

Journal für

23. Jahrgang 2016, Nummer 4, ISSN 2412-8260

Mineralstoffwechsel & Muskuloskelettale Erkrankungen

www.kup.at/
mineralstoffwechsel

4/2016

Osteologie • Rheumatologie • Orthopädie



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Member of the



Physikalische Maßnahmen als unverzichtbarer Beitrag in der Schmerztherapie

M. Mustak-Blagusz

Chancen eines koordinierten Osteoporosemanagements mittels Fracture Liaison Service bei der Behandlung von alterstraumatologischen Patienten

D. Schray, C. Neuerburg, J. Stein, M. Gosch, W. Böcker, C. Kammerlander

Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie & Rehabilitation Abstracts der Posterpräsentationen & Fälle des Jahres 2016

Rubriken

Mitteilungen der Gesellschaften

News-Screen

Pharma-News

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031108M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10

Preis: EUR 10,-

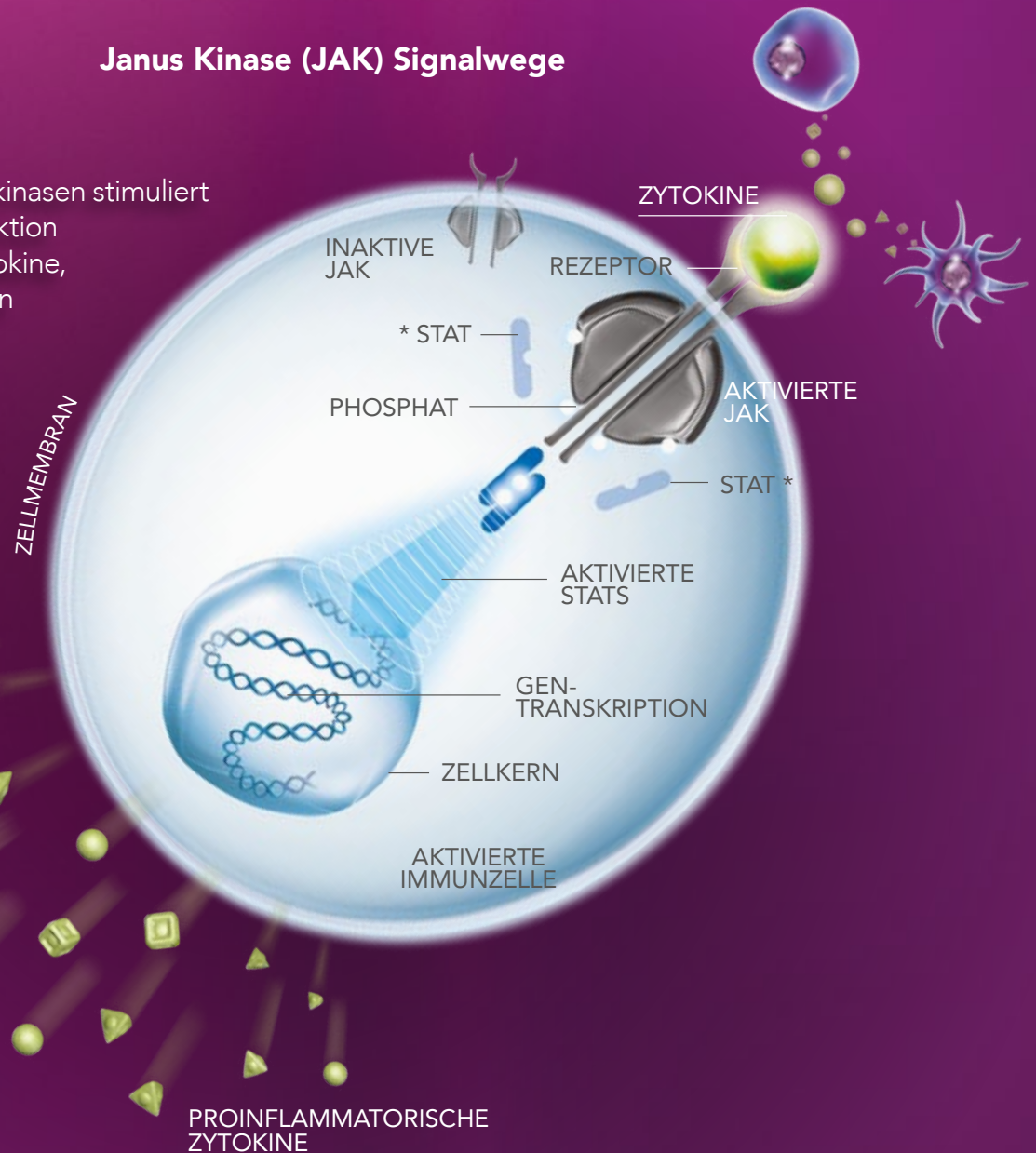
Unterschiedliche Signalwege sind in der Zytokin-Signaltransduktion bei rheumatoider Arthritis (RA) beteiligt¹



Eine wichtige intrazelluläre Drehscheibe ist der **JAK-Signalweg**^{2,3}

Janus Kinase (JAK) Signalwege

Der Signalweg der Januskinasen stimuliert unter anderem die Produktion proinflammatorischer Zytokine, welche zur persistierenden Entzündung und zur Gelenksdestruktion bei RA beitragen können.^{2,3,4}



* STAT = Signal Transducer and Activator of Transcription

Referenzen: 1. Mavers M, Ruderman EM, Perlman H. Intracellular Signal Pathways: Potential for Therapies. *Curr Rheumatol Rep* 2009; 11(5): 378–385. 2. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signalling. *Immunol Rev* 2009; 228(1): 273–287. 3. McInnes IB, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *New Engl J Med* 2011; 365(23): 2205–2219. 4. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol* 2007; 7(6): 429–442.



Inhalt

Editorial	119
C. Dejaco	
Physikalische Maßnahmen als unverzichtbarer Beitrag in der Schmerztherapie	120
M. Mustak-Blagusz	
Chancen eines koordinierten Osteoporosemanagements mittels Fracture Liaison Service bei der Behandlung von alterstraumatologischen Patienten	124
D. Schray, C. Neuerburg, J. Stein, M. Gosch, W. Böcker, C. Kammerlander	
Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie & Rehabilitation: Abstracts der Posterpräsentationen	128
Fälle des Jahres 2016	145
Rubriken	
Mitteilungen der Gesellschaften	153
News-Screen	
Orthopädie	155
E. Pieler-Bruha	
News-Screen	
Osteologie	157
P. Mikosch	
News-Screen	
Rheumatologie	159
R. Lunzer	
Pharma-News	163
Hinweise für Autoren	165
Impressum	158

Wir bedanken uns bei unseren Reviewern 2016!

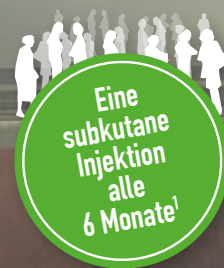
P. Bernecker, Wien

J. Haschka, Wien

E. Cauza, Wien

A. Zendeli, Wien

R. W. Gasser, Innsbruck



PROLIA® - STARKER FRAKTURSCHUTZ IM GESAMTEN SKELETT^{2,*}

Damit aus einem leichten Sturz kein schwerer Fall wird

Gelbe Box
(RE1)

AMGEN®

FKI & Referenzen siehe Seite: 162
AT-P-162-1215-121189

 **prolia®**
denosumab

STÄRKT DIE KNOCHEN FÜR DEN FALL

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen, liebe Freunde der Rheumatologie!

Auch in diesem Jahr können wir in Österreich stolz auf unsere rheumatologischen Forschungsleistungen sein. Insgesamt werden bei der ÖGR-Jahrestagung 59 Abstracts präsentiert, welche aus den verschiedensten Bereichen unseres Fachgebiets stammen, von Kolleginnen und Kollegen aus allen Landesteilen verfasst wurden und die Vielfalt der Rheumatologie widerspiegeln.

Die im letzten Jahr neu eingeführte Abstract-Kategorie „Fall des Jahres“ hat sich auch in diesem Jahr bewährt und so konnten wir wieder 14 Einreichungen verzeichnen. Spannende Diskussion über die Abklärung und Behandlung von schwierigen Patientenfällen können bei der ÖGR-Jahrestagung erwartet werden, sodass wir letztendlich alle davon lernen und so die Betreuung unserer Patienten verbessern können.

Ich möchte an dieser Stelle auch die Gelegenheit nutzen, im Namen der wissenschaftlichen Sektion und des gesamten Vorstandes der ÖGR allen zu danken, die zum Gelingen der Jahrestagung 2016 beigetragen haben. Neben dem Organisationsteam sind es vor allem Sie, die Sie als Referenten, Moderatoren und/oder Autoren von Abstracts die Jahrestagung spannend und lehrreich gestalten. Auch dem Verlag, der seit vielen Jahren die Jahrestagung und unsere Gesellschaft unterstützt, gilt mein besonderer Dank!

Ich wünsche Ihnen eine interessante und abwechslungsreiche ÖGR-Jahrestagung 2016!

Mit kollegialen Grüßen,

Christian Dejaco

*Klin. Abteilung für Rheumatologie und Immunologie, Medizinische Universität Graz
Leiter der wissenschaftlichen Sektion der ÖGR*



Christian Dejaco

Editorial Board

Herausgeber: H. Resch, Wien

Editorial Board:

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

H. P. Dimai, Graz
F. H. Fischl, Wien
M. Herold, Innsbruck
O. Hoffmann, Wien
B. Leeb, Stockerau

E. Mur, Innsbruck
P. Pietschmann, Wien
E. Preisinger, Wien
J. D. Ringe, Leverkusen
St. Scharla, Bad Reichenhall

M. Schirmer, Klagenfurt
M. Shechter, Tel Hashomer
J. Wendlova, Bratislava
B. Zirm, Bad Radkersburg
J. Zwerina, Wien

Physikalische Maßnahmen als unverzichtbarer Beitrag in der Schmerztherapie

M. Mustak-Blagusz

Kurzfassung: Das moderne Konzept in der Schmerztherapie bedient sich multimodaler Therapieansätze [1]. Physikalische Maßnahmen sind in diesem Kontext als Teil des multimodalen Konzeptes zu verstehen. Sowohl die medikamentöse als auch die nichtmedikamentöse Schmerztherapie orientieren sich zunächst daran, ob akute oder chronische Schmerzen zu behandeln sind. Die Akutphase von Schmerzen ist primär die Domäne von Medikamenten, physikalische Therapien unterstützen die rasch erforderliche Schmerzbehandlung. Im Vordergrund stehen hier Kryotherapie und Kompression. In dieser Phase spielt das

Schmerzgedächtnis keine Rolle. Anders ist die Situation bei chronischen Schmerzen, wenn diese mindestens 3–6 Monate und länger vorhanden sind.

Schlüsselwörter: multimodales Konzept, physikalische Therapie, Schmerztherapie

Abstract: Physical Procedures as Indispensable Contribution in Pain Therapy. Modern concepts of pain treatment use a multimodal approach [1]. In this context physical therapies are part of the multimodal concept. Use of drugs as well as care with-

out medication-based treatment depend primarily on diagnosis of acute or chronic pain. Acute phase of pain treatment is the domain of drug therapy, whereas physical therapies provide support. Cryotherapy and compression are the most important therapies in acute phase of pain. In acute phase, the so-called „pain memory“ is irrelevant in contrast to chronic pain, lasting at least between 3–6 months. **J Miner Stoffwechs Muskuloskelet Erkrank 2016; 23 (4): 120–3.**

Key words: multimodal concept, physical therapies, pain therapy

● Einleitung

Schmerz ist seit Urzeiten Teil des Lebens und die Methoden, Schmerzen zu lindern und zu behandeln, haben sich im Laufe der Zeit sehr gewandelt. In den primitiven Kulturen und bei Naturvölkern spielen mystische Rituale inklusive der Verwendung ritueller Gegenstände eine wichtige Rolle. In diese Zeit fallen auch Erhitzen von Hautarealen oder Trepanationen, um „die bösen Geister entweichen“ zu lassen.

In den frühen Hochkulturen, wie in Ägypten, finden sich bereits empirisch-rationale Behandlungsverfahren, die Verwendung der Cocapflanze und erstmals die Verwendung so genannter „elektrisierender Fische“ – eine Methodik, welche auch als Beginn der Elektrotherapien betrachtet werden kann.

Zur Zeit der Antike war es dann Hippokrates mit seinem „Corpus Hippocraticum“, der das Maß aller Dinge im Bereich von medizinischen Maßnahmen und Behandlungsmöglichkeiten darstellte.

