtlinien, Einführung von Qualitätsindikatoren) noch Verbesserungen anzustreben sind. Insbesondere eine höhere Priorisierung von Osteoporose in der Gesundheitspolitik wäre, gerade in Anbetracht des im Vergleich mit anderen Ländern hohen Frakturrisikos für Österreich, wünschenswert.

Relevanz für die Praxis

Der Bericht stellt vor allem für Verantwortliche im Gesundheitsmanagement und der Gesundheitspolitik eine nach Themen und Ländern gegliederte übersichtliche Darstellung der Osteoporoseversorgung dar, auf deren Basis weitere Maßnahmen zu Verbesserung der Osteoporosebetreuung geplant werden können.

■ The Bone Evaluation Study (BEST): Patient Care and Persistence to Treatment of Osteoporosis in Germany

Hadji P, et al. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2013 [Epub ahead of print].

Abstract

Objective: Data on fracture frequency and medical care of patients with osteoporosis are still insufficient. We aimed to analyze frequency of osteoporosis-related fractures and multiple fractures, re-fracture rates, treatment prevalence, and persistence to osteoporosis-related medication in Germany. **Methods and materials:** Using claims data of a state health insurer (2006–2009), we performed a retrospective “real world” analysis. Inclusion criteria were age of 50 years or older and an osteoporosis diagnosis or a prescription for defined osteoporosis-related medication. We assessed fractures, frequencies, and the number of multiple fractures per patient as well as time to follow-up fracture and drug persistence using Kaplan-Meier analysis. **Results:** Within the observation period, 27 % of the osteoporosis patients sustained fractures; of those with fractures, 69 % had multiple fractures. For patients with multiple fractures, re-fracture rate after 360 days was between 69 % for patients who received parathyroid hormone and 85 % for patients who received no anti-osteoporotic medication 360 days before follow-up fracture. In the patient population, persistence rates after 1 year were between 58 % for parathyroid hormone and 2 % for other osteoporosis-specific drugs (alfacalcidol, fluorides, nandrolone, calcitonin). **Conclusions:** In Germany, the number of patients with osteoporosis-attributable fractures is high. There are still deficits in proper treatment as well as in drug persistence. Low persistence lead to a relatively high proportion of patients with follow-up fractures.

Kommentar

Osteoporosepatienten erleiden in einem hohen Ausmaß Frakturen, wobei zwei Drittel der Patienten mit Frakturen dabei multiple Frakturen aufweisen. Unzureichende Therapieverschreibungen und teils schlechte Therapiepersistenz bedingen gerade bei Hochrisikopatienten hohe Raten von Folgefrakturen. Die Studie zeigt somit weiterhin fortbestehende Versorgungsdefizite von Osteoporose in Deutschland auf.

Relevanz für die Praxis

Die Ergebnisse aus dem Nachbarland Deutschland sollten auch für uns in Österreich, da eine vergleichbare Problematik anzunehmen ist, Anstoß geben, ein erhöhtes Maß an Auf-

merksamkeit betreffend die Diagnose Osteoporose sowie eine regelmäßige Betreuung der Osteoporosepatienten im täglichen Alltag aufzubringen.

■ Long Term Follow Up of Patients on Drug Holiday from Bisphosphonates: Real World Setting

Chiha M, et al. *Endocr Pract* 2013 [Epub ahead of print].

Abstract

Objectives: Atypical femoral fractures have been associated with prolonged bisphosphonate therapy for postmenopausal osteoporosis. AACE guidelines suggest a drug holiday after 4–5 years of bisphosphonate treatment for moderate-risk patients and 10 years for high-risk patients, but there are minimal data on safe holiday durations. The FDA's recent NEJM perspective states 3–5 years as the suggested treatment duration. Our aim was to describe a group of patients on a holiday and identify fracture risk. **Methods:** A retrospective chart review was conducted of 209 patients who started a bisphosphonate drug holiday between 2005 and 2010. Collected data included BMD, markers of bone turnover, vitamin D status, clinical and radiographic reports of fractures. **Results:** 11 out of 209 patients (5.2 %) developed a fracture. Their mean age was 69.36 years (± 15.58 SD) and the mean LS and F T-scores were -2.225 (± 1.779 SD) and -2.137 (± 0.950 SD) respectively. All patients had a significant rise in BSAP at 6 months, which was more pronounced in the fractured group ($3 \mu\text{g/L} \pm 0.6083$ vs $1.16 \mu\text{g/L} \pm 1.9267$). Over 4 years, there was no significant change in mean LSBMD of the entire cohort but a statistically significant decline in FBMD at year 2 (-0.0084 ± 0.03 , gm/cm^2). **Conclusion:** Fractures occurred in a group of patients that tended to be older and with lower bone mineral density than the patients who did not fracture. An early rise in bone turnover markers and a decline in BMD may warrant resuming osteoporosis therapy.

Kommentar

Die Studie weist ein niedriges Frakturrisiko von 5,2 % bei Patienten mit Osteoporose, die zuvor schon Bisphosphonate über mehrere Jahre eingenommen hatten, aus. Die Daten zur Knochendichte sind zumindest über ein Jahr weitgehend konstant und zeigen keine signifikanten Veränderungen zu den Ausgangswerten. Signifikante Veränderungen sind erst ab dem zweiten Jahr Therapiepause zu erwarten. Demgegenüber zeigen Knochenstoffwechselfparameter schon viel früher signifikante Veränderungen. Diese Ergebnisse bestärken die Wertigkeit von Knochenstoffwechselmarkern in der Verlaufskontrolle von Patienten nach einer Bisphosphonattherapie.

Relevanz für die Praxis

Osteoporosepatienten, die eine Bisphosphonattherapie pausieren, sollen durch Messung der Knochendichte und Bestimmung von Knochenstoffwechselmarkern im Verlauf kontrolliert werden. Auch wenn es keine eindeutige Evidenz für bestimmte Kontrollintervalle gibt, so erscheint eine Kontrolle der Knochendichte mit DXA frühestens nach 2 Jahren und die

Bestimmung von Knochenstoffwechselparametern frühestens 6 Monate nach Therapieende einer Bisphosphonattherapie empfehlenswert. Ein Abfall der Knochendichte oder ein Anstieg von Knochenstoffwechselmarkern sind als Indikatoren zu werten, die eine Wiederaufnahme einer Bisphosphonattherapie bzw. einer alternativen spezifischen Osteoporosetherapie nahelegen.

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

Fachkurzinformation zu nebenstehender Seite:

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 Säugetierzelllinie (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 Knochenerkrankungen – 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 2013

Referenzen: 1. Boyle WJ et al. Nature 2003; 423: 337–342. 2. Kostenuik PJ et al. Current Opinion in Pharmacology 2005; 5: 618–625. 3. Boyd S et al. Bone 2011; 48 (Suppl 2): 182, #PP264-T. 4. Cummings SR et al. N Engl J Med 2009 Aug 20; 361(8): 756–6. 5. Data on file, Amgen.

* signifikante Frakturdektion an allen gemessenen Stellen

Fachkurzinformation zu Seite 135:

Bezeichnung des Arzneimittels: FORSTEO 20 Mikrogramm/80 Mikroliter, Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Dosis von 80 Mikrolitern enthält 20 Mikrogramm Teriparatid*. Ein vorgefüllter Injektor mit 2,4 ml Injektionslösung enthält 600 Mikrogramm Teriparatid (entsprechend 250 Mikrogramm pro ml). *Teriparatid, rPTH (1-34), hergestellt in *E. coli* mittels rekombinanter DNA-Technologie, ist identisch mit der Sequenz der 34 N-terminalen Aminosäuren des endogenen humanen Parathormons. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Anwendungsgebiete:** FORSTEO ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen. 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 extravertebraler 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 in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Vorbestehende Hypercalcämie. 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:** Calciumhomöostase, Parathormon und -Analoga, ATC-Code: H05 AA02. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Eisessig, wasserfreies Natriumacetat, Mannitol, Metacresol, Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung), Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke. **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: Februar 2013

Fachkurzinformation zu Seiten 138 und 139:

Bezeichnung des Arzneimittels: Aclasta 5 mg Infusionslösung. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Flasche mit 100 ml Lösung enthält 5 mg Zoledronsäure (als Monohydrat). Jeder ml der Lösung enthält 0,05 mg Zoledronsäure (wasserfrei), entsprechend 0,0533 mg Zoledronsäuremonohydrat. Sonstige Bestandteile: Mannitol, Natriumcitrat, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der Osteoporose • bei postmenopausalen Frauen • bei Männern mit einem erhöhten Risiko für Frakturen, einschließlich bei Patienten mit einer kürzlich erlittenen niedrig-traumatischen Hüftfraktur. Behandlung der Osteoporose in Zusammenhang mit einer systemischen Langzeit-Glukokortikoid-Therapie • bei postmenopausalen Frauen • bei Männern mit einem erhöhten Frakturrisiko. Behandlung von Morbus Paget des Knochens bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Bisphosphonate oder einen der sonstigen Bestandteile. – Patienten mit Hypokalzämie (siehe Abschnitt 4.4). – Schwere Nierenfunktionsstörung mit einer Kreatinin-Clearance von < 35 ml/min (siehe Abschnitt 4.4). – Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6). **Inhaber der Zulassung:** Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex, RH12 5AB, Vereinigtes Königreich. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Arzneimittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen, Bisphosphonate, ATC-Code: M05 BA 08. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Stand der Information: Februar 2012

*Osteoklasten stoppen, bevor sie
den Knochen abbauen^{1,2}*



Über 13.000
Prolia®-Patientinnen
in Österreich
Über 350.000
in Europa⁵

PROLIA® - Starker Frakturschutz im gesamten Skelett^{4,*}

Mit dem Plus an kortikaler Wirksamkeit³

Gelbe Box
(RE1)

AMGEN®



prolia®
denosumab

STARKER FRAKTURSCHUTZ

■ Treatment of Acute Gouty Arthritis in Complex Hospitalized Patients with Anakinra

Ghosh P, et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 1381–4.

Abstract

Objective: To report our experience with the efficacy and safety of anakinra for acute gouty arthritis in medically complex hospitalized patients. **Methods:** We reviewed the hospital charts of 26 patients treated with anakinra for crystal-induced arthritis since 2007. Demographics, comorbid conditions, reason for anakinra use, response to treatment, and any adverse outcomes were recorded. **Results:** Twenty-six patients received 40 courses of anakinra therapy. In 67 % of patients, pain improved significantly within 24 hours, and complete resolution of signs and symptoms of gout occurred by day 5 in 72.5 % of patients. Seven patients received multiple courses with no decrement in response with repeated treatments. Anakinra was well tolerated and no adverse outcomes were attributed to the medication. Only 1 patient appeared to be refractory to this form of interleukin-1 inhibition. **Conclusion:** Anakinra is an effective and safe alternative treatment for acute gouty arthritis in medically complex hospitalized patients who fail or cannot undergo more conventional therapy.

