

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

**Frakturen und Versorgungskosten bei Osteoporose:
Analyse von Krankenkassen-Routinedaten im
Rahmen der Bone Evaluation Study (BEST)**

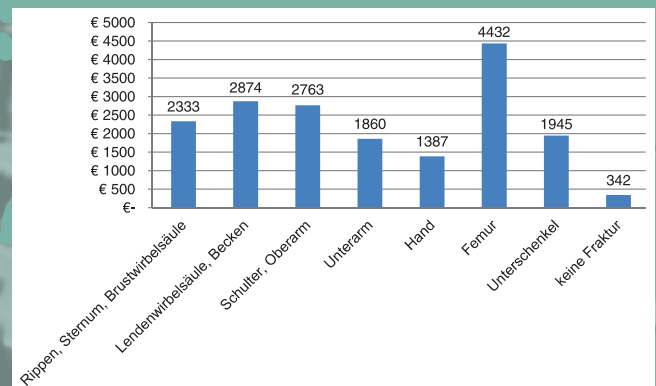
S. Klein, S. Jessel, R. Linder, F. Verheyen, B. Häussler

**Jahrestagung der Österreichischen
Gesellschaft für Rheumatologie &
Rehabilitation
Abstracts der Posterpräsentationen**



RUBRIKEN

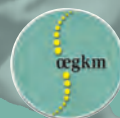
Mitteilungen der Gesellschaften
News-Screen
Aktuelles
Für Sie gelesen
Pharma-News



Member of the



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



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

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

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



Über 20.000
Prolia®-Patientinnen
in Österreich
Über 400.000
in Europa⁵

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

Mit dem Plus an kortikaler Wirksamkeit³

Gelbe Box
(RE1)

AMGEN

STARKER FRAKTURSCHUTZ

 **prolia**®
denosumab

Editorial	119
H. Resch	
Frakturen und Versorgungskosten bei Osteoporose: Analyse von Krankenkassen-Routinedaten im Rahmen der Bone Evaluation Study (BEST)	121
S. Klein, S. Jessel, R. Linder, F. Verheyen, B. Häussler	
Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie & Rehabilitation Abstracts der Posterpräsentationen	126



RUBRIKEN

Mitteilungen der Gesellschaften	149
News-Screen	
Orthopädie – E. Pieler-Bruha	152
Osteologie – P. Mikosch	154
Rheumatologie – R. Lunzer	156
Aktuelles:	
Klassifikationsvergleich vertebraler Augmentationen in Deutschland, Österreich, Schweiz im Jahr 2013	160
A. Krüger, S. Becker, L. Oberkircher, M. Wollny	
Für Sie gelesen	167
Pharma-News	168
Impressum	177

Titelbild: Versorgungskosten der Osteoporose für Versicherte mit Fraktur innerhalb des Beobachtungszeitraums nach Lokalisation der Fraktur (Patientenpop. B). Aus: S. Klein, et al., Frakturen und Versorgungskosten bei Osteoporose: Analyse von Krankenkassen-Routinedaten im Rahmen der Bone Evaluation Study (BEST), S. 124, Abb. 3.

Herausgeber:

H. Resch, Wien

Schriftleitung (Subject Editors):

Orthopädie

M. Friedrich, Wien
K. Knahr, Wien

Osteologie

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

Rheumatologie

M. Herold, Innsbruck

Wissenschaftlicher Beirat:

M. Aringer, Dresden
H.-P. Brezinsek, Graz
J. Bröll, Wien
Th. Cermak, Wien
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

ICH WERDE
NIE MEHR
WIEDER
TANZEN
WIR AUF DEN
TISCHEN?



1) Fachinformation Humira®, Stand September 2013, Fachkurzinformation siehe Seite 176 ATHUR130555/21-11-13

Editorial

Sehr geehrte Leser!

Eine sehr erfolgreiche Herbsttagung der ÖGKM, die sich mit der Stoffwechselaktivität des Knochens aus interdisziplinärer Sicht befasste, ist soeben zu Ende gegangen. Die Themenblöcke umfassten „Gastrointestinaltrakt und Knochen“, „Antibiotika und Knochen“, „Stellenwert der Antikörpertherapie bei Erkrankungen des Knochens und Knorpels“ sowie Innovationen aus Klinik und Grundlagenforschung.

Im vorliegenden Heft werden die Versorgungskosten bei Osteoporose sowie die Versorgungssituation in Deutschland in einer interessanten Studie von **S. Klein** aus Berlin beleuchtet. Die Autoren schließen aus ihren Zahlen auf einen deutlichen Optimierungsbedarf hinsichtlich Diagnostik und Behandlung der Osteoporose in Deutschland. Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen sind durchaus auch auf Österreich umzulegen.

Wie in jeder 4. Ausgabe finden Sie auch heuer wieder die Abstracts (Posterpräsentationen) der **Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie (ÖGR)**, die Anfang Dezember in Wien stattfindet. Beinahe 60 eingereichte Abstracts zeugen von der Vitalität der rheumatologischen Forschung und bieten einen Überblick über die große thematische Vielfalt.

Ich möchte Sie schon jetzt an das alljährliche **Osteoporose-Forum** in St. Wolfgang erinnern, diesmal vom 7. bis 9. Mai 2015; Informationen und Vorprogramm finden Sie unter:
<http://www.medacad.org/osteoporose2015/>

Mit herzlichen Grüßen,

Ihr

Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinrich Resch
Herausgeber





**IHR
MTX-KOMBI
PARTNER**

DIE BESSERE MONO FÜR DIE KOMBI

Als IL-6R-Antagonist moduliert RoACTEMRA® die Aktivierung von T- und B-Lymphozyten. Gleichzeitig werden Monozyten, dendritische Zellen und neutrophile Granulozyten inhibiert. Damit deckt sich das Wirkspektrum von MTX teilweise mit jenem von RoACTEMRA®.¹ Wenn auf eine Kombinationstherapie verzichtet werden muss, bietet sich daher eine Monotherapie mit RoACTEMRA® an.²

 **RoACTEMRA®**
tocilizumab

Frakturen und Versorgungskosten bei Osteoporose: Analyse von Krankenkassen-Routinedaten im Rahmen der Bone Evaluation Study (BEST)

S. Klein¹, S. Jessel¹, R. Linder², F. Verheyen², B. Häussler¹

Kurzfassung: Zur Beschreibung der Kosten für die Versorgung von Patienten mit Osteoporose und mit Frakturen wurden anonymisierte Abrechnungsdaten (2006–2009) der Techniker Krankenkasse (TK) analysiert. Eingeschlossen wurden Versicherte > 50 Jahre mit osteoporosespezifischer Arzneimittelverordnung, Osteoporosediagnose oder Diagnose einer osteoporosebedingten Fraktur. Analysiert wurden die Häufigkeit und Art von Frakturen, Knochendichtemessungen sowie die Kosten für osteoporosebezogene Leistungen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Unter den Versicherten mit Osteoporosediagnose und/oder Arzneimittelverordnung fand sich eine Frakturrate von 27 %. 69 % von ihnen erlitten sogar mehrfache Frakturen. Knochendichtemessungen wurden bei 14 % der Versicherten mit Fraktur durchgeführt. Nur 45 % von ihnen erhielten eine osteoporosespezifische Therapie. Die osteoporosebezogenen Versorgungskosten stiegen mit Anzahl der Frakturen. Versicherte ohne Fraktur innerhalb des Beobachtungszeitraums verursachten 2009 durchschnittliche Kosten von 342 €, Versicherte mit einer oder mehreren Frakturen 1826 €. Im Mittel waren es 2009 714 € pro betroffenen TK-Versichertem; dies ergibt 4,5 Mrd. € für die Osteoporoseversorgung in Deutschland.

Obwohl Menschen mit Osteoporose häufiger behandelt werden als 2003, lässt sich eine große Zahl an Versicherten mit Frakturen und Mehrfachfrakturen ohne medikamentöse Therapie feststellen. Dies lässt auf Optimierungsbedarf bei der Behandlung schließen, zumal Art und Anzahl an Frakturen wesentliche Kostenfaktoren waren.

Schlüsselwörter: Osteoporose, Fraktur, Versorgung, Kosten, Deutschland

Abstract: Fractures and Health Costs in Patients with Osteoporosis: A Claims Data Analysis Within the Bone Evaluation Study (BEST).

Costs related to health care services for patients with osteoporosis and with osteoporosis-related fractures have been analyzed using anonymised claims data (2006–2009) of a large statutory health insurance (Techniker Krankenkasse). The study included patients aged > 50 years either diagnosed with osteoporosis, with an osteoporosis-related fracture, or with a specific anti-osteoporotic treatment. The study analyzed frequencies and types of fractures, osteodensitometry, as well as the expenses of the statutory health insurance with regard to osteoporosis-related health services.

About 27 % of insurants either diagnosed with osteoporosis or with a specific anti-osteoporotic treatment suffered at least one fracture. 69 % of the fractured patients had multiple fractures. 14 % of fractured patients received osteodensitometry. 45 % of fractured patients received a specific anti-osteoporotic treatment. Osteoporosis-related costs increased with the number of fractures. In 2009, average costs per patient for osteoporosis-related treatment amounted to 342 € for patients without any fracture and to 1826 € for patients with at least one fracture. On average, osteoporosis-related costs were 714 € per patient, amounting to a total of 4.5 billion € in Germany for osteoporosis-related health services.

Although it has been found that more insurants with osteoporosis have been treated compared to a study using data from 2003, many insurants with fractures and multiple fractures still do not receive any medicinal treatment. This indicates a need for substantial improvement in the treatment of osteoporosis, especially as the number and type of fractures have a major impact on costs. **J Miner Stoffwechs 2014; 21 (4): 121–5.**

Key words: osteoporosis, fracture, health services, costs, Germany

■ Einleitung

Die Krankheitslast der Osteoporose und damit einhergehend auch ihre ökonomische Bedeutung sind primär durch das Auftreten von Frakturen bestimmt, die mit einer vermehrten Leistungsanspruchnahme verbunden sind [1, 2]. Durch präventive Maßnahmen können jedoch Risikofaktoren minimiert, Muskelkraft und Koordinationsfähigkeit gesteigert, die Knochendichte verbessert, Knochenbrüche verhindert und dadurch die Krankheitslast vermindert sowie die Lebensqualität der Betroffenen verbessert werden [3].

In der Bone Evaluation Study (BEST) wurde eine 12-Monats-Prävalenz der Osteoporose bei > 50-Jährigen in Höhe von 14 % ermittelt (Frauen: 24 %; Männer: 6 %; 2009) [4]. Damit ist in Deutschland mit 6,3 Mio. Betroffenen, davon 5,2 Mio. Frauen und 1,1 Mio. Männer, zu rechnen [4]. Jährlich kommen mindestens 885.000 Betroffene hinzu (Inzidenz: 2,1 %) [4]. Daher ist mit einer steigenden Prävalenz von Frakturen zu rechnen.

Eine DVO-Leitlinien-konforme (Dachverband Osteologie) Osteoporosetherapie sieht primär eine ambulante und meist auch medikamentöse Behandlung vor, allerdings können Frakturen eine Hospitalisierung erforderlich machen [3, 5]. Die Versorgung mit indizierten Arzneimitteln ist ein wichtiger Bestandteil der Osteoporosetherapie und wurde in der mit Daten der Jahre 2000–2003 vom IGES-Institut durchgeführten BoneEVA-Studie von rund 22 % der Versicherten in Deutschland in Anspruch genommen [6, 7]. In dieser Studie erhielten 17 % der Versicherten eine Basistherapie und 10 % Bisphosphonate [6, 7].

Die S3-Leitlinie des DVO zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen wurde 2003 veröffentlicht und 2006 sowie 2009 aktualisiert. Mit BEST sollten neben einer Analyse der Epidemiologie der Osteoporose [4] die Versorgungssituation und die Kosten der Versorgung in Deutschland betrachtet werden.

■ Patienten und Methoden

Basis der Auswertung von Frakturhäufigkeiten, Knochendichtemessungen sowie der osteoporosebedingten Kosten der Versorgung sind Daten einer großen deutschen gesetzlichen Krankenkasse (Techniker Krankenkasse [TK]). Die TK versicherte

Eingelangt am 12. August 2013; angenommen nach Revision am 3. Oktober 2014
Aus dem ¹IGES Institut, Berlin, und der ²Techniker Krankenkasse, Hamburg, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. Silvia Klein, IGES Institut, D-10117 Berlin, Friedrichstraße 180; E-Mail: silvia.klein@iges.de

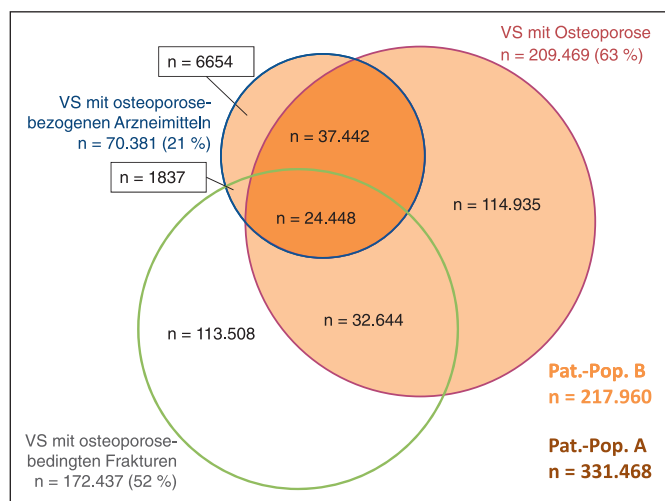


Abbildung 1: Patientenpopulationen nach Einschlusskriterien. VS: Versicherte.

im Jahr 2009 etwa 7,3 Mio. Personen [8]. Im Rahmen von BEST wurde eine retrospektive Analyse dieser anonymisierten Abrechnungsdaten der TK durchgeführt. Die TK stellte versichertenbezogene Stammdaten (Alter, Geschlecht etc.) und Daten aus den Bereichen Arbeitsunfähigkeit, Pflege, stationäre und ambulante Versorgung sowie zu Verordnungen an Arzneimitteln und Heil- und Hilfsmitteln aus dem Zeitraum zwischen 1.1.2006 und 31.12.2009 (Untersuchungszeitraum) zur Verfügung.

Einschlusskriterien und Patientenpopulationen

Eingeschlossene Versicherte mussten mindestens einen Tag versichert, zum Stichtag 1.1.2006 mindestens 50 Jahre (1,7 Mio.) alt sein sowie als Osteoporosepatient identifiziert werden. Aus datentechnischen Gründen wurden zur Identifikation von Versicherten 2 Subpopulationen – die Patientenpopulationen A und B – gebildet (Abb. 1). Zur Identifikation als Versicherter mit Osteoporose wurden die folgenden Einschlusskriterien herangezogen:

- Mindestens eine Osteoporosediagnose mit oder ohne pathologische Fraktur (ICD-10-Code: M80.* oder M81.*; Patientenpop. A und B) und/oder
- mindestens eine Verordnung eines osteoporosespezifischen Arzneimittels: Bisphosphonate, Raloxifen, Strontiumranelat, Parathormon, andere osteoporosespezifische Medikamente (z. B. Alfacalcidol, Calcitonin, Natriumfluorid; Patientenpop. A und B); und/oder
- mindestens eine Verordnung eines Hormontherapeutikums (Östrogene inkl. Kombis) und eines Basistherapeutikums (Kalzium, Vitamin D; Patientenpop. A und B) und/oder
- Diagnose einer osteoporosebedingten Fraktur (S22.*–S82.*). Von Versicherten, die mindestens eine Fraktur aufwiesen, jedoch keines der anderen Einschlusskriterien erfüllten, wurde nur ein bestimmter Anteil eingeschlossen. Dieser Anteil an Versicherten, deren Frakturen als osteoporosebedingt bezeichnet werden, berücksichtigt Alter, Geschlecht sowie Frakturlokalisation und wurde analog bereits in der BoneEVA-Studie verwendet [6, 7, 9] (nur Patientenpop. A).

Damit unterscheiden sich die beiden Subpopulationen dahingehend, dass Patientenpop. A zusätzlich auch Versicherte ent-

hält, die osteoporosebedingte Frakturen aufweisen, aber keines der 3 anderen Kriterien erfüllen. Da der Datensatz für Patientenpop. B hinsichtlich seiner Variablen umfassender ist, wurde bei einigen Analysen diese Population verwendet.

Für die Identifikation von Osteoporosepatienten wurden Diagnosen aus den Sektoren Arbeitsunfähigkeit, Krankenhaus (Haupt- oder Nebendiagnose), ambulante Versorgung (nur gesicherte Diagnosen) oder Anschlussheilbehandlung verwendet. Versicherte mit Osteodystrophia deformans (M88.*), Störungen des Kalziumstoffwechsels (E83.5*) und Knochenfraktur bei Neubildungen (M90.7*) wurden ausgeschlossen.

Frakturhäufigkeiten

Es wurde der Anteil an Versicherten mit Frakturen aus allen Sektoren nach Frakturlokalisation (5-stelliger ICD-Code) innerhalb des Beobachtungszeitraums in Patientenpopulation B bestimmt. Ambulant oder stationär versorgte Mehrfachfrakturen in Patientenpop. B wurden anhand eines Algorithmus gezählt: Zwischen 2 identisch kodierten, stationär behandelten Frakturen mussten mindestens 30 Tage liegen. Ambulant behandelte Frakturen wurden nur berücksichtigt, wenn im Quartal vor der Fraktur keine identisch kodierte, ambulant oder stationär behandelte Fraktur vorlag und wenn im selben oder im folgenden Quartal keine gleichlautende stationär behandelte Fraktur kodiert war.

Ermittlung von Inanspruchnahme und Kosten

Die Analyse der Arzneimittelversorgung war nur für ambulant verordnete Arzneimittel möglich. In die Versorgungsprävalenz-Analysen für Patienten mit Osteoporose wurde die Patientenpop. A, in die für Versicherte mit Osteoporose und Frakturen die Patientenpop. B eingeschlossen.

Knochendichtemessungen sind nur bei Vorliegen einer osteoporosetypischen Fraktur im Leistungskatalog der GKV enthalten. Ihre Inanspruchnahme wurde bei Versicherten mit Fraktur innerhalb des Beobachtungszeitraums ermittelt (Patientenpop. B). Zusätzlich wurden Auswertungen bei Versicherten vorgenommen, die 360 Tage vor einer ersten Fraktur (Indexfraktur) nicht osteoporosespezifisch (inkl. Kombination aus Basis- und Hormontherapie) behandelt worden waren und 360 Tage nachbeobachtet werden konnten. Als Indexfraktur wurde die erste Fraktur nach einer Mindestbeobachtungszeit von 360 Tagen ohne ein Frakturereignis definiert (Patientenpop. B).

Kosten für osteoporosebezogene Versorgungsleistungen im Jahr 2009 wurden für die im Jahr 2009 durchgängig Versicherten (Patientenpop. B) bestimmt. Es wurden Abrechnungskosten zu Lasten der Kranken- und Pflegeversicherung aus den Bereichen ambulante Versorgung (Diagnose Osteoporose oder Fraktur; Punktwert: 3,5001 ct + Sachkosten), stationäre Versorgung (Haupt- und Nebendiagnose Osteoporose oder Fraktur) und medikamentöse Versorgung (osteoporosespezifische Arzneimittel, Hormontherapie, Basistherapie), Anschlussheilbehandlung (Diagnose Osteoporose oder Fraktur) und Pflege (veranlasst 30 Tage nach ambulanter oder stationärer Fraktur, tagesgenau) sowie Heil- und Hilfsmittel (30 Tage nach Fraktur) und Krankengeld (360 Tage nach Osteoporose-Indexereignis) berücksichtigt.

■ Ergebnisse

Im Beobachtungszeitraum waren 1,7 Mio. ≥ 50 -Jährige mindestens einen Tag bei der TK versichert. Insgesamt konnten 331.468 Versicherte identifiziert werden, die von Osteoporose betroffen sind (Patientenpop. A). Patientenpop. B umfasst 217.960 Versicherte. Abbildung 1 zeigt die Zusammensetzungen der Patientenpop. A und B.

In Patientenpop. B konnten 58.929 Versicherte mit ambulant oder stationär versorgter Fraktur ermittelt werden. Die Frakturrate lag dementsprechend bei 27 %. Bei 69 % (40.553) aller Versicherten mit Frakturen konnten mehrere Frakturen gezählt werden [4]. Häufigste Frakturlokalisationen waren Frakturen der Lendenwirbelsäule und des Beckens (7,3 %), der Rippen, des Sternums und der Brustwirbelsäule (7,1 %) sowie des Unterarms (5,9 %, Tab. 1).

Die Refrakturnraten innerhalb von 360 Tagen unterschieden sich nach Art der Therapie 360 Tage vor der Folgefraktur [10]. Sie lag bei 69 % unter Parathormon, 78 % unter Bisphosphonaten (alleine oder in Kombination), 80 % unter Strontiumranelat, 81 % unter Raloxifen, 82 % unter anderen osteoporosespezifischen Arzneimitteln sowie bei 85 % ohne Medikation. Allerdings zeigte sich über alle Wirkstoffgruppen eine niedrige Persistenzrate nach einem Jahr [10].

Inanspruchnahme

18 % der Versicherten mit Osteoporose (Patientenpopulation A) erhielten im Jahr 2009 osteoporosespezifische Arzneimittel ($n = 43.990$; Frauen: 19 %; Männer: 15 %). Die Verordnungsprävalenzen für Basistherapie betrugen 13 % und für Bisphosphonate 15 %. Unter Versicherten mit Osteoporose und Frakturen bzw. Mehrfachfrakturen erhielt innerhalb des Beobachtungszeitraums nur jeder 2. (45 %) eine Therapie mit entsprechenden Arzneimitteln (Tab. 2).

Die Inanspruchnahme von Knochendichtemessungen wurde für Versicherte der Patientenpop. B betrachtet, die innerhalb des Beobachtungszeitraums Frakturen aufwiesen. Im Beobachtungszeitraum wurden bei 14 % (8269) dieser Versicherten Knochendichtemessungen zu Lasten der GKV durchgeführt (Frauen: 14 %; Männer: 16 %). Diese Versorgungsleistung erhielten Frauen ≤ 74 Jahre mit zunehmendem Alter häufiger (50–54 Jahre: 14 %, 65–74 Jahre: 17 %), Frauen > 74 Jahre hingegen seltener (10 %). In einer Analyse mit Versicherten, die 360 Tage vor einer Indexfraktur nicht osteoporosespezifisch (inkl. Kombinationen aus Basis- und Hormontherapie) behandelt worden waren und 360 Tage nachbeobachtet werden konnten (30.472 Versicherte), lag die Inanspruchnahme der Knochendichtemessung innerhalb eines Jahres bei 9 % (Frauen: 8 %; Männer: 11 %; Abb. 2). Bei beiden Geschlechtern zeigte sich eine Abnahme der Untersuchungshäufigkeit mit zunehmendem Alter.

Kosten

Kosten für osteoporosebezogene Versorgungsleistungen wurden für 198.421 durchgängig Versicherte in Patientenpop. B ermittelt. 2009 sind der TK krankheitsbezogene Kosten in Höhe von insgesamt 142 Mio. € entstanden; das entspricht 714 € pro betroffenem Versichertem (Frauen: 700 €; Männer:

Tabelle 1: Anteil Versicherter mit Fraktur an Versicherten mit Osteoporose (Patientenpop. B) innerhalb des Beobachtungszeitraums, in %. VS: Versicherte.

Frakturdiagnose (ICD)	Frakturlokalisation	Anteil VS mit mind. einer Fraktur (alle Sektoren)
S22	Rippe(n), Sternum und Brustwirbelsäule (S22.*)	7,1 %
S32	Lendenwirbelsäule und Becken (S32.*)	7,3 %
S42	Bereich der Schulter und des Oberarmes (S42.*)	3,6 %
S52	Unterarm (S52.*)	5,9 %
S62	Bereich des Handgelenkes und der Hand (S62.*)	2,9 %
S72	Femur (S72.*)	4,1 %
S82	Unterschenkel einschl. des oberen Sprunggelenkes (S82.*)	4,2 %

Tabelle 2: Anteil der Versicherten mit Osteoporose und Frakturen (Patientenpop. B), die innerhalb des Beobachtungszeitraums Verordnungen osteoporosespezifischer Arzneimittel (inkl. Kombinationen aus Basis- und Hormontherapie) erhielten, nach Anzahl der Frakturen pro Versichertem (VS) in %.

Anzahl amb. oder stat. Frakturdiagnosen pro VS	Anzahl VS insgesamt (n)	Anzahl an amb. oder stat. behandelten VS	Anteil
Mind. 1 Fraktur	58.439	26.127	45 %
1 Fraktur	17.886	7080	40 %
2 Frakturen	13.067	5604	43 %
3 Frakturen	8642	3886	45 %
≥ 4 Frakturen	18.844	9557	51 %

767 €). Insbesondere bei Frauen war ein deutlicher Kostenanstieg mit zunehmendem Alter zu verzeichnen: Für die osteoporosebezogene Versorgung entstanden für 50–54-Jährige durchschnittliche Kosten von 358 €, während die Kosten bei den Versicherten > 74 Jahre mit 1385 € fast 4× so hoch waren.

Eine Kostenanalyse nach Versorgungssektoren zeigte, dass 45 % der Kosten pro Versichertem (321 €) auf die Krankenhausbehandlung entfielen, gefolgt von 28 % für ambulante ärztliche Leistungen (197 €). Ausgaben für Heil- und Hilfsmittel (13 % bzw. 92 €) und für Arzneimittel (11 % bzw. 76 €) fielen weniger stark ins Gewicht.

Die Höhe der Versorgungskosten stieg mit der Zahl der Frakturen pro Versichertem an: Versicherte ohne Fraktur innerhalb des Beobachtungszeitraums verursachten 2009 durchschnittliche Kosten von 342 €, bei Versicherten mit einer oder mehreren Frakturen innerhalb des Beobachtungszeitraums waren es 1826 €. Die Versorgungskosten variierten nicht nur mit der Anzahl, sondern auch mit der Lokalisation einer Fraktur: Am kostengünstigsten waren Versicherte mit einer osteoporosebedingten Fraktur der Hand innerhalb des Beobachtungszeitraums (1387 €), während die Behandlung einer Femurfraktur

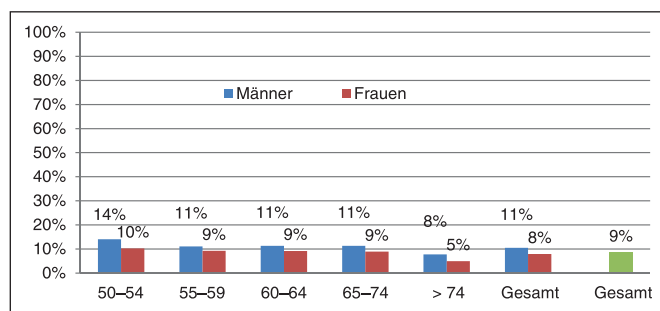


Abbildung 2: Knochendichtemessung bei Versicherten mit Indexfrakturen in Patientenpop. B, die 360 Tage vorher nicht osteoporosespezifisch (inkl. Kombinationen aus Basis- und Hormontherapie) behandelt worden waren und 360 Tage nachbeobachtet werden konnten (n = 30.472 Versicherte).

innerhalb des Beobachtungszeitraums mit 4432 € die mit Abstand höchsten Kosten verursachte (Abb. 3).

Die Hochrechnung der osteoporosebedingten Kosten pro Versichertem nach Alter und Geschlecht auf alle an Osteoporose erkrankten Personen > 50 Jahre in Deutschland (6,3 Mio.) [4] ergibt Gesamtkosten von 4,5 Mrd. € im Jahr 2009 für die spezifische Versorgung dieser Patienten.

■ Diskussion

Ziel dieser Untersuchung war die Darstellung der Versorgungssituation bei Osteoporose mit und ohne Frakturen und den mit ihr assoziierten Kosten bei Personen > 50 Jahre in Deutschland.

Bezüglich der medikamentösen Versorgung von an Osteoporose Erkrankten wurde eine jährliche Versorgungsprävalenz von 13 % für eine Basistherapie und von 15 % für Bisphosphonate ermittelt; insgesamt erhielten 18 % eine Verordnung eines osteoporosespezifischen Arzneimittels. Damit lag die Versorgungsprävalenz der Basistherapie niedriger als 2003 in der BoneEVA-Studie (17 %), Bisphosphonate wurden im Vergleich (10 %) jedoch häufiger verordnet [6, 7]. Bemerkenswert sind auch die Versorgungsprävalenzen osteoporosespezifischer Arzneimittel von < 50 % bei Versicherten mit osteoporosebedingten Frakturen.

Der geschätzte Anteil der Versicherten, die innerhalb des Beobachtungszeitraums eine Fraktur aufwiesen, erscheint international verglichen sehr hoch. So schätzten Chrischilles et al. [11], dass fast die Hälfte aller postmenopausalen Frauen im Laufe ihres weiteren Lebens eine osteoporosebedingte Fraktur erleiden wird. In einer anderen amerikanischen Studie hatten 50-jährige Frauen ein 40%iges Risiko, in ihrer verbleibenden Lebenszeit eine proximale Femur-, vertebrale oder distale Oberarmfraktur zu erleiden (Männer: 13 %) [12]. Auch waren in dieser Studie Femurfrakturen am häufigsten, während in vorliegender BEST-Studie mehr Versicherte Frakturen des Unterarmes hatten. In einer weiteren amerikanischen Studie waren vertebrale Frakturen am häufigsten, gefolgt von Frakturen der Hand, des Femurs und des Beckens [13]. Bei einem Vergleich mit den genannten Studien muss allerdings einschränkend beachtet werden, dass in vorliegender Studie

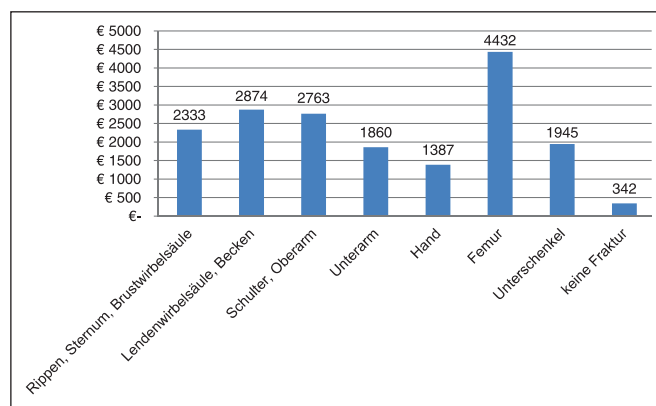


Abbildung 3: Versorgungskosten der Osteoporose für Versicherte mit Fraktur innerhalb des Beobachtungszeitraums nach Lokalisation der Fraktur (Patientenpop. B).

Frakturhäufigkeiten unter Menschen mit Osteoporose > 50 Jahre gemessen wurden und nicht wie in den zitierten Studien in Populationen, in denen sowohl gesunde als auch Menschen mit Osteoporose eingeschlossen waren. Zudem wurden dort Frakturen und nicht Versicherte mit mindestens einer Fraktur ausgewiesen.

Die Identifizierung von Frakturen mittels des 5-stelligen ICD-10-Codes könnte zu einer Überschätzung der Mehrfachfrakturen geführt haben, da eine leicht abweichende Kodierung, beispielsweise von ambulantem und stationärem Sektor, eine separate Wertung der Fraktur bedeutete. Andererseits differenziert die ICD beispielsweise nicht zwischen Frakturen unterschiedlicher Brustwirbelkörper. Ebenfalls ist nicht auszuschließen, dass Fälle mit Behandlungsbedarf einer bestehenden Fraktur (z. B. Stellschraubenentfernung) als Neufaktur gezählt wurden. Auch wenn die Zahl an Versicherten mit Frakturen und Mehrfachfrakturen möglicherweise überschätzt wird, legen die sehr hohen Anteile den Verdacht auf Optimierungsbedarf der Versorgung nahe.

In den Kostenanalysen für Versorgungsleistungen, die der Osteoporose zuzuschreiben oder durch Komorbiditäten mit ihr assoziiert sind (es wurden auch Krankenhausaufenthalte mit der Nebendiagnose Osteoporose oder Fraktur eingeschlossen), wurden jährliche direkte Kosten zu Lasten der GKV und gesetzlichen Pflegeversicherung in Höhe von 714 € pro betroffenem Versichertem ermittelt; das entspricht Kosten von 4,5 Mrd. € zur Versorgung aller Menschen mit Osteoporose > 50 Jahre in Deutschland. Aufgrund von unterschiedlich strukturierten Datenquellen und damit unterschiedlichem Vorgehen (z. B. keine Berechnung inkrementeller Kosten in BEST mangels Vergleichsgruppe) können die hier ermittelten Werte nicht mit der BoneEVA-Studie verglichen werden, in der die Kosten der Osteoporose im Jahr 2003 auf insgesamt 5,4 Mrd. € geschätzt worden waren [6]. Bei der Betrachtung nach Anzahl und Lokalisation der Frakturen ist zu berücksichtigen, dass nicht nur Frakturen des Jahres 2009, sondern des gesamten Beobachtungszeitraums betrachtet wurden. Dies erklärt, dass beispielsweise Ström et al. 2011 [14] deutlich höhere Werte innerhalb eines Jahres nach Fraktur ausweisen. Zwar liegen die Krankheitskosten von Diabetes oder Krebs höher als die der Osteoporose, doch genießen diese Erkrankungen eine vielfach größere politische Aufmerksamkeit als die Osteoporose.

Im Rahmen der BEST wurden anonymisierte Abrechnungsdaten der TK verwendet, die keine klinischen Informationen wie das 10-Jahres-Frakturrisiko, Knochendichtewerte oder Ergebnisse von Röntgenuntersuchungen enthalten. Aus diesem Grund konnten weder die WHO-Definition der Osteoporose noch das Frakturrisiko operationalisiert werden und die Versicherten mussten anhand ärztlicher Diagnosen – aus allen Versorgungssektoren – und ambulanter Arzneimittelverordnungen identifiziert werden.

Versicherte ohne Osteoporosediagnose oder osteoporosebezogene Verordnung, die im Beobachtungszeitraum aber eine Fraktur aufwiesen, wurden in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Frakturlokalisation als Osteoporosepatienten eingestuft. Damit sollten von Osteoporose Betroffene erfasst werden, bei denen (noch) keine Osteoporose diagnostiziert wurde, aber schon klinische Folgen in Form von Frakturen aufgetreten sind. Hinter diesem Vorgehen steht die These, dass bei Patienten mit Frakturen eine Osteoporose nicht häufig genug diagnostiziert wird.

GKV-Routinedaten enthalten Leistungen und Kosten zu Lasten der gesetzlichen Kranken- bzw. Pflegeversicherung. Selbstzahlerleistungen und Zuzahlungen der Patienten konnten folglich in diese Untersuchung nicht eingehen. Für Knochendichtemessungen und Basistherapeutika kommen vermutlich viele Patienten selbst auf, sodass sie nicht über die GKV abgerechnet werden. Daher könnte die vorliegende Analyse die Inanspruchnahme in diesen Bereichen unterschätzen. Einige Bisphosphonate enthalten darüber hinaus Kalzium bzw. Vitamin D, die in dieser Analyse bei der Basistherapie nicht berücksichtigt wurden. Auch Analgetika und Arzneimittel, die während eines stationären Aufenthaltes anfallen, konnten nicht eingeschlossen werden.

Obwohl mit der TK eine bundesweit agierende Krankenkasse ihre Abrechnungsdaten zur Verfügung stellte, können die Ergebnisse wegen der spezifischen Versichertenstruktur der TK nicht ohne Einschränkungen auf Deutschland übertragen werden: Die bessere gesundheitliche und soziale Lage der betrachteten Population könnte zu einer Überschätzung der Inanspruchnahme von Versorgungsleistungen führen, die gewöhnlich mit steigendem Bildungsniveau zunimmt.

Da nicht nur Versicherte mit einer bestehenden Osteoporosediagnose eingeschlossen wurden, sondern auch ein definierter Anteil an Patienten mit Frakturen, die als osteoporosebedingt gelten [4], kann mit einer Überschätzung der Prävalenz der Osteoporose eine Unterschätzung von Versorgungsprävalenzen sowie eine Überschätzung der Kosten einhergehen.

■ Relevanz für die Praxis

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass sich die medikamentöse Versorgung seit 2003 etwas verbessert hat, deutliche Defizite bestehen allerdings weiterhin insbesondere bei der Behandlung von Patienten mit osteoporotischen Frakturen sowie auch bei diagnostischen Leistungen. Die große Zahl an Mehrfachfrakturen bei gleichzeitig geringen Verordnungsprävalenzen und einem geringen Anteil an Patienten mit Knochendichtemessungen lässt auf einen deutlichen Optimierungsbedarf hinsichtlich Diagnostik und Behandlung der Osteoporose in Deutschland schließen.

■ Interessenkonflikt

Die Publikation wurde von allen beteiligten Autoren sowie deren Weisungsberechtigten genehmigt.

Silvia Klein und Sandra Jessel arbeiten am IGES-Institut, welches Bertram Häussler leitet. Frank Verheyen und Roland Linder erklären, dass aufgrund ihrer Zugehörigkeit zur Techniker Krankenkasse ein potenzieller Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht. Die vorliegende Arbeit wurde von Amgen GmbH und Nycomed GmbH gesponsert. Der Datensatz wurde von der Techniker Krankenkasse kostenfrei zur Verfügung gestellt.

Literatur:

1. Duclos A, Couray-Targe S, Randrianasolo M, et al. Burden of hip fracture on inpatient care: a before and after population-based study. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1493–501.
2. Konnopka A, Jerusel N, König HH. The health and economic consequences of osteopenia- and osteoporosis-attributable hip fractures in Germany: estimation for 2002 and projection until 2050. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1117–29.
3. Dachverband Osteologie e.V. DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen. Langfassung. *Osteologie* 2009; 18: 304–28.
4. Hadji P, Klein S, Gothe H, et al. Epidemiologie der Osteoporose – Analyse von Krankenkassen-Routinedaten: die Bone Evaluation Study (BEST). *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 52–7.
5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Osteoporose. Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. *Arzneiverordnung in der Praxis*. Osteoporose. 1. Auflage. 2003. <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Osteoporose.pdf> [gesehen: 09/2014].
6. Häussler B, Gothe H, Mangiapane S, et al. Versorgung von Osteoporose-Patienten in Deutschland. Ergebnisse der BoneEVA-Studie. *Dtsch Arztebl* 2006; 103: A2542–A2548.
7. Häussler B, Gothe H, Göl D, et al. Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany. The BoneEVA Study. *Osteoporos Int* 2007; 18: 77–84.
8. Techniker Krankenkasse. Geschäftsbericht 2010. 2010. http://www.tk.de/centauros/servlet/contentblob/48192/Datei/50068/TK-Geschäftsbericht_2009.pdf [gesehen 09/2014].
9. Brecht JG, Schädlich PK. Krankheitslast durch Osteoporose in Deutschland. Health economics in prevention and care: HEPAC. *Eur J Health Econ* 2000; 1: 26–32.
10. Hadji P, Klein S, Häussler B, et al. The bone evaluation study (BEST): Epidemiology, patient care and persistence to treatment of osteoporosis in Germany. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2013; 51: 868–72.
11. Chrischilles EA, Blotter CD, Davis CS, et al. A model of lifetime osteoporosis impact. *Arch Intern Med* 1991; 151: 2026–32.
12. Melton LJ 3rd, Chrischilles EA, Cooper C, et al. Perspective. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992; 9: 1005–10.
13. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, et al. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005–2025. *J Bone Miner Res* 2007; 3: 465–75.
14. Ström O, Borgström F, Kanis JA, et al. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 2011; 6: 59–155.

Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie & Rehabilitation

4.–5. Dezember 2014



Abstracts der Posterpräsentationen

A. Klinische Studien

Excellent Response of Lupus Hepatitis to Mycophenolate Mofetil: A Case Report 01

O. Psenak, A. Studnicka-Benke, R. Greil

Innere Medizin, Paracelsus Universitätsklinikum Salzburg, Österreich

Aim To show the efficacy of mycophenolate mofetil in lupus hepatitis.

Methods Single case report.