Im 20. Jahrhundert entwickelten 1965 Melzack und Wall die Gate-Control-Therapie, welche wesentlich zum Verständnis des Zusammenspiels von afferenten und nozizeptiven Fasern beigetragen hat. Es ist dies ein Gesamtmodell der Schmerz-entstehung vor allem bei chronischen Schmerzen, das Teil der Grundlage von physikalischen Therapiemaßnahmen darstellt. Ein rezenter Review in *Pain* 2016 [2] beschäftigt sich mit den Erkenntnissen von 1965 bis zu den heute als „Gate-control-Mechanismen“ bezeichneten präspinalen, peripheren und supraspinalen Modellen.

Der Bedeutung des Phänomens Schmerz in der Wissenschaft mündete 1974 in der Gründung der „International Association for the Study of Pain“ (IASP) [3].

Zur Erarbeitung der Maßnahmen für den individuellen Patienten ist eine mehrdimensionale Betrachtungsweise erforderlich, welche sich in der „International Classification of Functioning and Health“ (ICF) sehr gut widerspiegelt [4]. In diesem bio-psycho-sozialen Modell geht es um die Darstellung, Erarbeitung und Beschreibung der Interaktionen des Patienten und seiner individuellen Erkrankung in mehreren Ebenen: der Struktur-, der Aktivitäts- und der Partizipationsebene.

Die unterschiedlichen Methoden der physikalischen Maßnahmen spiegeln dabei auch unterschiedliche Einteilungsmöglichkeiten von Schmerzen wider:

Anatomische Gesichtspunkte der Schmerzeinteilung

- Oberflächenschmerz
- Tiefsomatischer Schmerz
- Viszeraler Schmerz („Eingeweideschmerz“)

Tabelle 1: Schmerzeinteilung.

Nozizeptiver Schmerz:

Arthropathien, Frakturen, Hautulcera, Myokardinfarkt, viszerale Schmerzen

Neuropathischer Schmerz:

PNP, Phantomschmerzen, CRPS, radikuläre Schmerzen

Tabelle 2: Rehabilitation.

- Vorhandensein und Fehlen von Schmerz sind wichtig.
- Schmerz hat in der Rehabilitation eine Monitoringfunktion in der Behandlung des verletzten, erkrankten Körperteiles.
- Fehlen von Schmerzinformation erfordert das Erlernen von Maßnahmen, um Schaden zu vermeiden.

Eingelangt am 14. Februar 2016; angenommen am 17. Februar 2016; Pre-Publishing Online am 13. Juni 2016

Aus der SKZA RZ Gröbming, Pensionsversicherungsanstalt, Gröbming

Korrespondenzadresse: Dr. Monika Mustak-Blagusz, SKA RZ Gröbming, Pensionsversicherungsanstalt, A-8962 Gröbming, Hofmanning 214; E-Mail: monika.mustak@rheuma-internistin.at

Funktionelle Gesichtspunkte der Schmerzeinteilung

- Akuter Schmerz
- Chronischer Schmerz nach Gewebetrauma und Entzündung (Nozizeptorschmerz)
- Chronischer Schmerz nach Verletzungen der peripheren oder zentralen nozizeptiven Systeme und anderer neuronaler Systeme (neuropathischer Schmerz) [5]

Pathogenetische Gesichtspunkte der Schmerzeinteilung (Tab. 1)

- Nozizeptive Schmerzen
- Neuropathische Schmerzen
- Schmerzen gemischter Ätiologie
- Somatoforme Schmerzen
- Psychogene Schmerzen im engeren Sinne

Rehabilitationsspezifische Gesichtspunkte der Schmerzeinteilung [6]

- Belastungsschmerzen nach Knochenbrüchen
- Traumatisch bedingte Neuralgien
- Schmerzen bei Spastizität
- Deafferenzierungsschmerzen (Phantom Schmerz)
- „Complex Regional Pain Syndrome“ (CRPS)
- Nozizeptive Schmerzen
- Schmerzen des muskulären Bewegungsapparates und der Gelenke
- Neuropathische Schmerzen

In der Rehabilitation hat das Phänomen Schmerz eine besondere Bedeutung, da unterschiedliche Schmerzintensitäten auch für therapeutische Interventionen genutzt werden (Tab. 2).

Inhalte der Untersuchungen vor Therapieauswahl

Die Grundlage für die Auswahl der angewendeten physikalischen Methoden bildet ein genaues Assessment der Schmerzen. Folgende wesentliche Inhalte sollten erhoben werden:

- Gespräch und Befragung inklusive Schmerzvorgeschichte mit genauer Anamnese von sozialen und beruflichen Faktoren (erfordert ausreichend Zeit und Geduld)
- Klinische Untersuchung (orthopädisch, neurologisch, funktionell) durch Arzt/Therapeut/Psychologen entsprechend dem multimodalen Therapieansatz
- Geeignete bildgebende Verfahren und Laboruntersuchungen

● Physikalische Therapiemaßnahmen

Akuter Schmerz

Im Zentrum der akuten Schmerzbehandlung stehen Kompression und Kryotherapie als wesentlichste Maßnahmen.

Im Rahmen von Sportunfällen kommt es immer wieder zum Auftreten von Muskelverletzungen und Hämatomen. Hier richten sich die Akutmaßnahmen nach dem so genannten



Abbildung 1: Kühle Rapsbäder als Thermotherapie bei rheumatoider Arthritis.

PECH-Prinzip („**P**ause/**E**isbehandlung/**C**ompression/**H**ochlagerung“). Dies ist meist bereits direkt im sportlichen Umfeld zu beobachten.

Akute Schmerzen treten aber auch immer wieder im Rahmen von Schüben bei chronischen Systemerkrankungen, wie etwa der rheumatoiden Arthritis, auf. In diesem Fall ist die kühlende Thermotherapie zu empfehlen. Das macht man sich etwa in Form von kühlen Rapsbädern zunutze (Abb. 1). Bei rheumatoider Arthritis bedeutet auch das Verwenden von Handgelenksschienen und/oder Manschetten eine Schmerzreduktion.

Akute Schmerzen finden sich auch bei akuten Gichtattacken mit hochroten und sehr schmerzhaften Gelenken. Auch hier ist Kryotherapie ein wesentlicher Teil des Gesamtkonzeptes der Behandlung von akuten Gichtanfällen.

Chronische Schmerzen

Die Basis der Therapie von chronischen Schmerzen ist ein multimodaler Einsatz, was wiederum das Arbeiten in multi-professionellen Teams voraussetzt. Das führt dazu, dass chronische Schmerzpatienten in dafür geeigneten Einrichtungen betreut werden sollten.

Die am häufigsten gestellte Schmerzdiagnose ist der chronische Rückenschmerz. Die Kosten des chronischen unspezifischen Kreuzschmerzes in Österreich betragen durchschnittlich 1443,25 Euro pro Patient und Jahr [7].

Chronische Schmerzen und dadurch bedingte Beeinträchtigungen der Aktivitäten des täglichen Lebens finden sich auch bei rheumatoider Arthritis. Die Schmerzen von Patienten mit rheumatoider Arthritis sind komplex und bedürfen besonderer Analyse und Beachtung [8]. Auch bei dieser Krankheitsgruppe ist es der multimodale Therapieansatz, welcher die Auswahl geeigneter Maßnahmen zur Folge haben muss. Die medikamentöse Therapie allein ist auch für Patienten mit rheumatoider Arthritis nicht ausreichend. Die Erhaltung der Funktionsfähigkeit der Gelenke erfordert ausreichende Schulung und Kenntnisse im Umgang mit der Erkrankung.

Im nicht mehr erwerbstätigen Alter spielen chronische Schmerzen in einem hohen Prozentsatz eine alltägliche Rolle. In einer Studie in 12 österreichischen Altenheimen an 425 Be-

wohnern finden sich bei zwei Drittel Schmerzen in Ruhe oder bei Bewegung [9].

Die physikalischen Therapiemaßnahmen sind daher als Teil dieses Gesamtkonzeptes zu betrachten und zu verstehen und müssen individuell angewendet werden.

Methoden:

- Krankengymnastik
- Massagen
- Thermotherapien
- Elektrotherapien
- Trainingstherapie

Krankengymnastik

Krankengymnastik erfolgt vorzugsweise als Physioeinzeltherapie und ist daher sehr individuell und auf den Patienten zugeschnitten. Das Erlernen neuer Bewegungsmuster und die Kommunikation mit dem Therapeuten sind entscheidende Elemente.

Ziele:

- Kräftigung der Muskulatur
- Korrektur von pathomechanischen Zuständen
- Haltungskorrektur
- Erhaltung und Vergrößerung der aktiven Beweglichkeit
- Erlernung neuer Bewegungsmuster
- Triggerpunkte
- Verbesserung der koordinativen Fähigkeiten

Massagen

Ziel des Verfahrens ist die Lockerung von Muskeln, Sehnen und Bändern, wobei die Gelenke nicht bewegt werden.

Methoden:

- Klassische Massage:
 - Streichungen und Reibungen
 - Knetungen und Walkungen
 - Friktionen
 - Klopf- und Klatschmassagen
- Akupunktmassage (Meridiane)
- Bindegewebsmassage
- (Überwassermassage)

Thermotherapien

- Kryotherapie
- Wärmetherapie:
 - Packungen
 - Hydrotherapie
 - Infrarottherapie
 - Elektrotherapie (Hochfrequenz)
 - Ultraschalltherapie

Elektrotherapien

In der Elektrotherapie kommt es durch die Anwendung von Strom zur Beeinflussung der Nozizeptoren und zur Unterdrückung der Schmerzweiterleitung über die afferenten Fasern und deren Umschaltung auf Höhe des Rückenmarks durch Stimulierung der dicken myelinisierten Fasern. Die analgetische Wirkung der Elektrotherapie beruht auf dem Prinzip der Gate-Control-Theorie.

Eine für den Patienten auch daheim anwendbare Möglichkeit der Elektrotherapie ist das Tragen eines TENS-Gerätes (TENS: „transkutane elektrische Nervenstimulation“).

Trainingstherapie

- Ausdauertraining
- Krafttraining

Ausdauertraining führt zur Wiederherstellung der physischen Belastbarkeit und wirkt zudem kardioprotektiv. Durch Trainingstherapie kann auch die Freude an der Bewegung wiedergewonnen werden, mit einer in Folge verbesserten Compliance im weiteren Trainingsprogramm.

Krafttraining im Fitnessprogramm sollte die wichtigsten Muskelgruppen ansprechen:

- Schultermuskulatur
- Armmuskulatur
- Beinmuskulatur
- Rumpfmuskulatur
- Brustmuskulatur
- Trainieren ganzer Muskelschlingen

● Diskussion

Physikalische Therapiemaßnahmen als Teil eines multimodalen Schmerzkonzeptes sind Teil von modernen Schmerzmanagementansätzen. In welchem Setting die multimodalen Therapien bei chronischen Schmerzzuständen am effizientesten umgesetzt werden, ist immer wieder in Diskussion. In einer Studie von Wagner et al. wurden Langzeiteffekte bei guter Motivation eines Rückenschmerzvorsorgeprogramms bei freiwilligen Teilnehmern untersucht [10]. In dieser Studie wird angenommen, dass die freiwillige Teilnahme an einem Rückenvorsorgeprogramm zu einer Verbesserung in den Parametern Schmerz und verminderte Krankenstände führen kann.

Da chronische Schmerzen, im Besonderen Rückenschmerzen, zu hohen direkten und indirekten Kosten für das Gesundheits- und Sozialsystem führen, ist es entscheidend, Mittel und Wege zu finden, wie multidisziplinäre Ansätze unter Einbeziehung von psycho- und physiotherapeutischen Therapieverfahren umsetzbar sind.

Die einzelnen Therapien müssen zielgerichtet entsprechend dem bio-psycho-sozialen Modell eingesetzt werden. Wesentlich ist, dass Patienten wieder in den Arbeitsprozess integriert werden können und in der Lage sind, ihren Alltag wieder gut zu meistern. Chronische Schmerzpatienten bedürfen einer konsequenten Steigerung der körperlichen Aktivität unter Berücksichtigung der Alltagsaktivitäten und ihres Arbeitsplatzes.

Um die einzelnen Methoden der physikalischen Therapiemaßnahmen entsprechend den Bedürfnissen der Patienten anzuwenden, ist zu Beginn jeglicher Therapien ein genaues Assessment erforderlich. Idealerweise beinhaltet dieses Assessment bei berufstätigen Personen auch die Analyse des Arbeitsplatzes. Eine entsprechende Motivation der Patienten und die nachhaltige Compliance, an Bewegungsprogrammen festzuhalten, ist die große Herausforderung im Umgang mit Schmerzpatienten.