Kommentar

In der Zwischenzeit häufen sich die positiven Fallberichte von Anakinra bei Gichtarthritis. Auch aus eigener Erfahrung ist bei ausgeprägter entzündlicher Aktivität und rezidivierenden Gichtanfällen die Anwendung von Anakinra eine hervorragende und wirksame Option, insbesondere wenn die „klassischen“ Therapieformen wie Glukokortikoide – intraartikulär/intravenös –, Cholchizin und NSAR schon versucht wurden. Leider sind die Therapiekosten nicht unbeträchtlich (I OP = Kineret ILSG FSPR 100 mg 28 St.: 1253,40 €/Stand Sept. 2013 – Austria-Codex)!

■ Very Early Rheumatoid Arthritis as a Predictor of Remission: A Multicentre Real Life Prospective Study

Gremese E, et al. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 858–62.

Abstract

Background: To assess whether, in the real world of three early arthritis clinics, early referral could allow the best outcome, ie, remission, to be reached, and whether reaching the outcome was more dependent on therapy than on disease duration or vice versa. **Methods:** 1795 patients with early arthritis (symptom duration ≤ 12 months) were entered into a prospective follow-up study. 711 patients (39.6 %)

were diagnosed with rheumatoid arthritis (RA). Each RA patient was treated according to the local algorithm, in three tertiary referral centres (representing a small province, a medium sized province and a metropolitan area, respectively). Remission, defined using the disease activity score in 28 joints (DAS28 < 2.6) and American College of Rheumatology (ACR) criteria, was the major outcome evaluated at the 12-month follow-up. **Results:** DAS28 remission was achieved in 34.3 % (range 19.5–49 %) of RA patients and ACR remission in 15.2 % (range 8.5–20.6 %). At the multivariate logistic regression analysis only two variables emerged as predictors of the major outcome: being in very early rheumatoid arthritis (VERA; less than 12 weeks symptom duration at the time of first treatment) and being on disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD) within 3 months from disease onset. Among RA patients in remission, only 10 % of VERA subjects received an anti-TNF blocker compared with 32.2 % of non-VERA patients ($p = 0.002$, OR 0.23, 95 % CI 0.09 to 0.64). **Conclusions:** In a real-world setting, the 12 weeks disease duration and an early intervention with DMARD represent the most significant opportunities to reach the major outcome, ie, remission of RA. Moreover, VERA represents a window of opportunity in terms of cost saving.

Kommentar

Zusammenfassend: je früher, desto besser! Wenn in den ersten 12 Wochen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis eine DMARD-Therapie etabliert werden kann, ist bei 34 % eine Remission erzielbar. Auch anzumerken ist, dass in der VERA („very early RA“-) Gruppe nur 10 % der Patienten eine TNF- α -Therapie benötigten und in der Non-VERA-Gruppe doch 32 %. Somit „zahlt“ sich die frühe Intervention auch finanziell aus, neben der doch für den Patienten ausschlaggebenden Besserung.

■ Efficacy of Oral Prednisolone in Active Ankylosing Spondylitis: Results of a Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Short-Term Trial

Haibel H, et al. *Ann Rheum Dis* 2013 [Epub ahead of print].

Abstract

Background: The efficacy of oral prednisolone in patients with active ankylosing spondylitis (AS) has not been studied to date. **Methods:** In this double-blind, randomised, placebo-controlled trial, patients with AS with active disease despite taking non-steroidal antirheumatic drugs were randomised to three groups in which they were either treated with 20 mg ($n = 13$) or 50 mg ($n = 12$) of prednisolone, or placebo ($n = 14$), administered orally every day for a total of 2 weeks. The primary endpoint was defined as a 50 % improvement of the Bath AS Disease Activity Index (BASDAI) at week 2. **Results:** The primary endpoint was reached in 33 % and 27 %

of the patients treated with 50 and 20 mg of prednisolone, respectively, versus only 8 % on placebo ($p = 0.16$ and $p = 0.30$). However, the mean improvement of BASDAI score was significantly higher in the 50 mg prednisolone compared to the placebo group (2.39 ± 0.5 vs 0.66 ± 0.49 ; $p = 0.03$), while there was only a small change in the 20 mg group (1.19 ± 0.53 ; $p = 0.41$). The results for other outcome parameters were similar. **Conclusions:** Oral prednisolone 50 mg per day, but not low dose prednisolone, showed a short-term response that was significantly higher than placebo. The clinical significance and the duration of this effect warrant further study.

Kommentar

In der älteren Literatur fanden sich immer wieder Hinweise, dass Glukokortikoide bei SpA eingesetzt werden können. Diese Studie aus Berlin bestätigt dies, aber erst ab einer Dosis von 50 mg Prednisolon. Wie lange diese Besserung dann aber anhält (diese Studie zeigt 2 Wochen), muss noch untersucht werden.

■ Efficacy of the Switch to Modified-Release Prednisone in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Standard Glucocorticoids

Cutolo M, et al. Clin Exp Rheumatol 2013; 31: 498–505.

Abstract

Objectives: In rheumatoid arthritis (RA), low-dose glucocorticoids (GCs) demonstrate disease-modifying potential when added to DMARDs. Modified-release (MR) prednisone taken at bedtime (released 2 am) is more effective than immediate-release (IR) GC taken in the morning. **Methods:** In an open-label observational study, 950 RA outpatients (mean age 57 ± 13 years; 75 % females) treated with GCs and DMARDs (83.7 % methotrexate, 10.5 % leflunomide; 15.8 % biologics) were switched from IR-prednisone or 6-methyl (6M)-prednisolone to low-dose MR-prednisone and followed for 4 months. Morning stiffness duration (MS), pain intensity (numerical rating scale [NRS], 0–10), patient and physician global assessment (GA, 0–10 scale) and disease activity score (DAS28) were assessed at baseline, 2 and 4 months. **Results:** 513 patients were switched to MR-prednisone from IR-prednisone (9.4 ± 5.4 mg) and 437 from 6M-prednisolone (6.7 ± 3.7 mg). Among 920 patients (96.8 %) completing 4-months' MR-prednisone treatment, MS decreased from 58 ± 37 min at T1 to 32 ± 24 min at endpoint ($p < 0.001$); NRS pain intensity reduced from 5.4 ± 1.8 to 3.5 ± 1.4 ($p < 0.001$), and patient and physician GA scores improved from 5.4 ± 1.7 to 3.5 ± 1.4 and 5.1 ± 1.7 to 3.3 ± 1.4 , respectively ($p < 0.001$). DAS28 score decreased from 4.2 ± 1.4 to 3.3 ± 1.2 ($p < 0.001$). Mean daily MR-prednisone dosage decreased from 8.2 mg to 6.7 mg between baseline and endpoint and significantly higher improvements in MS, NRS pain and GA scores were seen in patients switched from 6M-prednisolone versus IR-prednisone. MR-prednisone was well tolerated. **Conclusions:** Switching GC-treated RA patients to low-dose MR-prednisone significantly improved outcomes over 4 months.

Kommentar

Schon seit Längerem ist in Österreich ein „verzögert freisetzendes“ Glukokortikoid verfügbar (Lodotra® 1 mg/2 mg/5 mg). Die ersten Daten z. B. aus Deutschland zeigten u. a. Vorteile, welche auch in der vorliegenden Studie bei einer doch großen Gruppe von Patienten mit rheumatoider Arthritis bestätigt wird: Besserung der Morgensteifigkeit, stärkere Reduktion der Krankheitsaktivität (DAS28) und weniger Schmerzen.

■ Efficacy and Safety of Ustekinumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis: 1 Year Results of the Phase 3, Multicentre, Double-Blind, Placebo-Controlled PSUMMIT 1 Trial

McInnes IB, et al. Lancet 2013; 382: 780–9.

Abstract

Background: Many patients with psoriasis develop psoriatic arthritis, a chronic inflammatory disease that afflicts peripheral synovial, axial, and enthesal structures. The fully human monoclonal antibody ustekinumab is an efficacious treatment for moderate-to-severe plaque psoriasis. We did a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial to assess the safety and efficacy of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis. **Methods:** In this phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial at 104 sites in Europe, North America, and Asia-Pacific, adults with active psoriatic arthritis (≥ 5 tender and ≥ 5 swollen joints, C-reactive protein ≥ 3.0 mg/L) were randomly assigned (1:1:1, by dynamic central randomisation based on an algorithm implemented by an interactive voice-web response system) to 45 mg ustekinumab, 90 mg ustekinumab, or placebo at week 0, week 4, and every 12 weeks thereafter. At week 16, patients with less than 5 % improvement in both tender and swollen joint counts entered masked early-escape and were given 45 mg ustekinumab (if in the placebo group) or 90 mg ustekinumab (if in the 45 mg group). At week 24, all remaining patients in the placebo group received ustekinumab 45 mg, which they continued at week 28 and every 12 weeks thereafter. Our primary endpoint was 20 % or greater improvement in American College of Rheumatology (ACR20) criteria at week 24. This trial is registered with ClinicalTrials.gov (NCT01009086) and EudraCT (2009-012264-14). **Findings:** Between Nov 30, 2009, and March 30, 2011, 615 patients were randomly assigned – 206 to placebo, 205 to 45 mg ustekinumab, and 204 to 90 mg ustekinumab. More ustekinumab-treated (87 of 205 [42.4 %] in the 45 mg group and 101 of 204 [49.5 %] in the 90 mg group) than placebo-treated (47 of 206 [22.8 %]) patients achieved ACR20 at week 24 ($p < 0.0001$ for both comparisons); responses were maintained at week 52. At week 16, proportions of patients with adverse events were similar in the ustekinumab and placebo groups (171 of 409 [41.8 %] vs 86 of 205 [42.0 %]). **Interpretation:** Ustekinumab significantly improved active psoriatic arthritis compared with placebo, and might offer an alternative therapeutic mechanism of action to approved biological treatments.

Kommentar

Stelara® (Ustekinumab) ist eine neue (erfolgversprechende) Therapieoption für Patienten mit Psoriasis-Arthropathie, wenn- gleich auch die Dermatologen schon längere Erfahrung mit dieser Substanz aufweisen können.

Ustekinumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper gegen die Zytokine Interleukin-12 (IL-12) und Interleukin-23 (IL-23).

■ Is Cancer Associated with Polymyalgia Rheumatica? A Cohort Study in the General Practice Research Database

Muller S, et al. Ann Rheum Dis 2013 [Epub ahead of print].