Results We report on a 63-year-old male patient with systemic lupus erythematosus (SLE), primarily treated for cutaneous manifestation 11 years ago. He received local corticosteroids and following systemic immunosuppressants: methylprednisolone (MP), chloroquine (removed due to retinal haemorrhage), cyclosporine A, and azathioprine (both removed due to non-response). In 2008, the patient developed polyarthralgia, and methotrexate as well as golimumab were started. His cutaneous and articular manifestations responded well, but both drugs had to be stopped due to marked increase in liver enzymes (with the most pronounced increase of GGT up to max. 42-fold). The liver biopsy showed hepatitis that was interpreted as lupus hepatitis, since virus serological tests were negative. Neither anti-DNA-antibodies nor complement activation were detected. At the beginning of 2013, the patient was referred to our department with above-mentioned findings. A combination treatment with 1 g mycophenolate mofetil (MMF) per day and 10 mg/kg belimumab at weeks 0, 2, 4, followed by every 4 weeks (due to extensive cutaneous manifestation on the whole body), was introduced. Additionally, methylprednisolone was administered at a dose of 10–20 mg per day (there has been no interruption in methylprednisolone therapy since 2003). A marked decrease in liver enzymes could be detected, reaching normal values for transaminases and a GGT-level of only 3-fold above the upper normal value within 7 months after onset of the combination therapy with MMF and belimumab. Due to insufficient response of lupus exanthema, hydroxychloroquine (HCQ) at a dose of 200 mg per day was added. This led to a better control of the polyarthralgia, which made it possible to reduce the dose of MP and discard NSAIDs. Parallel to this combination treatment consisting of 4 immunosuppressants, a pneumocystis jirovecii prophylaxis with cotrimoxazole 3 times a week was introduced. After 9 months of belimumab administration, the biologic therapy was switched to rituximab in order to achieve a better response of cutaneous manifestation. At this time point, MMF was discarded and the dose of HCQ was increased to 400 mg per day. Rituximab was administered at a dose of 1000 mg i.v. at weeks 0 and 2. Surprisingly, after the first infusion a rapid and marked improvement of lupus exanthema was noticed. Such an improvement has not been experienced since 2003.

Summary/Conclusion Mycophenolate mofetil shows high efficacy in lupus hepatitis and thus may be a drug of choice in liver manifestation of SLE.

Therapie von Osteoporose-Patienten auf einer Akutgeriatrie – von der Aufnahme zur Entlassung 02

B. Polster¹, L. Erlacher¹, K. H. Fenzl², J. Burmester-Kiang¹, M. Quittan³

¹2. Medizinische Abteilung, SMZ Süd/Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien;

²Karl-Landsteiner-Institut für Autoimmunerkrankungen und Rheumatologie, Wien; ³Physikalische Medizin, SMZ Süd/Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien, Österreich

Ziel Wie vielfach berichtet, lässt die Versorgung von Osteoporosepatienten mit entsprechenden Therapien sowohl in Bezug auf die Basistherapie als auch auf die spezifische Therapie im Allgemeinen sehr zu wünschen übrig. Selbst nach unfallchirurgischer Versorgung kann nicht mit Sicherheit damit gerechnet werden, dass die Patienten eine adäquate Therapie erhalten. Ziel der Untersuchung war, den Anteil der mit osteoporotischer Basis- bzw. Spezialtherapie versorgten Patienten auf einer akutgeriatrischen Abteilung zu den Zeitpunkten der Aufnahme bzw. der Entlassung zu erfassen.

Methoden Untersucht wurde über einen Zeitraum von knapp 3 Jahren eine konsekutiv erfasste Patientenpopulation auf einer akutgeriatrischen Abteilung hinsichtlich einer anti-osteoporotischen Therapie zu den Zeitpunkten der Aufnahme bzw. der Entlassung nach durchschnittlich 3 Wochen. In dieser retrospektiven Datenanalyse wurden sowohl die Gabe von Vitamin D und Kalzium als Basistherapie der Osteoporose als auch die Gabe einer spezifischen Therapie im Sinne von oralen bzw. parenteralen Bisphosphonaten erfasst.

Ergebnisse Insgesamt handelt es sich um Daten von 679 Patienten. Bei 497 Patienten (73,2 % des Kollektivs) lag eine Osteoporose vor. Davon hatten 25 % bereits eine Schenkelhalsfraktur erlitten, 16 % eine Wirbelkörperfraktur. Durchgeführte Röntgenaufnahmen im Rahmen der Erstuntersuchung zeigten Wirbelkörperdeformationen bei 39 %. Zum Zeitpunkt der Aufnahme betrug der Anteil aller mit Vitamin D versorgten Patienten lediglich 30 %. 92,7 % aller Patienten wiesen einen inadäquaten Vitamin-D-Spiegel (< 75 nmol/l, als Grenzwert laut ÖGKM-Leitlinien 2012) auf, bei 71,2 % lag ein Vitamin-D-Defizit (< 50 nmol/l als Grenzwert des Entwurfs der DVO-Leitlinie 2014) vor. Von den Patienten mit diagnostizierter Osteoporose erhielten 37 % zum Zeitpunkt der Aufnahme Vitamin D in nicht berichteter Dosis. Bis zum Zeitpunkt der Entlassung konnte dieser Prozentsatz auf 91 % gesteigert werden. Im Gesamtkollektiv konnten wir eine Zunahme von 30 % auf 91 % erreichen. Es darf dabei nicht vergessen werden, dass Vitamin D nicht nur bei der eindeutigen Diagnose einer Osteoporose mit der direkten Wirkung am Knochen eine tragende Rolle spielt, da Vitamin D nicht nur die Kalziumaufnahme fördert, sondern ebenfalls die Muskelkoordination verbessert, wodurch unter anderem die Sturzneigung und somit eventuell nachfolgende Frakturen vermindert werden könnten. Aus diesem Grund sollte generell bei alten, multimorbiden Patienten eine Vitamin-D-Gabe angedacht werden, auch wenn keine Osteoporose vorliegt. Ebenfalls gesteigert werden konnte die parallele Gabe von Kalzium. Waren es zum Zeitpunkt der Aufnahme lediglich 30 % der Patienten, die mit einem Kalziumpräparat versorgt waren, konnte dies zum Zeitpunkt der Entlassung auf 70 % gesteigert werden. Bezüglich der spezifischen Osteoporosetherapie wurde Hauptaugenmerk auf die Bisphosphonate gelegt, da der Anteil an anderen spezifischen Therapeutika eher gering ausfiel. Hier-

bei kam es bei Patienten mit einer Osteoporose-Diagnose zu einem Anstieg von 25 % bei Aufnahme auf 59 % bei Entlassung.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Versorgung mit einer Osteoporosetherapie bei einem durchschnittlichen Patientengut vor der stationären Aufnahme auf einer Spezialabteilung eher zu wünschen übrig ließ, sowohl bei Patienten mit bereits im Vorfeld bekannter Osteoporose als auch bei denen, die nach einer rezenten Fraktur im Rahmen einer neu diagnostizierten Osteoporose zur Remobilisation an unsere Abteilung kamen. Dabei ist zu erwähnen, dass eine adäquate Therapie von entscheidender Bedeutung ist, um in weiterer Folge Stürze mit eventuellen Frakturen langfristig zu verhindern.

Osteoporose und Komorbiditäten innerhalb eines akutgeriatrischen Patientenkollektivs 03

B. Polster¹, L. Erlacher¹, K. H. Fenzl², J. Burmester-Kiang¹, M. Quittan³

¹2. Medizinische Abteilung, SMZ Süd/Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien;

²Karl-Landsteiner-Institut für Autoimmunerkrankungen und Rheumatologie, Wien; ³Physikalische Medizin, SMZ Süd/Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien, Österreich

Ziel Erfassung des Anteils an Patienten mit Osteoporose sowie der neben einer möglichen Osteoporose vorliegenden Begleiterkrankungen an einem repräsentativen Patientenkollektiv an einer akutgeriatrischen Abteilung mit den Schwerpunkten Rheumatologie und Osteologie. Evaluierung allfälliger Korrelationen im Sinne zuordenbarer Risikofaktoren.

Methoden Im Rahmen einer Querschnittstudie wurden konsekutiv erfasste Patientendaten retrospektiv ausgewertet. Im Rahmen der Aufnahme an die Abteilung wurden anamnestisch erhobene Daten und Ergebnisse von Untersuchungen entsprechenden Diagnosen zugeordnet. Die Daten wurden prinzipiell von allen Patienten registriert, ausgeschlossen waren lediglich diejenigen mit seniler Demenz sowie mit einer Tumorerkrankung.

Ergebnisse Insgesamt standen die Daten von 679 Patienten zur Verfügung, davon 172 Männer (25,3 %) sowie 507 Frauen (74,7 %) mit einem durchschnittlichen Alter von 78 Jahren, wobei die Männer im Mittelwert jünger waren als die Frauen, dafür mit einem durchschnittlich höheren BMI (Mittelwert 25). Osteoporose konnte bei insgesamt 497 Patienten (73,2 %) nachgewiesen werden, wobei es sich sowohl um anamnestisch oder klinisch vorbestehende als auch um erstmals diagnostizierte Fälle handelte. Bei 202 Patienten (29,7 %) lag eine rezente osteoporotische Fraktur als Aufnahmegrund vor. Zu erwähnen wäre, dass lediglich 66 % der Patienten mit vorbestehender Osteoporose bei Aufnahme auch über ihre Diagnose Bescheid wussten. Die Analyse der erfassten Begleiterkrankungen ergab im Gesamtkollektiv ein weitgehend gleichmäßig abgestuftes Verteilungsmuster. Lediglich die arterielle Hypertonie zeigte mit einem Auftreten in 72,6 % (493 Patienten) einen Spitzenwert, während sich die nachfolgenden Erkrankungen in ca. 20 % zeigten: Diabetes mellitus war bei 22,5 % (153 Patienten) nachweisbar, eine KHK hatten 23,6 % (160 Patienten). An einer Depression litten 22,2 % (150 Patienten). Im Bereich von 10 % lagen die Häufigkeit von pAVK sowie eines stattgehabten Infarkts. Dieses Verteilungsmuster zeigte sich sowohl bei Patienten mit als auch ohne Osteoporose. Auch die Anteile an Patienten mit vorangegangener oder bestehender Kortisontherapie, rheumatoider Arthritis oder positiver Familienanamnese in Bezug auf Frakturen lagen annähernd gleich häufig in diesen beiden Gruppen vor.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Zur Bewertung des Frakturrisikos bei Patienten mit Osteoporose oder Osteopenie werden verschiedene Parameter und Begleiterkrankungen herangezogen. Einen dominanten Faktor stellt das Alter der Patienten dar. Mit fortschreitendem Alter und wachsender Multimorbidität scheinen weitere Risikofaktoren an Stellenwert zu verlieren. Die wichtigsten Begleiterkrankungen wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, pAVK oder Depression finden sich in unserem Kollektiv in ähnlicher Verteilung sowohl bei Patienten mit Osteoporose als auch bei jenen ohne entsprechende Diagnose. Es konnten keine zuordenbaren Korrelationen mit dem Auftreten einer Osteoporose detektiert werden.

Behandlung rheumatoider Arthritis mit Baricitinib, einem oralen Januskinase-Inhibitor: Wirksamkeit und Sicherheit aus einer offenen Langzeit-Verlängerungsstudie [1] 04

P. Taylor¹, M. Genovese², E. Keystone³, D. Schlichting⁴, S. Beattie⁵, W. Macias⁴, A. Beselin (Non-author; Presenter only)⁶

¹Kennedy Institute of Rheumatology, Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, University of Oxford, Botnar Research Centre, Oxford, UK; ²Immunology & Rheumatology Clinic, Stanford, CA, USA; ³The Rebecca MacDonald Centre For Arthritis & Autoimmune Diseases, Mount Sinai Hospital, Toronto, Canada; ⁴Eli Lilly & Co. Corporate Ct, Indianapolis, USA; ⁵Global Statistical Sciences/Autoimmune Platform, Eli Lilly and Company, Indianapolis, USA; ⁶Eli Lilly GmbH, Vienna, Austria

Ziel Baricitinib (ehemals LY3009104/INCB028050) ist ein neuartiger oraler JAK1/JAK2-Inhibitor des JAK-STAT-Signalwegs zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA). Ziel ist es, die Wirksamkeit und Sicherheitsergebnisse nach 52 Wochen einer offenen Verlängerungsstudie der Phase IIb zu berichten.

Methoden Patienten wurden initial für den Erhalt von Placebo (PBO) oder 1 von 4 Tagesdosen (QD) Baricitinib (1, 2, 4 oder 8 mg) für 12 Wochen randomisiert. Patienten, die 2 mg, 4 mg oder 8 mg erhielten, behielten die Behandlung bei, während die mit PBO oder 1 mg behandelten Patienten für weitere 12 Wochen verblindeter Behandlung mit 4 mg QD oder 2 mg BID neu eingeteilt wurden. Im offenen Teil der Studie erhielten Patienten der 8-mg-Gruppe weiterhin 8 mg QD und alle anderen 4 mg QD. Die Dosierungen konnten bis 8 mg QD in Woche 28 oder 32 erhöht werden, je nach Ermessen des Prüferarztes, wenn > 6 schmerzempfindliche und geschwollene Gelenke vorhanden waren. Die hier vorgestellte Auswertung beinhaltet Daten bis Woche 52 für Patienten, die in der offenen Verlängerung behandelt wurden (Patienten mit vorzeitiger Beendigung wurden als Non-Responder bewertet).

Ergebnisse Von 212 teilnahmeberechtigten Patienten traten 201 (95 %) Patienten in die offene Verlängerungsstudie ein, 184 schlossen 52 Behandlungswochen ab, 15 verließen die Studie und 2 Patienten hatten die 52 Wochen noch nicht beendet. Bei Patienten, die 4 mg erhalten hatten (n = 108), gab es 57 (53 %) TEAE (behandlungsassoziierte unerwünschte Ereignisse), 11 (10 %) SAE (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), 34 (31 %) Infektionen und 4 (4 %) schwerwiegende Infektionen. Bei Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt 8 mg erhalten hatten (n = 93), gab es 59 (63 %) TEAE, 8 (9 %) SAE, 37 (40 %) Infektionen und 2 (2 %) schwerwiegende Infektionen. Es wurden keine opportunistischen Infektionen oder Fälle von TB beobachtet. Es gab einen herzfunktbedingten Todesfall in der 8-mg-Gruppe. Von allen zusammengekommenen Patienten der offenen Verlängerung war der Anteil der Patienten, die ACR20, ACR50, ACR70, CDAI-Remission, SDAI-Remission, DAS28CRP ≤ 3,2, DAS28CRP < 2,6, DAS28ESR ≤ 3,2, DAS28CRP < 2,6 oder ACR/EULAR-Boolean-Remission zu Beginn der offenen Verlängerung (Woche 24) erreichten, in Woche 52 ähnlich oder höher.

Schlussfolgerungen Bei Patienten, die 52 Wochen der Phase-IIb-Studie beendet hatten, wurden die in Woche 24 beobachteten klinischen Verbesserungen während der offenen Verlängerung beibehalten oder gesteigert. Die während der offenen Verlängerung beobachteten Sicherheitsmerkmale stimmten mit den bereits berichteten Ergebnissen von Baricitinib überein.

Literatur:

1. Taylor P, Genovese M, Keystone E, et al. Baricitinib, an oral janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: safety and efficacy in an open-label, long-term extension study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 (Suppl 10): 65.

Patientin mit adulter Form des Morbus Still und sekundärem Makrophagenaktivierungssyndrom – ein Fallbericht 05

V. Huber, C. Heibl, W. Kranewitter, P. Knoflach

Abteilung für Innere Medizin I, Klinikum Wels-Grieskirchen, Österreich

Einleitung Das Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) ist eine bekannte und potenziell lebensbedrohliche Komplikation der adulten Form des Morbus Still. Es resultiert aus einer exzessiven Aktivierung von Makrophagen mit Ausschüttung von Zytokinen. Typisch sind das Auftreten von Fieber, Panzytopenie, Hyperferritinämie, neurologische Symptome, Transaminasenerhöhung, Hepatosplenomegalie und Lymphadenopathie. Die Diagnose wird durch den Nachweis einer Hämophagozytose im Knochenmarkspirat gestellt. Derzeit gibt es noch keine etablierte Therapie des MAS bei der adulten Form des Morbus Still. Bei systemischer juveniler idiopathischer Arthritis erfolgt die Behandlung des MAS meist mit Cyclosporin A und Glukokortikoiden.

Fallbericht Die 64-jährige Patientin berichtete über rezidivierende Gelenkschmerzen seit Herbst 2012. Im März 2013 stellte sich die Patientin mit intermittierenden Fieberschüben bis 38,4 °C (unter NSAR-Therapie), Leukozytose, erhöhten Transaminasen, LDH-Erhöhung, Hyperferritinämie (6200 µg/l) sowie negativem Rheumafaktor und negativen ANA vor. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Diagnose einer adulten Form des Morbus Still gestellt und mit Kortison und ab Mai 2013 mit Anakinra 100 mg 1× tägl. s.c. therapiert. Die Gabe von Ebetrexat war zu diesem Zeitpunkt aufgrund von Transaminasenerhöhung kontraindiziert. Unter dieser Therapie war die Patientin oligosymptomatisch, eine Prednisolonreduktion unter 12,5 mg/Tag war jedoch mit Wiederauftreten von Krankheitssymptomen verbunden. Im November 2013 wurde aufgrund eines fieberhaften bronchopulmonalen Infekts Anakinra pausiert, worunter es zu einer schwersten Neutropenie (absolute Neutrophile 0,1 G/l) und einem deutlichen Anstieg von Ferritin (16.200 µg/l) kam. Es wurde damals schon neben einer Medikamentennebenwirkung (Metamizol) bzw. infektgetriggerten Neutropenie differenzialdiagnostisch an ein MAS gedacht. Nach G-CSF-Gabe (Ratiograstim 48 IE s.c. für 3 Tage), Breitbandantibiose und antimykotischer Therapie sowie Kortisonsteigerung (Urbason 48 mg/Tag) kam es zur Normalisierung der Leukozyten am 4. Tag. Aufgrund eines Ulcus recti sowie mehrerer rezidivierend entzündeter kutaner Lipoidnekrosen wurde eine Monotherapie mit Glukokortikoiden gegeben und mit der Wiedereinleitung einer immunsuppressiven Therapie zugewartet. Im Februar 2014 erfolgte schließlich wiederum die stationäre Aufnahme mit Fieber > 39 °C und exorbitant hohem Ferritin (48.700 µg/ml). Trotz Steigerung der Kortisondosis (Urbason 48 mg i.v. tägl.) kam es jedoch zu einem Abfall der Leukozyten (6,9 G/l), des Hämoglobins (6,9 G/l) und der Thrombozyten (107 G/l) und zu einem deutlichen Anstieg der LDH (> 1000 U/l). Der Verdacht auf ein MAS wurde mittels Knochenmarksbiopsie bestätigt. Nachdem die Patientin zu diesem Zeitpunkt auch ein akutes Nierenversagen (Kreatinin 4,9 mg/dl) hatte, wurde zusätzlich kein Cyclosporin A verabreicht. Insgesamt wurde 14 Tage Urbason 48 mg i.v. tägl. (aufgeteilt auf 2 Tagesdosen) verabreicht. Unter dieser Therapie kam es zum raschen Rückgang von Ferritin auf 1120 µg/ml und zur Normalisierung des Blutbildes. Es wurde im Anschluss daran im März 2014 eine Therapie mit Tocilizumab begonnen. Wegen der rezidivierenden Infekte und um das Risiko einer möglichen Zytopenie zu minimieren, wurde Tocilizumab in reduzierter Dosierung (4 mg/kg KG) alle 2 Wochen verabreicht. Aufgrund von zunehmender Krankheitsaktivität und einer Kortisondosis über der Cushing-Schwelle wurde im Mai 2014 zusätzlich eine Basistherapie mit Ebetrexat 15 mg 1×/Woche begonnen. Bei laufender Kombinationstherapie war eine Reduktion von Kortison auf 7,5 mg tägl. möglich. Unter dieser Therapie bestanden keine Krankheitssymptome, es kam aber zum neuerlichen Auftreten größerer Hautabszesse, was eine Pausierung von Ebetrexat und Tocilizumab notwendig machte.

Schlussfolgerung Das MAS ist eine seltene, aber schwerwiegende und potenziell lebensbedrohliche Komplikation bei adulter Form des Morbus Still und eine Herausforderung in der Diagnostik und Therapie. Derzeit gibt es keine etablierte Therapie bei MAS. Die Nebenwirkungen von Tocilizumab (Zytopenie, erhöhte Leberwerte) sind

ähnlich wie die Laborveränderungen bei MAS. Ferritin korrelierte bei dieser Patientin als Laborparameter gut mit dem Therapieansprechen und kann zur Differenzierung helfen. Mit diesem Fallbericht konnte gezeigt werden, dass der Interleukin-6-Rezeptor-Antikörper Tocilizumab eine Therapieoption bei einem MAS sein kann.

Prevalence of Anaemia in a Cohort of Rheumatoid Arthritis Patients – an Interim Analysis 06

J. Rosner, B. Mosheimer-Feistritz, J. Gruber, M. Herold, E. Mur, G. Weiss
Department of Internal Medicine IV, Medical University of Innsbruck, Austria

Purpose According to older literature, the prevalence of anaemia in RA patients is between 30 and 66 %. Our purpose was to evaluate the actual prevalence of anaemia in outpatients with rheumatoid arthritis (RA) at a tertiary centre, to characterize the type of anaemia, and furthermore to study the association between anaemia, course of disease, and specific therapies.

Methods We retrospectively analysed RA outpatients from a study cohort which was designed to evaluate iron metabolism in chronic inflammation. As far as available, blood count, iron parameters (iron, ferritin, transferrin, and transferrin saturation), renal function, vitamin status, disease activity (CDAI, DAS28), and drug therapy were collected at the time of initial diagnosis and at a routine follow-up. Wilcoxon or Mann-Whitney-U test was performed to compare anaemic patients with those with normal haemoglobin levels (anaemia was defined as haemoglobin < 120 g/l in women and < 130 g/l in men). Spearman-Rank Analysis was applied to analyse correlations with haemoglobin levels, iron parameters, disease activity, and medical treatment.

Results RA patients, aged between 44 and 83 years, with mean disease duration of 17.4 years, were analysed so far. Data of patients at initial diagnosis were only available after 2000. Prevalence of anaemia at initial diagnosis was 25 % and declined upon treatment and during follow-up in 2014 to 18.6 %. Anaemia was significantly linked to more advanced inflammation, as reflected by a significant correlation between ESR, CRP, and haemoglobin levels at these time points. The risk for persisting anaemic at follow-up was highest if patients were anaemic at initial diagnosis of RA. DMARDs (disease-modifying anti-rheumatic drugs) were not inferior to biological treatment regarding the prevalence of anaemia.

Conclusion The prevalence of anaemia in RA patients appears nowadays to be significantly lower than previously described. This may be due to an earlier diagnosis of RA along with an overall better disease control with modern therapy strategies. DMARDs are, in regard to the prevalence of anaemia, not inferior to biologicals. This is an interim report of a preselected study cohort. A registry to systematically study and characterize anaemia in Austria along with the evaluation of the impact of anaemia on the course of RA has been already started to avoid a possible bias. We have also the aim to encourage other centres to participate in our study.

Frequency of Various Symptoms in Patients with Rheumatoid Arthritis and Their Impact on Quality of Life 07

L. Hatos Agyi¹, T. E. Dorner², R. Zitz³, M. Kasper¹, H. Fenzl⁴, L. Erlacher¹
¹2. Medizinische Abteilung, SMZ Süd/Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien;
²Institute for Social Medicine, Centre for Public Health, Medical University of Vienna; ³Faculty of Psychology, University of Vienna; ⁴Karl Landsteiner Institute for Autoimmune Diseases and Rheumatology, Vienna, Austria

Aim The treatment of rheumatoid arthritis (RA) aims at clinical remission or low disease activity by the means of early diagnosis, aggressive treatment, and frequent monitoring. The updated EULAR and DGRh guidelines recommend individual assessment of health-related quality of life (QoL) in patients with RA.

Methods A total of 120 community-dwelling out-patients with RA, aged 22–83 years, 82.5 % female, who were drug-treated at least

for 3 months, were included in the study. Various symptoms were recorded with means of the German version of the revised Illness Perception Questionnaire (IPQ-R). For each symptom, patients were asked if the symptom was related to their illness. QoL was measured with the Short Form (36) Health Survey (SF-36) questionnaire. For this analysis, means for the summary scores for physical and mental QoL were used and adjusted for age, sex, family situation, level of education, and presence of other diseases.

Results The most common reported symptoms related to rheumatoid arthritis were pain (97.5 %) and stiff joints (95.8 %), followed by fatigue (60.8 %), loss of strength (59.2 %), exhaustion (49.2 %), and sleep difficulties (35.8 %). All symptoms were associated with lower estimates in the summary scores in physical and mental quality of life. Regarding physical QoL, the highest differences were found in patients with or without pain (38.1 vs 49.4; $P = 0.048$) and with or without breathlessness (29.9 vs 39.3; $P = 0.001$). Regarding mental QoL, the highest differences were found in patients with or without nausea (38.0 vs 48.7; $P < 0.001$), with and without breathlessness (38.8 vs 47.9; $P = 0.012$), and with or without dizziness (39.0 vs 48.0; $P = 0.013$).

Summary/Conclusion Besides the typical RA-associated symptoms pain and stiff joints, symptoms related to muscle mass or muscle function are very common in RA patients. Symptoms not usually attributed to RA are associated with deteriorated QoL in the same or even higher amount as typical RA symptoms. This can either mean that RA-typical symptoms are quite well controlled or that more attention should be drawn to non-typical symptoms in RA patients, however, further research is required.

Discrepancy Between Patients' and Evaluator Global Assessment of Disease Activity in Psoriatic Arthritis 08

A. Lackner¹, A. Ficjan², R. Husic², J. Gretler², J. Hermann², C. Duftner², W. B. Graninger², C. Dejaco²

¹Institut für Physiologie und ²Klin. Abteilung für Rheumatologie, Medizinische Universität Graz; ³Univ-Klinik für Innere Medizin VI, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich

Background/Purpose Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory disease characterized by musculoskeletal symptoms such as arthritis, enthesitis, spondylitis, and/or dactylitis as well as psoriatic skin and/or nail manifestations. Due to the heterogeneous nature of the disease, the assessment of disease activity may be challenging. The purpose of this study was the analysis of factors explaining the discrepancy between patients' (PGA) and evaluator global assessment (EGA) of disease activity.

Methods We performed a prospective study on 83 consecutive PsA patients with study visits at baseline and after 6 months. All patients fulfilled the CIASification for Psoriatic Arthritis criteria and had peripheral articular manifestations. The patients underwent the following assessments: physical examination including tender and swollen joint count, skin and nail involvement, dactylitis score, and the Leeds Enthesitis Score. Blood samples were routinely tested for erythrocyte sedimentation rate (ESR, range 0–10 mm/first hour) and C-reactive protein levels (CRP, range 0–5 mg/L). The Psoriasis Area Severity Index (PASI), Dermatology Life Quality Index (DLQI), Health Assessment Questionnaire (HAQ), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, Ankylosing Spondylitis Quality of Life, PGA, patients' pain assessment, as well as EGA determined on Visual Analogue Scales (VAS; 0–100 mm) were recorded.

Results At visit 1 females had higher EGA values than males (30 mm vs 19 mm; $P < 0.001$), whereas no difference was found regarding PGA (31 vs 39 mm, n.s.). According to multivariate regression, half of the variability of PGA results could be explained by pain VAS (30.5 %), swollen joints (15 %), and tender joints (6.5 %). Besides, the model revealed pain VAS (B-coeff = 0.534; $P < 0.001$) and HAQ (B-coeff = 6.266; $P < 0.05$) as significant predictors of PGA. The multivariate analysis displayed that nearly half of the variability of EGA results could be explained by swollen joint count (48.5 %). The model displayed that swollen joint count (B-coeff = 3.098; $P < 0.001$)

is a significant predictor of EGA. Disease activity was differently evaluated by patients and physicians in 65 % of cases: in 53 % ($n = 44$) of patients PGA scores were higher than EGA and vice versa, 12 % ($n = 10$) of cases had higher EGA scores. Correlating the difference between PGA and EGA (Δ PGA-EGA) with other clinical factors, we observed a moderate association with pain VAS ($r = 0.433$; $P < 0.01$) and swollen joint count ($r = 0.235$; $P < 0.05$).

Conclusion In the present study we identified pain and the HAQ score as the most important determinants of PGA, whereas swollen joint was the most important predictor of EGA. Patients tended to score their disease activity higher than physicians and the difference between PGA and EGA was linked with pain and swollen joints.

Adherence with Medication in Patients with Rheumatoid Arthritis and Association of Socioeconomic Variables with Adherence 09

A. Bartuschka¹, T. E. Dörner², R. Zeinlinger³, K. H. Fenzl⁴, M. Mustak¹, L. Erlacher¹

¹2. Medizinische Abteilung, SMZ Süd/Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien; ²Institute for Social Medicine, Centre for Public Health, Medical University of Vienna; ³Institute for Psychology, University of Vienna; ⁴Karl Landsteiner Institute – SMZ Süd, Vienna, Austria

Introduction Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic disease which, despite the progress made in recent years, still requires regular intake of medication by the patients. Medication adherence is, therefore, an important factor in disease management, but dependent on patient reliability.

Methods 120 consecutive patients with RA were examined in a hospital-based outpatient clinic specialised on rheumatology. Age ranged between 22 and 83 years, 82.5 % were female. For the assessment of adherence the Medication Adherence Report Scale (MARS) was used, which contains 5 questions regarding forgetting, changing dosage, pausing, skipping, or reducing intake of prescribed medication. Each item was valued by the patients in the categories "always", "often", "sometimes", "seldom", and "never". For this analysis the items were dichotomised, and patients who ticked of "never" in all items were classified as adherent, and all other patients were classified as non-adherent. Cross tabs with various socio-economic and socio-demographic variables were undertaken and the Chi² Test was applied.

Results 52.5 % of the patients were classified as adherent. The proportion of adherent patients was significantly higher in women (57.6 % vs 28.6 %; $P = 0.016$) and in subjects > 55 years (43.3 % vs 64.2 %; $P = 0.023$). The proportion of adherence in patients with primary, secondary, and tertiary education was 52.0 %, 51.2 %, and 66.7 %, respectively ($P = 0.674$). Patients with an income of less or more than 2000 Euro per month showed an adherence proportion of 57.1 % and 37.9 %, respectively ($P = 0.071$). 42.9 % of currently gainfully employed and 59.2 % of currently not gainfully employed patients were adherent ($P = 0.079$).

Conclusions There is room for improvement of adherence with prescribed medications in RA patients. A striking difference exists between men and women, with less than one third of men being classified as adherent. In addition, age also plays an important role as older patients are significantly more adherent than younger ones. Additionally, there are hints for socio-economic gradients in drug adherence with an increase of adherence in higher education. Consideration of these variations in future patient management is advised.

Table 1: Studenic P, et al. Summary of the multivariate logistic regression model for the outcome PGA $\leq$ 1 cm.

		Regression coefficient	Standard error	p	95-% confidence interval for odds ratio (OR)		
					Lower	OR	Upper
MTX	Baseline HAQ	-0.77	0.36	0.034	0.23	0.46	0.94
	Baseline pain	-0.02	0.01	0.026	0.96	0.98	1.00
	Constant	0.18	0.35	0.611		1.19	
TNFi	Baseline pain	-0.03	0.01	0.022	0.95	0.98	0.99
	Baseline HAQ	-0.16	0.41	0.004	0.14	0.31	0.70
	Constant	0.87	0.41	0.036		2.39	

Low HAQ and Pain Predict Patient-Perceived Remission in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving MTX or Anti-TNF-Alpha Treatment

10

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

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

Aim The induction of remission is the primary target of RA therapy. Failing to achieve the patient global estimate of disease activity criterion (PGA $\leq$ 1 cm) has been shown to be the primary cause hindering patients to be classified as being in remission. Here, we aimed to determine factors that predict achieving the PGA criterion of remission in RA patients in usual clinical care.

Methods We selected patients from a longitudinal RA database, who started MTX monotherapy or TNFi treatment in combination with MTX or leflunomide and had at least 6 months of follow-up. In univariate analysis, we tested core-set variables to identify candidate predictors of patient-perceived remission (PGA $\leq$ 1 cm), which we then subjected to multivariate logistic regression analysis for the outcome: PGA $\leq$ 1 cm.

Results Data of 172 patients receiving MTX (82 % female, 65 % rheumatoid factor positive, mean SDAI: 18.5 ± 12.3) and of 112 patients on TNFi (82 % female, 62 % rheumatoid factor positive, mean SDAI: 19.7 ± 13.3) were used for analysis. After 6 months of treatment, 70 % of those receiving MTX and 55 % of the TNFi group were in a state of remission or low disease activity, based on the SDAI. 47 % of MTX and 34 % of TNFi patients evaluated their PGA as being $\leq$ 1 cm. 74 % of MTX and 58 % of TNFi-treated patients who had PGA $\leq$ 1 cm had also an evaluator global assessment of $\leq$ 1 cm. The overlap of patient-perceived remission and remission by SDAI was 49 % in the MTX group and 46 % in the TNFi group. Univariate analyses in MTX-treated patients showed an association of pain, HAQ scores, and TJC with the outcome PGA $\leq$ 1 cm. In the multivariate logistic regression model, the odds ratio (OR) was 0.46 for baseline HAQ (Table 1) and 0.98 for pain as predictors for achieving remission after 6 months of treatment. Higher HAQ and pain scores therefore lead to a lower odds for achieving PGA $\leq$ 1 cm. Patients with an improvement in HAQ within the first 3 months have a 3.5 (CI: 1–13) times higher odds to achieve PGA $\leq$ 1 cm after 6 months of treatment than patients who report a worsening in HAQ, which corresponds to a probability of 23 % versus 8 % to achieve PGA $\leq$ 1 cm. In patients receiving TNFi therapy, baseline HAQ (OR: 0.31) and pain (OR: 0.98) were shown to be predictive, i.e. a patient with a baseline HAQ of 1.25 or a pain score of 50 mm has a 20 % probability of achieving PGA remission, whereas a baseline HAQ of 0.5 or a pain score of 20 mm coincides with a 40 % probability.

Summary/Conclusion We demonstrated here that patients with poor function or high pain levels are likely to fail patient-reported remission, as shown here for the patient global variable, which is part of the established remission criteria. These findings were independent of the treatment regimen. Improvement in function enhances the chances for achieving patient-perceived remission after 6 months of DMARD treatment.

Resochin-induzierte Veränderungen bei einer Patientin mit Lupusnephritis ... oder doch ein Morbus Fabry?

11

B. Polster¹, L. Erlacher¹, M. C. Walter¹, I. Exner², R. Kain³, G. Sunder-Plassmann⁴¹2. Medizinische Abteilung und ²1. Medizinische Abteilung, SMZ Süd/Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien; ³Klin. Institut für Pathologie und ⁴Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Österreich

Ziel Chloroquin und Hydroxychloroquin finden in der Rheumatologie seit Langem eine verbreitete Verwendung, doch mögliche potenziell schwere und unerwünschte Nebenwirkungen erfordern eine sorgfältige Überwachung.

Fallbericht Es handelt sich um eine 47-jährige schwarzafrikanische Patientin, bei der seit 2002 ein SLE mit initial normalen Nierenwerten bekannt ist. Es bestand seit dieser Zeit über Jahre hinweg eine Therapie mit Resochin. Zusätzlich klagte die Patientin über Doppelbilder sowie eine Visusverschlechterung im Rahmen eines Ermüdungssyndroms, welches als okuläre Symptomatik einer Myasthenia gravis ohne weitere Progredienz zu werten ist. Über Jahre hinweg erhielt die Patientin diesbezüglich eine Therapie mit einem Cholinesterase-Hemmer (Mestinon). Im Sommer 2013 kam es zu einem Anstieg der Nierenretentionsparameter sowie einer Proteinurie von $> 0,5$ g/d, weshalb auch eine Nierenbiopsie durchgeführt wurde. Histologisch zeigten sich Veränderungen im Sinne einer Lupusnephritis Klasse III. Als Nebenfund fand man jedoch auch podozytäre Veränderungen mit einer deutlichen Verbreiterung der Zytoplasmen mit feinvakuoliger Veränderung, dies war fokale auch in den Tubuli erkennbar. Ein solches Bild sieht man typischerweise bei Speichererkrankungen wie zum Beispiel dem Morbus Fabry, als Differenzialdiagnose stand auch eine Chloroquin-induzierte Lipoidose im Raum. Wegen Verdachts auf Morbus Fabry wurden diesbezüglich weitere Untersuchungen eingeleitet: Die Alpha-Galaktosidase A war im Normbereich, Globotriasylceramid im 24-h-Harn war nicht nachweisbar. Die genetische Untersuchung ergab keine Fabry-typische Mutation im GLA-Gen. Größere Deletionen oder Insertionen wurden mittels MLPA ausgeschlossen. Zusammenfassend konnte somit die Verdachtsdiagnose Morbus Fabry ausgeschlossen werden. Insgesamt wurden die oben beschriebenen morphologischen Veränderungen auf die im Rahmen sehr selten zu findenden, medikamentös-toxischen Resochin-Ablagerungen zurückgeführt. Weiters kam es bei fraglich regelmäßigen augenärztlichen Kontrollen zu einer zentralen Makulopathie. Nach Absetzen des Resochins und Therapieumstellung besserte sich neben der Proteinurie auch die okuläre Myopathie, sodass auch die Mestinontherapie beendet werden konnte. Bereits niedrige Dosierungen an Resochin können neben Störungen der neuromuskulären Übertragung auch zu Neuro- oder Myopathien führen.

Ergebnisse Zusammenfassend zeigt die Patientin nicht nur die uns eher bekannten Resochin-Nebenwirkungen an den Augen, sondern auch sowohl eine okuläre Myopathie als auch eine seltene Form der renalen Mitbeteiligung im Sinne einer Chloroquin-induzierten Lipoidose. Dieser Fallbericht zeigt, dass eine Reevaluierung der Therapie mit Resochin in regelmäßigen Abständen wichtig ist, da Nebenwirkungen bereits nach kürzerer Zeit und dosisunabhängig auftreten können.

Table 2: Nell-Duxneuner V, et al. The number of patients still on the prescribed drug (drug survival) after 1, 2, and 3 years is demonstrated. Abatacept showed the highest drug survival, followed by tocilizumab, adalimumab, golimumab, and etanercept. Three-year drug survival was again highest for abatacept, followed by etanercept and adalimumab.

Number of first prescriptions				Drug survival								
				1 year			2 years			3 years		
	f (n)	m (n)	Total	f	m	Total	f	m	Total	f	m	Total
Abatacept	51	16	67	69 %	86 %	73 %	63 %	78 %	67 %	61 %		61 %
Adalimumab	695	218	913	70 %	75 %	71 %	59 %	66 %	60 %	53 %	56 %	54 %
Certolizumab	114	19	133	62 %	56 %	62 %						
Etanercept	704	199	903	70 %	70 %	70 %	62 %	63 %	62 %	57 %	49 %	55 %
Golimumab	160	58	218	70 %	72 %	71 %						
Infliximab	167	55	222	62 %	63 %	62 %	54 %	53 %	54 %	49 %	51 %	50 %
Tocilizumab	113	18	131	73 %	70 %	72 %	62 %	63 %	62 %			

f: female; m: male.

Table 3: Nell-Duxneuner V, et al. The number of patients on monotherapy of a bDMARD is very similar with the exception of tocilizumab showing higher rates of monotherapy (46 % vs 33–38 %).

	Co-medication with a conventional DMARD	
	Yes	No
Abatacept	63 %	37 %
Adalimumab	67 %	33 %
Certolizumab	62 %	38 %
Etanercept	64 %	36 %
Golimumab	66 %	34 %
Infliximab	67 %	33 %
Tocilizumab	54 %	46 %

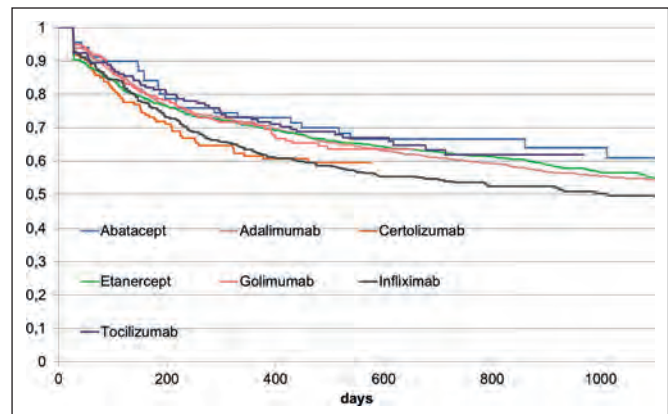


Figure 1: Nell-Duxneuner V, et al. Drug survival of all drugs in comparison.