● Relevanz für die Praxis

Physikalische Therapien als Teil von multimodalen Therapieansätzen sind ein wesentlicher Baustein zur Schmerzreduktion, zur Steigerung der körperlichen Fitness und zur Wiederherstellung physischer Ressourcen. Freude an der Bewegung bewirkt im Sinne des bio-psychozialen Modells auch eine Stärkung psychischer Ressourcen. Physikalische Therapien könnten darüber hinaus auch an die Arbeitssituation angepasst werden. Ein individualisiertes Trainingsprogramm kann die Rückkehr an den Arbeitsplatz erleichtern. Ziel physikalischer Therapien ist ferner die Reduktion des Einsatzes von Schmerzmedikamenten.

● Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Kaiser U, Sabatowski R, Azad SC. Multimodale Schmerztherapie. Eine Standortbestimmung. Schmerz 2015; 29: 550–6.
2. Treede RD. Gain control mechanisms in the nociceptive system. Pain 2016; 157: 1199–204.
3. Galacchi G, Pilger B (Hrsg). Schmerzkompendium. Schmerzen verstehen und behandeln. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2005.
4. Kirschneck M, Rauch A, Stucki G, et al. Rehabilitationsmanagement in der Praxis unter Anwendung der Internationalen Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF). Phys Med Rehab Kuror 2011; 21: 11–21.
5. Böhni UW, Lauper M, Locher HA. Manuelle Medizin 1. Fehlfunktion und Schmerz am Bewegungsorgan verstehen und behandeln. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2015.
6. Allgemeine Unfallversicherungsanstalt (Hrsg). Ganzheitliche Rehabilitation, eine multiprofessionelle Aufgabe. 7. Aufl., 2012.
7. Wagner E. Kosten des chronischen unspezifischen Kreuzschmerzes in Österreich – eine Untersuchung an Patienten in aktueller Behandlung. Wien Med Wochenschr 2012; 162: 92–8.
8. Ahlstrand I, Björk M, Thyberg I, et al. Pain and daily activities in rheumatoid arthritis. Disabil Rehabil 2012; 34: 1245–53.
9. Schreier MM, Stering U, Pitzer S, et al. Optimierte Schmerzmanagement in Altenpflegeheimen. Schmerz 2015; 29: 203–10.
10. Wagner E, Pratscher H, Stritzinger B, et al. Ergebnisse eines Rückenschmerzvorsorgeprogramms für freiwillige Teilnehmer. J Miner Stoffwechs 2015; 22: 39–44.

1 X TÄGLICH BEI OSTEOPENIE – OSTEOPOROSE

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

800 I.E.
VIT. D₃
500 MG
KALZIUM

ÖGKM OSTEO-GUIDE

Die App ist nur für
medizinisches
Personal verfügbar
und passwortgeschützt.

Passwort: „Osteoporose“



**GRÜNE
BOX**

Chancen eines koordinierten Osteoporose-managements mittels Fracture Liaison Service bei der Behandlung von alterstraumatologischen Patienten

D. Schray¹, C. Neuerburg¹, J. Stein¹, M. Gosch², W. Böcker¹, C. Kammerlander¹

Kurzfassung: Fragilitätsfrakturen nehmen aufgrund der demographischen Entwicklung und der insuffizienten Osteoporosetherapie der alterstraumatologischen Patienten stetig zu.

Die Kombination aus Alterstraumazentrum und Fracture Liaison Service ermöglicht eine effizientere Osteoporosetherapie durch enge Anbindung der alterstraumatologischen Patienten an die Klinik und die niedergelassenen Behandler sowie durch einen engeren Kontakt unter den einzelnen Behandlern. Zudem ermöglicht die engmaschige Kontrolle der Patienten eine wissenschaftliche Aufarbeitung aller Daten via Datenbank.

Durch den Fracture Liaison Service kann eine deutliche Steigerung der Effizienz der Osteoporosetherapie und eine engere Anbindung der alterstraumatolo-

gischen Patienten an die Klinik geschaffen werden. Es wird eine zügige Initiierung der geeigneten Osteoporosetherapie ermöglicht und die Refrakturnraten können deutlich gesenkt werden.

Schlüsselwörter: Osteoporose, Fracture Liaison Service, Alterstraumatologie, Refrakturen, Fragilitätsfrakturen

Abstract: Chances of a Coordinated Management of Osteoporosis via Fracture Liaison Service in Orthogeriatric Patients. Fragility fractures are on the rise due to the demographic development and the insufficient osteoporosis treatment of orthogeriatric patients.

The combination of geriatric trauma centre and Fracture Liaison Service allows

a more efficient treatment of osteoporosis by a close network of the clinic and the general practitioners. Moreover, the close monitoring of the patient allows the scientific processing of the data.

A Fracture Liaison Service increases the efficiency of osteoporosis treatment and provides a close supervision of the patients by their physicians. A rapid initiation of appropriate osteoporosis treatment is achieved and the subsequent fracture rates can be significantly reduced. **J Miner Stoffwechs Muskuloskelet Erkrank 2016; 23 (4): 124–7.**

Key words: osteoporosis, Fracture Liaison Service, geriatric trauma centre, subsequent fractures, fragility fractures

● Hintergrund

Der demographische Wandel hin zur älteren Gesellschaft stellt auch die Unfallchirurgie vor neue Herausforderungen. Neben multiplen Komorbiditäten geriatrischer Patienten spielt vor allem die Osteoporose eine tragende Rolle in der Behandlung des alterstraumatologischen Patienten.

Die Prävalenz der Osteoporose wird bei weiblichen Patienten über 75 Jahren mit 59,2 % angegeben [1]. In der Bundesrepublik Deutschland sind schätzungsweise ca. 6,3–7,8 Millionen Patienten von einer Osteoporose betroffen [2]. Dennoch wird bei einem hohen Prozentsatz dieser Patienten, wie etwa 77 % in Deutschland, die Osteoporose nicht adäquat behandelt [3]. Auch nach stattgehabten Fragilitätsfrakturen (Frakturen ohne adäquates Trauma) werden nur ca. 16–21 % der weiblichen und 3,4 % der männlichen Patienten einer spezifischen medikamentösen Therapie zugeführt [2, 4]. Zur Umsetzung einer optimierten Versorgung der oftmals zugrunde liegenden Osteoporose bei geriatrischen Patienten könnte die Etablierung eines Netzwerkes im Sinne eines „Fracture Liaison

Services“ (FLS; Abb. 1) eine mögliche Ergänzung des Ko-Managements darstellen.

● Ko-Management

Ziele der interdisziplinären Ko-Management-Behandlung sind vor allem die Verbesserung der peri- und postoperativen Versorgung dieser Patienten durch eine gemeinsame unfallchirurgische und geriatrische Betreuung der Patienten mit intensiver Einbindung von Physiotherapeuten, Ergotherapie und Sozialdienst. Die kontinuierliche Mitbetreuung der älteren unfallchirurgischen Patienten durch einen Geriater ist die intensivste Form des Ko-Management-Konzeptes und Basis eines Zentrums für Alterstraumatologie. Insgesamt sind in der Literatur vier mögliche Konzepte der interdisziplinären Behandlung beschrieben [5, 6]. Neben der unfallchirurgischen

Eingelangt am 7. März 2016; angenommen am 30. März 2016; Pre-Publishing Online am 30. Mai 2016

Aus der ¹Klinik für Allgemeine, Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, Klinikum der LMU München; der ²Universitätsklinik für Geriatrie, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Nürnberg, Deutschland

Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. Dr. med. Christian Kammerlander, Klinik für Allgemeine, Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, Klinikum der LMU München, D-81377 München, Marchioninistraße 15; E-Mail: Christian.Kammerlander@med.uni-muenchen.de

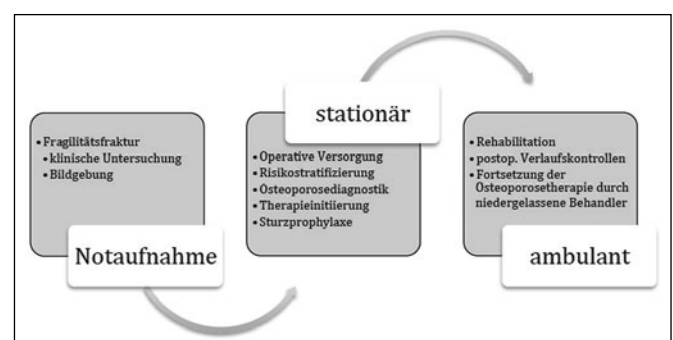


Abbildung 1: Organisation des Fracture Liaison Service.

Versorgung sind bei diesem Modell Geriater direkt in die stationäre Behandlung der Patienten integriert. Übergeordnete Ziele des Ko-Managements sind die Reduktion von Komplikationen wie z. B. Pneumonie, Delir oder Harnwegsinfekten, die Förderung der frühzeitigen Mobilisation sowie die Einbindung der Patienten in die Aktivitäten des täglichen Lebens [7].

● FLS zur Sekundärprävention

Die Sekundärprävention ist eine weitere, wesentliche Ergänzung des Ko-Managements mit dem Ziel, Folgefrakturen sowie Komplikationen im postoperativen Verlauf zu reduzieren. Eine Optimierung des Knochenmetabolismus könnte dabei effektiv durch einen FLS adressiert werden. Erstmals wurde 1999 im Rahmen des „UK National Health Service“ in Glasgow, Schottland, der FLS ins Leben gerufen. Heute können sich Kliniken über die International Osteoporosis Foundation (IOF) als FLS zertifizieren. Die Koordination des FLS wird dabei oftmals von einer speziell geschulten Pflegekraft, der sog. „Fragility Fracture Nurse“, organisiert. Anhand diverser Kriterien kann dann die Wertigkeit des FLS festgelegt werden. Unsere Klinik ist als Zentrum „silber“ zertifiziert; dies bedeutet, dass an unserer Klinik 50–70 % der Patienten mit Osteoporose einer Therapie zugeführt werden können und die Daten in einem Register erfasst werden. Durch eine Kooperation von Ärzten unterschiedlicher Disziplinen, die über die Versorgung im Klinikum hinaus auch von niedergelassenen Behandlern mitgetragen wird, kann die Knochenqualität und somit auch Frakturheilung bzw. Prävention von Folgefrakturen beeinflusst werden. Durch diese Vernetzung sollen die Identifizierung von Risikopatienten, deren Untersuchung bzw. Diagnostik und eine Therapieinitiation bei Osteoporose bereits zügig in der Klinik stattfinden, weiter soll aber auch eine engmaschige Betreuung der Patienten in der Rehabilitation und ambulant erfolgen, um die Compliance zu erhöhen [5, 8].

Bei unbehandelter Osteoporose ist die Refrakturnrate nach erster Fraktur innerhalb der ersten beiden Jahre deutlich erhöht [9]. Patienten mit Fragilitätsfrakturen haben ein um 86 % erhöhtes Risiko für Folgefrakturen [10]. Bei Patienten mit Wirbelkörperfraktur ist das Risiko einer Refraktur verdoppelt und das Risiko für Frakturen im Bereich des proximalen Femurs verdreifacht [11]. Aktuelle Untersuchungen zeigen, dass die Refrakturnrate durch die Einrichtung eines Fracture Liaison Service um ca. 30 % reduziert werden kann [12].

● Koordination eines effizienten Osteoporosemanagements

Der Grundstein einer effizienten und effektiven Osteoporosetherapie wurde am Klinikum der Universität München durch die Etablierung eines osteologischen Schwerpunktzentrums (OSZ) gelegt. Über den DVO (Dachverband Osteologie e.V.) besteht die Möglichkeit der Zertifizierung zum OSZ.

Zusätzlich wurde an unserer Klinik ein Fracture Liaison Service eingeführt, um eine standardisierte und leitliniengerechte Osteoporosetherapie bereits stationär einzuleiten und die Patienten durch ein Netzwerk aus Klinik und niedergelassenen Behandlern zu betreuen.

Neben ärztlichem Personal ist vor allem eine so genannte „Fragility Fracture Nurse“ als Koordinatorin an der Risikostratifizierung und Einleitung der Diagnostik beteiligt.

Dabei werden die unfallchirurgischen Patienten über die Notaufnahme zur operativen Versorgung aufgenommen und unmittelbar zu Beginn des stationären Aufenthaltes Risikofaktoren für eine Osteoporose standardisiert in Form eines Risikofragebogens erfasst.