Abstract

Objective: To investigate the incidence of new cancer diagnoses in a community sample of patients with polymyalgia rheumatica (PMR). **Methods:** All incident cases of PMR in the UK General Practice Research Database (GPRD) (1987–99), without pre-existing cancer or vascular disease and treated with corticosteroids ($n = 2877$) were matched with up to five age, sex and GP practice patients without PMR ($n = 9942$). Participants were followed up until first cancer diagnosis, death, transfer out of the database or end of available records. **Results:** The mean age of the sample was 71.6 years (SD 9.0), 73 % were female. Median follow-up time was 7.8 years (IQR 3.4, 12.3). 667 (23.2 %) people with a PMR diagnosis developed cancer compared with 1938

(19.5 %) of those without PMR. There was an interaction between PMR status and time. In the first 6 months after diagnosis, those with a PMR diagnosis were significantly more likely to receive a cancer diagnosis (adjusted HR (95% CI): 1.69 (1.18 to 2.42)). The number of events was small, but occurrences of prostate, blood, lymph nodes, female reproductive and nervous system cancers may be more common in those with PMR in the first 6 months after PMR diagnosis. **Conclusions:** An increase in the rate of cancer diagnoses was noted in the first 6 months of observation, but we were unable to determine whether the cancer incidence in PMR was different from controls, beyond this time point. Clinicians should ensure they fully exclude cancer as a cause of PMR-like symptoms and monitor patients for possible malignancies.

Kommentar

Ein erhöhte Inzidenz von Malignomen bei Polymyalgie wurde in den ersten 6 Monaten nach Symptombeginn beobachtet. Die Autoren empfehlen bei PMR-Patienten, wie auch in Leitlinien angeführt, die unbedingt notwendige Ausschlussdiagnostik und entsprechende Kontrollen.

Korrespondenzadresse:

OA Dr. Raimund Lunzer

Interne Abteilung

Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Graz-Eggenberg

A-8020 Graz, Bergstraße 27

E-Mail: raimund.lunzer@bbegg.at

Fachkurzinformation zu Seite 167:

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:** Juli 2013

Aktuelles: MabThera® eine effektive Alternative bei RA

H. Leitner

Aktuelle, im Rahmen des EULAR 2013 in Madrid präsentierte Daten belegen, dass bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die auf eine Therapie mit TNF-Blockern nicht ausreichend ansprechen, die Umstellung auf den Anti-CD-20-Antikörper Rituximab (RTX) zu einer deutlicheren Hemmung der Progression führt als der Wechsel auf eine alternative Anti-TNF-Therapie. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass RTX über ein konstantes Sicherheitsprofil verfügt.

TNF-Blocker sind wirksame Therapeutika in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA). Trotzdem erreicht etwa ein Drittel der Patienten unter Anti-TNF- α -Therapie keine adäquate Verringerung der Krankheitsaktivität und bricht die Therapie ab [1]. Für die Zweitlinientherapie kommen entweder ein anderer TNF-Blocker oder aber ein antirheumatisches Biologikum mit gänzlich anderem Wirkmechanismus infrage.

Anlässlich des diesjährigen Kongresses der European League Against Rheumatism (EULAR) in Madrid wurde eine Reihe von Studien präsentiert, die diesem Thema gewidmet waren. So analysierte eine US-amerikanische Arbeitsgruppe Daten von 1010 RA-Patienten aus dem CORRONA-Register, die zumindest eine Anti-TNF-Therapie abgebrochen hatten und in weiterer Folge mit RTX (n = 266) oder einem alternativen TNF-Blocker (n = 744) behandelt worden waren [2]. Die Auswertung der Daten hat gezeigt, dass 35 % der Patienten, die auf RTX umgestellt worden waren, das Therapieziel geringe Krankheitsaktivität (CDAI $\leq$ 10) erreichten, während es unter Anti-TNF-Therapie 28 % waren.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine italienische Studie, in der die Switch- mit einer Swap-Strategie verglichen wurde [3]. Unter Switch verstanden die Autoren den Wechsel auf einen weiteren TNF-Blocker und unter Swap die Umstellung auf ein Biologikum mit anderem Wirkmechanismus (RTX, Abatacept, Tocilizumab). Nach einem 7-jährigen Follow-up zeigte sich, dass die Swap-Patienten (n = 76) signifikant länger zu der ihnen zugewiesenen Therapie blieben als die Switch-Patienten (n = 107). Dies unabhängig davon, ob die Therapieumstellung wegen Unwirksamkeit oder Unverträglichkeit der ersten Anti-TNF-Therapie erfolgt war. In dieser Studie zeigte sich demnach, dass der Wechsel auf ein Biologikum mit anderem Wirkmechanismus die bessere Behandlungsstrategie darstellt.

In der Schweizer Kohortenstudie SCQM-RA (Swiss Clinical Quality Management in Rheumatic Diseases) wurden 2391 Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Therapie mit einem TNF-Blocker analysiert, die anschließend mit einem alternativen TNF-Blocker oder einem Biologikum mit anderem Wirkmechanismus behandelt wurden [4]. Dabei hat sich gezeigt, dass die Therapieabbruchrate unter der alternativen Anti-TNF-Therapie nahezu doppelt so hoch war als unter einem Biologikum mit anderem Wirkmechanismus (Hazard Ratio

[HR] für Anti-TNF: 1,96; 95%-CI: 1,71–2,26). Der Trend zu größerer Therapietreue war bei allen Nicht-Anti-TNF-Therapien zu beobachten, insbesondere jedoch bei RTX. Patienten, die nach Anti-TNF-Versagen mit RTX weiterbehandelt worden waren, brachen die Therapie deutlich seltener aufgrund von Wirkungslosigkeit (HR 0,44; 99%-CI: 0,33–0,60) oder Nebenwirkungen (HR 0,34; 99%-CI: 0,20–0,57) ab.

■ Sicherheitsprofil

Mittlerweile liegen Sicherheitsdaten bezüglich der Therapie mit RTX mit einer Follow-up-Zeit von bis zu 11 Jahren vor. Der größte diesbezügliche Datensatz stammt aus der gepoolten Analyse der sicherheitsrelevanten Ergebnisse des globalen Studienprogramms [5]. Dabei hatten 3595 Patienten bis zu 20 RTX-Zyklen erhalten, was einen Überblick über mittlerweile 14.816 Patientenjahre bedeutet. Die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren infusionsassoziierte Reaktionen, die meist mit der ersten Infusion aufgetreten und mild bis moderat waren (22 %). Die Häufigkeit von Nebenwirkungen und schweren Nebenwirkungen je 100 Patientenjahre war im Vergleich zu Placebo nicht erhöht. Pneumonien waren mit 2 % die am häufigsten beobachteten schweren Infektionen. Es wurde keine Reaktivierung von Hepatitis-B-Infektionen beobachtet und die Rate an opportunistischen Infektionen war gering (0,05/100 Patientenjahre unter RTX, 0,09/100 Patientenjahre unter Placebo). Ebenso war das Risiko für Malignitäten unter RTX nicht erhöht und das Myokardinfarktrisiko war mit jenem von RA-Patienten konsistent.

In der griechischen LAUNCH-Studie wurde die Verträglichkeit der RTX-Therapie an 234 Patienten prospektiv über 5 Jahre beobachtet [6]. Die Rate der Nebenwirkungen, die in dieser Studie mit Patienten aus der klinischen Praxis erhoben wurden, steht im Einklang mit den Daten aus klinischen Studien wie z. B. der Arbeit von Van Vollenhoven. Es zeigt sich sowohl hier als auch bei den Daten von Van Vollenhoven ein stabiles Sicherheitsprofil von MabThera über mehrere Therapiezyklen. Das SUNSTONE-Register hat sich zur Aufgabe gemacht, Rituximab-Patienten hinsichtlich definierter sicherheitsrelevanter Ereignisse zu beobachten. In einer ersten Auswertung von 994 Patienten zeigte sich, dass auch hier die Rate der beobachteten Ereignisse im Einklang mit bereits bekannten Studiendaten steht [7]. Klinisch bedeutsame Infektionen traten bei 184 Patienten auf, wobei Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes sowie gastrointestinale Infektionen die häufigsten waren. Bislang wurde kein Fall von progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) oder von Tuberkulose berichtet.

Insgesamt lässt sich aus den im Rahmen des EULAR 2013 präsentierten Daten schließen, dass RTX eine Alternative zur Behandlung der RA bei Versagen einer Anti-TNF-Therapie ist.

Autor: Mag. Harald Leitner

Literatur:

1. Redlich K, Schett G, Steiner G, et al. Rheumatoid arthritis therapy after tumor necrosis factor and interleukin-1 blockade. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3308–19.
2. Harold L, Reed G, Magner R, et al. Comparative effectiveness of rituximab versus anti-tumor necrosis factor switching for rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 (Suppl 3): 460.
3. Favalli EG, Biggioggero M, Penatti AE, et al. Survival on treatment of the second line biologic therapy: switch or swap strategy? *Ann Rheum Dis* 2013; 72 (Suppl 3): 450.
4. Martin-du-Pan S, Neto D, Ciurea A, et al. Comparison of drug discontinuation to inefficacy and adverse events between anti-TNF agents and "non-anti-TNF biologic agents" in anti-TNF inadequate responder rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 (Suppl 3): 615.
5. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, et al. Long-term safety of rituximab: pooled analysis of the rheumatoid arthritis global clinical trial programme over 11 years. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 (Suppl 3): 625.
6. Settas L, Andrianakos A, Aslanidis S, et al. Long-term safety and efficacy following the administration of multiple rituximab cycles in rheumatoid arthritis (RA) patients: the multicenter, prospective launch study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 (Suppl 3): 624.
7. Furst D, Winthrop KL, Alexander KA, et al. Long-term targeted safety event rates in RA patients following initiation of rituximab: interim analysis from Sunstone Registry. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 (Suppl 3): 448.

Weitere Informationen:

Roche Austria GmbH

Dr. Angelika Amanshauser

A-1210 Wien, Engelhornsgasse 3

E-Mail: angelika.amanshauser@roche.com

MAB-23/09.13

Fachkurzinformation zu Seite 128:

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 wird bei Erwachsenen für die folgenden Anwendungsgebiete angewendet: 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. Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopische Polyangiitis: MabThera in Kombination mit Glucocorticoiden wird angewendet zur Induktion einer Remission bei erwachsenen Patienten mit schwerer, aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (Wegenersche Granulomatose) (GPA) und mikroskopischer Polyangiitis (MPA). **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, Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis:** – 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: April 2013

Kongressbericht:

Die vielen Gesichter der schweren Osteoporose

Die Osteoporose ist eine vielschichtige Erkrankung, die in zahlreiche Fachdisziplinen – von der Inneren Medizin über die Orthopädie bis hin zur Gynäkologie – reicht. Allen gemeinsam ist jedoch, dass Schmerz – insbesondere Rückenschmerz – eines der Schlüsselsymptome ist, das an das mögliche Vorliegen einer Osteoporose denken lassen sollte. Anlässlich eines Symposiums im Rahmen der 21. Osteoporosetagung in St. Wolfgang diskutierten Vertreter der Gynäkologie, der Orthopädie sowie der Inneren Medizin anhand von Kasuistiken jeweils fachspezifische Aspekte der Osteoporose.