The Use of Biological DMARDs in Rheumatoid Arthritis in Austria with Special Attention to Gender Differences

12

V. Nell-Duxneuner¹, J. Zwerina¹, B. Reichardt²

¹1st Medical Department, Hanusch Krankenhaus, Vienna; ²Burgenländische Gebietskrankenkasse, Eisenstadt, Austria

Objective The introduction of biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) offered new dimensions of symptom palliation and alteration of disease progress for patients with rheumatoid arthritis (RA). Drug expenditure data of 2008–2011 were retrieved to evaluate frequency of prescription, preferred substance in total and in relation to gender, and data on combination therapy with a conventional DMARD.

Methods Data from 9 sickness funds covering 6.1 million insured people, which correspond to 72 % of the population, were analyzed linking 2 databases, combining data on therapy of individual patients and their diagnosis. Well before 2008, infliximab, etanercept, and adalimumab were approved and reimbursed for outpatient care in Austria. Abatacept was reimbursed from 05/2008 on, tocilizumab from 03/2009, and certolizumab as well as golimumab from 06/2010.

Results 6694 patients with RA on bDMARDs were retrieved for data analysis in total, 2587 RA patients received a bDMARD for the first time. Choice in drug for first time prescription of a bDMARD from 2008–2011 (**Table 2**): Adalimumab, followed almost equally by etanercept, were prescribed most often in 35.3 % and 34.9 % of patients, respectively. Infliximab and golimumab were prescribed almost equally by 8.6 % and 8.4 %, followed by certolizumab and tocilizumab with 5.1 % and abatacept with 2.6 %. We analyzed the proportion of female/male and found no relevant preference for any bDMARD by gender. Drug survival (**Table 2**, **Figure 1**): Of note is that abatacept and tocilizumab as well as infliximab might be underrepresented in our data due to inpatient coordination of the infusion, which would not be included in our present data on outpatient prescription. The number of patients still on the prescribed drug (drug survival) after 1, 2, and 3 years is demonstrated. Abatacept

showed the highest drug survival after one year followed by tocilizumab, adalimumab, golimumab, and etanercept. Three-year drug survival was again highest for abatacept, followed by etanercept and adalimumab. While all other drugs showed no consistent relation to gender, adherence to abatacept was very high in male patients. Mono- vs combination therapy (**Table 3**): The number of patients on monotherapy of a bDMARD is very similar with the exception of tocilizumab showing higher rates of monotherapy (46 % vs 33–38 %).

Conclusions Patients with rheumatoid arthritis starting on first time bDMARD in Austria in 2010–2011 were treated most often with adalimumab and etanercept. There was no relevant gender difference in the initial choice of drug in our data. Three-year drug survival was highest for abatacept, followed by etanercept and adalimumab.

BioReg – an Austrian Biologics Register

13

M. Herold¹, F. Singer², B. Leeb³

¹Univ.-Klinik für Innere Medizin 6, Rheumaambulanz, Medical University of Innsbruck; ²BioReg, Vienna; ³Lower Austria Centre of Rheumatology, Stockerau, Austria

Aim To investigate the long-term outcome of patients with chronic inflammatory rheumatic diseases treated with biological agents.

Methods BioReg, a biologics register for inflammatory rheumatic diseases (www.bioreg.at) was launched 2009 to document patients with inflammatory rheumatic diseases and treated with biological agents. Starting with the documentation of patients with rheumatoid arthritis (RA), spondylarthritis (SpA), and psoriatic arthritis (PsA) who are treated with a biological disease-modifying antirheumatic drug (DMARD), the documentation was extended to patients who are treated out of label with a biological DMARD. In 2010 the cooperation of BioReg and the Austrian Society of Rheumatology (ÖGR) was decided. At last twice a year patient's disease activity and qual-

ity of life are documented with validated instruments, side effects are recorded as soon as possible.

Results 4840 patients were registered until September 15th 2014 (2842 RA, 1205 SpA, 714 PsA, 79 other chronic inflammatory rheumatic diseases). Some patients meanwhile have follow-up visit 9, single ones even visit 10. All 9 biologics labelled in Europe are used. The distribution of their use is comparable to the distribution seen in other registers (e.g. RABBIT in Germany). With increasing number of control visits the number of RA patients with biological monotherapy is increasing (36 % at baseline, 59 % at visit 4).

Summary/Conclusion Since 2009 the number of doctors joining BioReg as well as the number of patients included in BioReg is rapidly increased, showing the easy use and the broad acceptance of a documentation of disease activity and treatment outcome with validated scores.

Characterization of In Vitro-Generated Senescent Regulatory T Cells 14

C. Schwarz¹, J. Fessler², A. Ficjan², R. Husic², M. Stradner², E. Höller¹, A. Lackner³, W. Graninger², C. Dejaco²

¹Medizinische Universität Graz; ²Klin. Abteilung für Rheumatologie und Immunologie und ³Institut für Physiologie, Medizinische Universität Graz, Österreich

Background/Purpose To investigate the role of pro-inflammatory tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and interleukin-15 (IL-15) on the phenotype and function of regulatory T cells (Tregs).

Methods Regulatory T cells (CD4⁺CD25⁺CD127^{low}) from healthy individuals were gained via isolation with magnetic beads. The cells were stimulated with anti-CD3/CD28 beads, interleukin (IL)-2 with or without TNF- α (100 ng/ml), or interleukin-15 (IL-15; 100 ng/ml) for 6 or 14 days. Phenotypic description of Tregs was performed with surface markers anti-CD3, anti-CD4, anti-CD8, anti-CD28, anti-CD25, and anti-CD127 via flow cytometry. The suppressive activity of cultured Tregs was characterized with a CFSE-based assay. Briefly, CFSE-labelled autologous CD4⁺CD25⁺CD127⁺ cells were co-incubated with Tregs at a 1:1 ratio. To induce proliferation, the cells were stimulated with anti-CD3/CD28 beads at a 1:1 ratio for 3 d. Thereafter, cells were harvested and analyzed by flow cytometry. Cytokine profile of senescent Tregs was determined via intracellular staining. Tregs were treated with Brefeldin A (10 ng/ml) for 4 hours before cytokine staining. Afterwards the cells were harvested and stained for IL-2, IL-4, IL-10, IL-17, TNF- α , and IFN- γ in addition to surface markers.

Results After exposure to TNF- α for 14 days, CD4⁺CD28⁺ Tregs showed a downregulation of CD28 *in vitro* (median MFI: 3295 [range: 1293–16,853] vs 7423 [3986–132,529]; $p = 0.05$). In addition, an upregulation of CD25 (27,649 [15,085–43,991] vs 14,779.5 [10,119–28,332]; $p = 0.025$) and CD127 (996.5 [–35 to 1480] vs 723.5 [–492 to 828]; $p = 0.028$) on TNF- α -treated Tregs in contrast to unstimulated Tregs could be detected. The expression of FoxP3, however, was similar in all groups. In general, stimulation with IL-15 showed no effect. Notably, suppressive activity of TNF- α -treated Tregs was significantly increased compared to untreated Tregs (12.8 % [–50.8 to 48.3] vs –26 % [–58 to 25]; $p = 0.28$). Stimulation with IL-15 did not influence suppressive activity. Although, the presence of IL-15 caused an increased production of IL-4 (637 [414–1247] vs 461.5 [297–725]; $p = 0.028$), IFN- γ (912.5 [644–1120] vs 828 [566–1075]; $p = 0.028$), as well as IL-17 (781.5 [515–1039] vs 475.5 [356–792]; $p = 0.028$). Stimulation with TNF- α did not lead to changes in cytokine profile of Tregs.

Conclusion A T cell subset that combines senescent as well as regulatory properties can be generated *in vitro* by TNF- α and indicates an altered phenotype and function compared to Tregs.

B. Bildgebung

How Long Does Sonographic Joint Activity Continue in Clinically Remittive Joints of Patients with Rheumatoid Arthritis? 15

M. Gärtner, F. Alasthi, G. Supp, P. Mandl, J. S. Smolen, D. Aletaha
Abteilung für Rheumatologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Österreich

Aim Ultrasound (US) assessment was shown to be a sensitive tool for the evaluation of inflammatory joint activity in patients with rheumatoid arthritis (RA). Synovial effusion and hypertrophy are evaluated by gray scale (GS), while hypervascularisation can be measured using Power Doppler (PD) signals. Both types of signals are highly sensitive and may persist even in clinical inactivity, i.e. when swelling or tenderness is absent. It is conceivable that such subclinical US signals may resolve if clinical inactivity of the respective joint is sustained, but this has not yet been shown during long-term follow-up. It was the objective of this study to evaluate the persistence of subclinical US signals in previously clinically active joints which have reached a state of continuous clinical inactivity.

Methods We performed US imaging of 22 joints of the hands of RA patients, including GS and PD, each graded on a 4-point scale (0 = no, 1 = mild, 2 = moderate, and 3 = marked). All joints with no activity by clinical assessment at the same time of the US examination were selected, and we identified the last time point of clinical joint activity (by swelling, tenderness, or both). The time between the last clinical joint activity and the current sonographic assessment in that joint was determined, and persistence of subclinical US activity was estimated for all patients and all joints using time-to-event analysis.

Results A total of 90 RA patients with 1980 assessed joints were included in this study: 67.1 % (1329) of the joints were positive on GS and 20.7 % (410) showed PD signals. The mean $\pm$ SD number of joints showing signs of sonographic activity was: 15 ± 5 for GS, 5 ± 3.8 for PD. The median (IQR) time between the last visit exhibiting clinical activity in a single joint and the US assessment in the same joint was 3.6 (1.2; 6.3) years for joints with PD signals, and 3.5 (1.3; 5.6) years for joints with GS signals. If GS signals were ≥ 2 , we found a significantly shorter time to the last visit with clinical activity compared to joints with GS = 1 (median [IQR] 2.6 [0.6; 2.6] vs 3.9 [1.9; 6.6]; $p < 0.001$); for PD signals we saw the same trend (median [IQR] of 2.4 [0.5; 5.3] for PD ≥ 2 vs 4.3 [1.0; 6.2] for PD = 1; $p = 0.066$). In joints showing both highly positive GS and PD signals (both ≥ 2), the time to the last clinical activity was even shorter, with a median of 1.4 years.

Summary/Conclusion We conclude that subclinical joint activity is long-lasting in RA joints in clinical remission, but resolves over time. The latter is indicated by a shorter period from last clinical activity for strong signals (PD ≥ 2 , GS ≥ 2) as compared to weak signals (PD ≤ 1 , GS ≤ 1).

Fluoreszenzoptische Bildgebung als neues Verfahren zum Nachweis von Durchblutungsstörungen der Hände von Patienten mit Systemischer Sklerose 16

S. Friedrich, S. Riemekasten, S. Werner, G. Schmittat, G.-R. Burmester, G. Riemekasten, S. Ohrndorf, M. Backhaus
Innere Medizin, Charité Universitätsmedizin Berlin, Deutschland

Ziel Die fluoreszenzoptische Bildgebung (FOI) wird derzeit vor allem zur Detektion inflammatorischer Aktivität in den Händen von Patienten mit entzündlichen Gelenkerkrankungen eingesetzt. Die lokal erhöhte Durchblutung in den entzündeten Gelenken führt durch Anreicherung des Fluoreszenzfarbstoffs Indocyaningrün (ICG) zu einer gesteigerten Signalintensität. Patienten mit Systemischer Sklerose (SSc) leiden häufig an einer verminderten akralen Durchblutung (Raynaud-Phänomen), welche das Risiko digitaler Ulzerationen birgt. Das Ziel der Studie ist die Analyse der ICG-Verteilungsmuster bei Patienten mit SSc zum Nachweis von Mikrozirkulationsstörungen im Vergleich zu Gesunden.

Methoden Es wurden 79 Probanden (53 SSc-Patienten, 26 Gesunde) eingeschlossen, die eine FOI-Untersuchung nach den Xiralite-System-Guidelines (ICG 0,1 mg/kg KG i.v.; Untersuchungsdauer: 6 Minuten) erhielten. Zur Analyse dienten der PrimaVista-Mode, welcher die summierte ICG-Verteilung über den gesamten Untersuchungszeitraum anzeigt, sowie die 360 Einzelbilder, mit deren Hilfe sich der zeitliche Verlauf nachverfolgen lässt.

Ergebnisse Nach einer initialen Signalanreicherung in den Fingerspitzen (Anflutungsphase) kommt es bei den gesunden Probanden zu einer physiologischen Abflutung des Farbstoffs in die proximalen Anteile der Hände. In dieser Studie konnten in der Anflutungsphase umschriebene, ICG-reiche Areale („Inseln“) beobachtet werden, die keinen Bezug zu bestimmten Gelenken hatten. Diese „Inseln“ fanden sich signifikant häufiger bei SSc-Patienten (58 %) als bei Gesunden (23 %; $p = 0,0004$). Zum Nachweis einer Durchblutungsstörung wurde untersucht, ob alle Fingerspitzen in der Anflutungsphase ICG anreichern. Dies war signifikant häufiger bei der gesunden Kontrollgruppe (73 %) der Fall als bei den SSc-Patienten (33 %; $p = 0,0016$). 19 % der SSc-Patienten (0 % der Gesunden) zeigten einen kompletten Abbruch der Fingerdurchblutung, definiert als ein unzureichendes Signal in mindestens einem Fingerendglied während des gesamten Untersuchungszeitraums ($p = 0,026$).

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Mithilfe des FOI-Verfahrens konnten in dieser Studie SSc-typische Merkmale als umschriebene ICG-Anreicherungen („Inseln“) beobachtet werden, die Ausdruck entzündlicher Prozesse in der Haut sein können. Zudem ließ sich die Mikrozirkulationsstörung bei SSc-Patienten durch eine verzögerte bzw. ausbleibende periphere ICG-Verteilung nachweisen.

Weiterführende Literatur:

Werner SG, Langer HE, Ohrndorf S, et al. Inflammation assessment in patients with arthritis using a novel in vivo fluorescence optical imaging technology. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 504–10.

Werner SG, Langer HE, Schott P, et al. Indocyanine green-enhanced fluorescence optical imaging in patients with early and very early arthritis: a comparative study with magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 3036–44.

Assessment of Microstructure, Bone Mineral Density, and Bone Erosions by HR-pQCT in Psoriatic Arthritis and Psoriasis 17

R. Kocijan¹, M. Englbrecht², A. Kleyer², J. Haschka², D. Simon², S. Finzel², C. Muschitz³, H. Resch³, J. Rech², G. Schett²

¹KH d. Barmherzigen Schwestern Wien, Österreich; ²Department of Internal Medicine 3 and Institute of Clinical Immunology, University of Erlangen-Nuremberg, Germany; ³St. Vincent Hospital, Medical Department II, The VINFORCE Study Group, Academic Teaching Hospital of Medical University of Vienna, Austria

Aim Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory joint disorder characterized by local bone loss. Additionally, a skin-bone axis in skin psoriasis was suggested recently. However, data on systemic bone loss and bone mineral density (BMD) in PsA as well as in psoriasis are inconsistent. Moreover, data on bone microarchitecture are missing. The aim of this study was to evaluate bone microstructure and volumetric bone mineral density (vBMD) and to detect local bone erosions by HR-pQCT (high-resolution peripheral quantitative computed tomography) in patients with PsA and psoriasis.

Methods HR-pQCT scans were performed at the periarticular and the non-periarticular radius in patients with PsA ($n = 50$), patients with psoriasis without any signs of arthritis ($n = 30$), and healthy, age- and sex-related controls ($n = 70$). We assessed vBMD and parameters of microstructure including trabecular bone volume (BV/TV), trabecular number (Tb.N), inhomogeneity of the trabecular network, cortical thickness (Ct.Th), and cortical porosity (Ct.Po). Moreover, HR-pQCT scans of the metacarpophalangeal joints (MCP) were performed to detect bone erosions.

Results At the non-periarticular radius trabecular BMD ($p = 0,009$), cortical BMD ($p = 0,031$), BV/TV ($p = 0,009$), and Tb.N ($p = 0,0013$) were significantly decreased in PsA patients compared to healthy controls. In addition, Tb.Sp ($p = 0,014$) and inhomogeneity of the

network ($p = 0,040$) were increased in PsA. Similar results were found at the periarticular radius. No differences were found regarding cortical thickness and cortical porosity between the 3 subgroups. In contrast, patients with psoriasis without arthritis had a bone phenotype comparable to healthy controls. Nonetheless, duration of skin disease was found to be associated to low BV/TV and Tb.N in patients with PsA. Bone erosions were detected in 70 % of patients with PsA, 47 % of patients with psoriasis, and 30 % of healthy controls.

Summary/Conclusion Trabecular and cortical vBMD as well as trabecular bone microstructure are significantly decreased in PsA. Our data suggest a skin-bone axis linked to duration of psoriasis and a pre-PsA status in patients with psoriasis without arthritis. However, systemic bone loss seems to be triggered by additional factors linked to arthritis.

Osteophytes Increase the Ambiguity of Clinical Evaluation of Joint Swelling in Rheumatoid Arthritis 18

P. Mandl, G. Supp, P. Studenic, T. Stamm, M. Sadlonova, M. Ernst, S. Haider, D. Aletaha, J. S. Smolen

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

Objective It is recommended that a joint be classified as clinically swollen if this swelling is beyond doubt. However, in clinical practice the evaluation of joint swelling in patients with rheumatoid arthritis (RA) is often hindered by joint deformity, secondary osteoarthritis (OA), or adiposity. The aim of this study was to evaluate the ambiguity and reliability of clinical swollen joint assessment in patients with RA.

Methods Clinical joint swelling was evaluated in 2 cohorts of consecutive RA patients with at least 1 swollen joint. In Cohort A ($n = 20$) a conventional 28 swollen joint count (SJC) was performed on the same day by 2 independent, blinded examiners. In Cohort B ($n = 28$) the same examiners performed a modified 28 SJC in which joints were graded as either definitely swollen, non-swollen, or doubtfully swollen (defined as a joint where swelling cannot be excluded or confirmed due to limited evaluation attributed to the physical characteristics of the joint). In addition, a standard grey-scale (GS) and Power Doppler (PD) ultrasonographic evaluation (US) was performed by a sonographer blinded to clinical data in Cohort B patients. Presence/absence of GS synovitis, PD signal, erosion, and osteophytes were recorded.

Results A total of 1316 joints were clinically evaluated in 48 RA patients (89 % women; mean $[\pm]$ age: 59.4 [12.1] years, disease duration: 12.5 [8.1] years, SDAI: 10.74 [8.9]) in 2 cohorts. 85 % (24 out of 28) of patients in Cohort B had at least 1 doubtfully swollen joint, with a maximum number of 4 doubtful joints/patient. The top joints with doubtful swelling were the wrist, knee, MCP3 and MCP1 joint. Interobserver reliability, evaluated by intraclass correlation coefficient in Cohort A for the conventional SJC and in Cohort B for the modified SJC, was 0.80 (95-% confidence interval [95-% CI] 0.7–0.83) and 0.83 (95-% CI: 0.81–0.85), respectively. Agreement between the 2 examiners for definitely swollen and doubtfully swollen joints was 65 % and 16 %, respectively. Doubtfully swollen joints were more often GS ($p < 0,001$) and PD positive ($p < 0,001$) as compared to non-swollen joints (80 % vs 54 % and 26 % vs 12 %, respectively) and had more frequently osteophytes on US than either swollen ($p = 0,021$) or non-swollen joints ($p = 0,003$; 11 % vs 4.5/4.5 %, respectively). Erosions were more commonly detected in swollen joints than in doubtfully swollen or non-swollen joints (4.8 % vs 1.8/2.2 %). No association was found between body mass index and the number of doubtfully swollen joints.

Conclusion A modified SJC including doubtfully swollen joints is characterized by similar interobserver reliability as the conventional SJC. Agreement between 2 blinded examiners was low for the evaluation of doubtful swelling. Doubtfully swollen joints had significantly more osteophytes on US suggesting a relationship between ambiguity of swelling and secondary OA in patients with RA.

Ultrasound Composite Scores for the Assessment of Inflammatory and Structural Pathologies in Psoriatic Arthritis (PsASon-Score) 19

A. Ficjan¹, R. Husić², J. Gretler², A. Lackner², W. Graninger², C. Duftner³, J. Hermann², C. Dejaco²

¹Abteilung für Rheumatologie, LKH Graz; ²Klin. Abteilung für Rheumatologie, Univ.-Klinik Graz; ³Univ.-Klinik für Innere Medizin VI, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich

Purpose This study was performed to develop ultrasound composite scores for the assessment of inflammatory and structural lesions in psoriatic arthritis (PsA).

Methods Prospective study on 83 PsA patients undergoing 2 study visits scheduled 6 months apart. B-mode and Power Doppler (PD) findings were semiquantitatively scored at 68 joints (evaluating synovitis, peritendinous tissue, tendons, and bone) and 14 entheses. We constructed bilateral and unilateral (focusing the dominant site) ultrasound composites selecting relevant sites by a hierarchical approach. Discriminatory, internal, and external validity, sensitivity, reliability, and feasibility of the scores were tested.

Results The bilateral score (termed PsASon22) included 22 joints (6 MCPs, 4 PIPs, 2 MTPs, 6 DIPs, 4 large joints) and 4 entheses, whereas the unilateral score (PsASon13) compromised 13 joints (2 MCPs, 4 PIPs, 2 MTPs, 3 DIPs, 2 large joints) and 2 entheses. Both composites revealed a moderate to high sensitivity (bilateral composite 42–100 %, unilateral 36–100 %) to detect inflammatory and structural lesions. Data from both scores correlated moderately with results from 68-joint/14-entheses scores (corrcoeffs 0.39–1.0) and weakly with clinical parameters (corrcoeffs 0–0.41). Patients with active disease achieving remission at follow-up yielded greater reductions of ultrasound scores than those with stable clinical activity. Reproducibility of bi- and unilateral composites was moderate to good with ICCs ranging from 0.42 to 0.96 and from 0.32 to 0.71, respectively, for global scores and subscores. The scores required 16–26 and 9–13 minutes, respectively, to be completed.

Conclusion Both new PsA ultrasound composites (PsASon22 and PsASon13) revealed sufficient discriminatory, internal, and external validity, reliability, and feasibility.

C. Kinderreumatologie

Complement Diagnostic in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis (WIELISA, SC5b9-ELISA) 20

J. Brunner¹, T. Giner¹, L. Hackl¹, R. Würzner²

¹Department of Pediatrics and ²Division of Hygiene and Medical Microbiology, Medical University of Innsbruck, Austria

Juvenile idiopathic arthritis is a well researched disease in the group of autoimmunopathies. Beside the deregulation of T cells and cytokines, also the complement system is involved in the pathogenesis of this group of diseases. This prospective longitudinal study investigated the contribution of the complement system in patients with juvenile idiopathic arthritis, using practicable ELISA techniques (Wieslab® screening kit; SC5b9 soluble terminal complement complex ELISA). Serum and plasma of the peripheral blood and the synovial fluid were investigated for the activity of the 3 complement pathways – classical (CP), mannose binding lectin (MBL), and the alternative pathway (AP) – and total complement activity by measuring SC5b9. Results were compared to published reference controls and 18 children without activation of inflammation as an age-matched control group. In total 57 samples of peripheral blood (PB) and 8 samples from synovial fluid (SF) from 28 children with JIA were investigated in a longitudinal observation during acute phase and remission. The screening of complement system showed debasement of the AP (8 of 10) and CP (7 of 10) in patients during acute phase (7 of 10). The SC5b9 measurement showed a significant ($p < 0.002$) higher amount in plasma (3,6 AU/ml in median) and serum

(31,4 AU/ml) during acute phase compared to the control group (serum – 7,72 AU/ml, and plasma – 1,25 AU/ml in median). In conclusion, the study confirmed that the CP and AP of the complement system are main contributors in the pathogenesis of JIA. Because of significant elevation of SC5b9 in acute phase of JIA, complement blockade with Anti-C5 may be a therapeutically option in the future.

Interleukin 1 Blockade with Canakinumab for Hyper-IGD Syndrome (HIDS) 21

J. Brunner¹, E. Binder¹, D. Karall¹, J. Zschocke¹, C. Fauth²

¹Department of Pediatrics and ²Department of Human Genetics, Medical University of Innsbruck, Austria

Introduction Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome (HIDS; MIM# 260920) is a rare autosomal recessive autoinflammatory condition caused by mutations in the MVK gene, which encodes for mevalonate kinase. There is no standard treatment for HIDS.

Case report We report on a 2-year-old Austrian boy with recurrent episodes of fever, febrile seizures, arthralgias, and splenomegaly. Rash and abdominal pain were also seen occasionally. During attacks an acute-phase response was detected. Clinical and laboratory improvement was seen between attacks. These findings led to the tentative diagnosis of HIDS. Sequencing of the MVK gene showed a homozygous c.1129G > A (p.Val377Ile, also known as V377I) mutation in the child, while the healthy non-consanguineous parents were heterozygous. The mutation is known to be associated with HIDS. Therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs during attacks had poor benefit. A further febrile episode resulted in a status epilepticus. Treatment with canakinumab was initiated and a final dose of 4 mg/kg every 4 weeks resulted in the disappearance of febrile attacks and a considerable improvement of the patient's quality of life during a 6-month follow-up period. The drug has been well tolerated, and no side effects were observed.

Conclusion Treatment with canakinumab is a therapeutical option for patients with HIDS.

The Toll-Like Receptor 4 Agonist MRP8/14 Protein Complex (Calprotectin) in Autoinflammation: Potential Biomarker in Chronic Nonbacterial Osteomyelitis – A Case Report 22

J. Brunner

Department für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich

Background The cytoplasmic S100 proteins derived from cells of myeloid origin. Calprotectin (MRP8/14 protein complex) might be a biomarker either for autoinflammation or autoimmunopathy. Since autoinflammatory diseases might be a diagnostic challenge, calprotectin may be helpful in the diagnosis of autoinflammatory diseases. Chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO) is an autoinflammatory, non-infectious disease. CNO describes a wide spectrum from a monofocal bone lesion to the chronic recurring multifocal osteomyelitis (CRMO). Laboratory and histopathological findings are non-specific. In some patients systemic inflammatory signs such as elevated acute phase proteins cannot be found.

Objective To test the ability of Calprotectin (MRP8/14 protein complex) serum concentrations to monitor disease activity in patients with CNO.

Methods Serum concentrations of Calprotectin (MRP8/14 protein complex) in a patient with CNO were determined by a sandwich ELISA.

Results Calprotectin (MRP8/14) level were raised heralding active disease when acute phase proteins (CrP, erythrocyte sedimentation rate). The calprotectin level was 7872.7 ng/ml (normal range 0–3000 ng/ml).

Conclusion Calprotectin (MRP8/14) serum concentrations correlate closely with disease activity and may herald a flare before clinical manifestation. Therefore, MRP8/14 serum concentrations are a biomarker indicating disease activity in CNO patients.

Tryptophan as Biomarker of Inflammation in Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) 23

J. Brunner¹, E. Binder¹, T. Giner¹, G. Weiss², D. Fuchs³

¹Department of Pediatrics, ²Internal Medicine, and ³Division of Biological Chemistry, Biocenter, Medical University of Innsbruck, Austria

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

Objectives To evaluate Tryptophan as biomarker in JIA.

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

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

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

References:

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

Psoriasiform Eruption-Related Alopecia During Anti-TNF- α Therapy 24

S. Fodor¹, A. Ulbrich¹, P. Brunner², W. Emminger¹

¹Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde und ²Univ.-Klinik für Dermatologie, Medizinische Universität Wien, Österreich

Background/Aim Tumour necrosis factor-alpha inhibition is known to be a highly effective treatment of psoriasis. Conversely, few cases of anti-TNF- α -induced psoriasiform lesions with scalp involvement have been reported in the literature. We describe a 10-year-old girl with development of inflammatory alopecia areata and psoriasiform eruptions during treatment with adalimumab.

Methods Case report.

Results In our patient, adalimumab therapy was started due to severe uveitis with band keratopathy and cataracta complicata, after failure of treatment with methotrexate. 18 months later she concur-

rently developed inflammatory alopecia areata and circumscribed erythematous lesions on the limbs. Apart from a discreet hemangioma on the left shoulder, there were neither previous skin lesions nor was there a family history of psoriasis. Infections were excluded. A skin biopsy confirmed clinical diagnosis, showing parakeratosis with neutrophils in the epidermis and predominantly lymphocytic infiltrates in the dermis, as well as early fibrosis. Under topical therapy, the psoriasiform skin lesions promptly resolved on the limbs; however, no improvement of the alopecia was observed. Finally, adalimumab was discontinued, resulting in continuing recovery of the scalp lesions followed by hair re-growth. Currently, the patient is treated with oral prednisolone and shows normal ophthalmologic findings.

Conclusion Psoriasiform eruption-induced alopecia has been reported in a few patients with adalimumab therapy in the literature and may be a rare side effect of anti-TNF- α treatment.

Fieberschübe, Schulterschmerzen und Hypertonie 25

A. Skrabl-Baumgartner¹, F. Hafner²

¹Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde und ²Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Österreich

Ziel Vorstellung eines 16-jährigen Patienten mit Takayasu-Arteriitis.

Methoden Kasuistik. Die Langzeitanamnese des Patienten ist bis auf selten auftretende Pharyngitiden unauffällig, ebenso die Familienanamnese. 8 Wochen vor der Erstvorstellung wurde am Heimatkrankenhaus bei Tonsillitis und geringgradiger Aorten- und Mitralinsuffizienz die Diagnose „Rheumatisches Fieber“ gestellt und eine Penicillin-Dauerprophylaxe eingeleitet. Darunter traten in unregelmäßigen Abständen neuerliche Fieberschübe (bis $38,7^\circ\text{C}$) für 2–3 Tage sowie kurzfristige Thoraxschmerzen auf. Bei dabei erhöhten CRP-Werten (bis 69 mg/l) und radiologischen Bronchitiszeichen erhielt der Patient kurzfristige Umstellungen der antibiotischen Therapie auf Makrolide, was innerhalb weniger Tage zur Beschwerdefreiheit führte. Echokardiographische Verlaufskontrollen erbrachten unveränderte Befunde. Die Lungenfunktion war unauffällig, ebenso Blutbild, Serumroutineparameter und D-Dimer. Blutdruckmessungen erfolgten jeweils am rechten Oberarm und lagen im normotensiven Bereich. Zwischen diesen Episoden war der Patient in ausgezeichnetem Allgemeinzustand und spielte regelmäßig Fußball im Verein. Bei einer weiteren Vorstellung wegen Fieber und Thoraxschmerzen klagte der Patient zusätzlich über Arthralgien, weswegen eine genetische Untersuchung auf Vorliegen eines familiären Mittelmeerfiebers erfolgte, die negativ war. 3 Monate später hatte der Patient starke Schulterschmerzen und neuerlich Fieber bei erhöhten Entzündungswerten (CRP: 95 mg/l , BSG: 106 mm/h). Der Blutdruck war normotensiv. Ein MRT der Schulter zeigte eine langstreckige Verdickung des N. brachialis sowie den V. a. Gefäßabbrüche, weswegen eine Duplexsonographie der Armgefäße angeschlossen wurde, die jedoch keinen Hinweis auf Arteriitis erbrachte. Immunologische Untersuchungen (ANA, ds-DNA-AK und ANCA) waren negativ. 2 Monate später erhielt der Patient beim Fußballspiel einen Schlag gegen den Hals. Die Sonographie der Halsregion erbrachte eine deutliche Wandverdickung der A. carotis bds. bei einer Blutdruckdifferenz zwischen der oberen und unteren Extremität von 90 mmHg . Bei V. a. Takayasu-Arteriitis erfolgten Gefäßdarstellungen mittels DSA, MRA und Duplexsonographie, bei denen sich neben der hochgradigen Intima-Media-Verbreiterung der supraaortalen Halsarterien eine längerstreckige Stenose der A. carotis communis dext. und der A. subclavia sin. zeigte. Unter Remissionsinduktionstherapie mit Aprednislon 1 mg/kg und Thrombo-ASS mit nachfolgender immunmodulativer Therapie mit Methotrexat kam es zur raschen Besserung der klinischen, laborchemischen und radiologischen Parameter.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Bei Patienten mit rezidivierenden Fieberschüben und erhöhten Entzündungswerten sollte eine Takayasu-Arteriitis differenzialdiagnostisch erwogen werden, wenngleich diese eine Rarität in der pädiatrischen Rheumatologie darstellt.

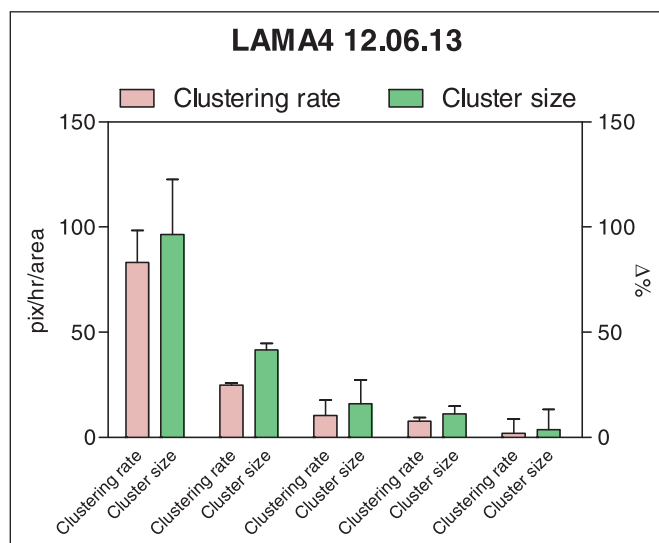


Figure 2: Moazedi-Fürst FC, et al. 2A3 (4 different concentrations) treatment results in a decrease of cluster rate and cluster size.

S100-Proteine in der Kinderreumatologie

26

G. Artacker

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

Ziel Laut Literatur korrelieren die S100-Proteine A8/9 und A12 mit der Krankheitsaktivität verschiedener rheumatischer Erkrankungen des Kindesalters. Vorstellung der Pathophysiologie der S100-Proteine A8/9 und A12. Überprüfung der Relevanz der erhöhten Werte im Vergleich zu CRP- und BSG-Voraussagekraft von niedrigen Werten im Hinblick auf Remission. Off-medication-Überprüfung des Cut-offs der Testergebnisse auf die klinische Relevanz.

Methoden Seit Juni 2014 bestimmen wir routinemäßig die S100-Proteine der Patienten der Kinderreumaambulanz des SMZO. Die Ergebnisse der Untersuchungen von bisher etwa 60 Patienten mit verschiedenen Erkrankungen werden vorgestellt.

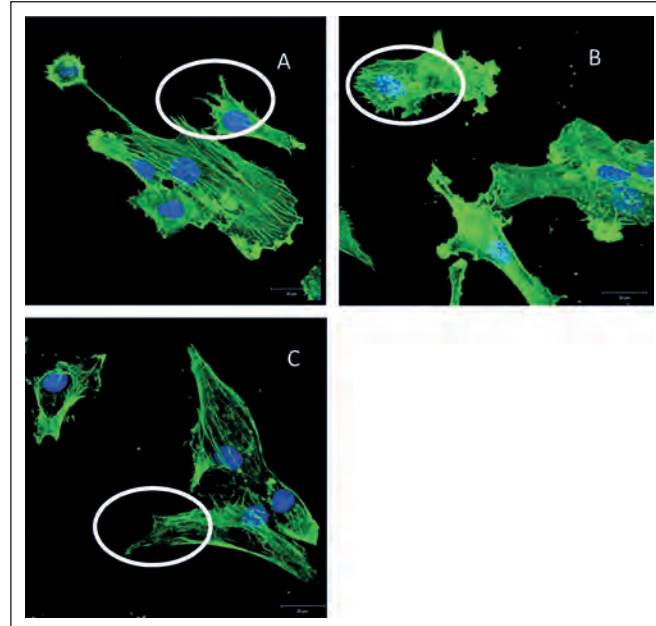


Figure 3: Moazedi-Fürst FC, et al. F-Actin staining of human chondrocytes: (A) untreated, (B) IgM-treated, and (C) treated with 2A3: little hairbrush disappeared, surface seems even.

ware was programmed to measure changes over time in cell morphology and migration. In addition, confocal microscopy and filament staining were performed.

Results We documented the migration of chondrocytes towards each other to form clusters on the surface of a matrigel matrix over 24 hours. Cellular extensions (pseudopodia) were formed. This could be an attempt to communicate. Exposure to the 2A3 antibody decreased the formation of filopodia and the formation rate of cell clusters in a dose-dependent manner ($p < 0,001$). The unspecific immunoglobulin had no effect on cluster formation and cluster size (Figures 2, 3).

Summary/Conclusion Active chondrocyte migration leads to formation of cell clusters *in vitro*. The integrin LAMA4 might play a role in the development of chondrocyte clusters in osteoarthritis.

D. Pathophysiologie

Laminin-4 Blockade Reduces Cluster Formation of Chondrocytes in Osteoarthritis

27

F. Moazedi-Fürst¹, M. H. Stradner¹, G. Gruber², D. Guidolin³, J. Jones⁴, D. Peischler¹, V. Krischan¹, W. B. Graninger¹

¹Rheumatologie und Immunologie, Medizinische Universität Graz; ²Univ.-Klinik für Orthopädie und ³Molekulare Medizin, Anatomie, Universität Padua, Italien; ⁴Molecular Medicine, Northwestern University, Chicago, IL, USA

Cluster formation of chondrocytes is a morphological sign found in severe osteoarthritis additionally to cell hypertrophy and extracellular matrix degeneration. LAMA4 is an integrin involved in several biological processes including cell adhesion and migration; blocking LAMA4 has a suppressive effect on metalloproteinase expression. We investigated the effect of LAMA4 on the *in vitro* mobility of osteoarthritic chondrocytes.

Methods Cartilage was collected from patients undergoing total knee replacement ($n = 15$). All subjects signed an informed consent as approved by the local ethics committee. Chondrocyte cultures were treated with anti-LAMA4-antibody 2A3 (10 μ g/ml, 20 μ g/ml, 30 μ g/ml, and 40 μ g/ml) in a gel matrix. Cell migration was analyzed taking pictures every other second during 24 hours. Special soft-

Incidence and Functional Relevance of IL-23 Receptor Gene Polymorphisms in Ankylosing Spondylitis

28

J. Fessler, M. Stradner, D. Peischler, W. Graninger, J. Hermann

Klin. Abteilung für Rheumatologie und Immunologie, Medizinische Universität Graz, Österreich

Background/Purpose Interleukin-23 (IL-23) signalling is involved in Th17 immune response and thus in the pathogenesis of ankylosing spondylitis (AS). The purpose of this study was to investigate the functional relevance of single nucleotide polymorphisms (SNP) in the IL-23 receptor (IL-23R).

Methods 105 patients with AS according to the modified New York criteria were prospectively enrolled into the study. Blood was drawn from all individuals and DNA was extracted to determine the SNPs rs 10889677 (SNP1), rs 11209026 (SNP2), rs 11465804 (SNP3), and rs 1343151 (SNP4) by polymerase chain reaction. To test functional relevance of the SNPs we performed intracellular flow cytometry and stained PBMCs with anti-CD3, CD4, CD8, IL-23R, pSTAT-3, and IL-17A. Phosphorylation of STAT-3 (pSTAT-3) following IL-23 stimulation (100 ng/ml) and the prevalence of Th17 cells were assessed.

Results We detected homozygote carriers of SNP1 in 10 (9.5 %) and SNP4 in 4 (3.8 %) patients of our cohort. These patients were wild-type (WT) for the other SNPs tested. We found no homozygote carriers of the SNPs 2 and 3. 15 SpA patients were WT for all 4 SNP tested and served as control group. The frequency of IL-23R⁺ CD4 T

cells was significantly increased in the SNP1 group (median 37.3 [27.9–52.7] vs 25.6 [16.1–38.1]; $p = 0.05$) but not in the SNP4 group (32.4 [29.3–34.9]; $p = 0.248$). IL-23 (100 ng/ml) stimulation of PB-MCs-induced phosphorylation of STAT3 in the SNP1 group (2.2 [1.7–4.5] vs 1.3 [0.4–2.7]; $p = 0.087$) but not in the SNP4 group compared to WT (1.7 [0.7–2.6]; $p = 0.715$). In addition, patients with SNP1 (1.2 [0.8–1.4]; $p = 0.015$) but not with SNP4 (1.1 [0.6–1.2]; $p = 0.162$) exhibit significantly elevated levels of Th17 cells after stimulation with OKT-3 compared to WT (0.6 [0.5–0.9]).

Conclusion The SNP rs 10889677 increases IL-23R abundance in CD4⁺ T cells and fosters Th17 response in patients with ankylosing spondylitis.