Unsere Fragebögen und Algorithmen orientieren sich an der Osteoporose-Leitlinie des Dachverbands Osteologie e.V. (DVO) 2014 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose [13].

Eine Basisdiagnostik wird bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab 60 Jahren empfohlen, sobald eine niedrigtraumatische Fraktur oder ein erhöhtes Frakturrisiko vorliegen [14]. In der Literatur zeigt sich bei unfallchirurgischen Patienten mit Indikatorfraktur für eine Osteoporose bei 56,2 % der über 50-jährigen Frauen und der über 60-jährigen Männer eine Osteoporose [1]. Zu den Indikatorfrakturen zählen Brust- und Lendenwirbelkörperfrakturen, proximale Femurfrakturen, proximale Humerusfrakturen sowie distale Radiusfrakturen [15]. Sinnvoll ist demnach eine Osteoporoseabklärung bei Patienten mit Indikatorfraktur ab einem Alter von 50 Jahren bei Frauen und ab 60 Jahren bei Männern. Bei Patienten ohne Fraktur wird eine Osteoporose-Basisdiagnostik bei Frauen ab 70 Jahren und bei Männern ab 80 Jahren empfohlen, bei erhöhtem Risikoprofil ist eine Abklärung bereits in jüngerem Alter sinnvoll [13].

● Osteoporosediagnostik

Die Basisdiagnostik zur Osteoporoseabklärung bei Patienten niedrigtraumatischer Frakturen sowie bei einem 10-Jahres-Frakturrisiko über 20 % für radiographische Wirbelkörperfrakturen oder proximale Femurfrakturen wird in den neuen Leitlinien des DVO 2014 durch 5 wesentliche diagnostische Schritte festgelegt.

Die **Anamnese** wird mithilfe spezifischer Fragebögen effizient gestaltet und standardisiert. Wichtige Inhalte dieser Fragebögen sind Sturzneigung, Medikamenteneinnahme (insbesondere Glukokortikoide, Protonenpumpenhemmer) sowie Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus, Morbus Bechterew, COPD oder endokrine Erkrankungen, wie z. B. Schilddrüsenunterfunktionen.

Die **klinische Untersuchung** sollte immer mit Untersuchung der Wirbelsäule bezüglich Klopfschmerz oder Tannenbaumphänomen sowie Minderung der Körpergröße um mehr als 2 cm erfolgen. Je nach Untersuchungsbefund ist hier bereits ein Röntgen der BWS oder LWS indiziert (Abb. 2a).

Die **weitere Diagnostik** wird anschließend während des stationären Aufenthalts auf unserer unfallchirurgischen Station durchgeführt. Hierzu zählt zunächst ein Osteoporosebasislabor. Mithilfe dieses Labors werden folgende Parameter erfasst: Kalzium und Phosphat im Serum, Alkalische Phosphatase, Gamma-GT, Kreatinin, CRP, TSH, Vitamin D₃. Weiter erfolgen eine Serumelektrophorese sowie ein Blutbild.

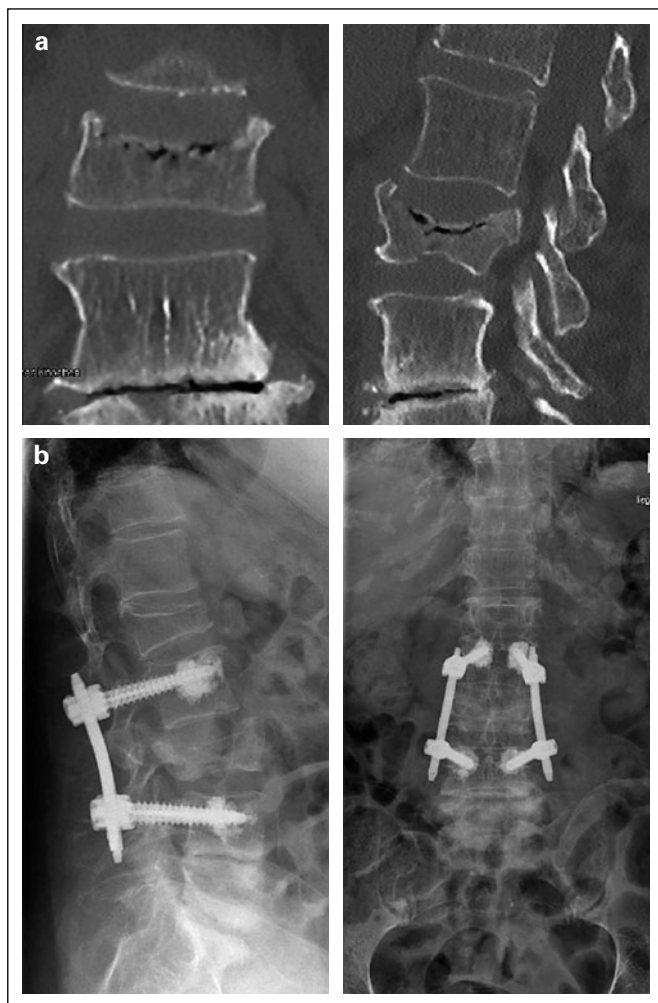


Abbildung 2: (a) Präoperatives CT bei osteoporotischer Wirbelkörperfraktur LWK 3. (b) Osteoporotische Wirbelkörperfraktur LWK 3 nach dorsaler Instrumentierung mit Zementaugmentation der Schraubenlager.

Dem Basislabor folgt je nach der zugrunde liegenden Fraktur häufig eine Osteodensitometrie. Goldstandard ist eine Knochendichtemessung mittels DXA. Die Datenlage ist solide, Kosten sowie Strahlenbelastung fallen niedrig aus [16]. Das Risiko für osteoporotische Frakturen steigt mit der Abnahme der Knochendichte [17]. Zur Dichtemessung werden Werte im Bereich von LWS, Femur und Schenkelhals in Relation zu Knochendichtewerten eines Normalkollektivs gesetzt (sog. T-Wert). Der T-Wert bildet in Zusammenhang mit Patientenalter und den individuellen Risikofaktoren die Basis zur Entscheidung für eine spezifische Osteoporosetherapie. Risikofaktoren wie Glukokortikoid-Therapie oder mehrfache Frakturen in den letzten 3 Jahren erhöhen die Therapiegrenze. In speziellen Fällen ist eine Osteoporosetherapie auch ohne Knochendichtemessung indiziert, hierzu zählen die Wirbelkörperfrakturen (einzelne Frakturen Grad II–III oder multiple Frakturen Grad I) und die radiologisch Osteoporose-suspekte proximale Femurfraktur.

Zusätzlich bedürfen osteoporotische Frakturen oftmals auch einer Adaptation der chirurgischen Maßnahmen zur additiven Stabilisierung der Osteosynthese. Beispiele neuartiger chirurgischer Therapieansätze stellen etwa die Zementaugmentation von Marknagelosteosynthesen peritrochantärer Femurfrakturen mittels proximaler Femurnagel-Antirotation

(PFNA), die Zementaugmentation des Schraubenlagers nach dorsaler Instrumentierung von Wirbelkörperfrakturen sowie die Vertebroplastie und Kyphoplastie einzelner Wirbelkörperfrakturen dar (Abb. 2b). Durch eine Adaptation der chirurgischen Therapie unter Berücksichtigung der reduzierten Knochenqualität können Komplikationen, wie z. B. Pseudarthrosen oder Lockerung bzw. Ausbrechen der Osteosynthese, reduziert werden.

● Osteoporosetherapie

Bei komplexen osteologischen Fragestellungen oder schweren Verläufen steht den Kollegen in unserer Klinik das osteologische Team als ständiger Ansprechpartner zur Verfügung.

Gemäß unserem leitliniengemäßen Behandlungsalgorithmus wird meist zunächst eine Osteoporose-Basistherapie initiiert, da überwiegend ein Vitamin-D-Mangel vorliegt und eine ausgeglichene Kalziumhomöostase die Grundvoraussetzung vor Beginn einer spezifischen Osteoporosetherapie darstellt. Je nach Osteoporose-Basislabor kann eine spezifische Therapie auch bereits während des stationären Aufenthaltes initiiert werden, wobei jedoch z. B. bei einer Therapie mit Bisphosphonaten eine Therapiekarenz von mindestens 2 Wochen nach Frakturversorgung eingehalten werden sollte.

Eine **Basistherapie** besteht aus einem Vitamin-D-Präparat und einer ausreichenden Kalziumaufnahme. Als Erhaltungsdosis dienen laut DVO-Leitlinien 800–1000 IE Vitamin D/Tag. Die Kalziumaufnahme sollte auf 1000 mg/Tag angepasst werden, dies kann in der Regel über die Nahrung erreicht werden. Hierfür empfiehlt sich vor allem eine Anpassung der Ernährung z. B. durch Trinken von kalziumreichem Mineralwasser (ca. 400 mg/l) sowie durch Milchprodukte wie Milch, Käse, Quark oder Joghurt. Bei Glukokortikoid-Einnahme kann eine ausreichende Kalziumzufuhr zwar auch über Optimierung der Ernährung erfolgen, es empfiehlt sich jedoch zusätzlich die Einnahme von 500 mg Kalzium/Tag als Supplement.

Eine **spezifische Therapie** erfolgt mit Bisphosphonaten oral oder intravenös und je nach Risikoprofil mit Denosumab. Eine intravenöse Bisphosphonatgabe sollte erst 14 Tage nach Operation erfolgen, um die Anreicherung im Bereich der Osteosynthese zu verhindern [18].

Nicht geeignet auf einer unfallchirurgischen Station sind wegen des erhöhten Thromboserisikos Strontiumranelat, selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERMs; Raloxifen, Bazedoxifen) sowie Östrogene (ggf. in Kombination mit einem Gestagen). Die weiterführende Behandlung soll dann in der Anschlussheilbehandlung oder in einem anderweitigen ambulanten Bereich, z. B. durch die behandelnden Allgemeinmediziner sowie niedergelassene Orthopäden, aufrecht erhalten werden.

● Kontrollmechanismen des FLS

Einen Kontrollmechanismus des FLS stellt die osteologische Re-Evaluation der Patienten im Rahmen der chirurgischen Verlaufskontrolle in unseren Sprechstunden dar. Zudem erfolgen in regelmäßigen Abständen nach dem stationären Aufent-

halt durch die Fragility Fracture Nurse telefonische Verlaufskontrollen entweder durch direkten Kontakt der Patienten oder Kontaktaufnahme mit den niedergelassenen Kollegen. Wesentliches Ziel des Fracture Liaison Service ist es dabei, einen engen Kontakt und somit auch Austausch zwischen Patienten, niedergelassenen Behandlern und der Klinik zu sichern. Diese engmaschige Kontrolle bzw. Anbindung ermöglicht neben einer effizienteren Osteoporosetherapie auch eine erhöhte Compliance der Patienten und zeigte in Untersuchungen eine Erhöhung der Osteoporosetherapie nach Fragilitätsfraktur von 14,7 auf 43 % [19, 20].

Zudem verbessert eine engere Anbindung der Patienten an die Klinik die umfangreichere Datenerhebung und kann somit relevante wissenschaftliche Erkenntnisse liefern. Den Vorgaben des DVO folgend wurde an unserer Klinik hierfür eine Datenbank zur Erfassung der Patientendaten eingerichtet. Aktuell wird in unserer Klinik das DVO-Osteoporose-Register genutzt. Zukünftig ist die weiterführende chirurgische Datenerhebung neben den osteologischen Untersuchungen in Form eines nationalen alterstraumatologischen Registers geplant.

● Fazit

Aufgrund der demographischen Entwicklung nehmen osteoporoseassoziierte Frakturen stetig zu. Neben der chirurgischen Frakturversorgung sind fundierte osteologische Diagnostik und Behandlung wesentliche Bestandteile einer erfolgreichen Therapie und entscheidend für die Prävention weiterer Frakturen.

Eine Kombination aus Alterstraumazentrum und Fracture Liaison Service ermöglicht eine effizientere Osteoporosetherapie durch enge Anbindung der alterstraumatologischen Patienten an die Behandler und eine engere Verknüpfung untereinander. Es wird eine zügige Initiierung der geeigneten Osteoporosetherapie ermöglicht und die Refrakturnraten können deutlich gesenkt werden [12, 21]. Ein weiterer positiver Effekt zeigt sich in der gesundheitsökonomischen Kostenreduktion [22, 23].