Eine 71-jährige Patientin wird mit akuter, ausgeprägter Schmerzsymptomatik mit Rundrückenbildung bei ihrem Gynäkologen vorstellig. In der Röntgenaufnahme zeigen sich multiple Wirbelkörperfrakturen. Die Anamnese ergibt keine zuvor bestehenden Schmerzen und keine osteoporosespezifische Vortherapie. Grundsätzlich besteht für die Therapie der Osteoporose die Option einer antiresorptiven oder einer knochenanabolen Therapie. „Für diese Patientin mit multiplen Wirbelkörperfrakturen kommt für mich nur eine osteoanabole Behandlung infrage, da der weitere Bestandschutz mit Antiresorptiva nicht ausreichend ist“, erklärt **Prof. Dr. Peyman Hadji**, Leiter des Schwerpunkts Gynäkologische Endokrinologie, Reproduktionsmedizin und Osteologie, Marburg (D).

Die Rationale für solches Handeln stammt aus dem „Fracture Prevention Trial“, in dem mit dem Parathormon (PTH) Teriparatid (TPTD) das Risiko für neue mittelschwere bis schwere Frakturen im Vergleich zu Placebo um 90 % gesenkt werden konnte [1]. In einer Subgruppenanalyse konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass die Therapie mit TPTD das Auftreten neuer vertebraler Frakturen unabhängig von der Anzahl und dem Schweregrad der vorbestehenden Frakturen reduziert [2]. Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine direkte Vergleichsstudie, in der die Inzidenz von vertebralen Frakturen bei Patienten mit manifester Osteoporose und vorbestehenden vertebralen Frakturen unter TPTD signifikant stärker reduziert werden konnte als unter Risedronat [3].

■ Glukokortikoid-induzierte Osteoporose (GIOP)

„Glukokortikoide haben für den Knochen definitiv eine desaströse Wirkung“, sagt **Prim. Univ.-Prof. Dr. Ludwig Erlacher**, 2. Med. Abt. im SMZ Süd, Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien. So fördern sie einerseits die Apoptose der Osteoblasten und Osteozyten und stimulieren andererseits die Osteoklasten. „PTH fördert direkt die Osteoblasten, weshalb es pathophysiologisch sinnvoll ist, bei GIOP dieses knochenanabole Medikament einzusetzen“, folgert Erlacher. In einer Vergleichsstudie konnte gezeigt werden, dass PTH sowohl bei postmenopausalen Frauen als auch bei Männern die Knochendichte signifikant stärker steigert als die Vergleichssubstanz Alendronat [4]. So empfiehlt auch die Österreichische Gesellschaft für Rheumatologie zur Prophylaxe und Therapie der GIOP Teriparatid als mögliche Alternative zu Bisphosphonaten. Bei einer notwendigen Glukokortikoidtherapie von $\geq 7,5$ mg Prednisolon-

äquivalent über ≥ 3 Monate bei > 50 -Jährigen sollte eine spezifische Therapie von Anfang an erfolgen [5].

Die einfachste Methode, um Risikopatienten zu identifizieren, ist die Ermittlung von vorbestehenden Frakturen, da ein direkter Zusammenhang zwischen vertebralen Vorfrakturen und dem Risiko, eine weitere Fraktur zu erleiden, besteht [6]. „Wir verfügen damit über eine Möglichkeit, einen Hochrisiko-Patienten einfach zu definieren und so die Subgruppe herauszufiltern, die wir primär mit einer spezifischen knochenanabolen Therapie behandeln sollten“, schließt Erlacher.

■ Stratifizierung des Frakturrisikos

Schmerz ist das häufigste Symptom der orthopädischen Konsultation. Ursachen für chronische Schmerzen bei Osteoporose können Knochenstrukturschwäche mit Überlastung, Knochenödeme oder Stressfrakturen sein. Akute Schmerzen bei Osteoporose sind hingegen meist mit Frakturen assoziiert. Osteoporose kann jedoch auch gemeinsam mit Arthrose und Gewebedegeneration auftreten. „Wir müssen nun als Orthopäden eine Risikostratifizierung dahingehend durchführen, wann bei einem Patienten mit einer Lumbalgie ein erhöhtes Frakturrisiko besteht“, fordert **Univ.-Prof. Dr. Stefan Nehrer**, Leiter des Zentrums für Regenerative Medizin und Orthopädie, Donau-Universität Krems. Ein valides Mittel dazu ist der FRAX, der zur Einschätzung des Frakturrisikos neben der Knochendichte Parameter wie Raucherstatus, Ernährungsstatus, Vorfrakturen, Kortisonmedikation u. v. m. heranzieht.

Wie die Praxis zeigt, sind Frakturen auch unter antiresorptiver Therapie möglich. Nehrer macht darauf aufmerksam, dass nicht die Knochenmineraldichte alleine, sondern wesentliche strukturelle Morphologie für die Festigkeit des Knochens verantwortlich ist. „Therapiewechsel bei Therapieresistenz oder Auftreten neuer Faktoren ist daher von Bedeutung“, schließt Nehrer.

Quelle: Eli Lilly Satellitensymposium im Rahmen der 21. Osteoporosetagung, 27. April 2013, St. Wolfgang

Autor: Mag. Harald Leitner

Literatur:

1. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434–41.
2. Gallagher JC, Haynatski G, Fowler S. Calcitriol therapy reduces falls and fractures in elderly women. *Calcif Tissue Int* 2003; 72: S334.
3. Hadji P, Zanchetta JR, Russo L, et al. The effect of teriparatide compared with risedronate on reduction of back pain in postmenopausal women with osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2012; 23: 2141–50.
4. Langdahl BL, Marin F, Shane E, et al. Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status. *Osteoporos Int* 2009; 20: 2095–104.
5. Rintelen B, Bobacz K, Höfle G, et al. Empfehlungen der Arbeitsgruppe Osteologie zur Prophylaxe und Therapie der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose. *Wien Klin Wochenschr* 2011; 123: 1–12.
6. Siris ES, Genant HK, Laster AJ, et al. Enhanced prediction of fracture risk combining vertebral fracture status and BMD. *Osteoporos Int* 2007; 18: 761–70.

Weitere Informationen:

Eli Lilly Austria Ges.m.b.H.

Ursula Kejda

A-1030 Wien, Kölblgasse 8–10

E-Mail: kejda_ursula@lilly.com

Fachkurzinformation siehe Seite 172

ATFRT00290

Neuer Wirkansatz: UC-II (natives Kollagen) bei entzündlichen Gelenkerkrankungen

Schmerz- und Entzündungshemmung durch orale Toleranz

Erstmalig gibt es in Österreich mit Mobiflex®, einem diätetischen Lebensmittel, einen komplett neuen Wirkansatz bei entzündlichen Gelenkerkrankungen.

Mobiflex® enthält UC-II, ein natürliches Kollagenkonzentrat mit 25 % nativem Typ-II-Kollagen. UC-II hemmt die Freisetzung knorpelzerstörender Kollagenase durch Deaktivierung kollagenspezifischer T-Zellen. Nach dem Prinzip der oralen Toleranz [1] wird durch die Gabe von UC-II das darmassoziierte Lymphgewebe an das körpereigene Kollagen gewöhnt und dadurch die fehlerhafte Immunreaktion im Gelenk zurückgeschraubt. Da UC-II nicht in den Blutkreislauf gelangt, treten keine Nebeneffekte und allergischen Reaktionen auf [2].

Entscheidend für die Auslösung der oralen Toleranz ist der Erhalt der speziellen Dreifachhelixstruktur von Kollagen

Dies gewährleistet das patentierte, nicht-enzymatische Herstellungsverfahren von

UC-II in Mobiflex® aus Hühnerknorpeln. Der Strukturerhalt ist wichtig für die Epitoperkennung in den Peyerschen Platten und den entsprechenden modulierenden Effekt auf das Immunsystem. Dieser Effekt ist nicht für denaturiertes/herkömmliches Kollagen bekannt.

Mobiflex® wurde bei Patienten mit Gonarthrose untersucht. Die Vergleichsgruppe erhielt Glukosamin/Chondroitinsulfat [3]. Im Vergleich zum Ausgangswert verringerte UC-II signifikant

- Gelenkschmerzen und Gelenksbeschwerden (WOMAC-Index) um 33 %,
- Schmerz (VAS-Score) um 40 % und
- Schmerz während Alltagsaktivitäten (Lequesne-Index) um 20 %.

Mobiflex® ist zur diätetischen Behandlung von entzündlichen Gelenkerkrankungen unter ärztlicher Aufsicht einsetzbar:

- Vermindert Schmerzen und Schwellungen klinisch nachweisbar schon nach 30 Tagen [3]
- Erhöht die Mobilität und Flexibilität der Gelenke [3]
- Nur eine kleine Filmtablette täglich
- Keine Nebeneffekte und allergischen Reaktionen bekannt [2]



Mobiflex®-Filmtabletten sind zu 30 Stück (Monatspackung) oder 60 Stück exklusiv in öffentlichen Apotheken erhältlich.

Literatur:

1. Bagchi D, Misner B, Bagchi M, et al. Effects of orally administered undenatured type II collagen against arthritic inflammatory disease: a mechanistic exploration. *Int J Clin Pharmacol Res* 2002; 22: 101–10.
2. Burdock Group. Dossier in support of the Generally Recognized As Safe (GRAS) status of UC-II® as a food ingredient. Internal data, 2009.
3. Crowley DC, Lau FC, Sharma P, et al. Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial. *Int J Med Sci* 2009; 6: 312–21.

Weitere Informationen:

STADA Arzneimittel GmbH
Dr. med. Gabriele Hartl
1190 Wien, Muthgasse 36
Tel.: 01/367 85 850
E-Mail: hartl@stada.at

Immunogenität von TNF- α -Blockern

Wenn Patienten unter Therapie mit TNF- α -Blockern Anti-Drug-Antikörper entwickeln, kann das die Wirkung beeinträchtigen

Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), die auf eine Therapie mit konventionellen Basistherapeutika wie Methotrexat nicht ansprechen, haben mit Biologika eine gute Chance auf Remission oder zumindest auf eine niedrige Krankheitsaktivität. Bei einem Teil der Patienten ist der Krankheitsprozess aber auch mit Biologika nicht kontrollierbar. Eine der möglichen Ursachen für ein fehlendes oder unzureichendes Ansprechen auf Biologika sind Anti-Drug-Antikörper.