Altered Phenotype and Function of Senescent Regulatory T Cells in Rheumatoid Arthritis 29

J. Fessler¹, C. Schwarz², A. Ficjan¹, R. Husic¹, E. Höller², A. Lackner³, W. B. Graninger¹, C. Dejaco¹

¹Klin. Abteilung für Rheumatologie und Immunologie, Medizinische Universität Graz; ²Medizinische Universität Graz; ³Institut für Physiologie, Medizinische Universität Graz, Österreich

Background/Purpose Immunosenescence accompanied by accumulation of senescent T cells in rheumatoid arthritis (RA) is a hallmark feature in the pathogenesis of RA. Here we characterize a novel senescent regulatory T cell (Tregs, CD4⁺CD28⁺FoxP3⁺) subset in RA patients.

Methods Prospective, cross-sectional study on 35 patients with RA (mean age 58 [± SD 9.5], 71.4 % female, SDAI 8.15 [± 1.2]) and 25 healthy controls (HC, mean age 56.4 [± 6.7], 60 % female). We used flow cytometry to determine the prevalence of senescent CD4⁺CD28⁺FoxP3⁺ T cells and to characterize their phenotype, proliferation, cytokine production, and apoptosis. T cell receptor diversity was determined by RT-PCR.

Results 2 % (± 2.8) of CD4⁺ T cells were CD28⁺FoxP3⁺ in RA patients whereas this subset was almost absent in HC (0.6 [± 0.8]; $p = 0.077$). The number of CD4⁺CD28⁺FoxP3⁺ Tregs was comparable in both groups (28.6 [± 18.5] vs 32.7 [± 18]; $p = 0.480$). Surface receptor expression analysis of CD28⁺FoxP3⁺ and CD28⁺FoxP3⁺ Tregs demonstrated that CD28⁺FoxP3⁺ cells expressed higher levels of the regulatory protein PD-1 (17.45 % [0–36.4] vs 5.45 % [1.8–13.5]; $p = 0.034$), whereas CTLA-4 expression was similar in both subsets. Production of various cytokines including IL-2, IL-4, IL-10, IL-17, TNF- α , and IFN- γ was increased in CD28⁺FoxP3⁺ compared to CD28⁺FoxP3⁺ Tregs (all $p < 0.05$), whereas proliferation rate was lower than in the CD28⁺ counterparts (50 % [0–93.6] non-proliferating cells vs 4.6 % [0–30.6]; $p = 0.001$). In contrast, apoptosis induction was higher in CD28⁺FoxP3⁺ than in CD28⁺FoxP3⁺ Tregs (22.1 % [0–30.8] vs 4.4 % [0–7.8]; $p < 0.001$). TCR diversity was also reduced in CD28⁺FoxP3⁺ Tregs compared to their CD28⁺ counterparts (median TCR diversity score: 84 [36–104] vs 115 [109–125]; $p = 0.037$).

Conclusion We discovered a novel T cell subset which combines both senescent as well as regulatory properties. This subset favours the pro-inflammatory milieu and shows altered phenotype and function compared to normal (non-senescent) Tregs.

The Role of microRNA-146a in Inflammatory Arthritis 30

V. Saferding, A. Puchner, E. Goncalves Alves, E. Sahin, S. Hayer, G. Schabauer, J. Smolen, K. Redlich, S. Blüml

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

Aim 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 role in the development of inflammatory arthritis is yet unknown.

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. Blood of arthritis animals was analyzed by flow cytometry. 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 IL-12 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 circulating CD11b⁺ myeloid cells as well as CD11c⁺ dendritic cells in blood of miR-146a^{-/-}/hTNFtg mice compared to hTNFtg mice. Histological examination revealed a significant increase in synovial inflammation miR-146a^{-/-}/hTNFtg mice compared to hTNFtg mice. Even more striking, miR-146a^{-/-}/hTNFtg mice displayed a more than 2-fold increase in local bone destruction which was due to increased generation of osteoclasts in the tarsal joints of the mice. Measuring cytokine levels in serum, we show that IL-1 β levels are increased in mice lacking miR-146a.

Summary/Conclusion These data clearly demonstrate a negative regulatory role of the miR-146a in inflammatory arthritis. During arthritis, miR-146a is centrally involved in the regulation of proinflammatory cytokines as well as local bone destruction. These results identify an important anti-inflammatory role of miR-146a, which might possibly be exploited for therapeutic purposes.

Phlebotomy Reduces Systemic Inflammation and Joint Destruction in a Rat Model of Rheumatoid Arthritis via Modulation of Iron Homeostasis 31

A. Schroll¹, I. Theurl¹, J. Zwerina², T. Sonnweber¹, M. Nairz¹, E. Demetz¹, M. Seifert¹, G. Schett³, G. Weiss¹

¹Department of Internal Medicine VI, Medical University of Innsbruck;

²Department of Internal Medicine, Hanusch Hospital, Vienna, Austria;

³Department of Internal Medicine III, University of Erlangen, Germany

Background Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disorder that typically affects the small joints of hands and feet. Pro-inflammatory cytokines such as TNF- α , IL-6, or IL-17 are central in the immunopathology of RA. These cytokines also promote macrophage iron retention by increasing erythrophagocytosis and cellular iron uptake. Iron induces oxidative stress which upregulates cytoprotective mechanisms that may involve Nrf2. We aimed to investigate the modulating iron homeostasis via phlebotomy in a rat model of chronic arthritis.

Design and Methods To elucidate the underlying pathways regulating the expression of inflammatory cytokines and clinical outcome of phlebotomy *in vivo*, we used a rat model of rheumatoid arthritis. Female Lewis rats were inoculated with a single intraperitoneal injection of group A streptococcal-peptidoglycan-polysaccharide (PG-APS). Three weeks after inoculation, one group was phlebotomized every second day. In an additional experiment we treated rats with DFO (desferrioxamine), an iron chelator, or SFN (sulforaphane), an Nrf2 inhibitor.

Results Phlebotomy significantly reduced systemic inflammation which was paralleled by reduced expression of IL-6 and IL-17 in the liver and spleen. A similar effect could be observed upon treatment with the iron chelator DFO. Of interest, application of SFN, which activates Nrf2 but also promotes iron cellular export, resulted in a similar effect. The reduced inflammatory activity in phlebotomized animals was associated with a reduction of joint swelling along with reduced erosion and cartilage destruction in histological examination.

Conclusion This work demonstrates that phlebotomy improved clinical signs of arthritis and suppressed local and systemic bone destruction. In part, this effect is caused by iron-mediated modulation of innate immune function and iron mobilization from macrophages.

Clec4n Is Essentially Involved in Innate Immune Response of Experimental Arthritis 32

V. Stögner¹, T. Shvets¹, B. Niederreiter¹, M. Koenders², W. van den Berg², J. Smolen¹, K. Redlich¹, S. Hayer¹

¹Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna; ²Radboud University Medical Center Nijmegen, The Netherlands

Background C-type lectin receptors, like Toll-like receptors, belong to the pathogen pattern recognition family (PPR) and are essentially involved in immune responses against microbial infections. Clec4n (also known as dectin-2) is mainly expressed on myeloid cells and has been shown to interact with mannan ligands of *Candida albicans*, *Mycobacteria*, and house dust mite. The role of Clec4n in autoimmune diseases has been less elucidated.

Purpose To investigate the role of Clec4n deficiency in the development and severity of experimental arthritis using the K/BxN serum transfer model.

Methods We administered 100 µl serum from K/BxN mice into Clec4n^{+/+} and Clec4n^{-/-} mice on day 1 and 3. We assessed daily clinical signs of arthritis including increase in paw swelling and loss of grip strength on a scale from 0 to 3 (no to severe swelling) or 0 to -3 (no to severe loss of grip strength), respectively. On day 11 we analyzed gait profiles using the CatWalk gait analysis system. One day later, we sacrificed the animals, collected serum for cytokine analysis, and isolated hind paws for subsequent histological analysis. We assessed quantitatively histopathological extent of synovial inflammation (on H&E-stained sections), number of osteoclasts and subchondral bone erosions (on TRAP-stained sections), and cartilage damage (on TB-stained sections) with Osteomeasure software. Immunohistochemical stainings were used to identify neutrophil granulocytes (7/4 clone), macrophages (F4/80 clone), T cells (CD3ab), and B cells (CD45R) within inflammatory synovial tissue using TissueQuest software.

Results We found a significant reduction in clinical signs of arthritis such as paw swelling and loss of grip strength as well as a significant prevention of loss of body weight in the K/BxN serum transfer model in Clec4n^{-/-} mice compared to wt littermates (Clec4n^{+/+}). Furthermore, we found a significant protection from functional impairment indicated by increased gait parameters such as maximal intensity and print area in Clec4n^{-/-} mice. Lack of Clec4n revealed a significant protection from synovial inflammation, generation of synovial bone-resorbing osteoclasts, and formation of subchondral bone erosion as quantitatively assessed in hind paw sections. In line, we observed a significant protection from proteoglycan loss in articular cartilage in Clec4n^{-/-} mice compared to Clec4n^{+/+} mice. Interestingly, we found a significant reduction of infiltrating neutrophil granulocytes into the inflamed joints in mice lacking Clec4n.

Conclusion C-type lectin receptor 4n is essentially involved in the regulation of the innate immune response in autoantibody-driven K/BxN serum transfer model. Lack of Clec4n significantly diminished the infiltration of inflammatory cells, particularly of neutrophil granulocytes, responsible in driving inflammatory responses and subsequent structural bone and cartilage damage.

Treatment with BGP-15, a Novel Insulin Sensitizer, Attenuates Collagen-Induced Arthritis in DBA/1 Mice 33

P. Mandl, S. Hayer, V. Saferding, S. Blüml, D. Sykourti, J. S. Smolen, K. Redlich

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

Objective BGP-15, a small synthetic hydroxylamine derivative, is a member of a new class of insulin-sensitizing medications also known as chaperone-inducers. Chaperones have been suggested to play a role in the regulation of inflammation. Our objective was to evaluate the *in vivo* effects of BGP-15 on collagen-induced arthritis (CIA) in DBA/1 mice.

Materials and Methods Arthritis was induced by intradermal injection of bovine type-II collagen (bCII) and incomplete Freund's adjuvant (CFA) in male DBA/1 mice. BGP-15 was administered either one week prior to the first immunization (prophylactic experiment, n = 14 in both groups) or upon the appearance of symptoms (therapeutic experiment, n = 12 in both groups) in drinking water. Arthritis incidence and severity were assessed for 28 days following the second immunization (boost) with bCII and CFA on day 21. Histological evaluation was carried out on hind paws using Osteomeasure® software. Anticollagen antibodies were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. The cellular composition of the draining lymph nodes was measured by flow cytometry.

Results BGP-15 significantly reduced the incidence of CIA by 28 % and also reduced both paw swelling ($p \leq 0.01$) and grip strength ($p \leq 0.05$) in the prophylactic experiment. In the therapeutic experiment BGP-15 significantly attenuated both paw swelling ($p \leq 0.01$) and grip strength ($p \leq 0.05$). Histological evaluation of the hind paws demonstrated reduced area of inflammation ($p \leq 0.05$), area of erosion ($p \leq 0.01$), and number of osteoclasts ($p \leq 0.05$) in the BGP-15-treated group when compared to the control group. No significant differences were revealed between anti-collagen antibody levels or in the distribution of T cells, B cells, dendritic cells, and monocyte/macrophages harvested from draining lymph nodes, suggesting an effect predominantly involving the innate immune system.

Conclusions Our results demonstrate that the novel chaperone-inducer BGP-15 has a profound prophylactic and therapeutic effect on autoimmune arthritis, likely due to an effect on the effector phase.

Nicotinic Acetylcholine Receptor Ligands Inhibit Osteoclastogenesis by Blocking RANKL-Induced Calcium Oscillation and Induction of NFATc1 and c-fos 34

P. Mandl¹, D. Györi², T. Karonitsch¹, S. Blüml¹, S. Hayer¹, A. Mócsai², J. S. Smolen¹, K. Redlich¹

¹Klin. Abteilung für Rheumatologie, Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Österreich; ²Department of Physiology, Semmelweis University, Budapest, Hungary

Objectives We have previously shown that nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) are key regulators of osteoclastogenesis [1]. nAChRs are ion-channel receptors, permitting the movement of Ca²⁺, the intracellular oscillation of which is known to play an essential role in mediating the effect of RANKL on osteoclastogenesis. We therefore elucidated the potential effects of nAChR ligands on RANKL-induced Ca²⁺ oscillation. To assess downstream elements of the RANK pathway, we also evaluated their effect on the transcription factors NFATc1 and c-fos.

Methods For intracellular Ca²⁺ measurement, murine osteoclast precursors (POCs) were incubated with 5 µM Fura-2-AM and 0.05 % pluronic F-127 for 30 minutes at 37 °C, then post-incubated in HBSS media containing Ca²⁺. The intracellular Ca²⁺ levels were detected with a fluorescent microscope (Visitron Systems). The images were scanned and plotted with an interval of 5 seconds at 340 and 380 nm wavelengths. Evaluation of the images was carried out with MetaFluor software. Quantitative RT-PCR was performed using mRNA extracted from osteoclasts and the amount of dsDNA was quantified using SYBR Green I and its detection by LightCycler (Roche Molecular Biochemicals). For Western blot, BMMs were incubated with M-CSF for 1–7 days and treated with RANKL and/or nicotine. Protein extracts were separated by electrophoresis on acrylamide gel, followed by electrotransfer onto nitrocellulose membrane and incubation with monoclonal antibodies against NFATc1, c-fos, and actin.

Results POCs show characteristic Ca²⁺ oscillations after 72-h treatment with RANKL. Treatment with the non-specific nAChR agonist nicotine, its physiological ligand acetylcholine (ACh), and the α7 nAChR agonist PNU-282987 led to marked, immediate abrogation of RANKL-induced Ca²⁺ oscillation. To evaluate the nature of this inhibition, we added the α7 nAChR antagonist alpha-BTX, which caused a similar effect. We next added the non-specific nAChR antagonist mecamylamine shortly before treating oscillating BMMs

with ACh, and found that in such conditions ACh failed to inhibit Ca^{2+} oscillation. In BMMs subjected to prolonged exposure (72 h) with high-dose nicotine, concomitant treatment with RANKL failed to induce characteristic Ca^{2+} oscillations. In qPCR and Western blot experiments, nicotine inhibited the induction of c-fos and NFATc1 caused by RANKL.

Conclusions We have shown that nAChR ligands inhibit Ca^{2+} oscillation in osteoclast precursors which blocks the RANKL-induced expression and accumulation of c-fos and NFATc1. These results elucidate our earlier findings that nAChRs play a key role in the regulation of osteoclastogenesis in mice.

References:

1. Mandl P, Hayer S, Sykoudi D, et al. Nicotinic acetylcholine receptor are key regulators of osteoclastogenesis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (Suppl 3): 99.

Regulatory T Cells Ameliorate Severity of Lupus Arthritis 35

B. Schwarzecker, I. Gessl, H. Leiss, C. W. Steiner, B. Niederreiter, J. S. Smolen, G. H. Stummvoll

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

Background/Purpose Arthritis is often reported as a first symptom of systemic lupus erythematosus (SLE) and is seen in the majority of patients over the course of the disease. Even though joint involvement is a non-life-threatening condition, patient surveys reveal arthritis as a major burden of SLE patients leading to impairment and daily life hurdles. We herein investigate the therapeutic effects of regulatory T cells (Treg) in the murine model of pristane-induced lupus in regard to joint involvement.

Methods Mice were injected i.p. with 0.5 ml of pristane or PBS as control and killed after 8 months. Naïve CD4^{+} thymocytes were cultured under Treg-inducing conditions and tested for $\text{CD4}^{+}\text{Foxp3}^{+}$ expression by FACS. Cell suspensions with $> 80\%$ purity for $\text{CD4}^{+}\text{Foxp3}^{+}$ iTreg were injected intravenously either once at start of experiments (iTreg-boost) or monthly (iTreg-rep) over the course of the experiment. Animals were monitored for clinical signs of arthritis: paw swelling and grip strength were assessed every 2 weeks using semiquantitative scores. Changes in locomotor behaviour were evaluated after disease induction and at the end of the experimental period utilizing CatWalk system. Further, histological features of arthritis were quantified by Osteomeasure Software, an image analysis system.

Results Regarding the onset and course of the disease, mice only receiving pristane (PIL) were affected the most: compared to iTreg-rep, PIL showed an earlier onset and a more severe course with a constant increase in paw swelling and decrease in grip strengths (Figure 4). Continuous monthly injections of Treg significantly decreased clinical signs of arthritis (mean paw swelling 0.3492 ± 0.07093 vs 0.05556 ± 0.03063 ; $p < 0.01$; mean loss of grip strength 2.732 ± 0.06287 vs 2.964 ± 0.02373 ; $p < 0.01$) and the Arthritis Severity Score (ASS; 4.762 ± 0.8133 vs 1.667 ± 0.7601 ; $p < 0.01$; Figure 5). Further, iTreg-rep showed a significant reduction of all histological parameters compared to PIL (inflammatory area 0.7007 ± 0.1120 vs 0.1882 ± 0.05742 mm^2 ; $p < 0.01$; erosive area 0.06930 ± 0.01707 vs 0.01083 ± 0.008950 mm^2 ; $p < 0.01$; number of osteoclasts 9.143 ± 1.999 vs 2.000 ± 1.125 ; $p < 0.01$; cartilage degradation 0.1871 ± 0.03337 vs 0.05857 ± 0.004209 ; $p < 0.01$; Figure 6). The single Treg boost had a retarding effect on clinical symptoms and led to a significantly decreased erosive area at the end of observation; the inflamed area, however, was similar to that in PIL group. Catwalk parameters correlated with histological parameters, with the erosive area as a sign of definitive joint destruction showing the best correlation with changes in locomotor behaviour.

Conclusion Repeated injections of *in vitro*-induced regulatory T cells ameliorate the clinical and histological severity of arthritis. A single injection of iTreg is not effective, but appears to retard the onset of symptoms. Catwalk results correlated with the conventional clinical scoring and can be used as an objective tool for analyzing pain-related loss of joint function.

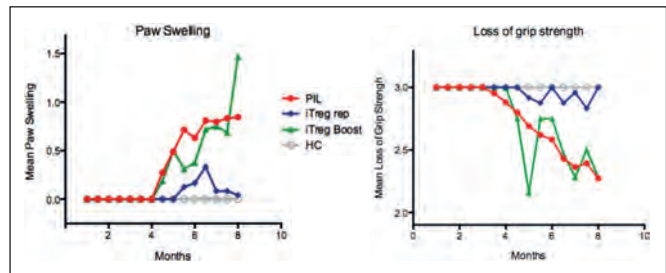


Figure 4: Schwarzecker B, et al. Progression of paw swelling and loss of grip strength.

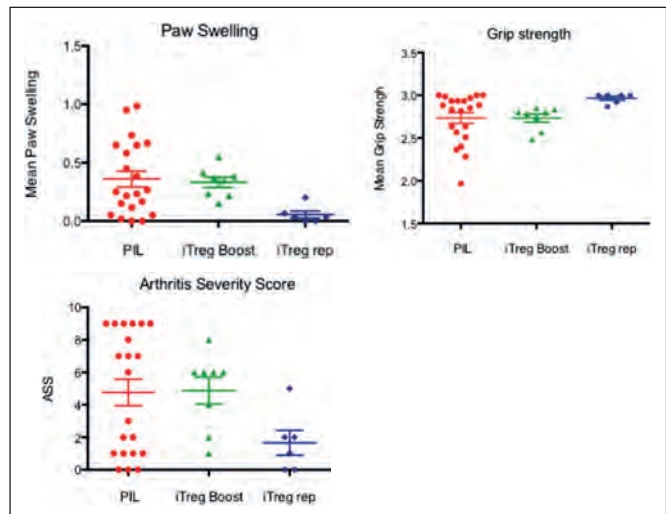


Figure 5: Schwarzecker B, et al. Clinical signs of arthritis and Arthritis Severity Score.

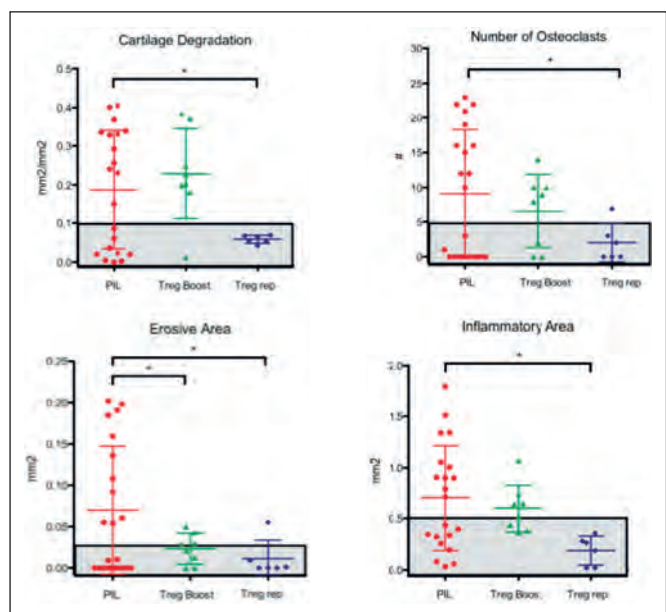


Figure 6: Schwarzecker B, et al. Histological parameters of arthritis.

Lymphocyte Infiltrate in Skin Biopsies of Systemic Sclerosis Patients After Successful Rituximab Therapy 36

S. M. Kielhauser¹, K. Bodo², F. C. Moazedi-Fürst¹, K. Brickmann¹, J. Hermann¹, J. Gretler¹, H. P. Brezinschek¹, W. B. Graninger¹

¹Rheumatologie und Immunologie, und ²Pathologie, Medizinische Universität Graz, Österreich

Aim B cell depletion has been proposed as a treatment option in severe systemic sclerosis. We previously reported about the beneficial clinical effect of rituximab (RTX) on skin and lung changes in a case series of systemic sclerosis patients. Even capillary changes

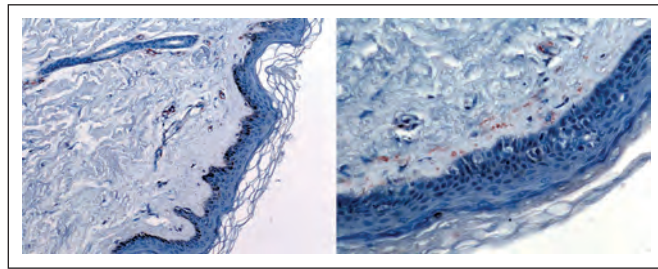


Figure 7: Kielhauser SM, et al. Staining of LAMA4 in the endothelial cells of SKL6 before and after rituximab therapy.

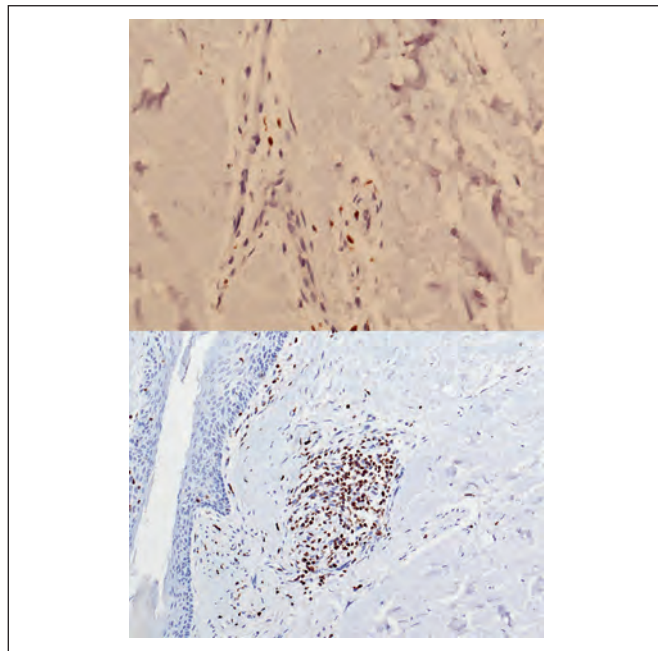


Figure 8: Kielhauser SM, et al. CD3⁺ lymphocytes in scleroderma skin before and after rituximab therapy.

are documented to be normal after rituximab therapy. We could show that the clinical improvement of the patient is not associated with the absence of CD20⁺ cells in the peripheral blood. We investigated the effect of RTX on the phenotype of skin lymphocytes and endothelial cells during rituximab therapy.

Methods Five female patients fulfilling the ACR criteria for diffuse systemic sclerosis were biopsied before and after 3 cycles of rituximab therapy. All patients were on a stable therapy with mycophenolate mofetil and rituximab 500 mg twice every 3 months. All patients signed an informed consent proven by the local ethics committee. The biopsies were taken from affected areas of the forearm. Paraffin sections were stained for LAMA4, CD3⁺ (T cells), CD68⁺ (macrophages), and CD20⁺ (B cells). The stained sections were blinded and semiquantitatively (0, 1, 2) investigated from an experienced pathologist.

Results 5/5 patients showed an increased LAMA4 staining before rituximab therapy and a decreased signal after therapy (**Figure 7**). 4/5 patients showed an increased CD3⁺ perivascular infiltrate after rituximab therapy compared to the rituximab-naïve samples (**Figure 8**). 1/5 patient showed no difference of CD3⁺ cells. Interestingly there was an increased number of CD68⁺ cells perivascular in the post rituximab samples. CD 20⁺ cells vanished in all specimens of treated scleroderma patients.

Summary/Conclusion Further characterization of perivascular lymphocytes is needed in order to clarify a possible “anti-fibrotic, anti-inflammatory” effect of RTX. The increase of LAMA4 expression in the endothelium maybe indicating a higher recruitment of “inflammatory” leukocytes in systemic sclerosis.

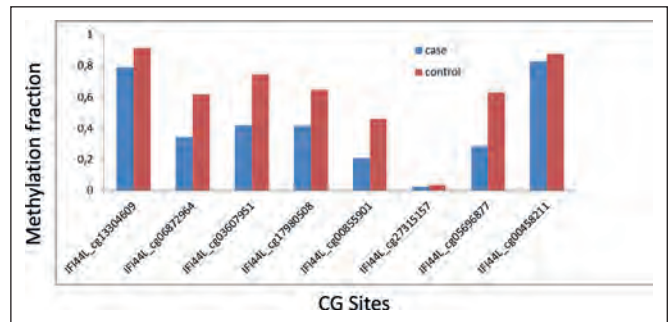


Figure 9: Ficjan A, et al. IFI44L gene DNA methylation in iNKT cells from lupus patients and controls. DNA methylation fractions across the CG sites evaluated in the IFI44L gene.

Hypomethylation of Interferon-Regulated Genes in Invariant NKT Cells from Lupus Patients 37

A. Ficjan¹, F. Moazedi-Fürst², J. Fessler², A. Lackner², W. Graninger²

¹Abteilung für Rheumatologie, LKH Graz; ²Klin. Abteilung für Rheumatologie, Medizinische Univ.-Klinik Graz, Österreich

Purpose To characterize the DNA methylome of invariant natural killer T (iNKT) cells in patients suffering from systemic lupus erythematosus.

Methods We performed a genome-wide DNA methylation study in 12 lupus patients and 12 age-matched healthy controls. Lupus patients fulfilling the ACR criteria were recruited consecutively; clinical data (including symptoms, laboratory findings, medication, and disease activity scores) and blood were collected at the same visit. Invariant NKT cells were separated from PBMCs at purities > 90 % (confirmed by flow cytometry using antibodies against CD3 and 6B11) using anti-iNKT Micro Beads (Miltenyi Biotec). DNA of iNKT cells was isolated using QIAamp DNA micro Kit (Qiagen). DNA methylation was quantified for > 485,000 methylation sites across the genome using the Illumina Infinium HumanMethylation450 Bead chip array. Differentially methylated sites were defined as CG sites with an average level of at least 1.2-fold after adjusting for multiple testing (FDR < 5 %).

Results Analysing the average level of DNA methylation of the whole genome revealed that iNKT cells of lupus patients exhibit globally hypermethylated DNA, with an average methylation level of 0.522 (CI: 0.5185–0.5245) in lupus patients and 0.515 (CI: 0.5119–0.5186) in controls (p = 0.014, Mann-Whitney-U Test). The average methylation level of the whole genome does not correlate with disease activity measured by SLEDAI and ECLAM and is not influenced by immunosuppressive medication. We identified 19 differentially methylated CG sites between patients and controls in 12 genes, with the majority (14) being hypomethylated. The entirety of hypomethylated genes is interferon-regulated. Significantly hypomethylated genes include IFI44L, MX1, and PLSCR1. We show consistent hypomethylation across multiple CG sites in the promoter region of IFI44L in iNKT cells. Regression analysis revealed correlation of the methylation level of cg00855901 (IFI44L) and ECLAM/SLEDAI ($r^2 = 0.334$, B coefficient = -8.577), suggesting that hypomethylation of this position is associated with disease activity. To ensure differential methylation of the CG sites affiliated to IFI44L between lupus patients and controls not being influenced by Chloroquin, Mycophenolate-mofetil (MMF), and prednisolon treatment, we performed a subset analysis in Chloroquin-, MMF-, and prednisolon-treated and non-treated patients. One out of the 4 differentially methylated CG loci of IFI44L (cg06872964) between lupus patients and controls was differentially methylated when comparing prednisolon-treated versus non-prednisolon-treated patients (Mann-Whitney-U Test; p = 0.026). Chloroquin and MMF treatment did not interfere with the methylation level of the differentially methylated CG loci of IFI44L (Kruskal-Wallis Test; **Figure 9**).

Conclusion We identified DNA methylation changes in iNKT cells from lupus patients for the first time. In contrast to CD4 T cell DNA being hypomethylated in lupus patients, iNKT cells of lupus patients exhibit globally hypermethylated DNA. Consistent with results

of previous genome-wide methylation studies on total CD4 T cells and naïve CD4 T cells, we detected hypomethylation of interferon-regulated genes in iNKT cells of lupus patients. To determine the functional consequences of the methylation changes, further experiments including gene expression analysis have to be performed.

mTOR Plays a Decisive Role in the Rheumatoid Mesenchymal Tissue Response to Inflammation 38

T. Karonitsch¹, K. Dalwigk¹, K. Kandasamy², J. Holinka³, F. Sevelada³, B. Niederreiter¹, M. Bilban¹, J. Smolen¹, H. Kiener¹, G. Superti-Furga²
¹Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna; ²CeMM Research Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences; ³Department of Orthopedics and ⁴Department of Laboratory Medicine, Medical University of Vienna, Austria

Accumulating evidence supports the concept that mesenchymal stroma cells, namely fibroblast-like synoviocytes (FLS), actively participate in the destructive, inflammatory process of rheumatoid arthritis (RA). FLS maintain a synovial microenvironment that helps to recruit, retain, and activate immune cells, resulting in chronic inflammation with attendant joint destruction. Here we provide evidence that the mechanistic target of rapamycin (mTOR), which overall has evolved as a critical determinant for the maintenance of tissue homeostasis and function, is also a critical mediator in this regard. By using western blot or advanced cell biological methods, such as a recently described synovial tissue culture system, we show that TNF activates the mTOR pathway in FLS. Loss-of-function experiments using the specific mTOR-inhibitor, Torin-1, in combination with genome-wide transcriptome analysis, further reveal that mTOR decisively shapes the gene expression programmes induced by this TNF. Thus, inhibition of mTOR by Torin-1 increased the TNF-induced expression of genes known to be regulated by NFκB (e.g. PTGS2, IL6, IL8). On the other side, mTOR inhibition suppressed the TNF-mediated induction of interferon-regulated genes (IRG), including TNFSF10, CXCL11, and TNFSF13B. Overall, these studies provide insight into new determinants of the synovial tissue response to inflammation and suggest a multifaceted regulatory role for mTOR in synovial inflammatory processes.

Effects of Sodium Hydrogen Sulfide on Two Models of Experimental Arthritis 39

D. Sieghart, V. Saferding, E. Goncalves Alves, S. Blüml, G. Steiner
 Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Austria

Aim Rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs) are the major cause of disability world-wide. Hydrogen sulfide (H₂S) is a member of the gasotransmitter family and has emerged as a promising agent for resolution of inflammation in different diseases. H₂S is applied to patients suffering from RMDs in form of sulfur bath therapies, but information about its effectiveness is still poor. It was the objective of this study to investigate the *in vivo* effects of H₂S in 2 murine models of arthritis.

Methods For toxicological evaluation, mice were injected 3 times a week intraperitoneally (i.p.) with different concentrations of sodium hydrogen sulfide (NaHS). Two hours before the end of the experiment, 50 % of mice were challenged with LPS. Collagen-induced arthritis (CIA) is a well-established mouse model for rheumatoid arthritis (RA) in which collagen type II is injected twice subcutaneously, primary immunization and boost, respectively. 12–16 days later the development of disease is noticeable with an incidence between 60 % and 80 %. NaHS was applied 2 times before the first collagen injection and 6 times between the first collagen injection and the boost. On day 57 the mice were sacrificed and blood, spleen, lymph nodes, and paws were collected for detailed analysis. Serum transfer from K/BxN mice, which spontaneously develop severe arthritis, to C57BL/6 mice rapidly induces the development of arthritis with 100 % incidence. 150 µl serum were injected i.p. on day 0 and 2. NaHS was applied on days –1, 1, 3, 6, and 8. The exper-

iment was terminated on day 9 and blood, spleen, and paws were collected.

Results Mice that received a 0.4 mM NaHS solution did not show signs of intoxication. Remarkably, in LPS-challenged mice treated with 0.4 mM NaHS serum levels of several cytokines were reduced compared to placebo-treated animals. However, NaHS treatment did not influence clinical outcome nor histological parameters in mice with CIA. In contrast, in mice with serum transfer arthritis the destruction of cartilage and bone as well as the number of osteoclasts were significantly reduced after NaHS treatment while the effects on inflammation and clinical scores were much less pronounced.

Summary/Conclusion Since prophylactic NaHS treatment starting before disease induction had no influence on severity of disease nor outcome of CIA, we assumed that sulfur treatment does not affect B and T cells which was supported by flow cytometric analysis of splenocytes and lymphocytes and the lack of effect on production of anti-collagen antibodies, which are the pathogenetic key players in this model. Therefore, we decided to continue our investigations in the serum transfer arthritis model which largely reflects the effector phase of arthritis in which mainly the innate immune system is involved. Although NaHS treatment did not influence clinical arthritis scores and had little effect on inflammation, bone erosion as well as the number of osteoclasts and cartilage loss were significantly reduced. These findings are in line with recently published data that NaHS treatment inhibits osteoclastogenesis, both in murine bone marrow cells and human CD11b⁺ cells, and may encourage the development of a new class of sulfur-releasing drugs for treatment of bone diseases such as RA or osteoporosis.

The Role of Dendritic Cells During Inflammatory Arthritis 40

A. Puchner, V. Saferding, E. Goncalves-Alves, M. Hofmann, S. Puchner, J. Smolen, K. Redlich, S. Blüml
 Abteilung für Rheumatologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Österreich

Introduction Dendritic cells (DCs) play an important role in bridging the innate and the adaptive immune response by serving as antigen-presenting cells and are therefore implicated in the initiation of chronic autoimmune diseases, including rheumatoid arthritis. Using 2 different models of inflammatory arthritis, K/BxN serum transfer arthritis as well as hTNFtg arthritis, both depending only on the innate immune system, we investigated the innate role of dendritic cells in inflammatory arthritis.

Methods We analyzed histological sections of K/BxN serum transfer arthritis as well as hTNFtg arthritis for the presence of CD11c⁺ cells by immunohistochemistry. We also performed synovial biopsies and analyzed the cellular composition of the inflammatory infiltrate with respect to DCs. We used CD11c-diphtheria toxin receptor (DTR) transgenic mice, which express the human diphtheria-toxin receptor under the CD11c promoter, allowing for specific depletion of CD11c⁺ cells by administration of diphtheria toxin (DT). K/BxN serum transfer arthritis was induced, and mice were given either DT or PBS. In addition, CD11c DTR mice were crossed into hTNFtg animals and also received either DT or PBS. The severity of arthritis was determined clinically and histologically.

Results We show that CD11c⁺ cells are present in significant numbers in the synovia of K/BxN- and TNF-driven arthritis. Both myeloid dendritic subsets, CD8⁺ CD11c⁺ and CD11b⁺ CD11c⁺, can be found in synovial tissue. In K/BxN serum transfer arthritis, clinical scores showed that CD11c-DTR transgenic mice that received DT had significantly reduced paw swelling and loss of grip strength compared to PBS-treated animals. Histological analysis found reduced inflammation after the depletion of CD11c⁺ cells in K/BxN arthritis. In addition local bone destruction and the number of osteoclasts were significantly reduced. Also in TNF-driven arthritis in CD11c-DTR/hTNFtg mice, depletion of CD11c⁺ cells led to a significant reduction of synovial inflammation as well as local bone erosions. To exclude unspecific effects of DT in mice, wild-type ani-

mals who received DT showed identical clinical and histological signs of arthritis as PBS-treated animals.

Conclusion These data show that CD11c⁺ cells are involved in innate reactions leading to inflammatory arthritis and suggest that dendritic cells could be an important therapeutic target for patients suffering from rheumatoid arthritis.

Ly6C-Resident Monocytes with Osteoclastogenic Potential Arise Before Clinical Onset of Arthritis 41

A. Puchner¹, A. Puchner¹, V. Saferding¹, S. Hayer¹, E. Goncalves Alves¹, V. Roth², R. Puchner³, J. Smolen¹, K. Redlich¹, S. Blüml¹

¹Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna; ²Medical University of Vienna; ³Office-based Rheumatologist, Wels, Austria

Introduction Bone erosions and systemic bone loss in rheumatoid arthritis patients results from an increased activity of osteoclasts which are derived from precursor cells of the myeloid lineage. Although there is much known about the mechanisms regulating the formation and activation of mature osteoclasts, the identity of an osteoclast precursor population in and its regulation by inflammatory cytokines during arthritis is poorly understood.

Methods HTNFtg mice were clinically scored once per week for grip strength and swelling. In addition, blood was collected every week starting on week 4. Mice were sacrificed at week 10, and blood, spleen, and bone marrow were collected for flow cytometry analysis. CCR2^{-/-} mice were crossed into hTNFtg mice and histological analysis was performed. Different monocyte subsets were FACS-sorted and cultured in the presence of RANKL and MCSF to induce osteoclasts.

Results We show that during TNF-driven arthritis CD11b⁺ CD115⁺ cells are elevated in blood before the onset of clinical symptoms and remain elevated throughout. These cells are also elevated in spleen and bone marrow during arthritis. In blood, these cells can be separated by their expression of Ly6C into inflammatory monocytes (CD115⁺Ly6Chigh) and resident monocytes (CD115⁺Ly6Clow). Interestingly, especially resident monocytes are elevated preclinically. Upon sorting resident and inflammatory monocytes from blood, we demonstrate that only resident monocytes are able to form multinucleated TRAP⁺ osteoclasts, but inflammatory monocytes do not. In order to further investigate the role of these monocyte subsets in the development of arthritic bone destruction and osteoclast formation, we used CCR2-deficient mice, which lack circulating inflammatory monocytes, and crossed them into hTNFtg animals. In line with our *in vitro* data, hTNFtg mice lacking CCR2 (i.e. inflammatory monocytes) showed no reduction in the amount of joint destruction but even enhanced local bone erosion and osteoclast generation.

Conclusion CD115⁺ CD11b⁺ cells, especially Ly6C-resident monocytes with osteoclastogenic potential, increase during inflammatory arthritis. Elevated numbers of these cells can be detected before clinical onset of disease and therefore may provide a biomarker for erosive inflammatory arthritis and even a possible target for therapeutically intervention.

Fibroblast Network Serves as Guiding Structure for Directed Monocyte Migration in 3D Synovial Culture 42

R. Byrne¹, K. von Dalwigk¹, G. Steiner¹, J. Holinka², R. Windhager², J. S. Smolen¹, H. P. Kiener¹, C. Scheinecker¹

¹Rheumatologie, Innere Med. III, und ²Department für Orthopädie, Medizinische Universität Wien, Österreich

Aim The synovial lining tissue consists of fibroblast-like synovio-cytes (FLS) and monocyte-derived macrophage-like synovio-cytes (MLS) within a self-built meshwork of dense extracellular matrix (ECM) components. FLS are thought to direct ECM synthesis, assembly, and degradation. Whether FLS themselves or the ECM network serve as guiding structures for MLS migration is incompletely understood.