Durch den Fracture Liaison Service kann eine deutliche Steigerung der Effizienz der Osteoporosetherapie und engere Patientenbindung der alterstraumatologischen Patienten an die Klinik geschaffen werden.

● Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

● Relevanz für die Praxis

Die Koordination der Osteoporosetherapie bei alterstraumatologischen Patienten via Fracture Liaison Service ermöglicht durch enge Anbindung der Patienten an die Behandler eine Optimierung der Therapie und somit die Reduktion von Folgefrakturen in dieser Patientenpopulation.

Literatur:

1. Haasters F, Prall WC, Himmler M, et al. [Prevalence and management of osteoporosis in trauma surgery. Implementation of national guidelines during inpatient fracture treatment]. *Unfallchirurg* 2015; 118: 138–45.
2. 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.
3. Kanis JA, McCloskey E, Branco J, et al. Goal-directed treatment of osteoporosis in Europe. *Osteoporos Int* 2014; 25: 2533–43.
4. Johnell K, Fastbom J. Undertreatment of osteoporosis in the oldest old? A nationwide study of over 700,000 older people. *Arch Osteoporos* 2009; 4: 17–23.
5. Ganda K, Puech M, Chen JS, et al. Models of care for the secondary prevention of osteoporotic fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2013; 24: 393–406.
6. Kammerlander C, Roth T, Friedman SM, et al. Ortho-geriatric service – a literature review comparing different models. *Osteoporos Int* 2010; 21 (Suppl 4): S637–46.
7. Khan SK, Kalra S, Khanna A, et al. Timing of surgery for hip fractures: a systematic review of 52 published studies involving 291,413 patients. *Injury* 2009; 40: 692–7.
8. Eisman JA, Bogoch ER, Dell R, et al.; ASBMR Task Force on Secondary Fracture Prevention. Making the first fracture the last fracture: ASBMR task force report on secondary fracture prevention. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 2039–46.
9. Center JR, Bliuc D, Nguyen TV, et al. Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. *JAMA* 2007; 297: 387–94.
10. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004; 35: 375–82.
11. Black DM, Arden NK, Palermo L, et al. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 821–8.
12. Nakayama A, Major G, Holliday E, et al. Evidence of effectiveness of a fracture liaison service to reduce the re-fracture rate. *Osteoporos Int* 2016; 27: 873–9.
13. Dachverband Osteologie e.V. (DVO). Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Männern ab dem 60. Lebensjahr und bei postmenopausalen Frauen. Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. 2014 – Kurzfassung und Langfassung. http://www.dvo-osteologie.org/dvo_leitlinien/osteoporose-leitlinie-2014
14. Kolios L, Takur C, Moghaddam A, et al. Anamnestic risk factor questionnaire as reliable diagnostic instrument for osteoporosis (reduced bone morphogenic density). *BMC Musculoskelet Disord* 2011; 12: 187.
15. Cooper C. Osteoporosis: disease severity and consequent fracture management. *Osteoporos Int* 2010; 21 (Suppl 2): S425–9.
16. Neuerburg C, Schmidmaier R, Schilling S, et al. Identifikation, Diagnostik und leitliniengerechte Osteoporosetherapie (DVO) unfallchirurgischer Patienten. Ein Behandlungsalgorithmus. *Der Unfallchirurg* 2015; 118: 913–24.
17. Ahmed LA, Emaus N, Berntsen GK, et al. Bone loss and the risk of non-vertebral fractures in women and men: the Tromsø study. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1503–11.
18. Eriksen EF, Lyles KW, Colón-Emeric CS, et al. Antifracture efficacy and reduction of mortality in relation to timing of the first dose of zoledronic acid after hip fracture. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 1308–13.
19. Gosch M, Roth T, Kammerlander C, et al. Treatment of osteoporosis in postmenopausal hip fracture patients after geriatric rehabilitation: changes over the last decade. *Z Gerontol Geriatr* 2011; 44: 381–6.
20. Amouzougan A, Deygat A, Trombert B, et al. Spectacular improvement in vitamin D status in elderly osteoporotic women: 8-year analysis of an osteoporotic population treated in a dedicated fracture liaison service. *Osteoporos Int* 2015; 26: 2869–75.
21. Huntjens KM, van Geel TA, van den Bergh JP, et al. Fracture liaison service: impact on subsequent nonvertebral fracture incidence and mortality. *J Bone Joint Surg Am* 2014; 96: e29.
22. Yates CJ, Chauchard MA, Liew D, et al. Bridging the osteoporosis treatment gap: performance and cost-effectiveness of a fracture liaison service. *J Clin Densitom* 2015; 18: 150–6.
23. Solomon DH, Patrick AR, Schousboe J, et al. The potential economic benefits of improved postfracture care: a cost-effectiveness analysis of a fracture liaison service in the US health-care system. *J Bone Miner Res* 2014; 29: 1667–74.



Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie & Rehabilitation 1.–3. Dezember 2016

Abstracts der Posterpräsentationen

A. Pathophysiologie

Give and Take: Evidence for Transfer of Mitochondria via Nanotubes in Fibroblast-Like Synoviocytes 01

R. Byrne¹, I. Olmos Calvo¹, F. Kartnig¹, K. von Dalwigk¹, T. Karonitsch¹, G. Steiner¹, J. Holinka², P. Ert³, J. Smolen¹, H. P. Kiener¹

¹Abteilung für Rheumatologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, und
²Univ.-Klinik für Orthopädie, Medizinische Universität Wien; ³TU Wien, Österreich

Background Fibroblast-like synoviocytes (FLS) are primarily responsible for the formation of the synovium. Its multicellularity requires cell-to-cell communication as well as the homotypic exchange of materials between cells to confer specialized functions critical to joint homeostasis. Using a 3D model of the synovium, we analyzed FLS capacity for exchange of cytoplasmic content, with special interest in the cell-to-cell transfer of mitochondria via nanotubes.

Methods Human FLS were prepared from synovial tissues obtained as discarded specimens following joint arthroplasty. Cells were cultured in spherical matrigel micromasses with an average size of 2 mm Ø. Data was acquired by confocal live cell imaging. Analysis of the resulting 4D movies was done with Imaris® software.

Results To examine the general possibility for intercellular cytoplasmic transfer, we labelled 50 % of FLS with red cell tracker dye and loaded the other 50 % with green non-degradable microspheres. In a time series (8 days), we found that microspheres do indeed appear in red labelled cells. First evidence was found on day 1 and over the course of the following days microspheres accumulated in red labelled cells with a transfer rate of 10 % of newly affected cells/day.

With special interest in the transfer of mitochondria, we repeated similar experiments with labelled mitochondria. We found that the transfer rate for these organelles is similar to the one for microspheres. Additionally, we were able to capture evidence that FLS indeed use their nanotube connections to transfer mitochondria.

Conclusions Our experiments suggest transfer of cytoplasmic cargo, including particles as large as mitochondria, between FLS. Organelle transfer between cells along nanotube connections seems to be an important feature for concerted cellular communication within the synovial tissue. It begs the question if cells can still be seen as individuals, or if their networking is so intertwined that individuality can rather be found on the level of the tissue. However, this cellular behaviour may also be a mechanism for the spreading of disease. Further studies will demonstrate the significance of directed cargo exchange for cellular cooperation and the function of the normal as well as the diseased synovium.

Premature Senescence of Naïve T-Cells in Sjögren's Syndrome and Systemic Lupus Erythematosus 02

P. Fasching, J. Fessler, A. Raicht, A. Lackner, J. Hermann, R. Husic, W. Graninger, W. Schwinger, M. Stradner, C. Dejaco
Medizinische Universität Graz, Österreich

Aim To study the possible occurrence of early thymic involution and premature senescence of naïve CD4⁺ T-cells in patients with Sjögren's syndrome (SjS) and systemic lupus erythematosus (SLE).

Methods Prospective, cross-sectional study on 16 SjS patients (median age 62.7 [31.9–75.9], 65.4 % female), 9 SLE patients (40.0 [34.1–54.3], 77.8 %) and 50 healthy controls (HCs). HCs were split into two age-matched control groups (15 HC assigned to both control groups): 26 HCSjS (54.5 [36.3–71.4], 93.8 %; $p = 0.170$) and 39 HCSLE (38.3 [23.3–54.8], 69.2 %; $p = 0.296$). Prevalence of memory (CD45RO⁺) and activated (intracellular Ki67⁺) CD4⁺ T-cells was assessed by flow cytometry according to standard surface and intracellular staining protocols. Naïve (CD45RA⁺) CD4⁺ T-cells were isolated by MACS technology. Telomere length and T-cell receptor excision circles (TREC) were measured by real-time PCR. Telomere length was chosen as parameter for cellular senescence and TRECs for the evaluation of thymic function. Telomerase activity was analyzed according to the Telomeric Repeat Amplification Protocols (TRAP).

Results A decline in thymic output as indicated by the number of TRECs in naïve CD4⁺ T-cells was observed in SjS patients compared to HCSjS (2 [0–45] vs 132 [0–15,544], $p = 0.000$). Similar results were observed for the comparison of SLE and HCSLE (93 [7–1477] vs 132 [0–15,544], $p = 0.031$).

The prevalences of memory CD4⁺ T-cells was increased in SjS patients compared to HCSjS (8.57 % of total lymphocytes [2.77–12.78] vs 5.81 % [0.14–14.75], $p = 0.013$) while no difference was found between SLE patients and HCSLE (4.68 % [0.85–13.36] vs 4.07 % [0.02–11.91], $p = 0.321$). The number of activated Ki67⁺ CD4⁺ cells was low in all groups.

To test if the reduction in thymic output leads to a higher need for peripheral proliferation, we performed telomere length as well as telomerase activity analysis. We observed significantly impaired telomerase activity in both SjS (1.37 [–0.02–92.05]) and SLE patients (0.50 [–12.13–8.54]) compared to their respective control groups (HCSjS 18.33 [–2.98–60.76], $p = 0.001$; HCSLE 5.21 [–2.98–60.76], $p = 0.003$).

Telomere length was not different in either of the disease groups compared to HCs (SLE 6.43 [5.47–6.56] vs HCSLE 6.30 [5.32–8.67], $p = 0.361$), apart from a slight trend toward shorter telomeres in the SjS cohort (6.00 [5.40–6.60] vs HCSjS 6.28 [5.32–8.67], $p = 0.104$).

Summary/Conclusion These data indicate a premature decline in thymic output as well as impaired enzymatic function of telomerase in naïve CD4⁺ T-cells of SjS and SLE patients.

MicroRNA-146a Controls Local Bone Destruction by Regulating Fibroblast-Induced Osteoclastogenesis in Inflammatory Arthritis 03

V. Saferding, A. Puchner, M. Hofmann, J. Brunner, S. Hayer, J. Smolen, G. Steiner, K. Redlich, S. Blüml
Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Österreich

Aim MicroRNA (miR-) 146a plays an important role in the regulation of the innate immune response and has also been shown to suppress cancer development in myeloid cells. Although in late stages of arthritis elevated expression of miR-146a in synovial tissue of rheumatoid arthritis patients was detected, the level of this miRNA was found to be downregulated in early disease, but its role in the development of inflammatory arthritis is still elusive. The aim of this study was to clarify the function of miR-146a in arthritis.

Methods To induce arthritis we used the chronic inflammatory hTNFtg disease model, therefore we crossed miR-146a-deficient into hTNFtg mice. Disease severity was assessed clinically and histologically. Blood of arthritis animals was analyzed by flow cytometry. Serum cytokine levels were measured by Elisa. Synovial fibroblasts were isolated from metatarsal bones. Proliferation of fibroblasts was analyzed histologically and by 3[H]thymidine incorporation. RNA expression levels were measured by qPCR.

Results When we crossed miR-146a^{-/-} into hTNFtg mice, histological examination revealed a significant increase in synovial inflammation and even more striking a more than twofold increase in local bone destruction, due to increased generation of osteoclasts in the tarsal joints in miR-146a^{-/-}/hTNFtg mice compared to hTNFtg mice. Interestingly, systemic bone loss was comparable in hTNFtg compared to miR-146a^{-/-}/hTNFtg mice, suggesting an important local role of miR-146a. Indeed, we detected increased levels of IL-1 β , TRAF6, a major target of miR-146a, and RANKL, in addition the expression level of OPG was decreased locally in the paws of miR-146a^{-/-}/hTNFtg compared to hTNFtg mice. By performing bone marrow transplants we could indeed show a pivotal role for miR-146a in mesenchymal cells in controlling local osteoclast generation and bone destruction. Analysis of important mesenchymal cells in arthritis, the synovial fibroblasts exhibited enhanced proliferation if miR-146a is missing, in vitro and in vivo. Moreover stimulation of these cells with IL-1 β , a prominent cytokine in arthritis which was also shown to be negatively regulated by miR-146a, led to increased expression of RANKL and TRAF6 in miR-146a-deficient synovial fibroblasts.