Die klinischen Auswirkungen von Anti-Drug-Antikörpern sind nicht restlos geklärt. Anti-Drug-Antikörper können den Effekt von Biologika neutralisieren und die weitere Therapie beeinflussen, sie können die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik des Wirkstoffs verändern und Nebenwirkungen auslösen, indem sie mit körpereigenen Proteinen reagieren [1]. Mögliche klinische Konsequenzen sind mangelnde Wirkung, eine verkürzte Wirkdauer oder auch Infusionsreaktionen.

Anti-Drug-Antikörper ist nicht gleich Anti-Drug-Antikörper

Klinisch relevant ist, dass verschiedene TNF- α -Blocker unterschiedliche Anti-Drug-Antikörper induzieren, die sich in ihren Effekten unterscheiden. Nicht-neutralisierende Antikörper binden an das Protein, beeinflussen die Wirkung aber nicht; neutralisierende Antikörper binden hingegen an der therapeutisch aktiven Stelle des Proteins und beeinflussen möglicherweise die Wirkung [2].

Etanercept: Unter der Therapie mit Etanercept treten nur bei einem kleinen Teil der Patienten Anti-Drug-Antikörper auf und diese scheinen keinen Einfluss auf Wirksamkeit oder Sicherheit zu haben [3]. Klareskog et al. [3] wiesen bei lediglich 5 % der Patienten mit RA Anti-Etanercept-Antikörper nach. Alle Antikörper waren nicht-neutralisierend. Auch bei Patienten mit Psoriasis beeinträchtigten Antikörper gegen Etanercept die Wirkung des Biologikums nicht. In diesem Patientenkollektiv wurden bei 18,3 % der Patienten Antikörper nachgewiesen, die ebenfalls alle nicht-neutralisierend waren [4].

Patienten mit Anti-Drug-Antikörpern können von einem Switch profitieren

Patienten mit Anti-Drug-Antikörpern gegen Anti-TNFs könnten von einem

Switch zu Etanercept profitieren, wie eine Untersuchung von Jamnitski et al. zeigte [5]. In dieser Studie sprachen Patienten mit Antikörpern gegen Infliximab oder Adalimumab auf Etanercept ebenso gut an wie therapienaive Patienten und damit signifikant besser als umgestellte Patienten ohne Anti-Drug-Antikörper ($p = 0,017$; Abb. 1) [5].

Hervorzuheben ist, dass die Immunogenität eines Biologikums nur einer der Faktoren ist, der die Wirksamkeit und Sicherheit des Wirkstoffs und das Ansprechen des individuellen Patienten beeinflusst. Daher sollte die Immunogenität bei der Gesamtbeurteilung eines Biologikums nicht isoliert betrachtet werden. Zudem kann das Auftreten von Antikörpern gegen ein Arzneimittel durch verschiedene Maßnahmen, wie die Begleittherapie beispielsweise mit MTX oder die Dosierungsfrequenz, beeinflusst werden.

Literatur:

1. Nechansky A, Kircheis R. Immunogenicity of therapeutics: a matter of efficacy and safety. *Expert Opin Drug Discov* 2010; 5: 1067–79.
2. Brinks V, Jiskoot W, Schellekens H. Immunogenicity of therapeutic proteins: the use of animal models. *Pharm Res* 2011; 28: 2379–85.
3. Klareskog L, Gaubitz M, Rodríguez-Valverde V, et al.; Etanercept Study 301 Investigators. Assessment of long-term safety and efficacy of etanercept in a 5-year extension study in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29: 238–47.
4. Tying S, Gordon KB, Poulin Y, et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 2007; 143: 719–26.
5. Jamnitski A, Bartelds GM, Nurmohamed MT, et al. The presence or absence of antibodies to infliximab or adalimumab determines the outcome of switching to etanercept. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 284–8.

Weitere Informationen:

Pfizer Corporation Austria GmbH
A-1210 Wien
Floridsdorfer Hauptstraße 1
E-Mail:
inflammatory.austria@pfizer.com
Internet: www.pfizer.at

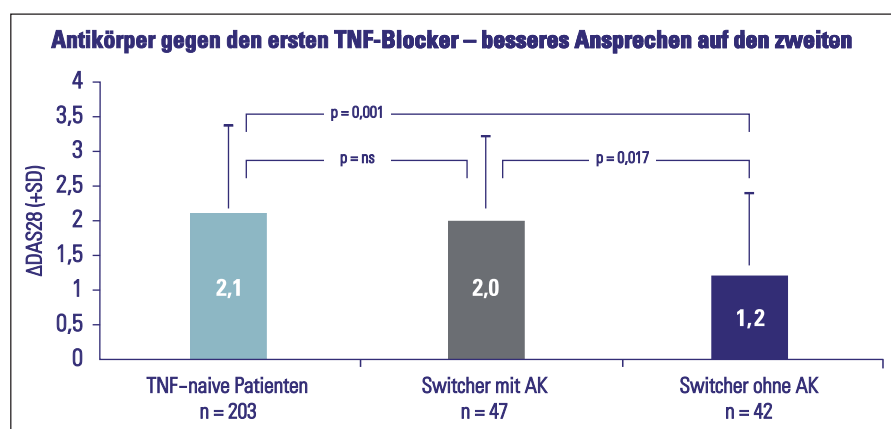


Abbildung 1: Verbesserung im Disease Activity Score 28 (DAS28) über 28 Wochen Etanercept-Therapie in TNF-Blocker-naïven Patienten vs. Switch-Patienten (mit oder ohne detektierbare Anti-Drug-Antikörper). Erstellt nach Daten aus [5].

Compliance-Coaching als Mehrwert bei der Osteoporosetherapie – Je besser die Compliance, desto höher der Therapieerfolg

Zur Vermeidung osteoporotischer Frakturen stehen heute effektive Therapiemöglichkeiten zur Wahl. Allen voran die Bisphosphonate. Was nützt aber die beste Therapie, wenn diese von den Patienten nicht, zu kurz oder nur mit mangelhafter Compliance eingenommen werden? Wenig, wie eine Untersuchung der OÖGKK zeigte [1]. Denn z. B. bei oralen Bisphosphonaten müssen zumindest 75 % der Tabletten eingenommen werden, um eine Wirksamkeit = einen Frakturschutz zu erreichen [1].

Compliance bei Osteoporose besonders schlecht

Die Analyse der OÖGKK zeigte allerdings, dass Versicherte, die auf ein Bisphosphonat ersteingestellt wurden, in 38 % der Fälle die Therapie innerhalb des ersten halben Jahres abbrachen, 15 % behielten die Therapie bis zu einem Jahr bei [1].

„Gerade bei Osteoporose wäre es besonders wichtig, eine 100%ige Compliance zu erzielen, damit Frakturen effektiv verhindert werden können“ [2].

Compliance-Coaching als Mehrwert für die Compliance erkannt

Diesem Umstand trägt das Pharmaunternehmen Novartis bereits seit 2 Jahren Rechnung. Mit einem spezifisch auf Aclasta®-Patienten zugeschnittenen Com-



pliance-Coaching – genannt Aclasta®-Therapieassistent – werden die Patienten über einen Zeitraum von 4 Jahren kontinuierlich mit Informations- und Motivationsmaterial versorgt. So wird versucht, ein Höchstmaß an Compliance über einen möglichst langen Zeitraum sicherzustellen: ein wesentlicher Erfolgsfaktor für die Therapie.

Der Aclasta®-Therapieassistent begleitet Osteoporosepatienten über Jahre

Der Aclasta®-Therapieassistent geht dabei ganz auf den Therapiezyklus der Patienten ein. Neben periodischen Informationseinheiten in Form von Broschüren zu den Themen Osteoporose, Ernährung, Bewegung, Gefahrenvermeidung, Kochrezepte, Osteoporoserätsel und vieles mehr werden die Patienten auch jährlich an ihre fällige Aclasta®-Jahresinfusion erinnert.

Zoledronsäure wird als Jahresinfusion (Aclasta®) [3] verabreicht – übrigens das bevorzugte Therapieschema von Osteoporosepatienten [4] – und bietet nicht nur einen schnellen und effizienten Fraktur-

schutz (bis zu 89 % innerhalb von 3 Jahren) [5], sondern gewährleistet als einzige parenterale Osteoporosetherapie durch die einmal jährliche Gabe eine 100%ige Jahrescompliance [3]. Dass diese auch über mehrere Jahre gewährleistet ist, dafür sorgt das einzigartige Coaching-Programm – der Aclasta®-Therapieassistent.

Das ist die hohe Verantwortung, mit der Novartis als Hersteller der Original-Zoledronsäure einen wesentlichen Mehrwert zur reinen medikamentösen Therapie leistet.

Literatur:

1. OÖGKK, Arzneidialog 2/2010; www.oegkk.at
2. Universum Innere Medizin, 04/12.
3. Austria Codex Fachinformation Aclasta®, Stand 02/2012.
4. McClung M, Recker R, Miller P, et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. Bone 2007; 41: 122–8.
5. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al.; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007; 356: 1809–22.

*Mit freundlicher Unterstützung von
Novartis*

Weitere Informationen:

Novartis Pharma GmbH
Manuela Matyk, Product Manager
A-1020 Wien,
Stella-Klein-Löw-Weg 17
E-Mail: manuela.matyk@novartis.com
Internet: www.novartis.com

AT 1303088151

Adalimumab (Humira®) bereits bei axialer Spondyloarthritis ohne radiographische Veränderungen einsetzbar

Im Jahr 2012 wurde die Zulassung von Adalimumab um die axiale Spondyloarthritis (SpA) erweitert. Damit muss nun nicht mehr die Entwicklung sichtbarer Zeichen einer Sakroiliitis, die die ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew) charakterisieren, abgewartet werden. Das ist ein wichtiger Fortschritt für die betroffenen Patienten. Denn ihr Leidensdruck ist unabhängig vom Vorliegen von radiographischen Veränderungen. Adalimumab ist der TNF- α -Blocker mit den umfangreichsten Sicherheitsdaten [1]. Er wird derzeit in 9 Indikationen bei > 670.000 [2] Patienten in weltweit 89 Ländern eingesetzt.

Trotz der Fortschritte der medizinischen Diagnostik werden manche Erkrankungen immer noch sehr spät diagnostiziert. Dazu gehört Morbus Bechterew (ankylosierende Spondylitis [AS]). Nach den modifizierten New-York-Kriterien von 1984 wird als Voraussetzung für die Diagnose AS das Kriterium einer Sakroiliitis gefordert. Solche Röntgenveränderungen finden sich aber meist erst Jahre nach dem Auftreten der ersten Beschwerden. Der AS kann die nichtradiographische axiale Spondyloarthritis (nr. axiale SpA) vorausgehen, die ähnliche Beschwerden und einen vergleichbaren Leidensdruck verursacht wie die AS. Zu den typischen Symptomen zählen Rückenschmerzen, Morgensteifigkeit, chronische Müdigkeit bzw. Abgeschlagenheit sowie mit axialer SpA in Verbindung gebrachte Komorbiditäten, wie z. B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Psoriasis, Enthesitis und Daktylitis.