Methods We studied the dynamics of synovial tissue modelling as well as MLS migratory behaviour using a 3D synovial tissue *in vitro* model. Human FLS were prepared from synovial tissues obtained as discarded specimens following joint arthroplasty. CD14⁺ monocytes (MO) were isolated from peripheral blood. 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. Second harmonic generation was used for the visualization of collagen fibers (ECM). Cell migration was monitored in individual micromasses by real-time confocal/multi-photon microscopy.

Results The formation of a synovial lining-like layer on the outside of the 3D cell culture takes 2–3 days. The first signs of collagen fibers co-localized with FLS clusters and appear as early as day 1. They increase density alongside the establishment of the lining layer. The majority of MO was found to be in close contact with the FLS network with low tendency for migration. A minor fraction of MO displayed directed cell movement with an impressive maximum speed of up to 15 μm/min. MO migration occurred in intimate contact with FLS, however, did not necessarily follow FLS network boundaries, but rather the cell cultures surface. For sitting as well as migrating MO, contact with FLS seems to be more important than contact with ECM.

Summary/Conclusion The 3D synovial tissue culture system allows for monitoring and analyzing the dynamics of synovial lining modelling. Both, FLS and MO, appear to cooperate in the organization of the synovial lining tissue with 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.

CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T Cells: A Marker for Lupus Nephritis? 43

M. Bonelli¹, L. Goeschl¹, S. Bluemel¹, T. Karonitsch¹, C.-W. Steiner¹, G. Steiner¹, J. Smolen¹, C. Scheinecker¹

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

Introduction Systemic lupus erythematosus (SLE) is a heterogeneous autoimmune disease, which can affect different organs. Increased proportions of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T cells have been described in SLE patients. The exact role of this cell population in SLE patients still remains unclear. We therefore analyzed this T cell subset in a large cohort of SLE patients with different organ manifestations.

Methods Phenotypic analyses, proportions, and absolute cell numbers of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T cells were determined by flow cytometry (FACS) in healthy controls (HC; n = 36) and SLE patients (n = 61) with different organ manifestations. CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T cells were correlated with clinical data, the immunosuppressive therapy, and different disease activity indices. In patients with active glomerulonephritis, CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T cells were analyzed in urine sediment samples. Time course analyses of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T cells were performed in patients with active disease activity before and after treatment with cyclophosphamide and prednisone.

Results CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T cells were significantly increased in active SLE patients and the majority expressed Helios. Detailed analysis of this patient cohort revealed increased proportions of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T cells in SLE patients with renal involvement. CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T cells were also detected in urine sediment samples of patients with active glomerulonephritis and correlated with the extent of proteinuria.

Conclusion CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T cells resemble regulatory rather than activated T cells. Comparative analysis of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T cells in SLE patients revealed a significant association of this newly described cell population with active nephritis. Therefore CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T cells might serve as an important tool to recognize and monitor SLE patients with renal involvement.

Table 4: Dragoi R, et al. Comparison between treatment of corticosteroid injection and platelet-rich plasma (PRP). ns: not significant.

Knee osteoarthritis	WOMAC initial assessment				WOMAC 3-month follow-up				HAQ initial assessment	HAQ 3-month follow-up
Corticosteroid injection (n = 20)	10.04	3.12	36.56	47.86	5.30	2.10	20.08	27.18	2.60	1.60
PRP (n = 20)	9.74	3.18	36.67	46.34	5.78	2.32	21.1	28.34	2.80	1.65
Subgroup t test	p = ns	p = ns	p = ns	p = ns	p = ns	p = ns	p = ns	p = ns	p = ns	p = ns

E. Physikalische Medizin und Rehabilitation

Comparison of Functional Improvement and Quality of Life in Knee Osteoarthritis Between Treatment of Corticosteroid Injection and PRP (Platelet-Rich Plasma) 44

R. Dragoi¹, C. Avram², E. Amarica³

¹University of Medicine and Pharmacy Timisoara; ²West University of Sports Timisoara, Department of Kinetotherapy, Timisoara; ³Department of Physical Medicine, Rehabilitation and Rheumatology, University of Medicine and Pharmacy, Timisoara, Romania

Aim To evaluate effectiveness of corticosteroid intra-articular injection versus PRP on functional and quality-of-life changes in knee OA patients, keeping in mind that PRP is a new treatment used in repairing of musculoskeletal disorders, some studies showing short-term efficacy of this treatment.

Method 40 patients with mild and moderate knee OA (Kellgren Lawrence grades I–III) and symptoms of > 3 months duration were included in the study. Patients were evaluated using the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) for assessing joint stiffness and the Health Assessment Questionnaire (HAQ) for the quality of life at baseline, before the procedure, and at 3 months follow-up. Patients were randomized into 2 equal (n = 20 patients) subgroups with similar characteristics (sex, age equally distributed).

Results There were no adverse effects reported at 3 months follow-up for either of the method of treatment chosen. Mean age of patients is 62.96 ± 3 in both subgroups. Follow-up at 3 months demonstrated improved WOMAC and HAQ compared to baseline in both subgroups independently of the treatment methods chosen without any statistical significance difference observed between subgroups using the student t test (Table 4).

Conclusions Both groups treated had better results than at baseline. There was no statistically significant difference between the subgroups. PRP showed to be a viable alternative to corticosteroid injection, but taking into consideration that PRP is a more laborious technique, a clinician may prefer using a corticosteroid injection. Studies on larger cohorts and with a longer follow-up period are needed in order to establish the effect of PRP in knee osteoarthritis.

F. Sonstiges

Österreichische aktualisierte Ernährungsempfehlungen bei Gicht und Hyperurikämie 2014 45

J. Sautner¹, G. Eichberger-Sturm², J. Gruber³, R. Puchner⁴, P. Spellitz⁵, C. Strehblow⁶, J. Zwerina⁷, G. Eber⁸

¹LK WV Stockerau; ²Ordination Linz; ³Univ.-Klinik für Innere Medizin VI, Medizinische Universität Innsbruck; ⁴Ordination Wels; ⁵2. Medizinische Abteilung, SMZ Süd/Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien; ⁶5. Medizinische Abteilung, Wilhelminenspital, Wien; ⁷1. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus, Wien; ⁸Klinikum Malcherhof, Baden, Österreich

Ziel Gicht ist bei Männern mittlerweile die häufigste entzündliche Gelenkerkrankung in der westlichen Welt. Der Zusammenhang

mit diversen Komorbiditäten wie KHK, metabolischem Syndrom und chronisch renaler Insuffizienz ist bewiesen. Eine Hyperurikämie tritt in unseren Breiten bei bis zu 20 % sowohl bei Männern als auch bei Frauen auf. Es ist hinlänglich bekannt, dass Diätfehler, übermäßige Alkoholaufnahme sowie manche purinreiche Nahrungsmittel einen nachgewiesenen negativen Effekt auf die Erkrankung haben. In den letzten Jahren haben Untersuchungen betreffend Ernährung, Lebensstil und Gewichtsverlauf vor allem an Männern aber wesentliche neue Erkenntnisse erbracht, was eine Überarbeitung früherer Ernährungsempfehlungen notwendig gemacht hat.

Methoden Der Arbeitskreis für Arthrose und Kristallarthropathien der ÖGR (Österreichische Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation) hat eine Literaturrecherche zu Ernährung und Lebensstil für Gicht- und Hyperurikämie-Patienten durchgeführt. Unter Heranziehung dieser aktuellen Literatur wurden – unter Anwendung eines Delphi-Prozesses – insgesamt 9 Ernährungs- und Lebensstilempfehlungen (4 Don'ts bzw. 3 Do's zu Nahrungsmitteln und 2 allgemeine Lebensstilempfehlungen) in Form eines Folders erstellt.

Ergebnisse Der Folder ist 2-seitig aufgebaut, wobei auf einer Seite die 9 Empfehlungen, versehen mit der jeweiligen Evidenz und den relevanten Literaturzitierten (für Ärzte), aufgelistet sind. Auf der 2. Seite sind die Empfehlungen in einem mehrfarbigen Kreis bildlich als Icons dargestellt, was auch eine nonverbale Informationsübermittlung (z. B. bei bestehender Sprachbarriere) möglich macht.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Es ist gelungen, 9 aktuelle Ernährungs- und Lebensstilempfehlungen für Gicht und Hyperurikämie sowohl für Patienten als auch für Ärzte zu erstellen. Dies trägt sowohl dem Interesse der betroffenen Patienten, ihre Erkrankung mittels Ernährungs- und Lebensstilmodifikation positiv zu beeinflussen, als auch dem Bedarf an anschaulichem Informationsmaterial für niedergelassene Kollegen Rechnung.

Osteomyelitis oder doch Daktylitis? Wie eine geplante Großzehenamputation verhindert werden konnte 46

L. Boso¹, S. Huber², T. Haukeis¹

¹Abteilung für Innere Medizin, LKH Bludenz; ²Praxis Dermatologie, Bludenz, Österreich

Ziel Die Notwendigkeit der interdisziplinären Zusammenarbeit zur Diagnosefindung bei zunächst klarer Befundlage, die durch das Auftreten zusätzlicher Symptome eine Reevaluierung der Diagnose und Therapie notwendig macht, wie in unserem Fall durch ein rheumatologisches und dermatologisches Konsilium.

Methoden Bei einer 64-jährigen Patientin trat zunächst eine schmerzhafte Rötung und Schwellung der gesamten 1. und 2. Zehe rechts auf. Trotz mehrfacher lokaler und systemischer Therapien zeigte sich keine Besserung der Beschwerden. Bildgebend wurde in der MRT-Untersuchung die Diagnose einer Osteomyelitis mit bereits osteodestruktiven Prozessen beschrieben. Eine Antibiose mit verschiedenen Regimen brachte jedoch nicht die erhofften therapeutischen Erfolge. Laborchemisch erwähnenswert war nur eine leichtgradig beschleunigte BSG (22/36 mm). Aufgrund der frustrierten Therapieversuche bei gleichzeitig deutlicher Zunahme der Beschwerden und ausgehend von der Diagnose einer therapierefraktären Osteomyelitis mit bereits osteodestruktivem Verlauf wurde eine Amputation der Großzehe als noch verbleibende Therapieoption erwogen. Zusätzlich zu den oben erwähnten Symptomen zeigten sich

nun nach zirka einem Jahr Krankheitsdauer noch psoriasiforme Hautveränderungen an Handflächen und Fußsohlen. Nach Bestätigung der Diagnose einer Psoriasis palmoplantaris durch die Dermatologin erfolgte die Zuweisung zum Rheumatologen mit dem Ziel einer Reevaluierung der bisherigen Diagnose einer Osteomyelitis. Die nunmehr durchgeführte konventionelle Röntgenuntersuchung beschrieb dann auch die typischen Veränderungen einer Psoriasisarthropathie. Diese fächerübergreifende Evaluierung der Patientin durch den Rheumatologen und Dermatologen führte nun zu einer Änderung der Diagnose, nämlich von einer ursprünglich angenommenen Osteomyelitis zu einer Daktylitis und somit auch zur dringenden Indikation einer TNF- α -AK-Therapie. Wir entschieden uns für eine Therapie mit Adalimumab (40 mg s.c. alle 2 Wochen).

Ergebnisse Bereits nach wenigen Wochen zeichneten sich die ersten Therapieerfolge ab und die geplante Amputation konnte damit glücklicherweise verhindert werden. 4 Monate nach Therapiebeginn mit Adalimumab zeigte sich im Verlauf eine deutliche Befundbesserung. Derzeit spritzt die Patientin die Adalimumabtherapie alle 3 Wochen bei anhaltendem Therapieerfolg.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Im hier gezeigten Fallbericht präsentieren wir eine Patientin mit einer anfangs vermuteten therapierefraktären Osteomyelitis der 1. und 2. Zehe rechts. Aufgrund der vielfachen frustrierten Vortherapien wurde bereits die Indikation zur Amputation gestellt. Nach einer im Verlauf neudagnostizierten Psoriasis palmoplantaris wurde vom Rheumatologen die Diagnose einer Daktylitis vermutet und eine Therapie mit Adalimumab begonnen. Diese Therapie zeigte dann im Verlauf ein rasches und anhaltendes Ansprechen. Die Amputation konnte somit glücklicherweise verhindert werden. Dieser Fallbericht unterstreicht einmal mehr die immens wichtige interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen den Fachärzten für Dermatologie und Rheumatologie.

Modulation of IL-1 β -Stimulated Chondrocytes by Mild Mechanical Stimulation Is Tuned by the Disease-Modifying Osteoarthritis Drug Diacerein 47

B. Steinecker-Frohnwieser¹, L. Weigl², B. Lohberger³, M. Mustak-Blagus⁴, W. Kullich⁵

¹L. Boltzmann Cluster for Rheumatology, Balneology and Rehabilitation, Gröbmring; ²Department of Special Anaesthesia and Pain Therapy, Medical University of Vienna; ³Department of Orthopaedic Surgery, Medical University of Graz; ⁴Rehabilitation Centre, PVA Gröbmring; ⁵L. Boltzmann Cluster for Rheumatology, Balneology and Rehabilitation, Saalfelden, Austria

Background Disease-modifying osteoarthritis drugs (DMOADs) in OA therapy emerged to preserve normal joint function and reduce disease intensity and symptoms whereby progression rate of OA can be restrained [1]. It has been demonstrated that the DMOAD diacerein reduces the severity of OA and downregulates the interleukin-1 β (IL-1 β)-induced inflammatory pathways [2]. Alternatively, dynamic loading of joints also discussed as mild mechanical stimulation as a non-drug treatment modality in OA patients has demonstrated its effectiveness on the reduction of pain and improvement of function [3, 4]. *In vitro* studies implicated a direct mechanosensitive, anti-inflammatory effect in joint tissues exposed to moderate levels of cyclic hydrostatic pressure. Furthermore, we presume that diacerein-induced effects might be due to changes in intracellular calcium.

Objective To investigate the combination of mild mechanical stimulation and diacerein treatment in inflammatory-activated chondrocytes and to demonstrate at the cellular level if the combination of drug and exercise therapy might function as a model for an integrated biophysical approach for osteoarthritis (OA) treatments.

Methods Interleukin-1 β (IL-1 β)-stimulated C28/I2 cells underwent mild mechanical treatment while cultured in the presence of diacerein. The pharmacological input of diacerein was evaluated by cell viability and cell proliferation measurements. Inflammation and treatment-induced changes in key regulatory proteins and components of the extracellular matrix were characterized by quantitative

real-time PCR (qPCR). In addition, the effects on metalloproteinase-1 (MMP-1) activity and glycosaminoglycan (GAG) concentration in cell supernatants of treated cells were investigated. Calcium imaging on Fura-2-loaded chondrocytes were performed.

Results C28/I2 cells reacted to IL-1 β stimulation by significant changes in the expression of inflammatory and cartilage destructive. Diacerein in mechanically stimulated cells caused a decrease in interleukin-8 (IL-8), fibronectin-1 (FN-1), collagen type-I (Col 1), and MMP-1 expression levels, respectively. Increase in interleukin-6 receptor (IL-6R) and the fibroblast growth factor receptor (FGFR) expression by diacerein was not abolished by mechanical treatment of the cells [4]. The observed effects were accompanied by a reduced cell proliferation rate, attenuated cell viability, and attenuated MMP-1 activity. Studying the histamine-induced calcium release under diacerein, we were able to observe a significant reduction of the calcium transient.

Conclusion Diacerein obviously influences the expression of several main regulatory proteins involved in signal transduction as well as factors necessary for regeneration and setup of the extracellular matrix. Application of mild mechanical stimuli did not reversely influence the chondroprotective effect induced by diacerein treatment in immortalized human C28/I2 chondrocytes. Measuring the modulation of intracellular calcium by diacerein might give us new insights of how diacerein exerts its role within OA.

References:

1. Sherman AL, Ojeda-Correal G, Mena J. Use of glucosamine and chondroitin in persons with osteoarthritis. PM R 2012; 4 (Suppl): S110–S116.
2. Pelletier JP, Martel-Pelletier J. DMOAD developments: present and future. Bull NYU Hosp Jt Dis 2007; 65: 242–8.
3. Fransen M, McConnell S, Bell M. Therapeutic exercise for people with osteoarthritis of the hip or knee. A systematic review. J Rheumatol 2002; 29: 1737–45.
4. Steinecker-Frohnwieser B, Weigl L, Kullich W, et al. The disease modifying osteoarthritis drug diacerein is able to antagonize pro inflammatory state of chondrocytes under mild mechanical stimuli. Osteoarthritis Cartilage 2014; 22: 1044–52.

Decreased Pristane-Induced Lupus Severity in Long-Term MiR155-Deficient Mice 48

H. Leiss¹, W. Salzberger¹, B. Schwarzecker¹, I. Gessl¹, N. Kozakowski³, S. Blüml¹, A. Puchner¹, B. Niederreiter¹, J. S. Smolen¹, G. H. Stummvoll¹
¹Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien; ²Medizinische Universität Wien; ³Klin. Institut für Pathologie, Medizinische Universität Wien, Österreich

Background/Purpose MicroRNAs (miRs) are an important class of regulators of gene expression that are associated with a variety of biological functions. Deregulation of endogenous miR155 was observed in many autoimmune conditions, including SLE. We herein examine the role of miR155 in the development of systemic manifestations in murine pristane-induced lupus by evaluating the severity of organ involvement and assessing serum antibody levels and T helper cell homeostasis.

Methods MiR155-deficient (miR155-PIL) and C57/Bl6 (WT-PIL) mice were injected i.p. with 0.5 ml of pristane or PBS as control (WT-PBS). In order to observe the effects of miR155 deficiency in fully developed SLE, we analyzed these mice 8 months after induction. A blinded specialist appraised histological features of GN using the composite kidney biopsy score (KBS). Histological features of pneumonitis were quantified by an image analysis system: lungs were scored for the severity of perivascular inflammation by analyzing the numbers of affected vessels and the area of the inflammatory infiltrate. In order to assess the composition of these infiltrates, specimens were stained with B220 (B), CD3 (T), Neu7/4 (neutrophils), and F4/80 (macrophages) and analyzed by cell-identification algorithms for nuclear segmentation (HistoQuest®). Lymphocytes were isolated from spleens and analyzed separately for each mouse by standard FACS procedures. For analysis of the Th1, 2, or 17 subsets, respectively, cells were re-stimulated *in vivo* with anti-CD3 and anti-CD28abs.

Results Lungs were affected in both pristane-treated groups, but not in controls. MiR155-PIL had reduced lupus severity as indicated by significantly decreased perivascular inflammatory area with B cells being the most prominent inflammatory cell type in the HistioQuest analysis. Without showing clinical abnormalities, WT-PIL had a more severe renal involvement in the kidney biopsy score than miR-PIL. Corresponding with reduced severity in organ involvement, miR155-PIL had lower serum levels of anti-dsDNA-abs, decreased frequencies of CD4⁺ cells (14.24 ± 0.7587 vs 18.04 ± 1.075 ; $p = 0.01$), and slightly lower frequencies of activated CD4⁺CD25⁺Foxp3⁻ cells (1.539 ± 0.1279 vs 1.838 ± 0.2259 ; $p = \text{ns.}$). Interestingly, also frequencies of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells were lower in MiR155-PIL (1.689 ± 0.1388 vs 2.375 ± 0.2320 ; $p = 0.03$). Upon restimulation, CD4⁺ cells showed a more pronounced Th2 and Th17 response in WT-PIL, but no significant differences in Th1 phenotype.

Conclusion MiR155 deficiency in PIL mice did not prevent the development of disease, but was associated with less severe lung and kidney involvement, lower serum auto-abs levels, and lower Th17 and Th2 frequencies when analyzed in fully established PIL after 8 months. Thus, antagonisation of miR155 might be a beneficial future approach in treating SLE.

The Role of MicroRNA-155 in Autoimmune Arthritis 49

E. C. Gonçalves Alves¹, V. Saferding¹, A. Puchner¹, R. Benson², M. Kurowska-Stolarska², J. Brewer², C. Schliehe³, A. Berghaler⁴, J. Smolen¹, S. Blüml¹
¹Department of Rheumatology, Medical University of Vienna, Austria;
²Institute of Infection, Immunity & Inflammation, University of Glasgow, UK; ³CeMM – Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences, Austria

MicroRNAs are a novel class of regulatory RNAs that have been demonstrated to control several important biological processes. They have been implicated in the pathogenesis of auto-immunity; however, their true contribution in these diseases is not truly clear. MicroRNA-155 (miR-155) has been demonstrated to be present in inflamed joints of patients suffering from rheumatoid arthritis (RA). We have previously shown that miR-155^{-/-} mice are completely protected from collagen-induced arthritis (CIA) due to the absence of pathogenic autoreactive B and T cells and low auto-anti-collagen antibodies. Our main goal is to understand the role that innate and adaptive immunity play in the resistance to experimental autoimmunity of miR-155^{-/-} mice. In the hTNF innate immunity-dependent arthritis model we saw no difference in the development of the disease between miR-155^{-/-} and wild-type (wt) mice. Analysis of antigen-presenting cells (APC) lacking miR-155 showed no alteration in the expression of co-stimulatory molecules or MHCII after *in vivo* and *in vitro* stimulation. Pro-inflammatory cytokine production (such as IL-12p40 and IL-6) *in vivo* was similar in serum of wt and miR-155^{-/-} mice after induction of CIA or after *in vivo* stimulation with LPS. In addition, the T cell stimulatory capacity of wt and miR-155^{-/-} was identical *in vitro* and *in vivo*. In contrast, miR-155-deficient OTII T cells (which have a transgenic expression of MHC class II-ovalbumin specific) showed severely impaired proliferation upon stimulation with antigen-presenting cells *in vitro* as well as *in vivo*. However, *in vitro* stimulation with anti-CD and anti-CD28 antibodies of wt or miR-155^{-/-} naïve T cells resulted in similar proliferation. In conclusion, contrasting with its limited influence in innate immunity-dependent arthritis, miR-155 plays a central role in adaptive autoimmune arthritis. Therefore, miR-155 might represent an interesting therapy target for autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis.

The Synthetic Curcumin Derivative HP102 Shows Potent Anti-Inflammatory and Pro-Apoptotic Effects in Jurkat T Cells 50

K. Goldhahn¹, H. Puschacher², T. Erker², G. Steiner³, B. Kloesch⁴

¹Ludwig Boltzmann Institute for Rheumatology and Balneology, Vienna;
²Department of Pharmaceutical Chemistry and ³Department of Rheumatology, Medical University of Vienna; ⁴Ludwig Boltzmann Institute for Rheumatology and Balneology, Cluster Rheumatology, Balneology and Rehabilitation Vienna, Austria

Aim Curcumin is a naturally occurring polyphenol produced in the rhizome of *Curcuma longa*. The potential positive health effects of curcumin (anti-inflammatory, anti-carcinogenic, and antioxidative properties) have long been known. Currently, many groups are working on curcumin derivatives to improve the stability, solubility, and activity of the natural compound. In this study, we compared the anti-inflammatory and pro-apoptotic potential of curcumin with 2 chemically synthesized curcumin derivatives in Jurkat T cells.

Methods Jurkat T cells (containing a luciferase reporter gene under the control of the IL-2 promoter) were stimulated with PMA/PHA in the absence or presence of different concentrations of curcumin, HP102, or HP109. Luciferase activity was measured 6 h after stimulation. IL-2 release was quantified by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Cell viability, proliferation, and apoptotic processes were monitored by XTT assay, Annexin-V/7-AAD staining, and Western blot.

Results Data show that treatment of Jurkat cells with curcumin or HP102 decreased IL-2 promoter activity and IL-2 expression in a concentration-dependent manner. However, compared to curcumin, HP102 was about 10 times more effective than curcumin in inhibiting IL-2 synthesis. Similar effects were observed by monitoring apoptosis via annexin-V staining and caspase activation. In contrast to HP102, cells treated with HP109 showed only a slight decrease in IL-2 production and did not induce apoptosis.

Summary/Conclusion HP102 strongly improves the anti-inflammatory and apoptotic potential of curcumin in Jurkat T cells and might be a useful tool for the supportive care in leukaemia or other forms of cancer in the future.

„Leben mit Lupus“

51

G. Stummvoll¹, C. Klinger², J. S. Smolen¹, T. Stamm¹

¹Abteilung für Rheumatologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien; ²Public Health PR, Österreich

Ziel Der systemische Lupus erythematoses (SLE) ist eine systemische Autoimmunerkrankung mit vielen Gesichtern; die Symptome reichen von milden muskuloskelettalen Beschwerden bis zur lebensbedrohlichen Organmanifestation. Eine rasche Diagnosestellung und Therapieeinleitung ist bei dieser Erkrankung besonders wünschenswert, allerdings gibt es nur wenige verlässliche Zahlen über den Weg der Patienten bis zur richtigen Diagnose. Die Aktion „Leben mit Lupus“ soll hier neue Informationen liefern, Patientenwünsche aufzeigen und so zukünftige Verbesserungen ermöglichen.

Methoden Patienten wurden im Internet und mittels Schriftstücken und Postern in Ordinationen und Ambulanzen aufgefordert, anonym Fragen zu ihrer Krankengeschichte zu beantworten. Insgesamt wurden 118 Fragebögen ausgefüllt. 107 (91 %) Patienten waren weiblich, 11 männlich; 56 % waren < 40 Jahre alt, weitere 27 % zwischen 40 und 50, lediglich 18 % > 50.

Resultate Der erste Kontakt nach der Erstmanifestation von Lupussymptomen erfolgte meist über den Allgemeinmediziner (67 %). In den meisten Fällen wurde die Diagnose durch einen Rheumatologen gestellt (62 %). In 42 % erfolgte die Diagnose innerhalb eines Jahres, in weiteren 21 % innerhalb von 3 Jahren, bei 37 % dauerte es bis zur Erstdiagnose > 3 Jahre (3–12 Jahre). Die häufigsten Erstsymptome waren dabei durchaus typisch, wenn auch wenig spezifisch: extreme Müdigkeit (von 73 % genannt), Arthralgien (71 %), Fieber (49 %), Hautausschlag/Haarausfall (44 %), Sonnenunverträglichkeit (33 %). In 57 % der Patienten waren > 3, bei 14 % > 9 Arztbesu-

che einer Diagnose vorausgegangen. Unter Therapie besserten sich in der Regel die Symptome der Patienten: Fanden vor Therapie 89 % ihren körperlichen Zustand „schlecht“ oder „sehr schlecht“ (insgesamt 55 % „sehr schlecht“, 43 % „schlecht“, 10 % „mittel“, 1 % „gut“), waren es unter Therapie nur mehr 40 %. Für jeweils > 60 % der Patienten ergaben sich durch die Erkrankung Probleme im Beruf, in der Freizeit und auf Reisen, interessanterweise gaben die meisten Patienten keine Probleme in Partnerschaft oder sozialem Umfeld an. Von 82 % der Patienten wurde der Wunsch geäußert, dass die Bevölkerung besser über SLE informiert werden sollte.

Schlussfolgerungen SLE kann meist gut behandelt werden, sobald die richtige Diagnose gestellt ist. Aufgrund der Vielgestaltigkeit der Erkrankung dauert es aber in > 1/3 der Patienten > 3 Jahre bis zur Erstdiagnose. Die meisten Patienten im berufsfähigen Alter haben Probleme im Beruf durch ihre Erkrankung, im gut aufgeklärten näheren Umfeld (Partnerschaft, Familie) jedoch nicht. Es besteht Bedarf hinsichtlich einer Steigerung des Wissens um die Krankheit SLE, sowohl bei der (erstversorgenden) Ärzteschaft als auch in der allgemeinen Bevölkerung.

Thiol-Activated Hydrogen Sulfide Donors and Their Anti-Inflammatory Potential in the Mouse Macrophage Cell Line RAW 264

52

S. Löbsch¹, B. Kloesch¹, G. Steiner^{1,2}, Y. Zhao³, M. Xian³

¹Ludwig Boltzmann Institute for Rheumatology and Balneology, Vienna;

²Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna; ³Department of Chemistry, Washington State University, USA

Background Hydrogen sulfide (H₂S) is an important signalling molecule that regulates many physiological and pathophysiological processes in organs and cellular systems. Inorganic H₂S donors like sodium hydrogen sulfide (NaHS) rapidly enhance H₂S concentration. However, such fast generation does not reflect the situation *in vivo*. Therefore, synthetic donors have recently emerged as useful tools. In this study we report about the chemical and biological evaluation of a new class of organic H₂S donors (benzamide and penicillamine derivatives) which release H₂S upon activation by thiols (cysteine or reduced glutathione).

Materials and Methods The H₂S-releasing compounds 5a, 8a, and yz-5-093 were synthesized and kindly provided by M Xian's group (Washington, USA). H₂S release was measured with a H₂S-selective microelectrode. In intact cells, H₂S production was monitored by the fluorescent probe WSP-1. To evaluate the anti-inflammatory potential of the H₂S donors *in vitro*, mouse macrophages (RAW 264 cell line) were incubated for 1 h with different concentrations of compounds 5a, 8a, and yz-5-093 (10–100 µM) before the cells were stimulated for 24 h with LPS. IL-6 and TNF-α levels in cell culture supernatants were quantified by enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs).

Results All compounds significantly downregulated IL-6 expression in RAW 264 cells. TNF-α expression, however, was largely unaffected seen by the fact that only the highest concentration used in the experiment (100 µM) was sufficient to obtain a significant reduction.

Summary We conclude that thiol-inducible H₂S donors represent a new scientific tool which allows to mimic the slow and continuous H₂S generation process *in vivo*. These donors will not only be useful for H₂S research but could also have therapeutic benefits in the treatment of chronic inflammatory diseases.

Effects of Free Curcumin and a Novel Nanocarrier System Called CurcuEmulsomes on Different Cell Types: A Comparative Study

53

L. Guber¹, M. H. Učisk², S. Küpcü², U. B. Sleytr², G. Steiner¹, B. Klösch¹

¹Ludwig-Boltzmann-Institut für Rheumatologie und Balneologie, Wien;

²Department für Nanobiotechnologie, BOKU, Wien, Österreich

Aims The polyphenolic compound curcumin, which occurs naturally in the rhizome of the plant *Curcuma Longa*, has been shown to have potent anti-inflammatory and anti-cancer properties. Its medical use remains limited due to its extremely low water solubility and bioavailability. To bypass these problems, a novel nanocarrier system, so-called CurcuEmulsomes, where curcumin is encapsulated inside the solid core of emulsomes, was developed at the Department of Nanotechnology (BOKU, Vienna). The present study compares their effects with free curcumin on pro-inflammatory cytokine expression and proliferation in different cell types.

Methods Human synovial fibroblasts (SW982) were treated with different concentrations of free curcumin and CurcuEmulsomes for 24 or 48 hours, followed by stimulation with IL-1β to induce IL-6 expression. In addition, the effects of free curcumin and CurcuEmulsomes on their proliferation were investigated. Furthermore, murine macrophages (RAW264) were treated for 24 hours with different concentrations of free curcumin and CurcuEmulsomes and were then stimulated with LPS to induce TNF-α and IL-6 expression. IL-6 and TNF-α release was quantified by ELISA and the proliferation rate was determined by XTT-assay.

Results In SW982 cells, pre-treatment with free curcumin and CurcuEmulsomes for 48 hours significantly downregulated IL-1β-induced IL-6 expression. Similar effects were observed for the expression of IL-6 and TNF-α in RAW264 cells. Free curcumin led to a significant reduction of proliferation rate whereas CurcuEmulsomes did not influence the viability of SW982 cells.

Conclusion Our study demonstrated that CurcuEmulsomes have similar effects as free curcumin on the expression of pro-inflammatory cytokines in SW982 and RAW264 cells. In contrast to curcumin, CurcuEmulsomes did not reduce the viability of SW982 cells. In the future, we will further compare the effects of CurcuEmulsomes with free curcumin on viability, apoptosis, and cell cycle. In addition, we plan to use primary human synovial fibroblasts from healthy tissue and from patients suffering from rheumatoid arthritis.

Improving Patient Flow of People with Rheumatoid Arthritis Has the Potential to Simultaneously Improve Health Outcomes and Reduce Direct Costs

54

R. Puchner¹, R. Hochreiter², A. Vavrovsky³

¹Praxis für Innere Medizin, Wels; ²Institute for Statistics and Mathematics, Vienna University of Economics and Business Administration; ³Academy for Value in Health, Vienna, Austria

Objective The purpose of the present study was to assess whether an improvement in the interdisciplinary management of RA patients has the potential to simultaneously improve health outcomes and reduce costs. We chose to model for joint destruction, i.e. radiographic progression, as the measure for health outcome and to use costs for physician visits and diagnostic tests as the indicator of direct costs.

Methods We used a health economic model to assess the effects of patient management on total costs. In a first step, we modelled the different ways which lead patients with RA to the correct diagnosis and the relevant specialist, respectively. We reconstructed the patient flow up to diagnosis in Austria, from onset of symptoms, presentation to GP or rheumatologist, GP referral to specialists, until, ultimately, the patient is diagnosed. After onset of symptoms, a patient has the option to consult with his/her GP, to see a specialist, i.e. a rheumatologist, directly, or to take advantage of the existing “Immediate Access Rheumatology Clinics” or office-based “Rapid Assessment Consultations” (only in Vienna and Upper Austria; not established nationwide). Data on practice patterns and diagnostic

steps taken at the different points of care were taken from a published study [Puchner et al.] and verified with practicing rheumatologists [Puchner et al.]. Patients with musculoskeletal disorders usually consult with their primary care physician first. On average, an RA patient experiences 3 GP visits before referral to a specialist. This, in turn, could have an effect not only on costs associated with diagnosis, but also on radiographic progression. To compare the current situation to a new approach, we first modelled the number of people with RA diagnosed within 3 months of symptom onset under current practice and the costs associated with diagnosis. We then compared this current situation against a reconfiguration of current practice towards a more proactive identification and referral method between GPs and specialists. We evaluated the impact of this reconfiguration on the number of RA patients diagnosed as well as the costs associated with the diagnosis. In addition to the cost impact, we incorporated radiographic progression and used estimated rates of progression and change in Larsen score before start of treatment as observed in a study by Wick et al.

Results Using data on epidemiology and Austrian practice patterns, we estimate a total of 13.767 people with undifferentiated arthritis (defined as people with symptoms similar to inflammatory arthritis which could be inflammatory, but also non-inflammatory arthritis) in Austria, of which 1645 suffer from inflammatory arthritis (IA). Modelling for diagnostic accuracy, we found that 1145 of these patients are misdiagnosed in a primary care setting. As inflammatory arthropathies are not straightforward to diagnose, even when consulting a specialist, an expected 91 of IA patients are not correctly diagnosed. However, there is a marked increase of diagnostic accuracy at the specialist level vs the GP level, as is expected. Our model found that a reconfiguration of current practice towards an approach of more integrated care with ports of call for each patient with suspected RA has the potential to be not only cost-effective, but cost-saving: EUR 95,596 could be saved yearly by exclusively adopting the new integrated approach in Austria.

Conclusions Our results show that by better directing the flow of people with RA, simultaneous benefits may be reaped: clinical and economic benefits. Initiation of care by a rheumatologist early on in the disease offers the potential for dramatically improving radiographic and clinical outcomes in patients with RA [Van der Linden et al.]. Our work further underscores the importance of Rapid Assessment Consultations, also in remote settings, as early diagnosis is crucial for patient prognosis. Institutionalizing early arthritis clinics benefits both colleagues in primary care and patients, while saving costs when compared to the current situation.

B-Cell Depletion Therapy in a Patient with Systemic Sclerosis Improves Parameters of Skin, Lung, and Heart Involvement 55

S. M. Kielhauser¹, F. C. Moazed-Fuerst¹, J. Hermann¹, J. Gretler¹, K. Brickmann¹, A. Lutfi², G. Kovacs³, J. Schmid⁴, J. Binder⁴, W. B. Graninger¹
¹Rheumatologie und Immunologie, ²Radiologie, ³Pulmonologie und ⁴Kardiologie, Medizinische Universität Graz, Österreich

Aim Recently, we reported on a beneficial effect of B-cell depletion therapy with rituximab in a case series of systemic sclerosis patients. Skin involvement as documented by the modified Rodnan skin score (mRSS) and the lung function test measured by DLCO and FVC improved by our therapy regimen. A 45-year-old female presented with diffuse scleroderma, alveolitis, and pathologic diastolic function at onset within 4 months after developing Raynaud syndrome. The patient had an antinuclear antibody titer of 1:5120 and pathologic capillary microscopy. Anti-centromer antibodies and anti-topoisomerase I antibodies were negative. Cardiac MRI was without any pathology but echocardiography showed impaired diastolic function.

Methods The patient fulfilled the ACR criteria for systemic sclerosis. Due to the rapid progression of skin and organ involvement, we administered rituximab 500 mg twice every 3 months. Before immunomodulatory treatment the patient received a vaccination against pneumococcal infection and influenza infection. Every 3

months the patient was seen by a rheumatologist and a pulmonologist. Echocardiography was performed at baseline and after 6 months by an experienced cardiologist.

Results During the course of rituximab therapy, the mRSS decreased from 29 to 4, the DLCO increased from 67 % to over 80 %, and diastolic function as assessed by E/e' became normal (from 16.33 to 10.36). The laboratory values were all within the normal range.

Summary/Conclusion In this patient, B-cell depletion was an effective therapy for systemic sclerosis regarding the skin and inner organs. In order to obtain a sustainable reversion of organ damage, it might be beneficial to start treatment early while the disease process is still at an inflammatory stage.

Ermittlung des Cut-off-Titers zur Bestimmung von antinukleären Antikörpern (ANA) mit indirekter Immunfluoreszenz auf HEp-2-Zellen 56

W. Klotz¹, U. Demeß¹, M. Herold¹

¹Univ.-Klinik für Innere Medizin VI, Medizinische Universität Innsbruck;

²Abteilung für Rheumatologie und Immunologie, Medizinische Universität Graz, Österreich

Ziel Die indirekte Immunfluoreszenz (iIF) ist die Methode der Wahl zum Nachweis antinukleärer Antikörper (ANA) bei Patienten mit systemischen Autoimmunerkrankungen (SAE). Seit 1997 wird ein Cut-off-Titer von 1:100 empfohlen, um Patienten mit systemischem Lupus Erythematos (SLE) von gesunden Personen zu unterscheiden [1]. In einem aktuell veröffentlichten internationalen Konsens [2] wird empfohlen, dass jedes Labor seinen eigenen Cut-off-Titer ermitteln sollte, um Unterschieden zwischen den Reagenzien verschiedener Hersteller, den verwendeten Mikroskopen und anderen lokalen Faktoren Rechnung zu tragen.

Methoden Eine Kontrollpopulation ohne Anzeichen einer SAE bestehend aus Blutspendern mit normaler Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und normalen CRP-Werten (A; n = 29), Patienten der Rheumaambulanz der Univ.-Klinik in Innsbruck ohne Hinweis auf eine SAE mit normaler BSG und normalem CRP (B; n = 22) sowie einer Vergleichsgruppe mit älteren Patienten (Alter 50–101, Median 77 Jahre) einer geriatrischen Abteilung ohne klinischen Hinweis auf eine Autoimmunerkrankung (C; n = 340) wurden mit iIF auf HEp-2-Zellen (INOVA Diagnostics, Sacramento) beginnend mit einem Screeningtiter von 1:40 und stufenweiser Verdünnung positiver Proben bis zum Endtiter auf das Vorliegen von ANA getestet. Der optimale Cut-off-Titer wurde als 95%-Perzentile und mittels graphischer Darstellung gegen die ANA-Titer von 114 ambulant behandelten Patienten mit SLE ermittelt.

Ergebnisse Bei Verwendung der Kontrollpopulationen A und B liegt die 95%-Perzentile für den optimalen Cut-off bei einer Verdünnung von 1:80. Wird eine größere Anzahl älterer Patienten (Kontrollpopulation C) inkludiert, steigt die optimale Cut-off-Verdünnung auf 1:160. Die visuelle Auswertung der graphischen Darstellung ergibt ebenfalls einen optimalen Cut-off-Wert bei ungefähr 1:100.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung In Übereinstimmung mit den Empfehlungen aus dem Jahr 1997 konnte auch bei unseren Populationen ein Cut-off-Titer von 1:100 als optimal bezeichnet werden, um Patienten mit SLE von Personen ohne Autoimmunerkrankung zu unterscheiden. Nahezu 20 Jahre nach der ersten Empfehlung eines Cut-off-Wertes wurden die Ergebnisse von uns bestätigt, obwohl sich in der Zwischenzeit die gesamte technische Ausrüstung zur ANA-Bestimmung änderte und vermutlich verbesserte. Basierend auf unserer Erfahrung scheint es nicht notwendig zu sein, dass jedes Labor seinen eigenen Cut-off-Wert ermittelt.

Literatur:

1. Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, et al. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1601–11.
2. Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 17–23.