Summary/Conclusion These data demonstrate an important mitigating role of the miR-146a in inflammatory arthritis, most importantly in local bone destruction, by controlling mesenchymal expression of osteoclastogenic factors. This shows an important anti-inflammatory role of miR-146a, which might possibly be exploited for therapeutic purposes.

Finger Joints Are Not Little Knees – A Gene Expression Study on Cultured Chondrocytes from Pip and Knee Joints

04

M. Stradner, M. Dreu, G. Gruber, D. Peischler, H. Angerer, K. Wagner, W. B. Graninger
Medizinische Universität Graz, Österreich

Purpose Osteoarthritis (OA) of the hand is a common disease resulting in pain and impaired function. The pathogenesis of hand OA (HOA) is elusive and models to study it have not been described. Chondrocyte culture has been essential to understand cartilage degeneration, which is a hallmark of OA. We investigated the feasibility of human chondrocyte culture derived from proximal interphalangeal (PIP) finger joints.

Methods Hyaline cartilage of the proximal interphalangeal (PIP) joint was obtained from 31 cadavers using two different protocols. Cultured chondrocytes were monitored for contamination, viability, and expression of chondrocyte-specific genes. Chondrocytes derived from knee joints of the cadavers and patients undergoing surgery for total knee replacement were cultured under identical conditions. Gene expression comparing chondrocytes from PIP and knee joints was carried out using Afymetrix Genechip Human 2.0 ST arrays. The resulting differentially expressed genes were validated by real-time PCR and immunohistochemistry.

Results Chondrocytes harvested up to 236 hours after death of the donors were viable. Compared to chondrocytes of the knee chondrocytes derived from PIP joints exhibited a specific gene expression pattern. Genes involved in developmental processes including the WNT pathway were differentially expressed. Real-time PCR and immunohistochemistry confirmed these results.

Conclusions These findings suggest that our knowledge on chondrocyte biology derived mainly from knee and hip joints may not apply to chondrocytes of the PIP joints and some of the distinctive features of HOA may be caused by the specific properties of PIP chondrocytes. Chondrocyte culture of PIP cartilage is a novel tool to study cartilage degeneration in HOA.

CCR6 Expression Regulates Arthritis in a T-Cell-Dependent Manner

05

M. Bonelli, A. Puchner, L. Goeschl, S. Hayer, B. Niederreiter, J. Smolen, C. Scheinecker, S. Bluemel
Abteilung für Rheumatologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Österreich

Aim Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory autoimmune disease, characterized by synovial infiltration of various inflammatory cells. Chemokines are involved in controlling the recruitment of different cell types into the synovial membrane. Increased production of MIP-3 α and accumulation of CCR6 expressing mononuclear cells can be found in joints of RA patients. CCR6 expression has also been reported on CD4⁺ T-cells, in particular regulatory as well as Th17 cells. Recent data suggest that CD25–Foxp3⁺ T-cells up-regulate CCR6 and promote arthritis. In this study, we investigated the role of CCR6 in the pathogenesis of arthritis using different arthritis models.

Methods Clinical as well as histological signs of arthritis were investigated in collagen-induced arthritis (CIA), K/BxN serum transfer arthritis and in the human tumour necrosis factor (hTNFtg) arthritis model, comparing wt and CCR6^{-/-} mice. We analyzed the phenotype of lymph node cells by flow cytometry and cytokine concentrations in serum. Anti-collagen antibodies and cytokines were measured by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results Since CCR6 is an important component of the innate immune system, we compared the development of arthritis in CCR6^{-/-} mice in 2 different arthritis models known to be T-cell-independent: K/BxN serum transfer arthritis and hTNFtg arthritis. In both models, we did not detect any significant differences in clinical signs of inflammation or histological severity of arthritis between wt and CCR6^{-/-} mice. In addition, we could not detect differences in bone density between wt and CCR6^{-/-} mice. To investigate the role of CCR6 as part of the adaptive immune system in the development of arthritis we induced CIA in wt and CCR6^{-/-} mice. CCR6^{-/-} mice were almost completely protected from CIA. Analyses of T-cell subsets by flow cytometry revealed a significant reduction of CD25–Foxp3⁺ T-cells.

Summary/Conclusion These data suggest that CCR6 is not crucially involved in innate immunity-driven arthritis, but is necessary for the development of autoimmune arthritis. Importantly, CCR6 is necessary for the generation of pathogenic CD25–Foxp3⁺ T-cells in CIA, suggesting an important function of CCR6 on T-cells in the development of autoimmune arthritis.

Histone Deacetylase 1 (HDAC1): A Novel Therapeutic Target in Rheumatoid Arthritis?

06

L. Göschl¹, M. Bonelli¹, V. Saferding¹, T. Pregler², C. Seiser³, S. Knapp⁴, P. Mathias⁵, C. Scheinecker¹, G. Steiner¹, E. Ellmeier²

¹Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine III, ²Division of Immunobiology, Institute of Immunology, Center for Pathophysiology, Infectiology and Immunology, and ³Department of Medical Biochemistry, Max F. Perutz Laboratories, Vienna Biocenter, Medical University of Vienna; ⁴Research Center for Molecular Medicine (CeMM) of the Austrian Academy of Sciences, Vienna, Austria; ⁵Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research, Basel, Switzerland

Aim Despite enormous efforts to develop new therapeutic strategies for treatment of rheumatoid arthritis (RA), the large number of non-responding patients to currently available drugs underlies the unmet for new therapeutic strategies. Certain CD4⁺ T-cell subsets, especially those polarized toward the T helper (Th) subsets Th1 and Th17, have been shown to be major drivers of inflammation in patients with RA. The expression of their key transcription factors is controlled by histone modifications which includes acetylation of lysine residues mediated by histone deacetylases (HDAC). Indeed, pan HDAC inhibitors have been shown to be a potential therapeutic strategy. However, major side effects limited the clinical use and underline the need of more specific HDAC inhibitors. We therefore addressed the role of HDAC1 in a collagen-induced arthritis model (CIA), which partially reflects human RA and aimed to elucidate new therapeutic targets.

Methods Mice with a T-cell-specific deletion of HDAC1 (HDAC1 cKO) were generated by using the CD4Cre/LoxP system. At week 8 of age arthritis was induced in wild-type (WT) and HDAC1 cKO mice by immunizing with chicken collagen II (CII), emulsified in complete Freund's adjuvant. After 21 days mice received a booster injection of CII. Two times a week the animals were scored for paw swelling and grip strength. Anti-CII antibody levels were determined by ELISA. Various cell subsets, including Th cells, were detected in the blood, the spleen and the draining lymph node by FACS analysis. After 10 weeks mice were sacrificed and paraffin sections of the affected joints were analyzed for histomorphologic signs of inflammation, cartilage and bone destruction.

Results Hundred percent of the animals developed serum anti-CII antibodies (IgM and IgG) whereby the antibody levels were similar between HDAC1 cKO and WT mice. Furthermore, no differences in the production of pathogenic IgG2c antibody were observed. Enhanced percentages of Th1 and Th17 cells among HDAC1-null CD4+ T-cells were detected after immunization in the HDAC1 cKO mice. Nonetheless and unexpectedly, these mice did not develop any signs of disease at the clinical level while WT mice developed pronounced paw swelling and loss of grip strength. In accordance with the clinical data, histological analysis revealed no signs of inflammation, no bone erosion and no appearance of osteoclasts in the joints of HDAC1 cKO mice. Since there were no HDAC1 cKO CD4+ T-cells in the joints, this might suggest an impaired migratory capacity of CD4+ T-cells in these mice.

Conclusion Our data show the importance of HDAC1 as a key immune regulator in the pathogenesis of T-cell-driven collagen-induced arthritis. Therefore it might be considered as an interesting novel therapeutic target in RA.

The Impact of Rituximab on Leukocyte Subsets in Patients with Rheumatoid Arthritis (RA) 07

L. Göschl, M. Bonelli, E. Ferner, C. W. Steiner, J. S. Smolen, C. Scheinecker
Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Austria

Aim In recent years it has been shown that depletion of B-cells by administration of the chimeric anti-CD20 antibody rituximab is a successful treatment of rheumatoid arthritis (RA). It is known that the efficacy of rituximab is not directly linked to a reduction of circulating autoantibodies since there is no expression of CD20 on plasma B-cells. Rituximab was also shown to be a potent drug for T-cell-mediated diseases like multiple sclerosis. This implies that the effects of rituximab reach beyond B-cells and might influence different leukocyte subsets. In this study we aimed to demonstrate the impact of rituximab on the frequency and function of leukocyte subsets in RA patients.

Methods Nine patients with active RA were treated with rituximab. Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were analyzed at baseline, 2 weeks and 12 weeks after rituximab treatment. Lymphocyte subsets were analyzed for the expression of activation marker and T helper cell populations by flow cytometry. In parallel in vitro suppression assays were performed and measured by 3H-thymidine incorporation. Disease activity was assessed using the Clinical Disease Activity Index (CDAI) and was correlated to the FACS data.

Results We observed that the frequency of leukocyte subsets was not impaired under rituximab treatment. In addition we could show that the activation status of T-cells was not affected by rituximab treatment. FoxP3+CD25+ Treg were decreased in numbers and displayed a downregulation of markers associated with activation and function of regulatory T-cells. In addition we observed significantly diminished suppressive capacity of Treg in RA patients under rituximab treatment.

Conclusion In this study we could demonstrate an unexpected role of B-cell depletion on the frequency, the expression of activation markers and the function of regulatory T-cells in patients with RA.

Arginase 1 and its Role in Osteoclastogenesis 08

J. Brunner, M. Hofmann, V. Saferding, A. Vogel, H. Paar, L. Chen, P. Cheng, G. Schabbauer, S. Blüml
Medical University of Vienna, Austria

Aim Osteoclasts (OCs) are giant, multi-nucleated cells that derive from the monocyte-macrophage lineage and are critically involved in bone turnover. They are further known as the main effector cells for development of age-related osteoporosis. While the role of Arginase I within certain myeloid lineages such as macrophages is well appreciated, its role within osteoclasts is relatively unknown. Our aim was therefore to investigate the importance of the enzyme in the context of osteoclastogenesis.

Methods We analyzed osteoclastogenesis of C57BL/6J wild-type bone marrow cells in vitro in the presence and absence of recombinant Arginase 1 (recARG1). This approach was complemented via qPCR analysis of relevant osteoclast marker genes.

Results In osteoclast differentiation assays, we show that Arginase I is strongly downregulated during osteoclastogenesis, suggesting involvement of this enzyme in OC differentiation. We observed that recARG1 specifically inhibits RANKL-mediated terminal differentiation of OCs, but has no effect on MCSF-dependent generation of OC precursors. In line, we could show that addition of recombinant Arginase I negatively regulated the expression of classic RANKL-induced osteoclastic marker genes such as TRAP and Cathepsin K.

Conclusion We propose that recARG1 might be a potent inhibitor of osteoclastogenesis and could prove itself to be useful for the treatment of osteoclast-driven diseases, such as osteoporosis.

Resolution of Systemic Inflammatory Processes and Regeneration of Inflammation-Driven Bone Damage upon TNF Blockade as Monitored by In Vivo Multimodal [18F]FDG PET-CT Imaging in Experimental Arthritis 09

S. Hayer¹, M. Zeilinger^{2,3}, V. Weiss², M. Seibt¹, B. Niederreiter¹, T. Shvets¹, M. Dumanic⁵, F. Pichler³, M. Hacker³, J. Smolen¹, K. Redlich¹
¹Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna; ²Faculty of Engineering, University of Applied Sciences, Wiener Neustadt; ³Radiochemistry and Biomarker Development Unit, Department of Biomedical Imaging and Image-guided Therapy, Medical University of Vienna, Austria

Objective To use in vivo multimodal [18F]FDG (fluoro-D-glucose) positron emission tomography/computed tomography (PET-CT) imaging for the assessment and monitoring of systemic inflammatory processes and its colocalized bone destructions before and after TNF blockade in human tumour necrosis factor transgenic (hTNFtg) mice, an established mouse model of chronic inflammatory, erosive polyarthritis.