Dass Patienten mit nr. axialer SpA denselben Leidensdruck haben wie Patienten mit AS und von denselben Therapiestrategien profitieren, spiegelt sich in den aktuellen internationalen Leitlinien von ASAS* und EULAR** zum Management

der AS [3] sowie in den ASAS-Leitlinien zur Anwendung von TNF- α -Blockern bei Patienten mit axialer SpA wider [4].

Heute gilt: Wenn eine medikamentöse Behandlung mit 2 nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) über 4 Wochen keinen ausreichenden Therapieerfolg bringt, ist der Beginn einer Therapie mit einem TNF- α -Blocker – wie z. B. Adalimumab – indiziert. Methotrexat, Sulfasalazin und systemisches Kortison sind bei axialer Beteiligung unwirksam.

Adalimumab als einziger TNF- α -Blocker für die axiale SpA zugelassen

Adalimumab (Humira®) wurde im Jahr 2012 als erstes und einziges Biologikum auch zur Behandlung der axialen SpA zugelassen. Erste Hinweise auf die gute Wirksamkeit von Adalimumab in dieser Indikation erbrachte eine Studie mit 46 Patienten mit nr. axialer SpA, in der unter Adalimumab rund die Hälfte der Patienten nach 12 Wochen ein ASAS-40-Ansprechen erreichte (Placebo: 12,5 %). Bei 22,7 % der Adalimumab-Patienten wurde sogar eine partielle Remission erzielt (Placebo: 0 %). Die mittlere Krankheitsdauer dieser Patienten lag zwischen 7 und 8 Jahren [5].

Je kürzer die Krankheitsdauer, desto erfolgreicher die Behandlung

Eine Subgruppenanalyse zeigt, dass die Erfolgchancen einer Adalimumab-Therapie umso größer sind, je früher mit der Behandlung begonnen wird. Von den Patienten mit maximal 3-jähriger Krankheitsdauer erreichten unter Adalimumab 63 % eine Remission. Patienten mit ausgeprägter Entzündung (hohes CRP) profitierten am meisten.

Die Phase-III-Studie ABILITY-1 [6] bestätigt diese Ergebnisse. Nach 12 Wochen erreichten mit 36 % signifikant mehr Patienten der Adalimumab-Gruppe ein ASAS-40-Ansprechen (Placebo: 15 %; $p < 0,001$), die Lebensqualität war verbessert und die in der MR nachweisbaren entzündlichen Prozesse im Bereich der Wirbelsäule und der Iliosakralgelenke

waren signifikant verringert. Bei erhöhtem CRP wurden deutlich höhere Ansprechraten erzielt (Adalimumab 41 % vs. Placebo 14 %).

Umfassende Sicherheitsdaten über 12 Jahre

Mit Adalimumab steht der TNF- α -Blocker mit den umfangreichsten Sicherheitsdaten zur Verfügung. Die umfassende Analyse der Daten von Studien zu 6 immunmedierten entzündlichen Erkrankungen mit 23.458 Patienten über einen Zeitraum von knapp 12 Jahren untermauert das auch in der Langzeittherapie günstige Sicherheitsprofil von Adalimumab. Die kumulativen Raten schwerer unerwünschter Ereignisse blieben im Zeitverlauf stabil. Ein erhöhtes Malignomrisiko wurde unter Adalimumab nicht nachgewiesen und die Mortalitätsraten entsprachen jenen in der Normalbevölkerung oder lagen sogar darunter [1].

Literatur:

1. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, et al. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 517–24.
2. AbbVie Data on File 2013.
3. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 896–904.
4. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al.; Assessment of SpondyloArthritis international Society. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 905–8.
5. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1981–91.
6. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 815–22.

Weitere Informationen:

AbbVie GmbH
Mag. Claudia Paal
Product Manager
A-1230 Wien, Perfektastraße 84A
E-Mail: claudia.paal@abbvie.com

* ASAS = Assessment of SpondyloArthritis international Society

** EULAR = European League Against Rheumatism

Calcium-Vitamin D3 Kwizda Einzelpackung

Von Knochenschwund sind in Österreich zurzeit etwa 700.000 Patienten sämtlicher Altersgruppen und beider Geschlechter betroffen. Als aktuelle Empfehlung kann den Leitlinien der ÖGKM entnommen werden, dass die Basis jeder Osteoporosetherapie eine ausreichende Versorgung mit Calcium und Vitamin D3 ist. Beide Substanzen sollen von den Patienten konsequent eingenommen werden [1].

Bisher war „Calcium-Vitamin D3 Kwizda“ ausschließlich als Supplement zu „Alendronsäure Interpharm“ verfügbar. Auf vielfachen Wunsch der Ärzteschaft sind die Tabletten ab sofort auch in einer separaten Einzelpackung in der Dosierung 500 mg Calcium und 1000 IE Vitamin D3 [2] zur diätetischen Behandlung von Osteoporose erhältlich.

Eine erfolgreiche Behandlung ist von der Therapietreue der Erkrankten abhängig. Um die Compliance zu erhöhen, entwi-

ckelte Kwizda Pharma mit „Calcium-Vitamin D3 Kwizda“ eine leicht teilbare Tablette, die wahlweise geschluckt oder gekaut werden kann und mit der zusätzlichen 1x/Tag-Einnahme optimal an die Bedürfnisse der Patienten angepasst ist.

„Calcium-Vitamin D3 Kwizda“ eignet sich:

- Als Add-on zu etablierten Osteoporose-Therapien – unabhängig von deren Applikationsform (oral oder mittels i.v.-Injektion)
- Zur Osteoporose-Prävention
- Zum Ausgleich von Calcium- und Vitamin-D-Mangelzuständen
- In den Therapiepausen, sofern aus medizinischer Sicht notwendig

Dieses österreichische Qualitätsprodukt ergänzt hervorragend die Therapie von



Patienten mit Osteoporose und ist rezeptfrei in der Apotheke erhältlich.

Literatur:

1. Leitlinien der Österreichischen Gesellschaft für Knochen und Mineralstoffwechsel (ÖGKM) 2012.
2. 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; 96: 1911–30.

Weitere Informationen:

Kwizda Pharma GmbH
Dr. Margot Tschapka
Produktmanager
E-Mail: pharma@kwizda.at

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: Kreativstudio 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: 4x 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.

Osteoviva® – Ein knochenhartes Kraftpaket

Stärken Sie mit der Osteoviva®-Monatstablette und -Quartalspritze die Therapietreue und Knochen Ihrer Patienten!

In den Industriestaaten zählt Osteoporose zu den häufigsten Erkrankungen des Stütz- und Bewegungsapparates. Laut Österreichischem Osteoporosebericht sind in Österreich etwa 740.000 über 50-Jährige betroffen, davon 617.000 Frauen. Etwa 16.500 Personen erleiden jährlich eine Hüftfraktur. Osteoporotische Frakturen zu verhindern bedeutet, persönliches Leid zu verhindern und Kosten zu sparen. Bisphosphonate sind, zusammen mit einer Kalzium- und Vitamin-D-Ergänzung sowie physikalischem Training und Sturzprävention, die standardmäßige First-line-Therapie der Osteoporose. Sie haben Antifrakturwirksamkeit bewiesen und sind jene Mittel, die sich bei der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose bestens bewährt haben [1].

Die Therapietreue ist das größte Problem bei der Behandlung von Osteoporose-Patienten

Eine hohe Compliance ist einer der wesentlichen Faktoren im Management der Osteoporose. Die tägliche bzw. wöchentliche Einnahme von Bisphosphonaten ist mit einer relativ hohen Abbruchrate verbunden. Dies sei problematisch, weil die Knochendichte umso stärker zunimmt und die Frakturrate umso geringer ist, je besser die Compliance ist [2].

Entscheiden Sie sich für die höhere Wirkpotenz!

Die Ibandronsäure ist ein Vertreter der modernsten Generation in der Gruppe der Aminobisphosphonate und hat aufgrund der hohen relativen Wirkpotenz eine besonders starke antiosteolytische Wirkung [3].

Osteoviva®: Optimieren Sie die Osteoporose-Therapie mit der Monatstablette und der Quartalspritze

Die vorteilhafte Option mit nur einer Tablette im Monat (Osteoviva® 150 mg Filmtablette) oder nur 4 i.v. Fertigspritzen im Jahr (Ibandronsäure Osteoviva® 3 mg Fer-

tigspritze) einen kontinuierlichen Frakturschutz zu gewährleisten, kann die Therapieentscheidung erleichtern.

Die Osteoviva®-Monatstablette und die Osteoviva®-Quartalspritze überzeugen mit der höheren Wirkpotenz, der verbesserten Compliance und der besonders ökonomischen Verfügbarkeit!

Literatur:

1. Preisinger E, Muschitz C, Nagel-Albustin K. Management der Osteoporose. ÖAZ 2012; 20: 24–35.
2. Warriner Ah, Curtis JR. Adherence to osteoporosis treatments: room for improvement. Curr Opin Rheumatol 2009; 21: 356–62.
3. Bartl R, von Tresckow E, Bartl C. Bisphosphonat-Manual. Wirkungen, Indikationen, Strategien. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 2006.