Autorenindex

(Erstautoren)

A

Artacker G. 136

B

Bartuschka A. 129

Bonelli M. 142

Boso L. 143

Brunner J. 134 (3×), 135

Byrne R. 142

D

Dragoi R. 143

F

Fessler J. 136, 137

Ficjan A. 134, 140

Fodor S. 135

Friedrich S. 132

G

Gärtner M. 132

Gober L. 146

Goldhahn K. 145

Goncalves Alves E. C. 145

H

Hatos Agyi L. 128

Herold M. 131

Huber V. 128

K

Karonitsch T. 141

Kielhauser S. M. 139, 147

Klotz W. 147

Kocijan R. 133

L

Lackner A. 129

Leiss H. 144

Löbsch S. 146

M

Mandl P. 133, 139 (2×)

Moazedi-Fürst F. 136

N

Nell-Duxneuner V. 131

P

Polster B. 126, 127, 130

Psenak O. 126

Puchner A. 141, 142

Puchner R. 146

R

Rosner J. 128

S

Saferding V. 137

Sautner J. 143

Schroll A. 137

Schwarz C. 132

Schwarzecker B. 139

Sieghart D. 141

Skrabl-Baumgartner A. 135

Steinecker-Frohnwieser B. 144

Stögner V. 138

Studenic P. 130

Stummvoll G. 145

T

Taylor P. 127

Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Knochen und Mineralstoffwechsel (ÖGKM)

Präsident: Univ.-Prof. Dr. Hans Peter Dimai

Schatzmeisterin: Univ.-Prof. Dr. Katharina Kersch-Schindl

Schriftführerin: Ass.-Prof. PD Dr. med. Karin Amrein, MSc

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15, Tel.: 0316/385-82383, Fax: 0316/385-13428

E-Mail: karin.amrein@medunigraz.at, Homepage: www.oegkm.at



Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Kongressunterstützung: Das Budget für 2014 ist leider aufgebraucht. Wir freuen uns, im laufenden Jahr 13 Kolleginnen und Kollegen bei ihren europäischen (7) und transatlantischen (6) Kongressbesuchen mit Präsentation ihrer Forschungsergebnisse finanziell unterstützt zu haben. Einreichungen sind wieder 2015 möglich.

Liebe Grüße,

Karin Amrein

<http://www.oegkm.at>

Erfolgreich behandeln mit ENBREL®

Rheumatoide Arthritis¹

Juvenile idiopathische Arthritis (ab 2 Jahren)¹

Morbus Bechterew¹

Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis¹

Psoriasis-Arthritis¹

Plaque Psoriasis (ab 6 Jahren)¹



- Klinische Erfahrung seit über 20 Jahren^{2,3}
- Keine neutralisierenden Antikörper nachgewiesen¹
- Flexibilität durch Halbwertszeit von ca. 3 Tagen¹
- Ungekühlte Lagerung bis zu 4 Wochen bei Raumtemperatur möglich¹

¹ ENBREL® in der aktuell gültigen Fachinformation
² Pfizer Data on file
³ Amgen Data on file

ENB-090-14/2/21.08.2014



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.: 01/40400-46140, Fax: 01/40400-42160
Homepage: www.magnesium-research.info

Sehr geehrte Damen und Herren!

Das gemeinsame Symposium der Österreichischen Gesellschaft für Magnesiumforschung und der Deutschen Magnesiumgesellschaft in Herne/Deutschland enthielt interessante Beiträge zu den Themen Magnesium-Stoffwechsel und Magnesium-Homöostase aus experimentellen und klinischen Forschungen. Hervorzuheben ist daraus der Hauptvortrag „Magnesium und Endothelfunktion“, in dem die Bedeutung von Magnesium als Mediator für den Energiestoffwechsel des Endothels über experimentelle und klinische Studien dargestellt wurde. Die Abstracta aller Präsentationen sind in einem Band zusammengefasst, welcher über die E-Mail-Adresse der Deutschen Magnesiumgesellschaft angefordert werden kann (mg.ges@magnesium.de).

Ich wünsche noch abschließend schöne Feiertage und ein glückliches Neues Jahr 2015!

Herzlichst,

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

Univ.-Prof. Dr. Ronald Smetana
Präsident

Fachkurzinformation zu nebenstehendem Inserat und zu Seite 173:

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, rhPTH (1-34), hergestellt in *E. coli* mittels rekombinanter DNA-Technologie, ist identisch mit der Sequenz der 34 N-terminalen Aminosäuren des endogenen humanen Parathormons. 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 -Analoge, 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

Mitteilungen des Magnesium- und Osteoporoseforums Bad Radkersburg – Graz

Ärztliche Gemeinschaft 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 untersucht zurzeit ein Heilwasservorkommen, das nach Zulassung durch die Behörden das magnesiumreichste Heil- und Mineralwasser in Österreich sein dürfte. Im Weiteren sehen wir interessante Ansätze bei Menschen, die präoperativ einen sehr guten Magnesiumhaushalt haben, da dies anscheinend auch eine positive Rolle bei der Verträglichkeit von bei der Narkose verwendeten Medikamenten spielt. Wir werden dies aus den Einzelbeobachtungen im nächsten Jahr näher untersuchen.

Zum Jahreswechsel darf ich Ihnen auch im Namen meines Teams alles Gute wünschen und verbleibe

Mit freundlichen Grüßen,

Prim. Dr. B. Zirm

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

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

News-Screen Orthopädie

E. Pieler-Bruha

■ Depressive Burden Is Associated with a Poorer Surgical Outcome Among Lumbar Spinal Stenosis Patients: A 5-Year Follow-up Study

Pakarinen M, et al. *Spine J* 2014; 14: 2392–6.

Abstract

Background Context: In lumbar spinal stenosis (LSS), conservative treatment is usually the first choice of treatment. If conservative treatment fails, surgery is indicated. Psychological factors such as depression and anxiety are known to affect the outcome of surgery. Previous studies on depression and surgery outcome using long follow-up times are scarce. **Purpose:** The purpose of this study was to investigate the effect of depressive symptoms on the surgical outcome during a 5-year follow-up among patients with LSS. **Study Design:** A prospective observational study. **Patient Sample:** Patient sample included 102 LSS patients who needed surgical treatment. **Outcome Measures:** The outcome of surgery was evaluated with the Oswestry Disability Index (ODI), visual analog scale pain assessment, and self-reported walking capacity. **Methods:** The patients completed a set of questionnaires preoperatively and 3 and 6 months, as well as 1, 2, and 5 years after the surgery. Depressive symptoms were assessed with the Beck Depression Inventory. The depressive burden was estimated by summing all individual Beck Depression Inventory scores. Statistical analyses included cross-sectional group comparisons and linear regression analyses. No conflicts of interest. **Results:** On 5-year follow-up, a high depressive burden associated with a poorer outcome of surgery when assessed with the ODI. In linear regression analysis, a high depressive burden associated with higher ODI score. **Conclusions:** Even slightly elevated long-term depressive symptoms in LSS patients are associated with an increased risk of a poorer functional ability after decompressive surgery.

Kommentar

In dieser prospektiven Studie wurde das postoperative Outcome von Patienten mit einer lumbalen Spinalkanalstenose mit und ohne Depression untersucht. Präoperativ wurden depressive Symptome mit dem Beck-Depressionstest analysiert. Zusätzlich wurden der Oswestry Disability Score, die VAS-Skala und die Gehstrecke evaluiert. Nachuntersuchungen erfolgten 3 Monate, 6 Monate, 1 Jahr, 3 Jahre und 5 Jahre nach der durchgeführten Dekompressionsoperation. Sogar nur leichte depressive Symptome präoperativ waren mit einer deutlichen Funktionsstörung postoperativ vergesellschaftet.

Relevanz für die Praxis

Eine bestehende Depression vor einer Dekompressionsoperation an der LWS führt zu deutlich schlechteren Operationsergebnissen. Dieser Umstand sollte bei der OP-Planung

und auch bei der postoperativen Rehabilitation mitbedacht werden.

■ Impact of Smoking on Complication and Pseudarthrosis Rates After Single- and 2-Level Posterolateral Fusion of the Lumbar Spine

Bydon M, et al. *Spine (Phila Pa 1976)* 2014; 39: 1765–70.

Abstract

Study Design: Retrospective study. **Objective:** To study the impact of smoking status on postoperative complications and pseudarthrosis in adult patients undergoing posterolateral fusion (PLF) of the lumbar spine. **Summary of Background Data:** Results of studies analyzing the impact of smoking on complication and pseudarthrosis rates after spine surgery are conflicting. **Methods:** A retrospective medical record review was performed to identify all adult patients who underwent single- and 2-level instrumented PLF without interbody devices for degenerative spine disease in a 21-year period at a single institution. Patients were divided into smokers and nonsmokers. The main outcome variables were development of at least one postoperative complication and development of pseudarthrosis. **Results:** A total of 281 patients underwent single- or 2-level PLF in the 21-year period. Of these, 231 (82.21 %) patients were nonsmokers and 50 (17.9 %) were smokers. For patients undergoing single-level PLF, complication rates in nonsmokers (3.57 %) versus smokers (7.69 %) were not significantly different ($P = 0.353$); pseudarthrosis in nonsmokers occurred in 9.82 % of cases compared with 7.69 % in the smokers group ($P = 0.738$). Nonsmokers undergoing 2-level PLF had complication rates of 6.72 %, compared with 4.17 % in smokers ($P = 0.638$), but pseudarthrosis rates were significantly higher in the smokers group than in the nonsmokers group (29.17 % vs. 10.92 %; $P = 0.019$). Patients were followed up for an average of 53.5 months. **Conclusion:** The findings in this study suggest that smoking has a significant impact on pseudarthrosis rates after 2-level PLF of the lumbar spine, but not necessarily on single-level PLF.

Kommentar

In dieser retrospektiven Studie wurden Patienten nachuntersucht, die an einer Klinik über einen Zeitraum von 21 Jahren eine mono- bzw. multisegmentale posteriore lumbale Fusionsoperation ohne Cage erhielten. Ziel der Studie war es herauszufinden, ob Raucher ein höheres Risiko für postoperative Komplikationen und Pseudoarthrosebildung hatten als Nichtraucher. Von 281 Patienten waren allerdings nur 50 Raucher. Obwohl die Komplikationsrate der monosegmentalen Fusion

bei den Rauchern prozentuell doppelt so hoch war als die bei den Nichtrauchern, war dieser Unterschied nicht signifikant. Auffallend war jedoch eine 3-fach erhöhte Pseudoarthroserate bei den Rauchern in der multisegmentalen Fusionsgruppe.

Relevanz für die Praxis

Raucher haben eine höhere Pseudoarthroserate nach multisegmentaler Fusionsoperation an der LWS.

■ Does Implant Coating with Antibacterial-Loaded Hydrogel Reduce Bacterial Colonization and Biofilm Formation in Vitro?

Drago L, et al. Clin Orthop Relat Res 2014; 472: 3311–23.

Abstract

Background: Implant-related infections represent one of the most severe complications in orthopaedics. A fast-resorbable, antibacterial-loaded hydrogel may reduce or prevent bacterial colonization and biofilm formation of implanted biomaterials. **Questions/Purposes:** We asked: (1) Is a fast-resorbable hydrogel able to deliver antibacterial compounds in vitro? (2) Can a hydrogel (alone or antibacterial-loaded) coating on implants reduce bacterial colonization? And (3) is intraoperative coating feasible and resistant to press-fit implant insertion? **Methods:** We tested the ability of Disposable Antibacterial Coating (DAC) hydrogel (Novagenit Srl, Mezzolombardo, Italy) to deliver antibacterial agents using spectrophotometry and a microbiologic assay. Antibacterial and antibiofilm activity were determined by both microdilution and a crystal violet assay, respectively. Coating resistance to press-fit insertion was tested in rabbit tibias and human femurs. **Results:** Complete release of all tested antibacterial compounds was observed in less than 96 hours. Bactericidal and antibiofilm effect of DAC hydrogel in combination with various antibacterials was shown in vitro. Approximately 80 % of the hydrogel coating was retrieved on the implant after press-fit insertion. **Conclusions:** Implant coating with an antibacterial-loaded hydrogel reduces bacterial colonization and biofilm formation in vitro.

Kommentar

In dieser Multicenter-Studie wurde ein mit Antibiotika angereichertes Hydrogel auf titanbeschichtete Schäfte einer Hüfttotalendoprothese appliziert und mittels „Press-fit“-Technik in Hasen und menschliche Femura eingebaut. Es wurde untersucht, ob dadurch die Ausbildung des Biofilms und eine Besiedelung der Prothesenschäfte mit Bakterien verhindert werden kann. Dieser Effekt konnte *in vitro* nachgewiesen werden und die Anwendung des rasch resorbierbaren Hydrogels scheint unkompliziert und sicher zu sein. Weitere *In-vivo*-Studien sind wünschenswert.

Relevanz für die Praxis

In vitro kann ein mit Antibiotika angereichertes Hydrogel die Ausbildung des Biofilms und die bakterielle Besiedelung an Hüftendoprothesenschäften verhindern.

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

Wir bedanken uns bei unseren Reviewern 2014!

Karin Amrein, Graz
Edmund Cauza, Wien
Katharina Kersch-Schindl, Wien
Stefan Schenk, Wien

News-Screen Osteologie

P. Mikosch

■ Vitamin D Deficiency in Patients with Intellectual Disabilities: Prevalence, Risk Factors and Management Strategies

Frighi V, et al. *Br J Psychiatry* 2014 [Epub ahead of print].

Abstract

Background: People with intellectual disabilities have a high risk of osteoporosis and fractures, which could partly be as a result of vitamin D deficiency. **Aims:** To compare the serum vitamin D (25(OH)D) levels of 155 patients with intellectual disabilities under psychiatric care and 192 controls, investigate potential risk factors for vitamin D deficiency in people with intellectual disabilities and assess available treatments. **Method:** Cross-sectional observational study followed by treatment evaluation. **Results:** Almost twice as many patients with intellectual disabilities had vitamin D deficiency (25(OH)D < 50 nmol/l) compared with controls (77.3 % v. 39.6 %, $P < 0.0001$). In the intellectual disabilities group, winter season ($P < 0.0001$), dark skin pigmentation ($P < 0.0001$), impaired mobility ($P = 0.002$) and obesity ($P = 0.001$) were independently associated with lower serum 25(OH)D. In most patients, 800 IU colecalciferol daily normalised 25(OH)D levels. **Conclusions:** Vitamin D deficiency is highly prevalent in people with intellectual disabilities, partly because of insufficient exposure to sunlight. Screening and treatment strategies, aiming to reduce these patients' high fracture risk, should be introduced. Similar strategies may be required in other psychiatric populations at risk for fractures and with a tendency to spend excessive time indoors.

Kommentar

Die vorliegende Studie weist auf eine weitere Risikogruppe mit häufigem Vitamin-D-Mangel hin – Patienten mit intellektuellen Einschränkungen. Als Ursache des gehäuften Vitamin-D-Mangels in dieser Population ist der vermehrte Aufenthalt in geschlossenen Räumen anzunehmen. Verstärkende Faktoren für einen Vitamin-D-Mangel sind, wie auch aus anderen Populationen erhebbar, eine verstärkte Hautpigmentierung, eingeschränkte Mobilität, Übergewicht und eine jahreszeitliche Abhängigkeit mit Verschlechterung des Vitamin-D-Mangels während der Wintermonate. Die Studie ist somit auch ein Beleg dafür, wie einzelne Grunderkrankungen und damit ein veränderter Lebensstil Ursache für einen Vitamin-D-Mangel sein können.

Relevanz für die Praxis

Ein Vitamin-D-Mangel bei Patienten mit intellektuellen Einschränkungen ist häufig. Sofern möglich sollte diesen Patienten eine ausreichende Sonnenexposition ermöglicht bzw. eine Diagnostik und Substitution eines Vitamin-D-Mangels in das Betreuungsprogramm integriert werden.

■ Magnitude of Fragility Fracture Risk in the Very Old – Are We Meeting their Needs? The Newcastle 85+ Study

Duncan R, et al. *Osteoporos Int* 2014 [Epub ahead of print].

Abstract

Fractures due to osteoporosis are common in older people. This study assessed the management of osteoporosis in a group of 85-year-olds and found both assessment and current treatment to be suboptimal. **Introduction:** Fragility fractures are a major cause of excess mortality, substantial morbidity, and health and social service expenditure in older people. However, much less is known about fracture risk and its management in the very old, despite this being the fastest growing age group of our population. **Methods:** Cross-sectional analysis of people who reached the age of 85 during the year of 2006 was carried out. Data were gathered by general practice record review (GPRR) and a multidimensional health assessment (MDHA). **Results:** Seven hundred thirty-nine individuals were recruited. Mean age was 85.55 years (SD 0.44), and 60.2 % were female; 33.7 % ($n = 249$) had experienced one or more fragility fractures (F 45.2 % vs M 16.3 % $p < 0.001$); in total, 332 fractures occurred in these 249 individuals. A formal documented diagnosis of osteoporosis occurred in 12.4 %, and 38 % of individuals had experienced a fall in the last 12 months. When the fracture risk assessment tool (FRAX) and National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) guidelines were applied, osteoporosis treatment would be recommended in 35.0 %, with a further 26.1 % identified as needing bone mineral density (BMD) measurement and 38.9 % not requiring treatment or BMD assessment. Women were more likely than men to need treatment (47.4 vs 16.3 %, $p < 0.001$, odds ratio (OR) 4.62 (3.22–5.63)) and measurement of BMD (40.0 vs 5.1 %, $p < 0.001$, OR 12.4 (7.13–21.6)). Of the 259 individuals identified as requiring treatment, only 74 (28.6 %) were on adequate osteoporosis treatment. **Conclusion:** The prevalence of high fracture risk in the very old is much higher than the documented diagnosis of osteoporosis or the use of adequate treatments.

Kommentar

Alter als Risikofaktor ist bei Osteoporose allgemein bekannt. Daten zum Osteoporoserisiko sowie zur Osteoporoseversorgung bei sehr alten Patienten sind dennoch spärlich vorhanden. In der vorliegenden Studie an 739 Patienten mit einem Alter von zumindest 85 Jahren konnte gezeigt werden, dass auch in einem Gesundheitssystem, in dem Osteoporose als Problem gut bekannt ist, die Diagnose einer Osteoporose auch in der Hochrisikogruppe der sehr alten Patienten einerseits zu selten gestellt wird, andererseits zu selten eine Osteoporosetherapie eingeleitet wird. Diese Ergebnisse sind im Einklang mit anderen Studienergebnissen aus anderen Ländern und bei jüngeren Personen.

Relevanz für die Praxis

Die fortbestehende Unterversorgung gerade bei der Hochrisikogruppe der sehr alten Patienten zeigt, dass vermehrte Anstrengungen noch zu unternehmen sind, gerade bei betagten Patienten eine weitere Verbesserung der Versorgung anzustreben. Dazu sind alle betroffenen Fachrichtungen, die mit alten Patienten in Kontakt stehen, gefordert.

■ Sleep Disorders Increase the Risk of Osteoporosis: A Nationwide Population-Based Cohort Study

Yen CM, et al. *Sleep Med* 2014 [Epub ahead of print].

Abstract

Background: This study evaluated the relationship between sleep disorders (SDs) and osteoporosis risk in Taiwan. **Methods:** From the Taiwan National Health Insurance data, we identified 44,690 newly diagnosed SD patients (846 with apnea and 43,844 without) from 1998 to 2001 and 89,380 comparisons without SD in the same period frequency matched by sex, age and diagnosis year. Incident osteoporosis was measured by the end of 2010. **Result:** Patients with apnea-SD and nonapnea SD exhibited a higher osteoporosis incidence rate than did the comparisons (9.97 and 13.3 vs. 6.77 per 1000 person-years, respectively). The Cox method estimated adjusted hazard ratio (HR) of osteoporosis was 2.98 (95 % confidence interval [CI] = 2.36–

3.74) in apnea-SD patients, compared with 2.76 (95 % CI = 2.64–2.88) in nonapnea-SD patients after controlling for sex, age, comorbidities, and treatment. Greater HRs of osteoporosis were observed for female patients (4.00, 95 % CI = 3.72–4.29) and those aged > 64 years (42.0, 95 % CI = 33.5–52.7) in the apnea SD sub-cohort. Apnea SD was associated with the highest risk of osteoporosis without fracture compared with both the nonapnea SD sub-cohort and comparisons. **Conclusion:** Patients with sleep disorders have an elevated risk of osteoporosis, especially for women and the elderly.

Kommentar

An einem großen Kollektiv von 44.690 Patienten mit Schlafstörungen (mit und ohne Apnoe) konnte ein erhöhtes Osteoporoserisiko erhoben werden. Weibliche Patienten, Alter > 64 Jahre und eine Schlafstörung mit Apnoe zeigten die höchsten Risikoraten.

Relevanz für die Praxis

Bei Patienten mit Schlafstörungen sollte eine Osteoporoseabklärung und gegebenenfalls Osteoporosetherapie in deren klinisches Management integriert werden.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Peter Mikosch

1. Medizinische Abteilung

Kaiser-Franz-Josef-Spital – Sozialmedizinisches Zentrum Süd
A-1100 Wien, Kundratstraße 3

E-Mail: peter.mikosch@yahoo.com

1 X TÄGLICH BEI OSTEOPENIE – OSTEOPOROSE

800 I.E. VIT. D₃
500 MG KALZIUM

CALCIDURAN®
ALS KAU- UND FILMTABLETTE:
DAS PERFEKTE DUO!

Calciduran® Vit. D₃
500 mg/800 I.E.-Kautablette
Wirkstoffe: Calcium/Colecalciferol (Vitamin D₃)
Pharmazeutischer Unternehmer: Meda Pharma GmbH, Wien

Calciduran Vit. D₃
500 mg/800 I.E. - Filmtabletten
Wirkstoffe: Calcium/Colecalciferol (Vitamin D₃)
Pharmazeutischer Unternehmer: Meda Pharma GmbH, Wien

GRÜNE BOX

meda
www.meda.at

News-Screen Rheumatologie

R. Lunzer

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

Muller S, et al. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1769–73.

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

Immer wieder finden sich in der Literatur Hinweise, dass sich hinter einer polymyalgiformen Beschwerdesymptomatik Malignome verstecken können, wenngleich in dieser Altersgruppe damit gerechnet werden kann. Wie auch diese Arbeit zeigt, ist in den ersten 6 Monaten nach Diagnosestellung einer PMR eine erhöhte Rate an Malignomen zu verzeichnen, somit ist eine Ausschlussdiagnostik sinnvoll und empfehlenswert.

Ich erlaube mir, den Hinweis auf die ergänzenden vorläufigen Klassifikationskriterien der PMR [1] zu geben, in denen auch die Sonographie einen Stellenwert erhalten hat.

■ Risk of Vascular Events in Patients with Polymyalgia Rheumatica

Hancock AT, et al. *CMAJ* 2014; 186: E495–E501.

Abstract

Background: Polymyalgia rheumatica is one of the most common inflammatory rheumatologic conditions in older adults. Other inflammatory rheumatologic disorders are associated with an excess risk of vascular disease. We investigated whether polymyalgia rheumatica is associated with an increased risk of vascular events. **Methods:** We used the General Practice Research Database to identify patients with a diagnosis of incident polymyalgia rheumatica between Jan. 1, 1987, and Dec. 31, 1999. Patients were matched by age, sex and practice with up to 5 patients without polymyalgia rheumatica. Patients were followed until their first vascular event (cardiovascular, cerebrovascular, peripheral vascular) or the end of available records (May 2011). All participants were free of vascular disease before the diagnosis of polymyalgia rheumatica (or matched date). We used Cox regression models to compare time to first vascular event in patients with and without polymyalgia rheumatica. **Results:** A total of 3249 patients with polymyalgia rheumatica and 12 735 patients without were included in the final sample. Over a median follow-up period of 7.8 (interquartile range 3.3–12.4) years, the rate of vascular events was higher among patients with polymyalgia rheumatica than among those without (36.1 v. 12.2 per 1000 person-years; adjusted hazard ratio 2.6, 95 % confidence interval 2.4–2.9). The increased risk of a vascular event was similar for each vascular disease end point. The magnitude of risk was higher in early disease and in patients younger than 60 years at diagnosis. **Interpretation:** Patients with polymyalgia rheumatica have an increased risk of vascular events. This risk is greatest in the youngest age groups. As with other forms of inflammatory arthritis, patients with polymyalgia rheumatica should have their vascular risk factors identified and actively managed to reduce this excess risk.

Kommentar

Auch auf die Gefahr hin, sich in diesem News-Screen „zu viel“ der PMR zu widmen: In der Altersgruppe besteht ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (unter anderem auch wegen generalisierter Entzündung, Langzeitkortisontherapie), aber dass im mittleren Beobachtungszeitraum ein um 25 % höheres Risiko gegenüber der Kontrollgruppe besteht, rechtfertigt sicherlich den zweiten PMR-Kommentar.

Literatur:

1. Dasgupta B, Cimmino MA, Kremers HM, et al. 2012 Provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League

Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 943–54.

■ Tofacitinib versus Methotrexate in Rheumatoid Arthritis

Lee EB, et al. *N Engl J Med* 2014; 370: 2377–86.

Abstract

Methods: We randomly assigned 958 patients to receive 5 mg or 10 mg of tofacitinib twice daily or methotrexate at a dose that was incrementally increased to 20 mg per week over 8 weeks; 956 patients received a study drug. The co-primary end points at month 6 were the mean change from baseline in the van der Heijde modified total Sharp score (which ranges from 0 to 448, with higher scores indicating greater structural joint damage) and the proportion of patients with an American College of Rheumatology (ACR) 70 response ($\geq 70\%$ reduction in the number of both tender and swollen joints and $\geq 70\%$ improvement in three of five other criteria: the patient's assessment of pain, level of disability, C-reactive protein level or erythrocyte sedimentation rate, global assessment of disease by the patient, and global assessment of disease by the physician). **Results:** Mean changes in the modified total Sharp score from baseline to month 6 were significantly smaller in the tofacitinib groups than in the methotrexate group, but changes were modest in all three groups (0.2 points in the 5-mg tofacitinib group and < 0.1 point in the 10-mg tofacitinib group, as compared with 0.8 points in the methotrexate group [$P < 0.001$ for both comparisons]). Among the patients receiving tofacitinib, 25.5 % in the 5-mg group and 37.7 % in the 10-mg group had an ACR 70 response at month 6, as compared with 12.0 % of patients in the methotrexate group ($P < 0.001$ for both comparisons). Herpes zoster developed in 31 of 770 patients who received tofacitinib (4.0 %) and in 2 of 186 patients who received methotrexate (1.1 %). Confirmed cases of cancer (including three cases of lymphoma) developed in 5 patients who received tofacitinib and in 1 patient who received methotrexate. Tofacitinib was associated with increases in creatinine levels and in low-density and high-density lipoprotein cholesterol levels. **Conclusions:** In patients who had not previously received methotrexate or therapeutic doses of methotrexate, tofacitinib monotherapy was superior to methotrexate in reducing signs and symptoms of rheumatoid arthritis and inhibiting the progression of structural joint damage. The benefits of tofacitinib need to be considered in the context of the risks of adverse events.

Kommentar

Bei Patienten mit RA, die zuvor keine oder keine therapeutische Dosis von Methotrexat erhalten hatten, schnitt die Tofacitinib-Monotherapie besser ab als eine Methotrexat-Behandlung (ACR 70: 25 % mit 5 mg Tofacitinib; 38 % mit 10 mg Tofacitinib; nur 12 % in der MTX-Gruppe). Die Vorteile von Tofacitinib müssen aber im Kontext von Risiken unerwünschter Ereignisse betrachtet werden. Tofacitinib (Xeljanz®) ruft zum Teil mehr Nebenwirkungen hervor (z. B. Herpes Zoster) und ist teurer als Methotrexat. Auch weitere Kommentare der Studien lassen anklingen, dass vorläufig Tofacitinib nicht als Erstlinien-Monotherapie bei rheumatoider Arthritis eingesetzt werden sollte. Derzeit wird also Xeljanz® MTX nicht ersetzen.

Hinweis: Die europäische Arzneimittelbehörde EMA hatte die Zulassung im April 2013 abgelehnt. Tofacitinib (Xeljanz®) wurde aber 2013 in der Schweiz zugelassen (bei MTX-Versagern/bzw. bei MTX-bedingten Nebenwirkungen).

■ Increased Risk of Complications Following Total Joint Arthroplasty in Patients with Rheumatoid Arthritis

Ravi B, et al. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 254–63.

Abstract

Objective: Most of the evidence regarding complications following total hip arthroplasty (THA) and total knee arthroplasty (TKA) are based on patients with osteoarthritis (OA); less is known about outcomes in rheumatoid arthritis (RA). Using a validated algorithm for identifying patients with RA, we undertook this study to compare the rates of complications among THA and TKA recipients between those with RA and those without RA. **Methods:** In patients who underwent a first primary elective THA or TKA between 2002 and 2009, those with RA were identified using a validated algorithm: a hospitalization with a diagnosis code for RA or 3 physician billing claims with a diagnosis code for RA, with at least 1 claim by a specialist (rheumatologist, orthopedic surgeon, or internist) in a 2-year period. Recipients with diagnostic codes suggesting an inflammatory arthritis, but not meeting RA criteria, were classified as having inflammatory arthritis. All remaining patients were deemed to have OA. Cox proportional hazards models, censored on death, were used to determine the relationship between the type of arthritis and the occurrence of specific complications, adjusting for potential confounders (age, sex, comorbidity, and provider volume). **Results:** We identified 43,997 eligible THA recipients (3 % with RA) and 71,793 eligible TKA recipients (4 % with RA). Total joint arthroplasty recipients with RA had higher age and sex-standardized rates of dislocation following THA (2.45 %, compared with 1.21 % for recipients with OA) and higher age and sex-standardized rates of infection following TKA (1.26 %, compared with 0.84 % for recipients with OA). Controlling for potential confounders, recipients with RA remained at increased risk of dislocation within 2 years of THA (adjusted hazard ratio [HR] 1.91, $P = 0.001$) and remained at increased risk of infection within 2 years of TKA (adjusted HR 1.47, $P = 0.03$) relative to recipients with OA. **Conclusion:** Patients with RA are at higher risk of dislocation following THA and are at higher risk of infection following TKA relative to those with OA. Further research is warranted to elucidate explanations for these findings, including the roles of medication profile, implant choice, postoperative antibiotic protocol, and method of rehabilitation following joint replacement.

Kommentar

Eine gute Interaktion zwischen Orthopäden und Rheumatologen ist bei RA-Patienten unabdingbar. Gerade bei fortgeschrittenen Stadien der RA ist es wichtig, den optimalen Zeit-

punkt festzulegen, sodass keine entzündliche Aktivität besteht, die Kortisondosis niedrig ist und das Intervall einer Biologikatherapie nicht zu lange „aufgedehnt“ werden muss. Wie diese Analyse zeigt, ist die Komplikationsrate bei RA-Patienten doch deutlich erhöht – im Vergleich zu Arthrosepatienten bei TEP etwa doppelt so hoch!

■ Welche Antirheumatika sind in der Schwangerschaft sicher?

Kathmann W. *springermedizin.de*, 26. September 2014

Vom DGRh-Kongress 2014, Düsseldorf, basierend auf dem Vortrag von Prof. Dr. Monika Østensen, Trondheim, Norwegen: „Sicherheit antirheumatischer Therapien bei Kinderwunsch und in der Schwangerschaft: Was haben wir gelernt?“ im Rahmen der Plenarsitzung „Familienplanung und Schwangerschaft: Was muss der Rheumatologe heute wissen?“.

Kommentar

Der Wunsch nach einer Schwangerschaft ist verständlich, eine therapeutische Option natürlich ein hochrangiges Ziel. Durch die Vernetzung der internationalen Datenbanken von den unterschiedlichen Fachdisziplinen (Rheumatologie, Dermatologie, Gastroenterologie etc.) erlangen wir immer mehr Erkenntnisse, dass vor allem die TNF-Inhibitoren die Krankheitsaktivität so gut kontrollieren, dass eine Schwangerschaft möglich ist. Denn „Schübe“ in der Schwangerschaft und die dann notwendige Glukokortikoidtherapie sind lt. der Expertin aus Norwegen mit einem hohen Risiko für den Fötus verbunden.

Korrespondenzadresse:

OA Dr. Raimund Lunzer

Interne Abteilung

Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Graz-Eggenberg

A-8020 Graz, Bergstraße 27

E-Mail: raimund.lunzer@bbgraz.at

"There's a way to do it better."

- Thomas A. Edison -

RADIOFREQUENZ-KYPHOPLASTIE

- ▶ Minimal-invasiver Eingriff
- ▶ Unipedikulärer Zugang
- ▶ Schaffen von kleinen Kavitäten
- ▶ Navigierbares Osteotom
- ▶ Computergesteuerte Zementapplikation
- ▶ Ultrahoch-visköser Zement
- ▶ Hände nicht im Strahlengang



Aktuelles: Klassifikationsvergleich vertebraler Augmentationen in Deutschland, Österreich, Schweiz im Jahr 2013

Eine Überlegung und Diskussion zum möglichen Vorgehen von Vergleichen auf Basis von Pauschalierungssystemen am Beispiel von Vertebroplastie und Kyphoplastie

A. Krüger¹, S. Becker², L. Oberkircher¹, M. Wollny³

Aus der ¹Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, Universitätsklinikum Gießen-Marburg, Marburg; ²medimpuls – Zentrum für Diagnostik, Therapie und Training, Wien; ³MedImbursement, Tarmstedt, Deutschland

■ Einleitung

Seit der Kommerzialisierung der Gesundheitsversorgung vor allem ab den 1990er-Jahren zeichnet sich in der Krankenhausführung die Übernahme von Betriebsführung sowie Managementmethoden aus Industrie, Dienstleistung und Handel ab. Dabei zielen die Methoden nicht nur auf medizinisches, sondern auch ökonomisches Benchmarking ab. Durch gesetzgeberische Einführung und Umsetzung pauschalierter Vergütungssysteme in den jeweiligen Ländern wollte man durchsetzen, dass sich Krankenhäuser ökonomisch verhalten, denn die Begrenzung der finanziellen Mittel für das Gesundheitswesen sei eine selbstverständliche Realität, auch wenn oder gerade weil jedes der in dieser Analyse berücksichtigten Länder ca. 10 % des jeweiligen Bruttoinlandsproduktes für Gesundheit aufbringt. Davon fließen ca. 3 % in die stationäre Versorgung [1]. Vor dem Hintergrund der kürzlich in Kraft getretenen Richtlinie über grenzüberschreitende Gesundheitsversorgung in der EU wird die Thematik der länderübergreifenden Gesundheitsversorgung in Zukunft sicher noch mehr Gewicht bekommen, vor allem für Leistungsanbieter und Leistungserbringer.

Am Beispiel vertebraler Augmentationstechniken soll ein länderübergreifender Vergleich der jeweiligen Fallpauschalensysteme erfolgen. Dazu werden zuerst die Allokationen vertebraler Augmentationen zu den Fallpauschalen des jeweiligen Landes aufgezeigt. Zusätzlich werden standardisierte länder-spezifische Ausgaben betrachtet, um abschließend eine Bewertung bzgl. der klassifikatorischen und ökonomischen Abbildung vertebraler Augmentationen vorzunehmen. Die beispielhaft herangezogenen Methoden aus dem Bereich der Wirbelsäulenchirurgie spiegeln stellvertretend auch durch zunehmende Alterung der Bevölkerung gesamtgesellschaftliche Belange in Bezug auf Inzidenz und Prävalenz wider. Zudem sind Vertebroplastie und Kyphoplastie bei klarer Indikation und adäquater Durchführung standardisierte, sichere und risikoarme Prozeduren [2–4].

■ Material und Methode

Auf Basis der länderspezifischen Patientenklassifikationssysteme Deutschlands, Österreichs und der Schweiz wurden Fallgruppen für vertebrale Augmentationen identifiziert und deren spezifische Allokationen herausgesucht. Gemein ist allen 3

Klassifikationssystemen, dass der stationäre Aufenthalt der Patienten anhand von bestimmten Kriterien wie Hauptdiagnose, Nebendiagnosen, Therapien und weiteren Faktoren einer Fallgruppe zugeordnet und pauschal vergütet wird.

Zur Darstellung möglicher Gewinne oder Verluste je Land und Fallpauschale wird in dieser Analyse auf das vereinfachte und erstmals in diesem Kontext im Jahr 2012 vorgestellte Modell von Krüger und Wollny zurückgegriffen [5]. Dabei werden zur Kalkulation die durchschnittlichen Gesamttageskosten gemäß Angaben der jeweiligen statistischen Bundesämter der Länder mit den durchschnittlichen Aufenthaltstagen je Fallgruppe multipliziert und ermittelte Materialkosten anschließend addiert. Dieses Vorgehen sichert mit einer geringen und frei zugänglichen Datenbasis eine einfache länderübergreifende Analyse, vor allem auch für Nicht-Ökonomen, denn durchschnittliche Gesamtfall- sowie Tageskosten stellen die statistischen Ämter jeweils zur Verfügung und ermittelte Verweildauern sind zu den jeweiligen Fallpauschalen in den spezifischen Abrechnungssystemen ausgewiesen. Dies ermöglicht für medizinisches Personal hausin- und -externe Gespräche auf Augenhöhe mit Ökonomen. Zu addierende Materialkosten basieren auf Literaturangaben [5, 6] sowie Angeboten differenter Augmentationstechniken (z. B. das Confidence Spinal Cement System™ [DePuy Synthes Companies] zur Durchführung von Vertebroplastie oder das StabiliT® Vertebral Augmentation System zur Durchführung von Radiofrequenz-Kyphoplastie [DFINE Europe GmbH]). Um eine (ggf. auch länderübergreifende) Über- oder Unterdeckung zu ermitteln, müssen lediglich die Erlöse der jeweiligen Fallpauschalen den auf dieser Basis errechneten Ausgaben gegenübergestellt werden.

■ Abbildung vertebraler Augmentationen

Deutschland

In Deutschland wird die vertebrale Augmentation im Rahmen der stationären Versorgung in Form von Vertebroplastie und Kyphoplastie durchgeführt. Dabei erfolgt die Klassifikation gemäß Prozedurenschlüssel (OPS) über die Codes 5-839.9 für die Vertebroplastie und 5-839.a für die Kyphoplastie. Über den 6-Steller des OPS ist klassifikatorisch die Anzahl der augmentierten Wirbelkörper zu verschlüsseln [7]. Im Bereich der Wirbelsäuleneingriffe ist der OPS maßgeblich für

Tabelle 1: Auszug Fallpauschalen-Katalog 2013 mit vereinfachter Darstellung der G-DRG-Zuordnung der vertebrealen Augmentations- und Kyphoplastie-Techniken in Abhängigkeit der versorgten Wirbelkörper sowie Komorbiditäten und/oder Komplikationen, Klinikerlös bei Bundes-Basisfallwert i.H.v. 3068,37 EUR. Nach [8].

Augmentations- technik	G-DRG 2013	Bezeichnung	Bewertungs- relation bei Hauptabteilung	Mittlere Verweil- dauer	Erlös bei Bundes- basisfallwert 2013 (Inlier)	Zuordnungskriterien (vereinfacht)
Kyphoplastie	I09B	Bestimmte Eingriffe an der Wirbelsäule bei deformierenden Erkrankungen oder mit komplexer Spondylodese oder verschiedene komplexe Eingriffe mit äußerst schweren oder schweren CC, mit komplizierenden Eingriffen	4,202	14,0	12.893,29 €	≥ 3 WK + PCCL 4
	I09C	Bestimmte Eingriffe an der Wirbelsäule mit komplexer Osteosynthese oder mit bestimmter Kyphoplastie oder verschiedene komplexe Eingriffe mit äußerst schweren oder schweren CC, ohne komplizierende Eingriffe	3,230	11,4	9910,84 €	≥ 3 WK oder 2 WK + PCCL 4
	I09D	Bestimmte Eingriffe an der Wirbelsäule mit Osteosynthesen durch intervertebrale Cages > 1 Segment oder bestimmte Spondylodesen oder bestimmte Eingriffe an mehreren Segmenten oder bei Para-/Tetraplegie	2,498	9,4	7664,79 €	2 WK oder 1 WK + PCCL 4
	I09E	Bestimmte Eingriffe an der Wirbelsäule ohne mehrzeitige komplexe Eingriffe, ohne Eingriff bei deformierenden Erkrankungen, ohne verschiedene komplexe Eingriffe, ohne äußerst schwere CC, außer bei Para-/Tetraplegie	2,044	7,9	6271,75 €	1 WK
	I10B	Bestimmte andere Eingriffe an der Wirbelsäule mit äußerst schweren CC, ohne aufwendigen Eingriff	2,392	13,2	7339,54 €	≥ 1 WK und PCCL 4
Vertebroplastie	I10C	Andere Eingriffe an der Wirbelsäule, mit bestimmtem komplexem Eingriff oder Halotraktion oder Para-/Tetraplegie, oder Wirbelfraktur mit bestimmten Eingriffen an Wirbelsäule, Spinalkanal und Bandscheibe mit schweren CC	1,798	8,4	5516,93 €	≥ 2 WK und PCCL < 4
	I10D	Andere Eingriffe an der Wirbelsäule ohne komplexen Eingriff, ohne äußerst schwere CC, ohne Halotraktion, außer bei Para-/Tetraplegie, ohne Wirbelfraktur, mit mäßig komplexem Eingriff	1,298	7,6	3982,74 €	1 WK und PCCL < 4

WK: Wirbelkörper; PCCL: patientenbezogener Gesamtschweregrad; CC: Komplikationen und Komorbiditäten.

die Ansteuerung der jeweiligen German Diagnosis-Related Group (G-DRG), was dazu führt, dass in der Abrechnungsperiode 2013 vertebrale Augmentationen in unterschiedliche G-DRG zugeordnet werden (Tab. 1).