Methods 8-week-old hTNFtg mice were treated with anti-TNF antibodies (Infliximab, i.p., 3x times per week, 10 mg/kg body weight) for 4 weeks. Before and after the treatment period isofluran-anesthetized hTNFtg mice and their wt littermates were used for [18F]FDG PET-CT scans using an Inveon small animal PET/CT/SPECT multimodality system (Siemens Medical Solutions). Mice received [18F]FDG (~25 MBq) by intra-orbital injections for static PET scans (45 min post injection) followed by whole-body and high resolution leg CT scans (800 kV, 500 µA, 800 ms, 360 projections, FOV whole-body: 10 cm or legs: 4 cm, Feldkamp, Ramp filter). PET reconstructions were conducted with OSEM3D/MAP, FBP algorithm using the Inveon Acquisition Workplace software. Quantitative [18F]FDG standard uptake values (SUV; radioactivity concentration in VOI MBq/l per injected dose [MBq]/weight of the animal [g]) were calculated using PMOD software. Joints were subsequently isolated, fixed in 7 % formaldehyde for 24 h and stored in 70 % ethanol for ex vivo high resolution µCT imaging (Scanco µCT 35, energy: 55 kVp; 145 µA, 8 W; FOV/diameter 12.3). Synovial inflammation, bone and cartilage destruction were assessed in hematoxylin-eosin (H&E), tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) and toluidine-blue (TB) stained paraffin-embedded joint sections.

Results To explore reversibility of inflammatory, erosive arthritis upon therapeutic intervention, we investigated an anti-TNF ab treatment at a progressed stage of disease in hTNFtg mice showing established clinical signs of increased paw swelling, decreased grip strength as well as progressed histopathological features such as synovitis, pannus formation, subchondral bone erosions and cartilage proteoglycan loss. Before therapeutic intervention, we observed an increased accumulation of [18F]FDG in various joints of hTNFtg mice including knees, ankles, shoulders, wrists as well as axial joints compared to wt littermates. Four weeks after anti-TNF treatment we found a significant decrease in [18F]FDG SUVs in both small and large joints in the same individuals. Comparison of repeated in vivo CT images before and after the treatment also demonstrated reversed, intact bone architecture indicating bone regeneration in anti-TNF-treated hTNFtg animals. In contrast, placebo-treated hTNFtg animals showed significantly increased [18F]FDG SUVs in knees and shoulders, in particular, and more constant [18F]FDG SUVs in ankle joints. Moreover, we found severe progressive bone destructions in all articular joints in placebo-treated animals as shown by repeated in vivo CTs. Therapeutic effects of TNF blockade on inflammatory, erosive arthritis were also confirmed by histological sections and ex vivo μ CT analysis.

Conclusion In vivo small animal multimodal [18F]FDG PET-CT imaging provides an objective, non-invasive imaging tool for the longitudinal monitoring of (I) progressive systemic inflammatory processes and structural bone damage in various joints, which cannot be generally addressed with standard clinical measurements, and (II) reversibility of ongoing inflammatory processes and regeneration of colocalized bone damage during therapeutic intervention in the same animals.

In Vitro Silencing of hnRNP-A2/B1 in Synovial Fibroblasts Reveals Involvement in Regulation of Several Signal Transduction Pathways 10

A. Fischer, S. Herman, K. von Dalwigk, H. Kiener, G. Steiner
Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Austria

Background and Objectives The heterogeneous nuclear ribonucleoprotein (hnRNP) A2/B1 is involved in post-transcriptional regulation of gene expression. It has been shown to be highly upregulated in synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis (RA). In addition, autoantibodies and T-cells directed against hnRNP-A2/B1 can be found in RA patients. Recently, it was shown that silencing of hnRNP-A2/B1 in two animal models of RA, namely collagen-induced arthritis and K/BxN serum transfer arthritis, led to reduction of arthritis severity [Herman et al. Arthritis Rheumatol 2015].

To further elucidate the role of hnRNP-A2/B1 in RA, we sought of analyzing the signalling pathways affected by silencing of hnRNP-A2/B1 in human fibroblast-like synoviocytes (FLS).

Materials and Methods siRNA-mediated silencing of hnRNP-A2/B1 in FLS was achieved by lipofectamine-based transfection. After three days, successful reduction of hnRNP-A2/B1 expression was analyzed by real-time quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR). The role of hnRNP-A2/B1 in FLS was investigated by activating cells with TNF- α . Proteome Profiler Arrays were used to analyze cytokine production and phosphorylation of various signal transduction molecules. Interleukin (IL)-6 and IL-8 secretion was assayed using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results Silencing of hnRNP-A2/B1 led to a reduction of phosphorylation of AKT and mammalian target of rapamycin (mTOR) in TNF- α stimulated cells and a slight reduction in phosphorylation of p70 S6 kinase, which is a downstream signalling component of mTOR. Moreover, down-regulation of hnRNP-A2/B1 led to reduced levels of phosphorylated MAPK14 (p38 α), and a reduction of MSK2 phosphorylation. Analysis of supernatants revealed reduced levels of CCL5 (RANTES), CXCL10 (IP-10), CCL20 (MIP-3 α) and Serpine E1, but increased levels of ICAM-1. Surprisingly, secretion of IL-6 and IL-8 was slightly increased in hnRNP-A2/B1 silenced FLS.

Conclusions hnRNP-A2/B1 seems to play an important role in regulation of several signalling pathways, mainly the mTOR pathway,

which is involved in translation and cell growth. Further analyses will be needed to fully understand the role of hnRNP-A2/B1 in signalling pathways operative in FLS and other inflammatory cell types involved in the pathogenesis of RA.

3D Synovial Organoid Culture Reveals Cellular Mechanisms of Tissue Formation and Inflammatory Remodelling 11

L. O. Calvo¹, R. Byrne¹, T. Karonitsch¹, B. Niederreiter¹, F. Kartnig¹, F. Alasti¹, J. Holinka¹, P. Ertl², G. Steiner¹, J. Smolen¹, H. Kiener¹
¹Medical University of Vienna; ²University of Technology, Vienna, Austria

Introduction The synovial membrane is a distinctly organized structure with two layers: a densely packed lining layer that sits on top of a more loosely organized sublining layer. During the course of arthritis, the synovium becomes hyperplastic and demonstrates thickening of the lining layer and cellular condensation at the sublining layer. Using a three-dimensional synovial organ culture system, we explore cellular mechanisms of synovial tissue formation and inflammatory remodelling.

Methods Fibroblast-like synoviocytes (FLS) derived from patients with rheumatoid arthritis (RA) were cultured in 3D Matrigel micromasses. To mimic synovial inflammation, micromasses were challenged with TNF. For histological analyses, micromasses were embedded in paraffin, sections were stained with haematoxylin and eosin; reticular fibres were dyed using the Gomori silver staining technique. Ki67 labelling was performed to identify proliferating cells. Two-photon laser scanning microscopy was used to measure lining layer thickness during the culture period and to visualize newly formed collagenous fibres (Second Harmonic Generation [SHG]) 3D confocal micrographs were analyzed using Imaris[®] Bitplane software. mRNA levels for various genes expressed in FLS were determined by qPCR.

Results Synovial micromasses demonstrated thickening of the lining layer over time. When stimulated with TNF, hyperplasia of the lining layer and cellular aggregation at the sublining layer were observed. In order to identify the origin of cells contributing to the thickening of the lining layer, proliferation studies were conducted. Intriguingly, in the early phase of the culture period the percentage of proliferating cells in the lining layer was higher when compared to the sublining layer. This proliferative activity, however, was no longer present in the late phase, after the lining layer was established (mature phase). In the presence of TNF, an increased number of proliferating cells at the lining layer was maintained for an extended period of time, consistent with higher rates of cellular proliferation at the synovial lining in sections of RA synovial tissues when compared to OA synovial tissues. During the course of lining/sublining layer maturation, mRNA expression levels of genes of interest were measured. qPCR data indicate that MMP1, MMP3, and IL-6 are differentially expressed during the early phase (one week old) and the mature phase (four weeks old) of the culture period. By contrast, lubricin, cadherin-11, CCL20, and STAT1 gene expression did not show a significant difference.

Conclusions The three-dimensional FLS micromass culture reveals spontaneous formation of a tissue structure that strikingly resembles the lining/sublining architecture of the in-vivo synovial tissue. This process involves FLS proliferation as well as expression of genes that allow for tissue remodelling. In inflammatory conditions similar cellular programs are re-activated resulting in synovial lining hyperplasia and a pannus-like condensed mass of cells.

Resident Non-Classical Monocytes Are Critically Important for Tissue Destruction in Arthritis 12

A. Puchner, V. Saferding, M. Bonelli, S. Hayer, J. S. Smolen, K. Redlich, S. Blüml
Division of Rheumatology, Department Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Austria

Introduction Bone destruction in rheumatoid arthritis is mediated by osteoclasts, which are derived from precursor cells of the myeloid lineage. Although there is much known about mature osteoclasts, the

identity of osteoclast precursor populations during arthritis is poorly understood. Blood monocytes can be subdivided in classical inflammatory monocytes (CD115+Ly6ChighCCR2+) and non-classical resident monocytes (CD115+Ly6C-/lowCCR2-) and especially classical monocytes have been implicated in mediating tissue damage in autoimmunity.

Methods HTNFtg mice were clinically scored once per week for grip strength and swelling. In addition, blood was collected every other week starting on week 4. Mice were sacrificed at week 10 – blood, spleen and bone marrow were collected for flow cytometry analysis. K/BxN arthritis was induced in wild-type mice, blood and spleen were collected 14 days after disease induction. HTNFtg/CCR2^{-/-} and hTNFtg mice were analyzed histologically. Different monocyte subsets were FACS-sorted and cultured in the presence of RANKL and MCSF to induce osteoclasts. RNA sequencing of RANKL-stimulated osteoclast precursor cells was performed.

Here we show that hTNFtg mice lacking CCR2, which lack circulating classical inflammatory monocytes, show enhanced local bone erosion and osteoclast generation in chronic TNF-driven arthritis. When we correlated the number of the two monocyte subsets in blood with histological signs of joint destruction, the number of inflammatory monocytes did not correlate at all with those parameters. In contrast, the number of non-classical monocytes in blood significantly correlated with the extent of tissue damage in both hTNFtg arthritis and also K/BxN serum transfer arthritis. Histological examination revealed that while all infiltrating monocytes express CD115, only a small fraction of these cells express Ly6C, suggesting that the synovial infiltrate predominantly consists of Ly6C-/low monocytes. Upon sorting resident and from blood, we demonstrate that resident Ly6C-/low monocytes are more potent to form osteoclasts ex vivo than classical Ly6C high monocytes. Genome-wide transcriptome profiling revealed increased expression of genes which are required for pre-osteoclast fusion in RANKL-stimulated resident Ly6C-/low monocytes.

Conclusion Non-classical resident monocytes possess particular osteoclastogenic potential and their numbers in blood correlate with histological parameters of joint destruction in two different models of inflammatory arthritis. Therefore these cells may provide a biomarker for erosive inflammatory arthritis and even a possible target for therapeutical intervention.

Diarylpyrimidines as Inhibitors of Butyrylcholinesterase Have Potent Anti-Inflammatory Properties In Vitro

13

B. Klösch¹, S. Loebisch¹, G. Steiner², T. Erker³

¹Ludwig Boltzmann Institute for Rheumatology and ²Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna;

³Department for Pharmaceutical Chemistry, University of Vienna, Austria

Aim Alzheimer's disease (AD) is an age-related brain disorder that affects millions of people worldwide. This high incidence together with the severity of the disorder has made it a major research area, but no cure is still available. Treatment options include the most widely used acetylcholinesterase (AChE) inhibitors. The second enzyme of the cholinesterase family, butyrylcholinesterase (BChE), has lately much attention as an alternative target in AD therapy. The excessive release of cytokines by the immune system contributes importantly to the pathogenesis of inflammatory diseases. The anti-Alzheimer's drug and potent AChE inhibitor galantamine significantly reduces circulating levels of various pro-inflammatory cytokines. Recently, Karlsson et al reported on a collection of small aromatic compounds for inhibition of BChE.

Methods Five BChE inhibitors were selected and tested in two different inflammation models: (a) mouse 3T3 embryonic fibroblasts and (b) mouse RAW264 macrophages. The cells were stimulated for 24 h either with tumour necrosis factor alpha (TNF-α) or lipopolysaccharide (LPS). The BChE inhibitors were tested in concentrations between 1–20 μM. The release of the pro-inflammatory cytokines interleukin (IL)-6 and TNF-α was quantified by enzyme-linked immunosorbent assay. The inflammatory signalling pathway was analyzed by Western blotting.