Weitere Informationen:

GEROT LANNACH

G.L. Pharma GmbH

Saskia Novak, MA

Produktmanagerin

A-8502 Lannach, Schlossplatz 1

Tel.: +43 3136-82-577-235

E-Mail: saskia.novak@gl-pharma.at

Fachkurzinformation siehe Seite 187

Mehr Bewegung in der Osteoporosetherapie

Ibandronsäure
Osteoviva®

Ibandronsäure Osteoviva® 3 mg
1 Fertigspritze und 1 Tablettablette
reduziert das Frakturrisiko

DIE QUARTALSSPRITZE

DIE MONATSTABLETTE

Bessere Compliance reduziert das Frakturrisiko signifikant*

Qualität
Ökonomie
Österreich

Ab 1.04. 2013

GEROT LANNACH
Ihr österreichischer Partner

*Quelle: Review: Warriner AH and Curtis JR. Adherence to Osteoporosis Treatments: Room for Improvement. Curr Opin Rheumatol. 2009; 21: 356-362. FuturDoktor.com

Mehr Bewegung in der Osteoporosetherapie

Osteoviva®
Ibandronsäure

Osteoviva® 150 mg
1 Filmtablette
Wirkstoff: Ibandronsäure

DIE MONATSTABLETTE

DIE QUARTALSSPRITZE

Bessere Compliance reduziert das Frakturrisiko signifikant*

Qualität
Ökonomie
Österreich

ab 1.1.2013

GEROT LANNACH
Ihr österreichischer Partner

*Quelle: Review: Warriner AH and Curtis JR. Adherence to Osteoporosis Treatments: Room for Improvement. Curr Opin Rheumatol. 2009; 21: 356-362. FuturDoktor.com

Voltaren® rapid 50 mg-Dragees. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine überzogene Tablette enthält: Diclofenac-Kalium 50 mg. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 67,36 mg Saccharose. Liste der sonstigen Bestandteile: Drageekern: Magnesiumstearat, Povidon, hochdisperses Siliciumdioxid, Carboxymethylstärke-Natrium, Maisstärke, Calciumphosphat; Drageeüberzug: mikrokristalline Cellulose, Polyethylenglycol 8000, rotes Eisenoxid (E172), Titandioxid (E171), Povidon, Talk; Politur: Polyethylenglycol 8000, Saccharose. **Anwendungsgebiete:** Zur Kurzzeitbehandlung folgender akuter Schmerzzustände: Posttraumatische schmerzhafte Entzündungen, wie z. B. nach Verstauchungen; Schmerzhafte postoperative Entzündungs- und Schwellungszustände (z. B. nach zahnärztlichen oder orthopädischen Eingriffen); Primäre Dysmenorrhoe; Migräne-Attacken; Spondylogene Schmerzsyndrome; Extraartikulärer Rheumatismus; Schmerzhafte, entzündliche Zustände in der Gynäkologie (z. B. als Adjuvans bei Adnexitis) oder in der Hals-, Nasen-Ohrenheilkunde (z. B. als Adjuvans bei Pharyngotonsillitis, Otitis). Fieber allein ist keine Indikation. **Gegenanzeigen:** Voltaren rapid darf nicht angewendet werden bei: Bekanntem Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile; Asthmaanfällen, Hautreaktionen oder akuter Rhinitis nach Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.4); Hämatologischen Erkrankungen (z. B.: Blutbildungsstörungen, Porphyrie, hämorrhagische Diathese); Schwerer Herzinsuffizienz; Aktiven peptischen Ulcera oder Blutungen; Wiederkehrenden peptischen Ulcera oder Blutungen (zwei oder mehr Episoden nachgewiesener Ulceration oder Blutung in der Anamnese); Gastrointestinaler Blutung oder Perforation in der Anamnese, bedingt durch vorangegangene Therapie mit NSAR; Zerebrovaskulärer Blutung; Akuten starken Blutungen; Schwerer Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4); Schwerer Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4); Einer Schwangerschaft im letzten Trimenon und während der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6); Kindern und Jugendlichen bis zum 14. Lebensjahr, da eine körpertgewichtsbezogene Dosierung mit Voltaren rapid nicht möglich ist. Für diese Personengruppen steht Diclofenac in anderen Darreichungsformen zur Verfügung. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Essigsäurederivate und verwandte Substanzen, ATC-Code: M01A B05.

Voltaren® 25 mg-Filmtabletten, Voltaren® 50 mg-Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Filmtablette enthält: Diclofenac-Natrium 25 mg bzw. 50 mg. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 16 mg bzw. 25 mg Lactose-Monohydrat. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: hochdisperses Siliciumdioxid, Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Carboxymethylstärke-Natrium, Povidon, mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat. Tablettenfilm: Hydroxypropylmethylcellulose, gelbes Eisenoxid (E 172), gereinigter Talk, Titandioxid (E171), Methacrylsäure-Copolymer, Polyethylenglycol 8000, Silicon-Antischaumemulsion, Eisenoxid rot (E172), Macrogolglycerolhydroxystearat 40. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung folgender Schmerzzustände: Schmerzhafte Affektionen bei entzündlichen und degenerativen rheumatischen Erkrankungen wie chronische Polyarthritis, Spondylarthritis ankylosans, Arthrosen, Spondylarthrosen und Spondylarthritis; Posttraumatische schmerzhafte Entzündungen, wie z. B. nach Verstauchungen; Schmerzhafte postoperative Entzündungs- und Schwellungszustände (z. B. nach zahnärztlichen oder orthopädischen Eingriffen); Akute Gichtanfälle; Spondylogene Schmerzsyndrome; Extraartikulärer Rheumatismus; Schmerzhafte, entzündliche Zustände in der Gynäkologie (z. B. als Adjuvans bei Adnexitis) oder in der Hals-, Nasen-Ohrenheilkunde (z. B. als Adjuvans bei Pharyngotonsillitis, Otitis); Primäre Dysmenorrhoe. Fieber allein ist keine Indikation. **Gegenanzeigen:** Voltaren 25 mg bzw. 50 mg-Filmtabletten dürfen nicht angewendet werden bei: Bekanntem Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1. genannten sonstigen Bestandteile; Asthmaanfällen, Hautreaktionen oder akuter Rhinitis nach Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.4); Hämatologischen Erkrankungen (z. B.: Blutbildungsstörungen, Porphyrie, hämorrhagische Diathese); Schwerer Herzinsuffizienz; Aktiven peptischen Ulcera oder Blutungen; Wiederkehrenden peptischen Ulcera oder Blutungen (zwei oder mehr Episoden nachgewiesener Ulceration oder Blutung in der Anamnese); Gastrointestinaler Blutung oder Perforation in der Anamnese, bedingt durch vorangegangene Therapie mit NSAR; Zerebrovaskulärer Blutung; Akuten starken Blutungen; Schwerer Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4); Schwerer Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4); Einer Schwangerschaft im letzten Trimenon und während der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6); 25 mg: Kindern bis zum vollendeten 9. Lebensjahr; 50 mg: Kindern und Jugendlichen bis zum 14. Lebensjahr, da eine körpertgewichtsbezogene Dosierung mit Voltaren 50 mg Filmtabletten nicht möglich ist. Für diese Personengruppen steht Diclofenac in anderen Darreichungsformen zur Verfügung. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Essigsäurederivate und verwandte Substanzen, ATC-Code: M01A B05.

Voltaren® retard 100 mg-Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Filmtablette enthält: Diclofenac-Natrium 100 mg. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: ca. 119 mg Saccharose. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Saccharose, hochdisperses Siliciumdioxid, Cetylalkohol, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon. Filmüberzug: Hydroxypropylmethylcellulose, Polysorbat 80, rotes Eisenoxid (E172), gereinigter Talk, Titandioxid (E171). Politur: Saccharose, Polyethylenglycol 8000; Drucktinte. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung folgender Schmerzzustände: Schmerzhafte Affektionen bei entzündlichen und degenerativen rheumatischen Erkrankungen wie chronische Polyarthritis, Spondylarthritis ankylosans, Arthrosen, Spondylarthrosen und Spondylarthritis; Spondylogene Schmerzsyndrome; Extraartikulärer Rheumatismus; Schmerzhafte, posttraumatische und postoperative Entzündungs- und Schwellungszustände; Schmerzhafte, entzündliche Zustände in der Gynäkologie (z. B. als Adjuvans bei Adnexitis) oder in der Hals-, Nasen-Ohrenheilkunde (z. B. als Adjuvans bei Pharyngotonsillitis, Otitis); Primäre Dysmenorrhoe. Fieber allein ist keine Indikation. In Abhängigkeit von der Indikation und der sich daraus ergebenden Anwendungsdauer sind Voltaren retard Filmtabletten für den Einsatz bei längerdauernden Schmerz- und Entzündungszuständen geeignet. Wegen der verzögerten Wirkstofffreisetzung aus Voltaren retard Filmtabletten ist dieses Präparat nicht zur Einleitung der Behandlung von Erkrankungen geeignet, bei denen ein rascher Wirkungseintritt benötigt wird. **Gegenanzeigen:** Voltaren retard Filmtabletten dürfen nicht angewendet werden bei: Bekanntem Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels; Asthmaanfällen, Hautreaktionen oder akuter Rhinitis nach Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.4); Hämatologischen Erkrankungen (z. B.: Blutbildungsstörungen, Porphyrie, hämorrhagische Diathese); Schwerer Herzinsuffizienz; Aktiven peptischen Ulcera oder Blutungen; Wiederkehrenden peptischen Ulcera oder Blutungen (zwei oder mehr Episoden nachgewiesener Ulceration oder Blutung in der Anamnese); gastrointestinaler Blutung oder Perforation in der Anamnese, bedingt durch vorangegangene Therapie mit NSAR; Zerebrovaskulärer Blutung; Akuten starken Blutungen; Schwerer Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4); Schwerer Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4); Einer Schwangerschaft im letzten Trimenon und während der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6); Kinder und Jugendliche bis zum vollendeten 14. Lebensjahr, da die für diese Patientengruppe empfohlene körpertgewichtsbezogene Dosierung mit den 100 mg retard Filmtabletten nicht möglich ist. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Essigsäurederivate und verwandte Substanzen, ATC-Code: M01A B05.

Voltaren® 75 mg/3 ml-Injektionslösung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Ampulle zu 3 ml enthält 75 mg Diclofenac-Natrium. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 2 mg Natriumpyrosulfat; Liste der sonstigen Bestandteile: Natrium-pyrosulfat 2 mg (entspricht 1,35 mg SO₂) (E223), Benzylalkohol, Mannit, Propylenglykol, Natriumhydroxid zur pH-Einstellung, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Intramuskuläre Injektion: Zur Initialtherapie von: Schmerzhafte Affektionen bei entzündlichen und degenerativen rheumatischen Erkrankungen wie chronische Polyarthritis, Spondylarthritis ankylosans, Arthrosen, Spondylarthrosen und Spondylarthritis; Spondylogene Schmerzsyndrome; Extraartikulärer Rheumatismus; Akuten Gichtanfällen; Nieren- und Gallenkoliken; Schmerzhafte posttraumatische und postoperativen Entzündungs- und Schwellungszuständen; Migräneanfällen. Intravenöse Infusion: Anwendung postoperativ zur Behandlung von Schmerzen (im Krankenhaus). Die parenterale Gabe von Diclofenac ist nur angezeigt, wenn ein besonders rascher Wirkungseintritt benötigt wird oder eine Einnahme bzw. die Gabe als Zäpfchen nicht möglich ist. Die Behandlung sollte hierbei in der Regel auch nur als einmalige Verabreichung zur Therapieeinleitung erfolgen. Fieber allein ist keine Indikation. **Gegenanzeigen:** Voltaren-Injektionslösung darf nicht angewendet werden bei: Bekanntem Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Natriumpyrosulfat, andere Sulfite oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile; Asthmaanfällen, Hautreaktionen oder akuter Rhinitis nach Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.4); Hämatologischen Erkrankungen (z. B.: Blutbildungsstörungen, Porphyrie, hämorrhagische Diathese); Schwerer Herzinsuffizienz; Aktiven peptischen Ulcera oder Blutungen; Wiederkehrenden peptischen Ulcera oder Blutungen (zwei oder mehr Episoden nachgewiesener Ulceration oder Blutung in der Anamnese); Gastrointestinaler Blutung oder Perforation in der Anamnese, bedingt durch vorangegangene Therapie mit NSAR; Zerebrovaskulärer Blutung; Akuten starken Blutungen; Schwerer Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4); Schwerer Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4); Einer Schwangerschaft im letzten Trimenon und während der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6); Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren; Für Kinder ab dem vollendeten 9. Lebensjahr und Jugendliche stehen niedriger dosierte Darreichungsformen von Voltaren zur Verfügung. Allgemeine Gegenanzeigen für eine Infusionstherapie: Dekom-

pensierte Herzinsuffizienz, Lungen- und Hirnödemen, Nierenfunktionsstörungen und Hyperhydratation. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Essigsäurederivate und verwandte Substanzen, ATC-Code: M01A B05.