Im Falle der Vertebroplastie gilt die G-DRG I10 „[...] andere Eingriffe an der Wirbelsäule [...]“ als Basis-DRG. Bei der Vertebroplastie fand die Anzahl der versorgten Wirbelkörper erstmals 2012 als Splitkriterium Berücksichtigung, was 2013 fortgeführt wurde. Die Versorgung eines Wirbelkörpers löst die G-DRG I10D aus. Ab der Versorgung von ≥ 2 Wirbeln wird regulär die G-DRG I10C angesteuert. Die Zuordnung zur G-DRG I10B erfolgt ausschließlich aufgrund von Komorbiditäten und/oder Komplikationen mit einem Patientengesamtschweregrad (PCCL) 4, wobei die Anzahl der versorgten Wirbel dann irrelevant bleibt [8] (Tab. 1).

In der Abrechnungsperiode 2013 wird die Kyphoplastie bei Monotherapie vorrangig der Basis-DRG I09 „Bestimmte Ein-

griffe an der Wirbelsäule [...]“ zugeordnet. Bei Versorgung von ≥ 3 Wirbelkörpern und einem PCCL < 4 wird nach G-DRG I09C abgerechnet, bei 2 Wirbelkörpern die G-DRG I09D und bei einem Wirbelkörper die G-DRG I09E. Liegen gleichzeitig Komorbiditäten und/oder Komplikationen mit einem PCCL 4 vor, wird in Abhängigkeit der genannten Wirbelkörperanzahl die jeweils nächste höherwertige G-DRG innerhalb der Basis-DRG ausgelöst (Tab. 1) [8].

Um den Erlös für eine Klinik zu errechnen, muss das bundesweit einheitliche Relativgewicht mit dem alljährlich durch die Sozialministerien der Bundesländer genehmigten bundesland-individuellen Basisfallwert multipliziert werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde gemäß der geltenden Vereinbarungen für die Abrechnungsperiode 2013 der Bundesbasisfallwert (BBFW) i.H.v. 3068,37 EUR zugrunde gelegt. Wichtig zur Kalkulation des Erlöses sind ebenfalls die Verweildauergrenzen in Form von Unter- oder Überschreitung, da bei Nichtbeachtung deutliche Einbußen resultieren können, wobei hier immer medizi-

Tabelle 2: Darstellung der G-DRG-Fallpauschalen mit mittleren Verweildauerwerten und angesetzten Materialkosten sowie Gegenüberstellung der Erlöse und Ausgaben vertebraler Augmentationstechniken in Abhängigkeit der versorgten Wirbelkörper (WK; max. 3 WK und ohne Konstellation von Komorbiditäten und/oder Komplikationen) im Jahr 2013, Fallpauschalen-Erlös bei BBFW 2013 i.H.v. 3068,37 EUR. Nach [8].

Land	Augmentations- technik	Fall- pauschale	Mittlere Verweil- dauer	Pauschal angesetzte Materialkosten	Summe Tageskosten	Erlös Fall- pauschale	Über-/ Unterdeckung	Zuordnungs- kriterien (vereinfacht)
Deutschland	Kyphoplastie	I09C	11,4	3200 €	5860 €	9911 €	851 €	≥ 3 WK
		I09D	9,4	3000 €	4832 €	7665 €	-167 €	2 WK
		I09E	7,9	3000 €	4061 €	6272 €	-789 €	1 WK
	Vertebroplastie	I10C	8,4	700 €	4318 €	5517 €	499 €	≥ 2 WK
		I10D	7,6	400 €	3906 €	3983 €	-324 €	1 WK

nische Interessen vor ökonomische gestellt werden müssen. In Tabelle 1 ebenso ausgewiesen ist die mittlere Verweildauer je G-DRG, welche die durchschnittliche Zeit in Tagen, die alle Patienten, die dieser Fallpauschale zugeordnet werden, im Krankenhaus liegen, wiedergibt.

Das G-DRG-System berücksichtigt im Bereich vertebraler Augmentationen sowohl die Anzahl der versorgten Wirbelkörper als auch Komorbiditäten und/oder Komplikationen bei der Zuordnung zur jeweiligen Fallpauschale, wobei letztere ggf. differenzierter ausfallen können. Verfahrenskombinationen von Vertebroplastie und Kyphoplastie finden keine adäquate Berücksichtigung.

In Deutschland reicht die Erlösspanne bei Inliern angefangen bei Vertebroplastie von ca. 4000,- bis knapp 13.000,- EUR bei Kyphoplastie (Tab. 2). Bei im Jahr 2011 insgesamt ca. 11.000 durch Vertebroplastie und ca. 38.000 mittels Kyphoplastie versorgten Wirbelkörpern in Deutschland [9] ist nicht von der Hand zu weisen, dass für Augmentationen ein Markt besteht, und dies sowohl bei Leistungsanbietern (Krankenversicherungen), Leistungserbringern (Krankenhäusern) als auch Herstellern/Händlern der Systeme. Bei durchschnittlichen stationären Tageskosten i.H.v. 514,- EUR [10] und ausgewiesener mittlerer Verweildauer zwischen 7,6 und 14,0 Tagen entstehen ohne Materialkosten Ausgaben zwischen 3906,- und 5860,- EUR (ohne die Konstellation von Komorbiditäten und/oder Komplikationen zu berücksichtigen). Stellt man den Ausgaben die zu erwartenden Erlöse gegenüber, ist zu erkennen, dass vertebrale Augmentationen von einem Wirbelkörper in Deutschland nicht gewinnbringend erbracht werden können. Erst bei Mehretagenversorgungen sind positive Ergebnisse zu erwarten, wie Tabelle 2 erkennen lässt, wobei es besonders im Fall von Kyphoplastien auf die System-/Anbieterwahl ankommt, worauf frühere Publikationen bereits aufmerksam gemacht haben [5, 6].

Tabelle 2 macht deutlich, dass vertebrale Augmentationstechniken in deutschen Kliniken optimalerweise durch klar strukturierte Behandlungsabläufe und -pfade erfolgen müssen und Ausgaben durch Reduktion des Klinikaufenthaltes gesenkt werden können, wobei die medizinische Notwendigkeit immer das Maß der Dinge bilden muss [5, 6].

Österreich

Seit 1997 werden die Leistungsgegebenheiten in österreichischen Krankenanstalten über ein explizit dafür geschaffenes

Patientenklassifikationssystem, der so genannten leistungsorientierten Krankenanstaltenfinanzierung (LKF), abgebildet [11, 12]. Die Dokumentation zur Rechnungslegung von Vertebroplastie oder Kyphoplastie erfolgt über spezielle medizinische Einzelleistungen (MEL), wobei für die Vertebroplastie MEL „LH021 Füllung des Wirbelkörpers durch perkutane Punktion (LE = je Sitzung)“ und für die Kyphoplastie „LH020 Aufrichtung und Füllung des Wirbelkörpers durch perkutane Punktion (LE = je Sitzung)“ heranzuziehen sind [11]. Innerhalb der genannten MEL-Gruppe steuert die einzelne Leistung die jeweilige Fallpauschale an, ähnlich dem OPS in Deutschland (Tab. 3). Die MEL-Gruppe „MEL01.17“ bildet sozusagen die Basis-DRG vertebraler Augmentationen.

In österreichischen Krankenanstalten steuern vertebrale Augmentationen die „MEL 01.17 Minimal-invasive Eingriffe im Bereich der Wirbelsäule“ an, wobei die Vertebroplastie darin die Fallpauschale C und die Kyphoplastie die Fallpauschale A auslöst. Komorbiditäten und/oder Komplikationen finden nur bei intensivstationärer Überwachung (erlösrelevante) Berücksichtigung und werden hier nicht weiter dargestellt, da diese Zustände nur selten auftreten und bisher nur zur Vertebroplastie allgemein sowie zum Kyphon Xpander IBT System für die KYPHON® Ballon-Kyphoplastie (Medtronic) beschrieben sind [13, 14]. Die Erfassung der Anzahl der versorgten Wirbelkörper erfolgt durch Dokumentation derselben Leistung in entsprechender Summe. Dabei ist genauestens zu dokumentieren, ob die gleiche Leistung ein- oder mehrzeitig erbracht wurde. Dieses hat Einfluss auf den Erlös. Im Bereich vertebraler Augmentationen erfolgt die Versorgung mehrerer Wirbelkörper in der Regel in einer Sitzung und somit findet nur dies hier weitere Berücksichtigung. In diesem Fall wird die Pauschale um den jeweils ausgewiesenen reduzierten Leistungszuschlag je Sitzung ergänzt [11].

Zur Kalkulation des Einzelfallerlöses bildet der Punktwert der Krankenanstalt den Multiplikator für die Gesamtpunkte eines Behandlungsfalles. Angefügt werden muss hier, dass bei Erbringung von Vertebroplastie und Kyphoplastie österreichische Krankenanstalten paradoxerweise gewisse strukturelle Voraussetzungen erfüllen müssen, welche bei deutlich invasiveren Eingriffen an der Wirbelsäule nicht gelten [11, 12].

Das österreichische LKF-System bildet die Anzahl der versorgten Wirbelkörper im Rahmen von Augmentationen am besten ab. Sollten Leistungskombinationen von Vertebroplastie und Kyphoplastie innerhalb eines stationären Aufenthaltes erfol-

Tabelle 3: LKF-Modell 2013 mit vereinfachter Darstellung der Zuordnung der vertebrealen Augmentationstechniken in Abhängigkeit der versorgten Wirbelkörper im Jahr 2013, Spitalerlös bei Punktwert i.H.v. 1,00 EUR. Nach [11, 12].

Augmentations- technik	Gruppe	Bezeichnung	LKF-Punkte		Mittlere Verweil- dauer	Erlös bei Punkt- wert (Inlier) 1,00 EUR	Zuordnungs- kriterien (vereinfacht)
			TK	LK			
Kyphoplastie	MEL01.17 Knoten A	LH020 Aufrichtung und Füllung des Wirbelkörpers durch perkutane Punktion (LE = je Sitzung)	16.763 2600	14.163	8,4	16.763,00 €	3 WK
	MEL01.17 Knoten A	LH020 Aufrichtung und Füllung des Wirbelkörpers durch perkutane Punktion (LE = je Sitzung)	12.205 2600	9605	8,4	12.205,00 €	2 WK
	MEL01.17 Knoten A	LH020 Aufrichtung und Füllung des Wirbelkörpers durch perkutane Punktion (LE = je Sitzung)	7647 2600	5047	8,4	7647,00 €	1 WK
Vertebroplastie	MEL01.17 Knoten C	LH021 Füllung des Wirbelkörpers durch perkutane Punktion (LE = je Sitzung)	4147 2039	4147	6,6	4147,00 €	3 WK
	MEL01.17 Knoten C	LH021 Füllung des Wirbelkörpers durch perkutane Punktion (LE = je Sitzung)	3480 2039	1441	6,6	3480,00 €	2 WK
	MEL01.17 Knoten C	LH021 Füllung des Wirbelkörpers durch perkutane Punktion (LE = je Sitzung)	2813 2039	774	6,6	2039,00 €	1 WK

* LK bei Mehrwirbelkörper-Versorgung mit reduziertem Leistungszuschlag (je Wirbel > 1)
WK: Wirbelkörper; TK: Tageskomponente; LK: Leistungskomponente.

Tabelle 4: Darstellung der LKF-Fallpauschalen mit mittleren Verweildauerwerten und angesetzten Materialkosten sowie Gegenüberstellung der Erlöse und Ausgaben vertebrealer Augmentationstechniken in Abhängigkeit der versorgten Wirbelkörper (WK; max. 3 WK und ohne Konstellation von Komorbiditäten und/oder Komplikationen) im Jahr 2013, Fallpauschalen-Erlös bei Punktwert i.H.v. 1,00 EUR. Nach [11, 12].

Land	Augmentations- technik	Fall- pauschale	Mittlere Verweil- dauer	Pauschal angesetzte Materialkosten	Summe Tages- kosten	Erlös Fall- pauschale	Über-/ Unter- deckung	Zuordnungs- kriterien (vereinfacht)
Österreich	Kyphoplastie	FP A	8,4	3200 €	5502 €	16.763 €	8061 €	3 WK
		FP A	8,4	3000 €	5502 €	12.205 €	3703 €	2WK
		FP A	8,4	3000 €	5502 €	7647 €	-855 €	1 WK
	Vertebroplastie	FP C	6,6	900 €	4323 €	4147 €	-1076 €	3 WK
		FP C	6,6	700 €	4323 €	3480 €	-1543 €	2 WK
		FP C	6,6	400 €	4323 €	2813 €	-1910 €	1 WK

gen, so wird primär jene Pauschale bestimmt, die in Summe die meisten Punkte erbringt; unter LKF ist dies aktuell die Kyphoplastie. Eine adäquate Leistungsvergütung erfolgt somit, wie auch in anderen hier verglichenen Pauschalssystemen, bei Leistungskombinationen nicht.

In Österreich geht die Erlösspanne bei Inliern angefangen bei Vertebroplastie von ca. 2800,- bis ca. 17.000,- EUR bei Kyphoplastie (Tab. 4). Insgesamt wurde die Vertebroplastie 775× und die Kyphoplastie 1143× im Jahr 2011 in Österreich durchgeführt, trotz der bei diesen minimalinvasiven Techniken nicht nachvollziehbaren relativ strengen infrastrukturellen Voraussetzungen der Spitäler [15].

Bei durchschnittlichen – nur von landesgesundheitsfondsfinanzierten – Krankenanstaltentageskosten i.H.v. 655,- EUR [16] und ausgewiesenen mittleren Verweildauern zwischen 6,6 (Vertebroplastie) und 8,4 (Kyphoplastie) Tagen entstehen ohne Materialkosten Ausgaben zwischen 4323,- und 5502,- EUR (Tab. 4).

Für die österreichischen Krankenanstalten zeigt sich bzgl. der Erlöse vertebrealer Augmentationstechniken ein ähnliches Bild

wie in Deutschland. Die Vertebroplastie geht mit hoher Unterdeckung einher und die Kyphoplastie kann rechnerisch nur bei Mehretagenversorgung zu einem positiven Ergebnis führen. Nur durch optimale Behandlungsabläufe, strategische Einkäufe sowie die richtige Auswahl der Augmentationstechnik lässt sich neben einem medizinisch guten Ergebnis ggf. auch ein ökonomisch positives erzielen [11].

Schweiz

Seit 2012 erfolgt gemäß der letzten Revision des Krankenversicherungsgesetzes (KVG) die Vergütung der stationären akutsomatischen Spitalleistungen schweizweit über die Swiss Diagnosis-Related Groups (SwissDRG).

Die Klassifikation von Vertebroplastie und Kyphoplastie erfolgt über den schweizerischen Prozedurenschlüssel (CHOP). Für die Vertebroplastie ist dabei der Code „81.65.-- Vertebroplastie“ und für die Kyphoplastie „81.66.-- Kyphoplastie“ anzusetzen, wobei über die 5. und 6. Stelle die Anzahl der versorgten Wirbel erfasst wird. Nicht nur die maßgebliche Steuerung der Zuordnung zur jeweiligen SwissDRG aufgrund des Prozedurenkodes im Bereich der Wirbelsäuleneingriffe, sondern auch die jeweils ausgelösten SwissDRG lassen noch

Tabelle 5: Auszug SwissDRG-System 2.0/2013 mit vereinfachter Darstellung der SwissDRG-Zuordnung der vertebralen Augmentationsstechniken in Abhängigkeit der versorgten Wirbelkörper sowie Komorbiditäten und/oder Komplikationen im Jahr 2013, Spitalerlös bei Basisfallwert i.H.v. 9500,00 CHF/7723,84 EUR (1 CHF = 0,813 EUR Wechselkursstand 06.10.2013). Nach [17].

Augmentations- technik	SwissDRG 2013	Bezeichnung	Bewertungs- relation bei Hauptabteilung	Mittlere Verweil- dauer	Erlös bei Basis- fallwert (Inlier) 9500 CHF 7723,84 €	Zuordnungs- kriterien (vereinfacht)
Kyphoplastie	I09A	Wirbelkörperfusion mit äußerst schweren CC	3,161	14,4	30.029,50 CHF 24.415,04 €	≥ 1 WK und PCCL 4
	I09B	Wirbelkörperfusion mit schweren CC	2,747	11,8	26.096,50 CHF 21.217,38 €	≥ 1 WK und PCCL 3
	I09C	Wirbelkörperfusion ohne äußerst schwere oder schwere CC	1,852	7,5	17.594,00 CHF 14.304,54 €	1 WK
Vertebroplastie	I10Z	Andere Eingriffe an der Wirbelsäule mit äußerst schweren CC	2,400	16,2	22.800,00 CHF 18.537,21 €	≥ 1 WK und PCCL 4
	I53Z	Andere Eingriffe an der Wirbelsäule ohne äußerst schwere CC, mit komplexem Eingriff oder Halotraktion	1,075	6,6	10.212,50 CHF 8303,12 €	1 WK und PCCL < 4

WK: Wirbelkörper; PCCL: patientenbezogener Gesamtschweregrad; CC: Komplikationen und Komorbiditäten.

Rückschlüsse auf die von Deutschland übernommene German-DRG-Systematik von 2008 zu (Tab. 5).

Im Schweizer Fallpauschalensystem sind bei der Vergütung im Bereich vertebraler Augmentationen aktuell die Anzahl der versorgten Wirbelkörper sowie das Patientenalter nicht relevant, wobei diese dennoch zu dokumentieren sind. Erlösrelevant im Jahr 2013 unter SwissDRG 2.0 sind derzeit nur Komorbiditäten und/oder Komplikationen in diesem Bereich. Hierbei unterscheidet das SwissDRG-System zugunsten der Kyphoplastie 2 Triggerwerte beim PCCL. Basis-DRG für die Kyphoplastie ist die I09 „Wirbelkörperfusion [...]“. Bei Monotherapie und einem PCCL < 3 wird die SwissDRG I09C angesteuert. Beträgt der klinische Gesamtschweregrad des Patienten 3, so wird die SwissDRG I09B und bei einem PCCL 4 die SwissDRG I09A ausgelöst [17].

Die Vertebroplastie triggert standardmäßig die SwissDRG I53Z und steuert erst ab einem PCCL 4 die SwissDRG I10Z an [17] (Tab. 5).

Ähnlich wie in Deutschland bildet der Spitalerlös pro Fall unter SwissDRG im Wesentlichen das mathematische Produkt aus Basisfallwert (BFW) und Bewertungsrelation. Das schweizweit einheitliche Relativgewicht wird mit dem BFW, welcher durch die Tarifpartner (Versicherer und Spitäler) individuell festgelegt wird, multipliziert. Im Rahmen dieser Arbeit wurde dafür ein BFW i.H.v. 9500,00 CHF (7723,84 EUR, Wechselkursstand vom 06.10.2013) angesetzt. Grundsätzlich zahlen die jeweiligen Kantone 55 % der stationären Spalkosten, die Krankenversicherungen den Rest. Als Übergangslösung darf ein Teil der Kantone diesen Anteil aber bis 2017 tiefer ansetzen.

Ebenso wichtig zur Kalkulation des Erlöses sind die Verweildauergrenzen in Form von Unter- oder Überschreitung, wobei medizinische Belange Vorrang haben müssen. In Tabelle 5 ebenso ausgewiesen ist die mittlere Verweildauer je Swiss-DRG.

Die unterschiedlichen PCCL-Werte finden unter SwissDRG im Bereich der Kyphoplastie die beste Berücksichtigung im Vergleich der hier dargestellten Pauschalierungssysteme. Allerdings wird die Anzahl der versorgten Wirbelkörper im Zuge vertebraler Augmentationen gar nicht berücksichtigt. Bei Verfahrenskombinationen von Vertebroplastie und Kyphoplastie hat lediglich der höhergewichtige Eingriff Einfluss auf den Spitalerlös. Um die Vergleichbarkeit der Schweizer Spitalerlöse in dieser Analyse ersichtlicher zu gestalten, wurde der Wechselkursstand zum Stichtag 06.10.2013 in dieser Untersuchung fixiert und betrug 1 CHF = 0,813 EUR. Dies macht es möglich, die Spitalerlöse in EUR-Werten auszudrücken [17]. Somit lagen die Spitalerlöse zum Stichtag bei Inliern angefangen bei Vertebroplastie bei ca. 8300,- bis ca. 24.400,- EUR bei Kyphoplastie.

Im Zuge dieser Untersuchung wurde weiterhin zugunsten der Vergleichbarkeit unterstellt, dass bei Mehretagenversorgung bei vertebralen Augmentationen die jeweils nächsthöhere Fallpauschale ausgelöst wird, was zu den Zuordnungsannahmen wie in Tabelle 6 dargestellt wird führt.

Im Jahr 2011 wurden in der Schweiz insgesamt 1133 Patienten durch Vertebroplastie und 625 mittels Kyphoplastie versorgt. Bei durchschnittlichen Spitaltageskosten i.H.v. 1690 CHF (1374,03 €) und ausgewiesener mittlerer Verweildauer zwischen 6,6 und 14,4 Tagen entstehen ohne Materialkosten Ausgaben zwischen 9069,- und 19.786,- EUR [18].

Vertebroplastien gehen unter den dargelegten Schweizer Voraussetzungen mit einer Unterdeckung zwischen 1165,- und 4422,- EUR einher. Lediglich die Kyphoplastie ist unter den aktuellen Voraussetzungen adäquat abgebildet. Auch in der Schweiz sind strukturierte Behandlungsabläufe erforderlich, um jedem Patienten das gleich hohe Maß an medizinischer Aufmerksamkeit zukommen zu lassen sowie selbiges unter ökonomischen Aspekten so vielen Patienten wie notwendig zu ermöglichen und keine verdeckte Rationierung zu betreiben.

Tabelle 6: Darstellung der SwissDRG-Fallpauschalen mit mittleren Verweildauerwerten und angesetzten Materialkosten sowie Gegenüberstellung der Erlöse und Ausgaben vertebraler Augmentationstechniken in EUR in Abhängigkeit der versorgten Wirbelkörper (WK; max. 3 WK mit Berücksichtigung von Komorbiditäten und/oder Komplikationen-Konstellationen) im Jahr 2013, Spitalerlös bei Basisfallwert i.H.v. 9500,00 CHF/7746,00 EUR (1 EUR = 0,8133 CHF* Stand 05.10.2013). Nach [17].

Land	Augmentations- technik	Fall- pauschale	Mittlere Verweildauer	Pauschal angesetzte Materialkosten	Summe Tageskosten	Erlös Fallpauschale	Über-/ Unterdeckung	Zuordnungs- annahmen (vereinfacht)
Schweiz	Kyphoplastie	I09A	14,4	3200 €	19.786 €	24.415 €	1429 €	≥ 3 WK
		I09B	11,8	3000 €	16.214 €	21.217 €	2004 €	2 WK
		I09C	7,5	3000 €	10.305 €	14.305 €	999 €	1 WK
	Vertebroplastie	I10Z	16,2	700 €	22.259 €	18.537 €	-4422 €	≥ 2 WK
		I53Z	6,6	400 €	9069 €	8303 €	-1165 €	≥ 1 WK

Tabelle 7: Erlösvergleich gemäß dem jeweiligen Patientenklassifikationssystem des Landes je Augmentationstechnik in Abhängigkeit der Anzahl der versorgten Wirbelkörper.

Augmentationstechnik	Deutschland: G-DRG	Österreich: LKF	Schweiz: SwissDRG	Zuordnungskriterien (stark vereinfacht)
Kyphoplastie	12.893,29 €			
	9910,84 €	16.763,00 €	24.415,04 €	3 WK
	7664,79 €	12.205,00 €	21.217,38 €	2 WK
	6271,75 €	7647,00 €	14.304,54 €	1 WK
Vertebroplastie	7339,54 €	4147,00 €		3 WK
	5516,93 €	3480,00 €	18.537,21 €	2 WK
	3982,74 €	2039,00 €	8303,12 €	1 WK

■ Schlussfolgerung

Es wird von Ärzten immer wieder erwartet, dass sie lernen, ökonomisch zu denken, aber es ist noch wichtiger, dass im medizinischen Kontext tätige Ökonomen lernen, medizinisch zu denken. Diese müssten wissen, wo ökonomisches Denken angemessen ist, aber auch, wo man dem medizinischen Denken wieder den Platz frei machen muss für eine angemessene Versorgung von Kranken. Will man also ernsthaft, vor allem auch mit Blick auf die alternde Gesellschaft, über die zukünftige Gesundheitsversorgung diskutieren, darf es nicht um die Möglichkeiten der Medizin einerseits *oder* die Kosten andererseits gehen, sondern Medizin *und* Geld muss das Thema sein, was bedeutet, dass offen darüber debattiert werden muss, wie das Verhältnis von Medizin und Geld funktioniert, was beabsichtigt ist und was nicht intendiert, aber dennoch wirksam ist. Lediglich über ein Maß an Offenheit zu solchen Fragen nähert man sich der Funktion und Dysfunktion von Geld im medizinischen Kontext.

Der maßvolle Umgang mit Ressourcen im Gesundheitswesen bedeutet, mit dem Vorhandenen zu haushalten, d. h. zu wirtschaften. Somit kann es *per se* nicht schlecht sein, Methoden und Techniken der Wirtschaft im Gesundheitswesen zu adaptieren. Übertragen auf die hier dargestellten Kennzahlen in den jeweiligen Patientenklassifikationssystemen bietet sich bei Unterstellung einer sehr ähnlichen medizinischen Versorgung sowie des Outcomes aus Perspektive der Kostenträger, Leistungserbringer, aber auch Leistungsempfänger ein interessanter Markt.

Vor allem im Dreiländereck wären Wirtschaftlichkeitsreserven aus jeder der genannten Perspektiven zu heben. Kostenträger könnten dieselbe Leistung je nach Patientenklassifikationssystem ihren Mitgliedern mit geringeren Ausgaben zur

Verfügung stellen. So ist in Tabelle 7 zu erkennen, dass für die Vertebroplastie eines Wirbelkörpers, erbracht in Österreich, im Idealfall mit maximal 2039,- EUR auf der Ausgabenseite des Kostenträgers kalkuliert werden müsste. Zirka 64 % (n = 4376) der in Deutschland durchgeführten Vertebroplastien wurden 2011 an einem Wirbelkörper erbracht [9]. Legt man diese Wirbelkörperverteilung auch für österreichische und schweizerische Kennzahlen zugrunde, kommt man insgesamt auf 5597 Ein-Wirbelkörperversorgungen mittels Vertebroplastie im beschriebenen Gebiet des Jahres 2011. Das ergibt günstigstenfalls Ausgaben von ca. 11 Millionen EUR bei ausschließlicher Erbringung in Österreich. Für die exklusive Erbringung der Leistung in der Schweiz beliefen sich die Ausgaben auf > 46 Millionen EUR, sofern alle Ein-Wirbelkörperversorgungen hier durchgeführt würden. Hier bestünden dann Wirtschaftlichkeitsreserven i.H.v. ca. 35 Millionen EUR bei entsprechender geographischer Verlagerung der Leistungserbringung nach Österreich.

Die Kyphoplastie eines Wirbelkörpers würde in Deutschland bestenfalls mit 6271,- EUR zu Buche schlagen. Zirka 76 % (n = 21.113) der durchgeführten Kyphoplastien wurden 2011 an einem Wirbelkörper erbracht [9]. Wird diese Verteilung ebenfalls für die anderen Nationalitäten zugrunde gelegt, fanden insgesamt 23.850 Ein-Wirbelkörperversorgungen mittels Kyphoplastie im Jahr 2011 in Deutschland, Österreich und der Schweiz statt. Die Ausgabenspanne belief sich zwischen 149 Millionen EUR bei Durchführung aller Versorgungen in Deutschland und maximal bei 341 Millionen EUR im Fall der ausschließlichen Leistungserbringung in der Schweiz. Die Wirtschaftlichkeitsreserve betrüge hier > 191 Millionen EUR.

Die jeweils günstigste Verteilung der Leistung aus Sicht der Kostenträger würde in dieser Länderverteilung auch mit steigender Anzahl der versorgten Wirbelkörper verbleiben. Durch

die aufgezeigten Einspareffekte der Kostenträger könnten bestenfalls auch deren Beitragszahler entlastet werden. Leistungsempfänger könnten im Falle der Selbstzahlung ebenso profitieren, immer unterstellt, dass die Leistung in Aus- und Durchführung sowie im klinischen Outcome vergleichbar ist. Vor dem Hintergrund der kürzlich in Kraft getretenen Richtlinie über grenzüberschreitende Gesundheitsversorgung in der EU wird die Thematik in Zukunft sicher mehr Gewicht bekommen.

Ein Selbstzahler im Dreiländereck sollte bei rein ökonomischer Betrachtung eine Vertebroplastie in einem österreichischen Spital einkaufen und die Leistung der Kyphoplastie in Deutschland. Und selbst in den jeweiligen Ländern könnte die jeweilige Leistung sicher noch ökonomischer erbracht werden, wenn z. B. in Deutschland das Bundesland mit dem geringsten Landesbasisfallwert oder aber in Österreich ein Spital mit einem niedrigen Punktwert gewählt würde.

Limitierungen der Arbeit sind klar in der Gleichmachung der Behandlungs- und Ergebnisqualität der medizinischen Leistungen zu sehen sowie etwaige andere medizinisch ggf. notwendige Umstände des Einzelfalls. Des Weiteren wurden kulturelle Aspekte sowie die jeweiligen sozialgesetzgeberischen Normen ausgeblendet und keine akute klinische Situation unterstellt. Zudem suggerieren die Annahmen eine gewisse Mobilität und sind von daher keinesfalls auf die Gesamtpopulation zu übertragen.

Diese Arbeit zeigt Patientenklassifikationssysteme, sei es zum rein medizinischen Benchmark oder als Grundlage zur Verrechnung von Leistungen; sie sind grundsätzlich nichts Schlechtes, sondern Hilfsmittel, die an die medizinische Wirklichkeit adaptiert werden müssen. Gleiches gilt generell für die Übernahme von Betriebsführung sowie Managementmethoden aus Industrie, Dienstleistung und Handel. Strukturierte Prozesse, eingesetzt unter Umständen auch zur Kostenreduktion, z. B. in Form von Behandlungspfaden, sind *per se* keine schlechten Instrumente. Werden diese auf medizinische Kontexte übertragen, bieten sie bei richtiger Anwendung Korridore zur geeigneten Therapie (-freiheit), mit juristischer Sicherheit und unter ökonomischer Perspektive eine Orientierung zum Ressourceneinsatz.

■ Interessenkonflikt

Dr. Antonio Krüger und Dr. Ludwig Oberkircher führen Berater- und Vortragstätigkeiten für die Firmen Medtronic, Vexim und DFine aus.

Prof. (can.) Stephan Becker gibt an, Vortrags- und Berater-tätigkeiten u. a. auch für die Fa. DFine wahrzunehmen.

Mathias Wollny, M.A., führt Vortrags- und Beratertätigkeiten für die Firmen DFine, MedSynergy, Stöckli AG, Paradigm Spine und Medigus aus.

■ Relevanz für die Praxis

- Patientenklassifikationssysteme dienen nicht nur dem klinischen Benchmark, sondern setzen sich zur Verrechnung klinischer Leistungen immer mehr durch.
- Vertebrale Augmentationen sind grundsätzlich über die Klassifikationssysteme der Länder Deutschlands, Österreichs sowie der Schweiz erfassbar, wenn zum Teil auch in differenter Tiefe.
- Über definierte strukturelle Voraussetzungen können medizinisch sinnvolle Therapien rationiert werden, z. B. in Österreich die Versorgung mittels Vertebro- und Kyphoplastie.
- Bei lokal-regionaler Verlagerung von vergleichbaren medizinischen Leistungen sind erheblich Synergieeffekte zu heben und zwar auf Seiten der Kostenträger, Leistungserbringer, aber auch Leistungsempfänger.

Literatur:

1. OECD (2013). Mengenentwicklung im Krankenhausbereich. Deutschland und die Erfahrungen aus anderen OECD-Staaten, Übersetzung des Diskussionspapiers zur Konferenz „Mengenentwicklung im Krankenhausbereich“ Vorgelegt am 11. April 2013 in Berlin.
2. Klazen CAH, Lohle PNM, 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: 1031–3.
3. Wardlaw D, Cummings SR, Van Meirhaeghe J, et al. Efficacy and safety of balloon kyphoplasty compared with non-surgical care for vertebral compression fracture (FREE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1016–24.
4. Bornemann R, Hanna M, Kabir K, et al. Continuing conservative care versus crossover to radiofrequency kyphoplasty: a comparative effectiveness study on the treatment of vertebral body fractures. *Eur Spine J* 2012; 21: 930–6.
5. Krüger A, Wollny M, Oberkircher L, et al. Ertrag und Verlust bei vertebren Augmentationen im G-DRG-System 2012 – Ein Vergleich des Versorgungsaufwands bei Vertebroplastie und Kyphoplastie. *Z Orthop Unfall* 2012; 150: 539–46.
6. Prokop A, Löhlein F, Muszynski T, et al. Prozesskostenanalyse von Kyphoplastien bei osteoporotischen Sinterungsfrakturen. *Unfallchirurg* 2010; 114: 248–50.
7. OPS 2012, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI).
8. InEK – Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. <http://g-drg.de>. [gesehen: 04.10.2013].
9. Statistisches Bundesamt. DRG-Statistik 2011. Vollstationäre Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern. Wiesbaden, 2012.
10. Statistisches Bundesamt. Gesundheit Kostennachweis der Krankenhäuser 2011. Fachserie 12 Reihe 6.3. Wiesbaden (06.09.2013). <http://www.destatis.de> [gesehen: 05.10.2013].
11. Becker S, Wollny M, Krüger A. Abbildung des medizinischen Leistungsgeschehens im österreichischen LKF-System am Beispiel der Radiofrequenz-Kyphoplastie im LKF-Modell 2012. *J Miner Stoffwechs* 2012; 19: 33–7.
12. Bundesministerium für Gesundheit – LKF-Modell 2013. http://www.bmg.gv.at/home/Schwerpunkte/Krankenanstalten/LKF_Modell_2013/ [gesehen: Mai 2013].
13. Saliou G, Rutgers DR, Kocheida EM, et al. Balloon-related complications and technical failures in kyphoplasty for vertebral fractures. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31: 175–9.
14. Prokop A, Hägele M, Pfeilsticker U, et al. Herzperforation 2,5 Jahre nach Kyphoplastie. Eine seltene Komplikation nach Zementaustritt. *Unfallchirurg* 2013; 116: 80–4.
15. Bundesanstalt Statistik Österreich (Statistik Austria). Statistik der Spitalsentlassungsfälle 2011. <http://www.statistik.at> [gesehen: 03.10.2013].
16. Bundesanstalt Statistik Österreich (Statistik Austria). Gesundheitsausgaben in Österreich 2011. <http://www.statistik.at> [gesehen: 03.10.2013].
17. SwissDRG AG-Website (28.09.2013) SwissDRG System 2.0/2013. Genehmigte Version vom 11.05.2012; mit Aktualisierung der Anlagen 2 und 3 auf CHOP 2013. <http://swissdrg.org> [gesehen: 03.10.2013].
18. Bundesamt für Statistik. Statistiken der stationären Gesundheitsversorgung 2011: Provisorische Zahlen. Neuchâtel, 2013.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. med. Antonio Krüger
Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
D-35043 Marburg, Baldingerstraße
E-Mail: akrueger@med.uni-marburg.de

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. H. Baminger

■ Head-to-Head, Randomised, Crossover Study of Oral versus Subcutaneous Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis: Drug-Exposure Limitations of Oral Methotrexate at Doses ≥ 15 mg May Be Overcome with Subcutaneous Administration

Schiff MH, et al. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1549–51.

Einleitung

Methotrexat (MTX) ist weltweit das First-line-Basistherapeutikum der Wahl bei entzündlichen rheumatischen Erkrankungen [1, 2]. Studien haben gezeigt, dass die Bioverfügbarkeit von oralem MTX bei Patienten stark variiert und mit zunehmender Dosierung abnimmt [3–5]. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen von oralem MTX, wie Übelkeit oder Erbrechen, können hinsichtlich der optimalen Anwendung ebenfalls limitierend sein [3, 4, 6]. Eine frühere Studie zu oralem vs. subkutanem (SC) MTX bei RA-Patienten legt nahe, dass die Wirksamkeit durch die orale Verabreichung beeinträchtigt ist. In dieser Studie war die klinische Response bei Patienten unter SC MTX signifikant besser [7]. In der vorliegenden Phase-II-Studie wurde die relative Bioverfügbarkeit von oralem MTX und SC MTX bei RA-Patienten untersucht.

Methode

In der 8-wöchigen, randomisierten, multizentrischen, „open-label“ Dreiwege-Crossover-Studie erhielten Patienten > 18 Jahre mit adulter RA und einer > 3-monatigen MTX-Behandlung wöchentlich 10, 15, 20 oder 25 mg MTX oral oder subkutan in das Abdomen oder den Oberschenkel. In den 24 Stunden nach der Verabreichung wurden Blutproben zur pharmakokinetischen Untersuchung gesammelt.

Primäres Ziel war der Vergleich der relativen Bioverfügbarkeit von oralem vs. SC MTX und die Ermittlung, ob die beiden Injektionsstellen zu bioäquivalenten Plasmaspiegeln führen. Sekundäres Ziel war der Vergleich des Zeitpunktes der Maximalkonzentration, der terminalen Geschwindigkeitskonstante und der terminalen Halbwertszeit von MTX bei den 3 Verabreichungsmethoden.

Ergebnisse

Von 50 randomisierten Patienten beendeten 47 die Studie. Die Bioverfügbarkeit des SC MTX war konstant höher als bei oralem MTX. Die durchschnittliche AUC von oralem MTX erreichte bei 15 mg/Woche ihre Höchstgrenze und flachte dann ab, wohingegen die Bioverfügbarkeit von SC MTX proportional

zur Dosierung anstieg und bei jeder Dosierung größer war als jene von oralem MTX. Es gab keinen Unterschied zwischen der Abdomen- und Oberschenkel-Applikation des SC MTX. Es kam zu keinen unerwarteten unerwünschten Ereignissen.

Diskussion

Die vorliegende Studie ist die erste, welche die Bioverfügbarkeit bei den üblicherweise verschriebenen Dosierungen von oralem MTX und SC MTX vergleicht.

Es zeigt sich, dass insbesondere bei höheren Dosierungen oral ein Plateau-effekt gegeben zu sein scheint, der bei der parenteralen Verabreichung nicht auftritt.

Die Daten lassen darauf schließen, dass es keinen Vorteil gibt, wenn orales MTX über 15 mg/Woche erhöht wird, wie dies gängige klinische Praxis ist. Patienten, die unzureichend auf orales MTX ansprechen, scheinen von einem Wechsel auf SC MTX zu profitieren.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die subkutane Verabreichung einige Limitierungen des oralen MTX überwindet und eine Optimierung der RA-Behandlung erlaubt, wie sie in den Behandlungsrichtlinien definiert ist [1, 2]. Da MTX-Fertigspritzen in Österreich verfügbar sind und von den Kassen nach der Genehmigung durch den Chefarzt bezahlt werden, ist ein Wechsel von oraler MTX-Gabe auf eine parenterale Form unbedingt zu empfehlen.