Voltaren® Emulgel-Gel. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 100 g Emulgel enthalten: Diclofenac-Diäthylamin 1,16 g entsprechend Diclofenac-Natrium 1 g (entspricht 1 % Diclofenac-Natrium). Sonstiger Bestandteil: 100 g Emulgel enthalten 5 g Propylenglycol. Liste der sonstigen Bestandteile: Carbomer, Macrogolcetylstearyl ether, Cocoylcaprylocaprat, Diäthylamin, 2-Propanol, Paraffinöl, Parfumcreme, Propylenglykol, gereinigtes Wasser. **Anwendungsgebiete:** Voltaren Emulgel – Gel wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 14 Jahren (siehe 4.2). Zur lokalen Behandlung von: Lokalisierten Formen des Weichteilrheumatismus, wie z. B. Tendovaginitis, Schulter-Arm-Syndrom, Bursitis, Periarthropathien; Lokalisierten rheumatischen Erkrankungen wie z. B. Schmerzen und Entzündungen, bei Arthrosen peripherer Gelenke und der Wirbelsäule; Posttraumatische schmerzhafte Entzündungen der Sehnen, Bänder, Muskeln und Gelenke, wie z. B. Verstauchungen, Prellungen, Zerrungen; Zur Linderung der lokalen Beschwerden bei Thrombophlebitis superficialis. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Diclofenac oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile.); Patienten, bei denen nach Anwendung von Acetylsalicylsäure oder anderen nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAIDs) Asthmaanfälle ausgelöst oder verstärkt wurden oder Urtikaria oder akute Rhinitis auftraten („Aspirin Triad“) (siehe 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“); Kinder und Jugendliche unter 14 Jahren; Im 3. Schwangerschaftstrimenon (siehe Abschnitt 4.6. Schwangerschaft und Stillzeit). **Pharmakotherapeutische Klasse:** Nichtsteroidale antiphlogistische Zubereitungen zur topischen Anwendung. ATC-Code: M02A A15.

Voltaren® 50 mg-Zäpfchen für Erwachsene; Voltaren® 100 mg-Zäpfchen für Erwachsene. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Ein Zäpfchen enthält: Diclofenac-Natrium 50 mg bzw. 100 mg. Liste der sonstigen Bestandteile: Hartfett. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung folgender Schmerzzustände: Schmerzhafte Affektionen bei entzündlichen und degenerativen rheumatischen Erkrankungen wie chronische Polyarthrit, Spondylarthrit, ankylosans, Arthrosen, Spondylarthrosen und Spondylarthrit; Posttraumatische schmerzhafte Entzündungen, wie z. B. nach Verstauchungen; schmerzhafte postoperative Entzündungs- und Schwellungszustände (z. B. nach zahnärztlichen oder orthopädischen Eingriffen); akute Gichtanfälle; Spondylogene Schmerzsyndrome; extraartikulärer Rheumatismus; schmerzhafte, entzündliche Zustände in der Gynäkologie (z. B. als Adjuvans bei Adnexitis) oder in der Hals-, Nasen-Ohrenheilkunde (z. B. als Adjuvans bei Pharyngotonsillitis, Otitis); primäre Dysmenorrhoe; Migräneanfälle. Fieber allein ist keine Indikation. **Gegenanzeigen:** Voltaren-Zäpfchen dürfen nicht angewendet werden bei: Bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile; Asthmaanfällen, Hautreaktionen oder akuter Rhinitis nach Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.4); Hämatologischen Erkrankungen (z. B. Blutbildungsstörungen, Porphyrie, hämorrhagische Diathese); Schwerer Herzinsuffizienz; Aktiven peptischen Ulcera oder Blutungen; Wiederkehrenden peptischen Ulcera oder Blutungen (zwei oder mehr Episoden nachgewiesener Ulceration oder Blutung in der Anamnese); Gastrointestinaler Blutung oder Perforation in der Anamnese, bedingt durch vorangegangene Therapie mit NSAR; Zerebrovaskulärer Blutung; Akuten starken Blutungen; Schwerer Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4); Schwerer Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4), Proktitis; einer Schwangerschaft im letzten Trimenon (siehe Abschnitt 4.6); Kinder und Jugendliche bis zum vollendeten 14. Lebensjahr, da die erforderliche körpereigenschaftsbezogene Dosierung mit den Zäpfchen nicht möglich ist. Für diese Personengruppen steht Diclofenac in anderen Darreichungsformen zur Verfügung. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Essigsäurederivate und verwandte Substanzen, ATC-Code: M01A B05.

Voltaren® dispers-lösliche Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Tablette enthält: 46,5 mg Diclofenac in Form der freien Säure (entspricht 50 mg Diclofenac-Natrium). Liste der sonstigen Bestandteile: Mikrokristalline Zellulose, Carboxymethylstärke-Natrium, Croscarmellose-Natrium Typ A, hochdisperses Siliciumdioxid, hydriertes Rizinusöl, Talk. **Anwendungsgebiete:** Zur Kurzzeitbehandlung folgender akuter Schmerzzustände: Posttraumatische schmerzhafte Entzündungen, wie z. B. nach Verstauchungen; Schmerzhafte postoperative Entzündungs- und Schwellungszustände (z. B. nach zahnärztlichen oder orthopädischen Eingriffen); Spondylogene Schmerzsyndrome; Extraartikulärer Rheumatismus; Aktivierte Arthrose; Gichtanfall; Primäre Dysmenorrhoe; Schmerzhafte, entzündliche Zustände in der Gynäkologie (z. B. als Adjuvans bei Adnexitis) oder in der Hals-, Nasen-Ohrenheilkunde (z. B. als Adjuvans bei Pharyngotonsillitis, Otitis). Fieber allein ist keine Indikation. **Gegenanzeigen:** Voltaren dispers darf nicht angewendet werden bei: Bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile; Asthmaanfällen, Hautreaktionen oder akuter Rhinitis nach Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.4); Hämatologischen Erkrankungen (z. B. Blutbildungsstörungen, Porphyrie, hämorrhagische Diathese); Schwerer Herzinsuffizienz; Aktiven peptischen Ulcera oder Blutungen; Wiederkehrenden peptischen Ulcera oder Blutungen (zwei oder mehr Episoden nachgewiesener Ulceration oder Blutung in der Anamnese); Gastrointestinaler Blutung oder Perforation in der Anamnese, bedingt durch vorangegangene Therapie mit NSAR; Zerebrovaskulärer Blutung; Akuten starken Blutungen; Schwerer Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4); Schwerer Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4); Einer Schwangerschaft im letzten Trimenon und während der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6); Kindern und Jugendlichen bis zum 14. Lebensjahr, da eine körpereigenschaftsbezogene Dosierung mit den 50 mg löslichen Tabletten nicht möglich ist. Für diese Personengruppen steht Diclofenac in anderen Darreichungsformen zur Verfügung. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Essigsäurederivate und verwandte Substanzen, ATC-Code: M01A B05. **Inhaber der Zulassung:** Novartis Pharma GmbH, Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu den Abschnitten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen.

Stand der Information: Jänner 2013

Fachkurzinformation zu Seite 185:

Osteoviva 150 mg-Filmtabletten. Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 150 mg Ibandronsäure (als Mononatriumsalz 1 H₂O). **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Lactose-Monohydrat (162,77 mg), Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon (Typ A), hochdisperses Siliciumdioxid, Natriumstearylfumarat. Tablettenüberzug: Polyvinylalkohol, Titandioxid (E 171), Macrogol 3350, Talkum. **Anwendungsgebiete:** Osteoviva wird angewendet bei Frauen. Zur 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:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Hypokalzämie. Missbildungen der Speiseröhre, wie eine Stenose oder Achalasie, die die ösophageale Leerung verzögern. Das Unvermögen für mindestens 60 Minuten zu stehen oder aufrecht zu sitzen. Osteoviva darf nicht an Kinder und Jugendliche verabreicht werden. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen, Bisphosphonate. ATC-Code: M05BA06. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Wiederholte Abgabe verboten. **Packungsgrößen:** Osteoviva 150 mg-Filmtabletten sind in Blisterpackungen (oPA/Al/PVC/Al und PVC/PVDC/Al) zu 1 und 3 Stück erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. 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 2013

Ibandronsäure Osteoviva 3 mg-Injektionslösung. Zusammensetzung: Eine Fertigspritze mit 3 ml Injektionslösung enthält 3 mg Ibandronsäure (entsprechend 3,375 mg Ibandronsäure, Mononatriumsalz 1 H₂O). Die Konzentration an Ibandronsäure in der Injektionslösung beträgt 1 mg pro ml. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natrium (weniger als 1 mmol pro Dosis). **Sonstige Bestandteile:** Natriumchlorid, Natriumhydroxid (E524) (zur pH-Wert-Einstellung), Eisessig (E260), Natriumacetat 3 H₂O, Wasser für Injektionszwecke. **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:** Überempfindlichkeit gegen Ibandronsäure oder einen der sonstigen Bestandteile. Hypokalzämie. Wirkstoffgruppe: **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen, Bisphosphonate. ATC-Code: M05BA06. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Wiederholte Abgabe verboten. **Packungsgrößen:** Fertigspritzen (3 ml) aus farblosem Glas der Klasse I mit 3 ml Injektionslösung. Packungen mit 1 Fertigspritze und 1 Injektionsnadel oder 4 Fertigspritzen und 4 Injektionsnadeln oder 5 Fertigspritzen und 5 Injektionsnadeln. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. 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: April 2012

Der absolute Klassiker!



- Original-Diclofenac zum besten Preis
- breite Palette an Darreichungsformen zur individuellen Schmerzlinderung
- schnelle, ausgeprägte und lang anhaltende Wirkung