Literatur:

1. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 964–75.
2. Singh JA, Furst DE, Bharat A. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 625–39.
3. Hamilton RA, Kremer JM. Why intramuscular methotrexate may be more efficacious than oral dosing in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 86–90.
4. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, et al. Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31: 645–8.
5. Węgrzyn J, Adeleine P, Miossec P. Better efficacy of methotrexate given by intramuscular injection than orally in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1232–4.
6. Godfrey C, Sweeney K, Miller K, et al. The population pharmacokinetics of long-term methotrexate in rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 369–76.
7. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 73–81.

Korrespondenzadresse:

Dr. Helmut Baminger

A-1230 Wien

Corvinusgasse 4/2/9

E-Mail: office@korrekturwerkstatt.at

Pharma-News

Calciduran® – die ideale Dosierung von 500 mg Kalzium/800 IE Vit. D₃ in der grünen Box

Die Unterversorgung der Bevölkerung mit Kalzium und Vitamin D, welche im Österreichischen Ernährungsbericht festgestellt wurde, trägt u. a. dazu bei, dass vermehrt Menschen an einer Osteopenie bzw. Osteoporose erkranken [1]. Derzeit sind dies etwa 740.000 Personen, vor allem Frauen [2]. Eine Kalzium-Vitamin-D₃-Supplementation kann helfen, den notwendigen Bedarf von 800–1000 mg Kalzium plus mind. 800 IE Vitamin D₃ täglich [3] zu erreichen und so das Hüftfrakturrisiko um bis zu 30 % [4] zu senken.

Calciduran® 500 mg/800 IE Vit. D₃ gibt es als Filmtablette und Kautablette zur Behandlung der Osteopenie und als Basis zur spezifischen Osteoporosetherapie.

Calciduran® 500 mg/800 IE Vit. D₃ bieten Ihnen und Ihren Patienten folgende Vorteile:

- Calciduran® ist als Schluck- und Kautablette erhältlich.
- Grüne Box – OP II verschreibbar.
- Ideale Dosierung von 800 IE Vitamin D₃ und 500 mg Kalzium in einer Tablette.
- Bessere Adhärenz durch die 1× tägliche Einnahme.
- Schlucktablette ist einfach zu schlucken, mit Gleitfilm überzogen und kann auch zerteilt werden.
- Kautablette hat neutralen Geschmack.
- Calciduran® ist laktosefrei, aspartamfrei, glutenfrei, sojafrei und für Diabetiker geeignet.



OP II KASSENFREI

Fachkurzinformation untenstehend

Literatur:

1. Elmadfa I (Hrsg). Österreichischer Ernährungsbericht 2012. 1. Aufl. Wien, 2012.
2. Arznei und Vernunft. Osteoporose – Knochenbruchkrankheit. 3. Aufl. Mai 2010.
3. ÖGKM (Hrsg). Leitlinien für die Praxis – Osteoporose. Kurzfassung 2012. MedMedia, Wien, 2012.
4. 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.

Weitere Informationen:

Meda Pharma GmbH
DI Werner Sunk
A-1110 Wien,
Guglgasse 15/II. Stock
Tel.: 01/863 90 3322
E-Mail: werner.sunk@meda.at

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 155:

Calciduran Vit. D₃ 500 mg/800 I.E. – Kautabletten/Calciduran Vit. D₃ 500 mg/800 I.E. – Filmtabletten: Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Film- bzw. Kautablette enthält Calciumcarbonat entsprechend 500 mg Calcium und 800 I.E (20 Mikrogramm) Colecalciferol (Vitamin D₃). **Sonstige Bestandteile: Kautablette:** 200 mg Glukose, 1,8 mg Saccharose. **Filmtablette:** 1,8 mg Saccharose. Liste der sonstigen Bestandteile: Kautablette: sprühtrocknete Glucose, Magnesiumstearat, Natriumcitrat, Xylitol, All-rac- α -Tocopherol, Gummi arabicum, Natriumdodecylsulfat, mittelkettige Triglyceride, Stärkenatriumoctenylsuccinat (E1450), Siliciumdioxid, kristallines Natriumascorbat. Filmtablette: Tablettenkern: Maltodextrin, Croscarmellose-Natrium, hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. Colecalciferol-Konzentrat: All-rac- α -Tocopherol, mittelkettige Triglyceride, Stärkenatriumoctenylsuccinat (E1450), Siliciumdioxid, Natriumascorbat. Film: Hypromellose, Macrogol, Paraffin. **Anwendungsgebiete:** Vorbeugung und Behandlung von Vitamin-D- und Calcium-Mangelzuständen bei älteren Menschen. Ergänzende Vitamin-D- und Calcium-Behandlung bei Osteoporosepatienten, für die ein Risiko von Vitamin-D- und Calcium-Mangelzuständen besteht. **Gegenanzeigen:** Krankheitszustände, die Hypercalcämie oder Hypercalciurie zur Folge haben. Nephrolithiasis, Nephrocalcinose, Hypervitaminose D, schwere Nierenfunktionsstörungen, Überempfindlichkeit gegen Calciumcarbonat oder Colecalciferol, Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Meda Pharma GmbH, 1110 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Angaben über Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Bei Nebenwirkungen wenden Sie sich bitte an die Pharmakovigilanzabteilung der Firma Meda unter +43 (0)1 86 390 3364 bzw. +43 (0)664 620 7963 (24h-Hotline) oder schreiben Sie ein Email an drug-safety@meda.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite:

Prolia® 60 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Fertigspritze enthält 60 mg Denosumab in 1 ml Lösung (60 mg/ml). Denosumab ist ein humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer 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), Polysorbitat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern mit erhöhtem Frakturrisiko. Bei postmenopausalen Frauen vermindert Prolia signifikant das Risiko für vertebrale, nichtvertebrale 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: Juli 2014

Referenzen: 1. Boyle WJ et al. *Nature* 2003; 423: 337–42. 2. Kostenuik PJ et al. *Current Opinion in Pharmacology* 2005; 5: 618–25. 3. Boyd S et al. *Bone* 2011; 48 (Suppl 2): 182, #PP264-T. 4. Cummings SR et al. *N Engl J Med*. 2009; 361(8): 756–65. 5. Data on file, Amgen.

* signifikante Frakturreduktion an allen gemessenen Stellen

Pfizer erhält europäische Zulassung für Enbrel® (Etanercept) zur Behandlung von Spondyloarthritis im Anfangsstadium (nr-axSpA)

Die nichtradiographische axiale Spondyloarthritis (nr-axSpA) ist ein Subtyp der progressiven Erkrankung axiale Spondyloarthritis (axSpA) oder ankylosierende Spondylitis (AS) – eine chronisch entzündliche Erkrankung, die zu Spinalfusion führen kann [1] und für die keine Heilung existiert. Sie betrifft die Wirbelsäule und Sakroiliakalgelenke (Hüfte und untere Wirbelsäule). „Nicht-radiographisch“ beschreibt Patienten im Anfangsstadium der Erkrankung, die Symptome aufweisen, bevor strukturelle Veränderungen durch Röntgen festgestellt werden können [2].

Der Leidensweg beginnt meist um das 20. Lebensjahr und die Erkrankung wird in vielen Fällen oft erst nach vielen schmerzhaften Jahren diagnostiziert [3]. Patienten mit nr-axSpA weisen ähnliche Beschwerden wie Patienten mit ankylosierender Spondylitis auf [2, 4]. Betroffene leiden an starken Schmerzen im unteren Rückenbereich sowie Entzündungen der Sehnen und Bänder [5]. Bis zu 12 % der nr-axSpA-Patienten entwickeln innerhalb von 2 Jahren radiologisch sichtbare Veränderungen [6].

Moderne Bildgebungsverfahren, wie MRT (Magnetresonanztomographie), ermöglichen heutzutage die frühzeitige Detektion der Gelenkentzündung. Kürzlich wurden von der Internationalen Gesellschaft zur Beurteilung von Spondyloarthritis (ASAS = Assessment of Spon-

dyloArthritis International Society) Kriterien eingeführt, die dabei helfen können, die Erkrankung bei Patienten in einem früheren Stadium festzustellen.

Die Zulassungserweiterung für Enbrel® beruht auf Daten der Studie 1031, einer randomisierten, 12-wöchigen, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie mit 215 erwachsenen Patienten mit aktiver nr-axSpA. Der primäre Endpunkt lag bei einer 40%igen Verbesserung in mindestens 3 der 4 ASAS-Bereiche und dem Nichtvorliegen einer Verschlechterung im verbleibenden Bereich – als ASAS40 bezeichnet. In der Studie 1031 zeigten im Vergleich zu Placebo mehr mit Etanercept behandelte Patienten erhebliche Verbesserungen bezogen auf Krankheitsaktivität, Funktion und Rückgang der Entzündung im MRT bis Woche 12 (32,4 % gegenüber 15,7 %, $p = 0,006$) [5]. Die MRT-Bewertung des Sakroiliakalgelenks in Woche 12 zeigte ebenfalls eine wesentliche Verbesserung bei Patienten, die Etanercept erhielten. Die klinischen Ergebnisse verbesserten sich weiterhin, nachdem alle Patienten zwischen Woche 12 und 24 mit Open-Label-Etanercept behandelt wurden [3].

Die Zulassung durch die EU-Kommission gilt für die Behandlung Erwachsener mit schwerer nichtradiographischer axialer Spondyloarthritis, mit objektiven, durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder MRT nachgewiesenen Anzeichen einer Entzündung, die unzureichend auf eine Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben.

Fachkurzinformation untenstehend



Literatur:

1. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al. The early disease stage in axial Spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 717–27.
2. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, et al. Do patients with non-radiographic axial spondyloarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 1415–22.
3. Rudwaleit M, Sieper J. Referral strategies for early diagnosis of axial spondyloarthritis. *Nature Rev Rheumatol* 2012; 8: 262–8.
4. Bennett AN, Marzo-Ortega H, Emery P, et al. Diagnosing axial spondyloarthropathy. The new Assessment in SpondyloArthritis international Society criteria: MRI entering centre stage. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 765–7.
5. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, et al. The symptomatic efficacy of Etanercept and its effect on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 2091–102.
6. Poddubnyy D, Sieper J. Radiographic progression in ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis: how fast and how clinically meaningful? *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24: 363–9.

Weitere Informationen:

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

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 149:

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), Sacrose und Trometamol. Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke. Enbrel 25 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel 50 mg Injektionslösung im Fertigpen: Sacrose, 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), Axiale Spondyloarthritis: Morbus Bechterew (ankylosierende Spondylitis), nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis, Plaque-Psoriasis, Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen. Enbrel 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen: juvenile idiopathische Arthritis, Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen. (Detaillierte Angaben hierzu sind der Fachinformation zu entnehmen) **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Sepsis oder Risiko einer Sepsis. Eine Behandlung mit Enbrel sollte bei Patienten mit aktiven Infektionen, einschließlich chronischer oder lokalisierter Infektionen, nicht begonnen werden. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor-alpha- (TNF- α -) Inhibitoren. **ATC-Code:** L04AB01. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Vereinigtes Königreich. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Stand der Information: September 2014

Bei unspezifischen Kreuzschmerzen: Muskelrelaxans von Anfang an dazu

Bereits jeder 10. Patient konsultiert seinen Hausarzt wegen Kreuz- und Nackenschmerzen, wobei es sich bei 80–85 % um muskulär bedingte Schmerzen handelt.

Und oft sind Muskelverspannungen die Ursache dieser unspezifischen Kreuzschmerzen. Daher mache es meist Sinn, von Beginn an – und teilweise auch entgegen anderslautender Leitlinien – sowohl die Symptome als auch die Ursache, nämlich die Verspannung, zu behandeln [1].

Sirdalud® bewährt sich seit vielen Jahren und bietet Ihnen mehrere Vorteile bei der Behandlung von schmerzhaften Muskelkontraktionen, -verspannungen und Spastiken. Mit Sirdalud® steht ein verlässliches, zentral ansetzendes Muskelrelaxans ($\alpha 2$ -Adrenozeptor-Agonist) zur Verfügung, das Verspannungen löst und Schmerzen lindert; Sirdalud® bietet 3 Dosierungsoptionen und ermöglicht somit eine hohe Dosisvariabilität und bessere Steuerbarkeit der Therapie.

Die retardierte Form Sirdalud® MR 6 mg-Kapseln (z. B. 6 mg abends um 18 Uhr [2]) hat noch dazu den Vorteil, eine gleichmäßige Freisetzung von insgesamt 6 mg Tizanidin über 24 Stunden zu bieten. Dadurch werden Plasmaspitzenkonzentrationen – und damit mögliche unerwünschte Wirkungen – reduziert [3].

Sirdalud® zeigt außerdem auch bei Langzeitanwendung keine Abnahme der Wirksamkeit und fördert weder physische oder psychische Abhängigkeit noch Gewöhnung – anders als zum Beispiel Benzodiazepine [4].

Natürlich kann die medikamentöse Therapie nur eine Schiene sein, die mit Physiotherapie und mit Bewegung etc. kombiniert werden muss. Nachdem aber sehr viele Patienten meist erst dann zu ihrem Arzt gehen, wenn es nicht mehr anders geht, hilft es vorerst nichts, von einer Lebensstiländerung zu sprechen. Hier muss zunächst der Schmerz und vor allem auch die Schmerzursache effektiv bekämpft werden.

Literatur:

1. Interview mit Dr. Werner Lenhard. Medical Tribune, Ausgabe 16/2011.



2. Statement Dr. Lanz (FA f. Orthopädie, Graz): „Jeder Schmerz führt reflektorisch auch zu muskulären Verspannungen. 6 mg Sirdalud um ca. 18 Uhr haben sich als unterstützende Therapie einer symptomatischen und/oder funktionellen Schmerzbehandlung orthopädischer Erkrankungen als gut wirksam in meiner Ordination erwiesen.“

3. Expert Report on Clinical Documentation, Registrierungsdossier.

4. Data on file.

Weitere Informationen:

Novartis Pharma

Manuela Matyk, MSc

Product Manager

A-1020 Wien, Stella-Klein-Löw-Weg 17

Tel.: +43 1 866570

Fax: +43 1 866576014

E-Mail: manuela.matyk@novartis.com

Fachkurzinformation untenstehend

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text:

Bezeichnung des Arzneimittels: Sirdalud 2 mg – Tabletten, (Sirdalud 4 mg – Tabletten), {Sirdalud MR 6 mg – Kapseln}. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Tablette {Kapsel} enthält: 2 mg Tizanidin als Hydrochlorid, 80 mg Lactose, (4 mg Tizanidin als Hydrochlorid, 110 mg Lactose), {6 mg Tizanidin als Hydrochlorid, 116,6 mg Saccharose}. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Siliciumdioxid, Stearinsäure, Cellulose, Lactose, {Saccharose, Ethylcellulose, Schellack, Talkum, Maisstärke, Titandioxid (E171), Gelatine, Eisenoxid schwarz (E172)}. **Anwendungsgebiete:** Spastizität infolge neurogener Störungen wie Multiple Sklerose, chronische Myelopathie, degenerative Rückenmarkserkrankungen, apoplektischer Insult und infantile Zerebralparese. **Schmerzhafte Muskelspasmen bei statischen und funktionellen Störungen im Bereich der Wirbelsäule (z. B. Zervikal- und Lumbalsyndrome wie Tortikollis oder Lumbago), postoperativ, z. B. nach Eingriffen wegen Diskushernie oder Osteoarthritis der Hüfte.** **Gegenanzeigen:** Bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff und/oder einen der sonstigen Bestandteile (s. Abs. 6.1), schwere Nieren- und/oder Leberinsuffizienz (s. Abs. 5.2). Die gleichzeitige Anwendung von Tizanidin mit starken CYP1A2-Hemmern wie Fluvoxamin oder Ciprofloxacin ist kontraindiziert (s. Abs. 4.5 und Abs. 4.4). Da ausreichende Erfahrungen bei Säuglingen und Kindern bisher nicht vorliegen, darf Sirdalud diesen Patienten nicht gegeben werden. **Pharmakokinetische Gruppe:** Muskelrelaxantien, andere zentral wirksame Substanzen. **ATC-Code:** M03BX02. **Inhaber der Zulassung:** Novartis Pharma GmbH, Wien. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept-, apothekenpflichtig. Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Stand der Information:** Oktober 2011

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite:

Bezeichnung des Arzneimittels: Ebetrexat 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 ml der Lösung zur Injektion enthält 20 mg Methotrexat (in Form von 21,94 mg Methotrexat-Dinatrium). Das Arzneimittel enthält 4,13 mg/ml Natrium (0,8 mmol/ml Natrium). 1 Fertigspritze mit 0,5 ml der Lösung zur Injektion enthält 10 mg Methotrexat. 1 Fertigspritze mit 0,75 ml der Lösung zur Injektion enthält 15 mg Methotrexat. 1 Fertigspritze mit 1 ml der Lösung zur Injektion enthält 20 mg Methotrexat. 1 Fertigspritze mit 1,25 ml der Lösung zur Injektion enthält 25 mg Methotrexat. 1 Fertigspritze mit 1,5 ml der Lösung zur Injektion enthält 30 mg Methotrexat. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Antimetaboliten, Folsäure-Analoga. **ATC-Code:** L01BA01. **Anwendungsgebiete:** Aktive rheumatoide Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten. Polyarthritische Formen von schwerer, aktiver juveniler idiopathischer Arthritis (JIA), wenn das Ansprechen auf nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) inadäquat war. Schwere Psoriasis, die zu Beeinträchtigungen führt und die nicht ausreichend mit konventionellen Therapie-Methoden wie Phototherapie, PUVA-Therapie und Retinoiden behandelt werden kann, sowie bei schwerer Psoriasis arthropathica bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Ebetrexat ist kontraindiziert bei: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Methotrexat oder einen der sonstigen Bestandteile; schwerer Leberinsuffizienz, bei Serum-bilirubinwerten > 5 mg/dl (85,5 μ mol/l); Alkoholmissbrauch; schwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance < 20 ml/min. oder Serumkreatinin > 2 mg/dl); vorbestehenden Blutdyskrasien, wie Knochenmarkhypoplasie, Leukopenie, Thrombozytopenie oder signifikante Anämie; geschwächtem Immunsystem; schweren, akuten oder chronischen Infektionen, wie Tuberkulose und HIV; Stomatitis, Geschwüren in der Mundhöhle und bekannter aktiver gastrointestinaler Geschwür-Erkrankungen; Schwangerschaft, Stillzeit; gleichzeitiger Impfung mit Lebendimpfstoffen. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriumchlorid, Natriumhydroxid zur pH-Anpassung, Wasser für Injektionszwecke. **Inhaber der Zulassung:** EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, 4866 Unterach, Österreich. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten, sowie Angaben zu Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Stand der Information:** Februar 2012

Rheumatoide Arthritis: Mehr Spielraum für individuelles Therapiemanagement*

Das Therapiemanagement von Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) bietet mehr Spielraum als bislang vermutet. Bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität sollte man bei mangelnder Response nicht nur über die Kombination mit einem geeigneten biologischen DMARD (bDMARD) nachdenken, riet Prof. Gerd Burmester, Charité Berlin, auf der EULAR-Jahrestagung 2014. Die CONCERTO-Studie zeigt, dass auch die Dosierung von Methotrexat (MTX) in Kombination mit Adalimumab (Humira®) individuell optimiert werden kann.

Die Therapie der RA entwickelt sich trotz der großen Erfolge der vergangenen Jahre noch dynamisch weiter, meinte Univ.-Prof. Josef Smolen, Universität Wien. Dies spiegeln auch die unter seiner Ägide 2013 aktualisierten EULAR-Empfehlungen wider [1]. Sie enthalten einerseits die Optimierung der Erstbehandlung mit konventionellen synthetischen DMARDs (csDMARDs) zusammen mit – jetzt niedrigeren – Glukokortikoid-Dosierungen ≤ 10 mg/d über einen kürzeren Zeitraum (maximal 6 Monate). Zugleich finden auch die wachsenden Erfahrungen mit bDMARDs verstärkt Berücksichtigung. Auch bei einer etablierten Substanz wie MTX kann es noch offene Fragen und neue Erkenntnisse geben. Die internationalen bDMARD-Register weisen darauf hin, dass bis zu einem Drittel der Patienten mit einer bDMARD-Monotherapie oder einer Kombination bDMARD plus einem anderen csDMARD (außer MTX) behandelt wird [2–6]. Eine bDMARD-Monotherapie ist insbesondere bei Patienten mit einer Unverträglichkeit gegenüber MTX, aber auch anderen csDMARDs, in Erwägung zu ziehen, so Prof. Cem Gabay, Universitätsklinikum Genf. Auf MTX als Kombinationspartner sollte man nicht leichtfertig verzichten. In Einzelfällen

kann ein Wechsel auf niedriger dosiertes subkutanes MTX aufgrund der besseren Bioverfügbarkeit hilfreich sein. Unabhängig vom Typ des bDMARD muss man bei einer Monotherapie mit einer um rund 20 % niedrigeren Wirksamkeit im Vergleich zur Kombination rechnen. Gleichzeitig weisen Registerdaten darauf hin, dass die Therapietreue der RA-Patienten unter bDMARDs durch die Kombination mit csDMARDs offenbar verbessert wird [3]. Für Adalimumab, 40 mg s.c. alle 2 Wochen, wurde auch gezeigt, dass die mittleren Serum-Talspiegel im Fließgleichgewicht bei einer Monotherapie mit 5 μ g/ml niedriger sind als in Kombination mit MTX ($\sim 8,5$ μ g/ml). Der Mechanismus hierfür ist nicht sicher geklärt [7].

Wie viel MTX braucht man wirklich?

In den vergangenen Jahren ging man daher verstärkt der – nie wirklich ausreichend gut untersuchten – Frage nach der optimalen Dosis von MTX nach, so Prof. Burmester. In der CONCERTO-Studie wurde erstmals unter kontrollierten, verblindeten Bedingungen die Wirksamkeit verschiedener MTX-Dosierungen (2,5, 5, 10 und 20 mg) in Kombination mit einem bDMARD – hier Adalimumab 40 mg – zur Behandlung MTX-naiver Patienten mit RA untersucht. Die 395 RA-Patienten, die an dieser Studie teilnahmen, wiesen alle eine hohe Krankheitsaktivität auf, die Erkrankungsdauer betrug etwa 3 Monate. Primärer Studienendpunkt war das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität ($\text{DAS28[CRP]} < 3,2$) bis zur Woche 26 [8]. Die Ergebnisse zeigen zwar für MTX eine signifikante Dosis-Wirkungs-Beziehung ($p = 0,005$, Trend-

analyse). Jedoch waren die Ansprechraten zwischen MTX 10 mg und 20 mg hinsichtlich der klinischen Parameter vergleichbar: Unter den beiden Dosierungen erreichten rund 60 % der Patienten einen $\text{DAS28(CRP)} < 3,2$ (Abb. 1). Vergleichbar hohe Verbesserungen konnten auch im Hinblick auf die körperliche Funktionsfähigkeit mittels HAQ (Health Assessment Questionnaire) gemessen werden. Im PGA (Patient Global Assessment of Disease Activity) wurde geprüft, wie die Patienten selbst unter den jeweiligen MTX-Dosierungen ihre Krankheitsaktivität einschätzen. Dabei gab es zwischen den unterschiedlichen MTX-Dosierungen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Fazit für die Praxis

Die Kombinationstherapie ist ein fester Bestandteil der RA-Therapie. Darüber hinaus lässt sich die Wirksamkeit der Anti-TNF α -Therapie verbessern, wenn sie mit MTX kombiniert wird. Die CONCERTO-Studie liefert hier wichtige Hinweise zur Dosisfindung. Mit dem Wissen, dass für viele Patienten 10 mg MTX in der Kombinationstherapie mit Adalimumab ausreichend sind, lässt sich die Therapie individuell besser steuern und der Outcome verbessern, so Prof. Burmesters Fazit.

Text: Dr. Alexander Kretzschmar

Literatur:

1. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 492–509.
2. Yazici Y, Shi N, John A. Utilization of biologic agents in rheumatoid arthritis in the United States: analysis of prescribing patterns in 16,752 newly diagnosed patients and patients new to biologic therapy. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2008; 66: 77–85.

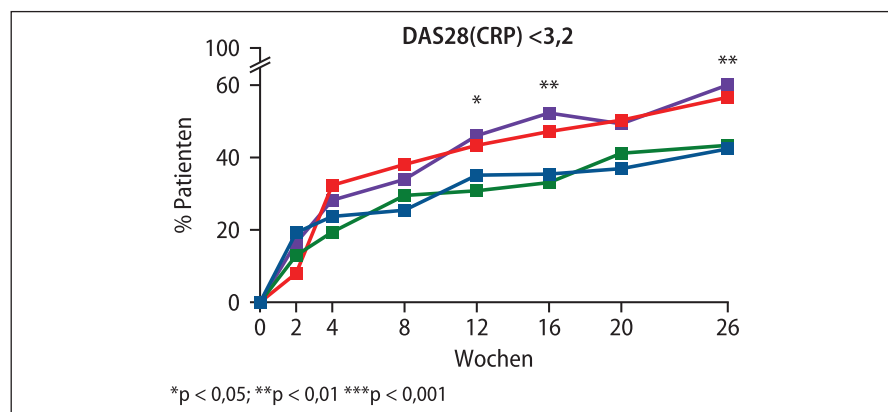


Abbildung 1: Anteil von Patienten, die unter Adalimumab plus Methotrexat 2,5, 5, 10 und 20 mg eine niedrige Krankheitsaktivität ($\text{DAS28} < 3,2$) bis Woche 26 erreichten (CONCERTO-Studie). Mod. nach [8].

* Nachdruck aus Rheuma Plus 2/2014, Springer-Verlag Wien

Quelle: Satellitensymposium „Methotrexate and bDMARDs in RA: From clinical trials to clinical practice“ im Rahmen der Jahrestagung der European League Against Rheumatism (EULAR), Paris, 11. Juni 2014

3. Soliman MM, Ashcroft DM, Watson KD, et al.; British Society for Rheumatology Biologics Register. Impact of concomitant use of DMARDs on the persistence with anti-TNF therapies in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 583–9.

4. Listing J, Strangfeld A, Rau R, et al. Clinical and functional remission: even though biologics are superior to conventional DMARDs overall success rates remain low – results from RABBIT, the German biologics register. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R66.

5. Askling J, Forel CM, Brandt L, et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection

among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1339–44.

6. Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K, et al. The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor alpha drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: results from a longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 234–40.

7. SmPC Humira. <http://ema.europa.eu> [gesehen 05.06.2014].

8. Burmester GR, Kivitz AJ, Kupper H, et al. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial. *Ann Rheum Dis* 2014 [Epub ahead of print].

Weitere Informationen:

AbbVie GmbH

Mag. Daniela Benischek

A-1230 Wien, Perfektastraße 84A

E-Mail:

daniela.benischek@abbvie.com

Fachkurzinformation siehe Seite 176

ATHUR140338/07-08-14

Journal für Pneumologie

Neu – ab Ende November online

Themenheft Pädiatrische Pneumologie

Gast-Editor: Prof. Dr. Josef Riedler, Schwarzach im Pongau

Das e-Journal

Journal für Pneumologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern auch eingebettete Videosequenzen.

Viele Lungenerkrankungen laufen beim Kind und Jugendlichen gänzlich anders ab als beim Erwachsenen. Die kindlichen Atemwegserkrankungen haben sich sowohl in der Pädiatrie als auch in der Pneumologie in den letzten 30 bis 40 Jahren zu einem sehr eigenständigen Bereich entwickelt. In der vorliegenden Ausgabe werden wichtige Aspekte der Pädiatrischen Pneumologie dargestellt.



www.kup.at/pneumologie

Bei schwerer Osteoporose frühzeitig an eine osteoanabole Therapie denken

Mit dem rekombinanten Parathormon-Fragment (1-34) Teriparatid (Forsteo®) steht ein therapeutisches Prinzip zur Verfügung, das sich in Klinik und Praxis bei schwerer Osteoporose als hochwirksam erwiesen hat. Es stimuliert die Osteoblasten und fördert so auf direkte Weise die Neubildung von Knochensubstanz. Der Aufbau von neuem belastbarem Knochengewebe im Rahmen der postmenopausalen Osteoporosetherapie ist für Teriparatid anhand von Beckenkammbiopsien, jeweils bei denselben Patientinnen, vor und nach der osteoanabolen Behandlung nachgewiesen [1].

Osteoanaboler Wirkmechanismus

Teriparatid stimuliert bei intermittierender Applikation geringer Dosen die Knochenneubildung (einmal täglich 20 µg subkutan). Es startet Signalkaskaden, die zu einer Aktivierung von ruhenden Osteoblasten und zu einer Hemmung der Apoptose der Osteoblasten führen. Auch die Osteoklastenaktivität wird geringfügig angeregt. Der stimulierte Remodelling- und Modelling-Prozess führt zu einer positiven Nettobilanz und somit zum Knochenaufbau [2]. Es wird durch die Zunahme der trabekulären Dichte und Konnektivität (Vernetzung) im spongiösen Knochen sowie durch eine Zunahme der Kortikalisdicke neues, belastbares Knochengewebe aufgebaut. Damit wirkt Teriparatid grundlegend anders als alle Antiresorptiva, die den weiteren Knochenabbau lediglich verhindern können.

24 Monate Therapie

Forsteo® ist zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern mit einem hohen Frakturrisiko sowie zur Behandlung der mit einer systemischen Langzeit-Glukokortikoidtherapie assoziierten Osteoporose bei Frauen und Männern mit hohem Frakturrisiko zugelassen. Die Behandlung mit Teriparatid wurde auf 24 Monate verlängert, da Studien gezeigt haben, dass Patienten gerade in den letzten 6 Monaten der Therapie von einem starken Anstieg der Knochenmineraldichte profitieren [3].

Frakturschutz durch Knochenneuaufbau

Die klinische Wirksamkeit von Teriparatid war Endpunkt einer multinationalen, prospektiven, randomisierten, doppelblinden Frakturstudie mit 1637 Frauen nach den Wechseljahren mit schwerer Osteoporose [4]. Die Patientinnen hatten einen durchschnittlichen BMD- („bone mineral density“) T-Score von -2,6 SD und bereits im Schnitt 2,3 vorbestehende Wirbelbrüche. Sie erhielten täglich 20 µg bzw. 40 µg Teriparatid (diese Dosierung ist nicht zugelassen) oder Placebo und zusätzlich eine Basistherapie mit Kalzium (1000 mg/Tag) und Vitamin D₃ (400–1200 IE/Tag). Die Ergebnisse der Studie belegen eindrucksvoll die Frakturreduktion durch Teriparatid: Die prognostisch besonders ungünstigen mittelschweren und schweren vertebrealen Frakturen traten bei den mit 20 µg Teriparatid (Zulassungsdosis) behandelten Frauen gegenüber Placebo um 90 % seltener auf.

Progression der Osteoporose stoppen

Das Vorliegen bereits einer osteoporotischen Wirbelfraktur geht mit einem klinisch relevanten, signifikant erhöhten Risiko für weitere osteoporotische Frakturen einher. Mit zunehmender Anzahl vorbestehender Frakturen steigt das Risiko für Folgefrakturen wiederum erheblich. Dieser Aspekt ist klinisch außerordentlich relevant. Aber nicht nur die Anzahl, sondern auch der Schweregrad bereits eingetretener osteoporotischer Wirbelfrakturen ist ein prognostisch außerordentlich wichtiger Faktor für den weiteren Verlauf der Erkrankung. Eine Subgruppenanalyse des Fracture Prevention Trials belegt, dass Teriparatid die Progression der Erkrankung stoppen kann. Während Anzahl und Schweregrad neuer Frakturen in der Placebogruppe mit der Anzahl und dem Schweregrad der prävalenten Frakturen deutlich zunahm, war dies unter der Behandlung mit Teriparatid nicht der Fall. So wurde z. B. das relative Risiko, neue, prognostisch besonders ungünstige, mittelschwere oder schwere Wirbelkörperfrakturen zu erleiden, unter der Therapie mit Teriparatid bei einer leichten vorbestehenden vertebrealen Fraktur um 62 % und bei einer schweren prävalenten Wirbelkörperfraktur um 95 % gesenkt.



Auch bei Vorliegen von ≥ 3 Frakturen reduzierte Teriparatid das relative Risiko für eine neue mittelschwere oder schwere Wirbelkörperfraktur um 92 % [5].

Nachhaltiger Therapieeffekt

Der Schutz vor vertebrealen Frakturen hält auch nach Beendigung der osteoanabolen Therapie an. Dies zeigte eine Nachbeobachtung von 1262 Patientinnen der Zulassungsstudie. Bei den während der Therapiephase mit Teriparatid behandelten Frauen war das Risiko für mittelschwere und schwere Wirbelkörperfrakturen 18 Monate nach Absetzen von Teriparatid um 70 % gegenüber der ehemaligen Placebogruppe reduziert. Dieser nachhaltige Effekt von Teriparatid kam unabhängig von einer antiresorptiven Folgetherapie mit einem Bisphosphonat zum Tragen [6, 7].

Literatur:

1. Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, et al. Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1932–41.
2. Dobnig H, Turner RT. The effects of programmed administration of human parathyroid hormone fragment (1-34) on bone histomorphometry and serum chemistry in rats. *Endocrinology* 1997; 138: 4607–12.
3. Obermayer-Pietsch BM, Marin F, McCloskey EV, et al.; EUROFOR Investigators. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1591–600.
4. 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.
5. Gallagher JC, Genant HK, Crans GG, et al. Teriparatide reduces the fracture risk associated with increasing number and severity of osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1583–7.
6. Lindsay R, Scheele WH, Neer R, et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2024–30.
7. Lilly. Data on file; Forsteo® Fachinformation. Stand April 2014.

Weitere Informationen:

Eli Lilly GmbH
Ursula Kejda
Key Account/Brand Manager Forsteo
A-1030 Wien, Kölblgasse 8–10
E-Mail: kejda_ursula@lilly.com

Fachkurzinformation siehe Seite 150

ATFRT00066a Mai 2011

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 (E172), 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 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; Fieber allein ist keine Indikation. **Gegenanzeigen:** Voltaren 25 mg bzw. 50 mg-Filmtabletten 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); Hämatalogischen 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. **Inhaber der Zulassung:** Novartis Pharma GmbH, Stella-Klein-Löw-Weg 17, 1020 Wien. **Verschreibungs-/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:** November 2013

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 Polyarthrit, Spondylarthrit ankylosans, Arthrosen, Spondylarthrosen und Spondylarthrit; 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: Bekannter 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. **Inhaber der Zulassung:** Novartis Pharma GmbH, Stella-Klein-Löw-Weg 17, 1020 Wien. **Verschreibungs-/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:** November 2013

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: 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); Hämatalogischen 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. **Inhaber der Zulassung:** Novartis Pharma GmbH, Stella-Klein-Löw-Weg 17, 1020 Wien. **Verschreibungs-/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:** November 2013

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 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 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, Stella-Klein-Löw-Weg 17, 1020 Wien. **Verschreibungs-/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:** November 2013

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 Natriumpyrosulfit. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natrium-pyrosulfit 2 mg (entspricht 1,35 mg SO₂) (E223), Benzylalkohol, Mannit, Propylenglykol, Natriumhydroxid zur pH-Einstellung, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Intramuskuläre Injektion: Zur Initialtherapie von: schmerzhaften Affektionen bei entzündlichen und degenerativen rheumatischen Erkrankungen wie chronische Polyarthrit, Spondylarthrit ankylosans, Arthrosen, Spondylarthrosen und Spondylarthrit; spondylogenen Schmerzsyndromen; extraartikulärem Rheumatismus; akuten Gichtanfällen, Nieren- und Gallenkoliken; schmerzhaften posttraumatischen 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 Bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Natriumpyrosulfit, andere Sulfite 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 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: Dekompensierte Herzinsuffizienz, Lungen- und Hirnödemen, Nierenfunktionsstörungen und Hyperhydratation. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Essigsäurederivate und verwandte Substanzen, ATC-Code M01AB05. **Inhaber der Zulassung:** Novartis Pharma GmbH, Stella-Klein-Löw-Weg 17, 1020 Wien. **Verschreibungs-/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:** November 2013

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: Schmerzhaften Affektionen bei entzündlichen und degenerativen rheumatischen Erkrankungen wie chronische Polyarthrit, Spondylarthrit ankylosans, Arthrosen, Spondylarthrosen und Spondylarthrit; Posttraumatische schmerzhaften Entzündungen, wie z. B. nach Verstauchungen; schmerzhaften 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 körpertgewichtsbezogene 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. **Inhaber der Zulassung:** Novartis Pharma GmbH, Stella-Klein-Löw-Weg 17, 1020 Wien. **Verschreibungs-/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:** November 2013

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 Propylenglykol. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Carbomer, Macrogolcetylstearylether, 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 schmerzhaften 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 Gruppe:** Nichtsteroidale antiphlogistische Zubereitungen zur topischen Anwendung, ATC-Code: M02A A15. **Inhaber der Zulassung:** Novartis Pharma GmbH, Stella-Klein-Löw-Weg 17, 1020 Wien. **Verschreibungs-/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:** November 2013

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 Juvenile idiopathische Arthritis: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis: Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 2 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 Patienten, die jünger als 2 Jahre sind, wurde Humira nicht untersucht. Enthesitis-assoziierte Arthritis: Humira ist zur Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patienten indiziert, die 6 Jahre und älter sind und die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben. Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen: Humira ist indiziert zur Behandlung des schweren, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 6 Jahren), 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. Juvenile idiopathische Arthritis: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis: Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 2 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 Patienten, die jünger als 2 Jahre sind, wurde Humira nicht untersucht. Enthesitis-assoziierte Arthritis: Humira ist zur Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patienten indiziert, die 6 Jahre und älter sind und die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben. 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 nicht-steroidale 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 der 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 (ab dem Alter von 6 Jahren), 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, 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: September 2014

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 120:

RoActemra® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jeder ml des Konzentrats enthält 20 mg Tocilizumab*. Jede Durchstechflasche enthält 80 mg Tocilizumab* in 4 ml (20 mg/ml). Jede Durchstechflasche enthält 200 mg Tocilizumab* in 10 ml (20 mg/ml). Jede Durchstechflasche enthält 400 mg Tocilizumab* in 20 ml (20 mg/ml). *humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper gegen den humanen Interleukin-6- (IL-6-) Rezeptor produziert mit rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 80 mg Durchstechflasche enthält 0,10 mmol (2,21 mg) Natrium. Jede 200 mg Durchstechflasche enthält 0,20 mmol (4,43 mg) Natrium. Jede 400 mg Durchstechflasche enthält 0,39 mmol (8,85 mg) Natrium. **Anwendungsgebiete:** RoActemra ist, in Kombination mit Methotrexat (MTX), indiziert für: – die Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind. – die Behandlung erwachsener Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) oder Tumornekrosefaktor- (TNF-) Inhibitoren angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RoActemra kann bei diesen Patienten als Monotherapie verabreicht werden, falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint. RoActemra vermindert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. RoActemra ist zur Behandlung von Patienten im Alter von 2 Jahren und älter mit aktiver systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (sJIA) angezeigt, die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit nicht steroidal Antiphlogistika (NSAs) und systemischen Corticosteroiden angesprochen haben. RoActemra kann (falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint) als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat verabreicht werden. RoActemra ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) zur Behandlung von Patienten im Alter von 2 Jahren und älter mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (pJIA; Rheumafaktor-positiv oder negativ und erweiterte Oligoarthritis) angezeigt, die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit MTX angesprochen haben. RoActemra kann als Monotherapie verabreicht werden, falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – Aktive, schwere Infektionen (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Sucrose, Polysorbat 80, Dinatriumhydrogenphosphat 12 H₂O, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, 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:** Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren, ATC-Code: L04AC07. 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:** September 2014

Impressum

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft zur Erforschung des Knochens und Mineralstoffwechsels

Herausgeber/Chefredaktion:

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

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

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

Lektorat:

Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. Stefanie Bachl

Layout:

Creativstudio Fohler
A-2380 Perchtoldsdorf.

Druck: Fairdrucker GmbH,
A-3002 Purkersdorf,
Wintergasse 52.

Verlagspostamt: A-3002 Purkersdorf

Erscheinungsweise: 4× im Jahr.

Abonnement: EUR 36,-/Jahr (im Ausland zuzüglich Porto- und Versandkosten). Einzelheft 10,-

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 Fernsendungen, 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 benutzt 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 unaufgefordert 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.

EBE.TRE.XAT.

Methotrexat



Geringes Injektionsvolumen¹
Breites Dosierintervall²

10 mg

15 mg

20 mg

25 mg

30 mg

Quellen:

1) Fachinformation Ebetrexat 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, Stand: Februar 2012.

2) Apotheker Warenverzeichnis, Stand: April 2014.

Fachkurzinformation siehe Seite 170

MTX/SIG/2014/04/02