Results One of the selected BChE inhibitors, PGU179, had potent anti-inflammatory properties in both cell lines. PGU179 dose-dependently inhibited the release of IL-6 in mouse 3T3 fibroblasts as well as IL-6 and TNF-α synthesis in mouse RAW264 macrophages. In RAW264 macrophages, the IC₅₀ for IL-6 was 5 μM and for TNF-α 10 μM. Furthermore, PGU179 blocked phosphorylation of the transcription factor nuclear factor kappa B as well as activation of mitogen activated protein kinase p38.

Conclusion In the present study, we evaluated the anti-inflammatory properties of five different BChE inhibitors. One of them, PGU179, potently blocked IL-6 and TNF-α expression both in mouse embryonic 3T3 fibroblasts and mouse RAW264 macrophages. We suggest that inhibitors of the cholinergic pathways can also be used as inhibitors of pro-inflammatory cytokine expression in immune cells.

B. Kinderreumatologie

Assoziierte Autoimmunerkrankungen bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis

14

K. Hönck, J. Jahnel, W. Erwa, A. Skrabl-Baumgartner
Medizinische Universität Graz, Österreich

Hintergrund Studien zur Assoziation von juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) und weiteren Autoimmunerkrankungen sind rar und die Ergebnisse regional unterschiedlich. Ziel dieser Arbeit ist die Erhebung der Prävalenz von Autoimmunthyreoiditis (AIT), Zöliakie (CD) und Diabetes mellitus Typ 1 (T1D) bei Kindern mit JIA.

Methoden 115 Patienten mit JIA wurden in einem Tertiärzentrum über einen Zeitraum von 2 Jahren untersucht. Bei allen Patienten erfolgte ein Schilddrüsen Screening mit Bestimmung der Schilddrüsenfunktion (bTSH, fT3, fT4) und Antikörper gegen Thyroglobulin (TgA) und Thyreoperoxidase (TPOA), ein Zöliakiescreening mit Bestimmung der Gewebs-Transglutaminase-AK (tTG) sowie die Bestimmung von Glukose in Serum und Harn. Bei Patienten mit erhöhtem bTSH, erniedrigten fT3-, fT4-Werten und/oder TPOA und/oder TgA erfolgte eine Schilddrüsen Sonographie. Eine subklinische Hypothyreose wurde definiert als erhöhtes bTSH > 4,0 μIU/l bei normalen fT3-, fT4-Werten. Eine manifeste Hypothyreose wurde definiert als erhöhtes bTSH bei erniedrigten fT3-, fT4-Werten und eine AIT als erhöhte TgA und TPOA bei gleichzeitig erhöhtem bTSH und/oder typischem Sonographiebefund. Bei wiederholt positiven tTG-AK erfolgte eine Dünndarmbiopsie zur histologischen Bestätigung der Verdachtsdiagnose Zöliakie. Bei erhöhten Glukose-Werten erfolgten die Bestimmung von Nüchtern-Glukose und HbA_{1c}, ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) sowie die Bestimmung von Antikörpern gegen Insulin (IAA), Inselzellen (IA-2) und Glutamat-Decarboxylase (GAD).

Ergebnisse 115 Patienten (w: 84, m: 31, mittleres Alter ± SD: 10,4 ± 4,0) wurden untersucht. Darunter systemische JIA: 9,6 %; Polyarthrit (PA) Rheumafaktor (RF) positiv: 3,5 %; PA RF negativ: 10,4 %; Oligoarthrit: 65,2 %; Enthesitis-assoziierte Arthritis: 9,6 % und Psoriasisarthrit: 6,1 %.

14 Patienten (12,2 %) hatten eine subklinische Hypothyreose. Kein Patient litt an einer manifesten Hypothyreose. Bei 7 (6,1 %) wurde die Diagnose AIT gestellt. Verglichen mit der Prävalenz in der pädiatrischen Normalbevölkerung (< 1 %) besteht ein über 6-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko.

6 von 115 Patienten (5,2 %) hatten CD-spezifische AK. Bei 5 (4,4 %) wurde die Diagnose CD in der Dünndarmbiopsie bestätigt. Verglichen mit der Prävalenz in der Normalbevölkerung (0,3 %) besteht ein 15-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko.

Bei 4 von 115 (3,5 %) Patienten besteht ein T1D. Bei 2 dieser 4 Patienten wurde der T1D vor der JIA diagnostiziert. Bei den übrigen 2,7 bzw. 4,1 Jahre danach. Verglichen mit der Prävalenz in der pädiatrischen Normalbevölkerung (0,15 %) bedeutet dies ein 23-fach erhöhtes Risiko, an T1D zu erkranken.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung In unserer Studie zeigte sich eine häufige Assoziation der JIA mit Autoimmunthyreoiditis, Zölia-

kie und Diabetes mellitus Typ 1, weswegen eine sorgfältige Langzeitbeobachtung beziehungsweise ein regelmäßiges Screening sinnvoll erscheinen.

C. Klinische Studien und Präsentationen

Ultrasound-Verified Inflammation and Structural Abnormalities in Patients with Hemochromatosis with and without Associated Arthropathy 15

C. Dejacco¹, A. Stadlmayr², V. Trimme³, C. Duftner⁴, R. Husic³, E. Krones³, S. Zhandieh⁵, E. Husar-Memmer⁵, G. Zollner³, J. Hermann³, J. Gretler³, A. Lackner³, A. Ficjan³, C. Datz², R. Axmann³, J. Zwerina⁵

¹Abteilung für Rheumatologie, Medizinische Universität Graz;

²Krankenhaus Oberndorf; ³Medizinische Universität Graz; ⁴Medizinische Universität Innsbruck; ⁵Hanusch-Krankenhaus, Wien, Österreich

Aim To study inflammatory and structural ultrasound lesions in patients with hereditary hemochromatosis (HH) with and without arthropathy.

Methods Cross-sectional study of 50 patients with HH [mean age 57.5 (± SD 11.6) years, 26.0 % female, median disease duration 8.8 (range 0.8–27.6) years] recruited at medical centres in Graz, Oberndorf and Vienna. HH arthropathy (HH-A) was defined as the presence of hand pain (VAS > 10 mm and/or ≥ 1 tender joint) plus ≥ 1 radiographic finding compatible with HH-A. Thirty-eight patients with hand osteoarthritis (HOA, according to ACR criteria) were studied for comparison [mean age, 60.1 (± SD 9.4), 89.5 % female]. Clinical examination was performed at 68 joints, and we retrieved data on hand function, pain and overall health status (all using a VAS), morning stiffness, ferritin levels and phlebotomy. Ultrasound was conducted at 40 joints (hand joints, hips, knees, ankles) by one rheumatologist blinded to clinical data using an ESAOTE Twice ultrasound device. Synovial hypertrophy and/or joint effusion (SH/E), Power Doppler (PD), osteophytes and erosions were subjectively graded from 0 to 3 in accordance with prior publications.

Results Twenty-six (52.0 %) HH patients were classified as HH-A. Mean age [57.1 (± SD 13.0) vs 57.8 (± SD 9.7) years], median disease duration [7.5 (3.2–22.8) vs 10.3 (0.8–27.6) years], median ferritin levels [83.6 (23–1060) vs 66.1 ng/ml (14–853)] as well as median duration [6.0 (0–23) vs 6.0 (0–26) years] and number of phlebotomies/year [3 (0–5) vs 2.5 (0–12)] were comparable between HH patients without arthropathy (HH-WA) and HH-A patients.

Patients with HH-A and HOA had a similar number of tender [4 (0–29) vs 3 (0–40)] and swollen joints [0 (0–7) vs 0 (0–6)], and similar scores for hand function [39.5 (0–100) vs 47.0 (0–92) mm] and hand pain [31.0 (0–72) vs 23.0 (0–86) mm]. These findings were absent/low in HH-WA patients by definition.

Using ultrasound, we observed ≥ 1 erosion in 10 (41.7 %) HH-WA patients, 12 (46.2 %) HH-A, and 21 (55.3) HOA patients ($p > 0.2$). Similarly, ≥ 1 osteophyte was observed in 23 (95.8 %), 26 (100 %) and 38 (100 %) patients, respectively ($p > 0.2$); median osteophyte score, however, was higher in HH-A than in HH-WA patients [19 (0–53) vs 30 (3–69), $p = 0.019$] and comparable between HH-A and HOA [36 (8–68)]. SH/E were observed in a high portion of HH-WA, HH-A and HOA patients [20 (83.3 %), 25 (96.2 %) and 38 (100 %), respectively] whereas PD-findings were more common in the HH-A [$n = 21$ (80.8 %)] and the HOA [$n = 31$ (81.6 %)] than in the HH-WA group [$n = 12$ (50.0 %), $p < 0.05$]. Also, SH/E scores were comparable between the three groups [HH-WA: 6.5 (0–25), HH-A 9 (0–32) and HOA 11.5 (1–30)] whereas PD-scores were higher in HH-A [2.5 (0–17)] and HOA [2 (0–17)] than in HH-WA cases [0.5 (0–9), $p < 0.05$].

In HH-A patients, there was a weak correlation between PD score and hand function (0.23, $p = 0.031$), whereas the other clinical parameters were unrelated to ultrasound results.

Summary/Conclusion A high prevalence of ultrasound-verified inflammatory and structural lesions were found in patients with hereditary hemochromatosis. Higher PD scores were observed in patients with arthropathy, and these were related to limited hand function.

Do Oblique Hand Radiographs Play a Role in Disease Assessment? Analysis in Hand Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis and Psoriatic Arthritis 16

K. Staats, I.-G. Sunk, C. Schueller-Weidekamm, M. Unger, G. Supp, T. Stamm, R. Windhager, J. S. Smolen
Medical University of Vienna, Austria

Objectives To evaluate the role of oblique view images in the radiographic assessment of hand osteoarthritis (HOA), rheumatoid arthritis (RA) and psoriatic arthritis (PsA).

Methods Dorso-palmar (dp) radiographs of both hands from 159 HOA patients, 100 RA patients and 40 PsA patients were assessed according to the scores described by Kellgren and Lawrence (K/L), Sharp/van der Heijde (SvdH) and Wassenberg (PARS). In oblique view images the absence or presence of radiographic features that were undetectable in dp views were scored. Spearman's correlation was applied to examine the relationship of dorsal osteophytes (dOP) and radiographic features/severity of joint damage. Differences between groups were determined by Student's t test.

Results A total of 8970 joints was examined. In oblique views dOPs were the most prevalent features, in contrast newly detectable erosions were quite rare. Overall, dOPs occurred most frequently in the distal interphalangeal (DIP) joints. Surprisingly, dOPs were most common in RA patients (89.1 % of the individuals displayed at least one dOP) compared to HOA (69.8 %) or PsA (75 %). Joint damage was more severe in those joints displaying dOPs. The presence of dOP correlated very well with radiographic joint damage in RA and to a lesser extent in PsA and HOA. In HOA a small subgroup of patients showed dOP as the only structural joint alteration. Erosions in RA, however, were detected in oblique views in 25.7 % of the patients.

Conclusion Prevalence data on radiographic changes in oblique views are provided for the first time. Overall, oblique view images provide additional, maybe important information in HOA, RA and PsA patients that would justify its use as diagnostic tool.

The Safety and Effect on Disease Activity of Tocilizumab in Combination with MTX versus Tocilizumab Monotherapy in Patients with Mild to Moderate Rheumatoid Arthritis 17

B. Leeb¹, R. Lunzer², P. Fasching³, M. Herold⁴, O. Zaman⁵, W. B. Graninger⁶

¹State Hospital Stockerau, Private Office Hollabrunn, Medical University

Graz; ²BHB Hospital Graz-Eggenberg; ³Wilhelminen-Hospital, Vienna;

⁴Medical University Innsbruck; ⁵Center for Rheumatic Diseases Favoriten,

Vienna; ⁶Medical University Graz, Austria

Aim Primary Objectives: To assess the effect on disease activity of TCZ+MTX versus TCZ monotherapy in patients with mild to moderate rheumatoid arthritis (RA): change in DAS28 score from week 12 (time of randomization) to week 24.

Secondary Objectives: Proportion of patients who achieve DAS28 remission at 24 weeks (DAS28 < 2.6); Proportion of patients who achieve CDAI remission (CDAI < 2.8) at 24 weeks; Proportion of patients who achieve SDAI remission (SDAI < 3.3) at 24 weeks; Proportion of patients who achieve RADAI remission (RADAI-5 score ranging from 0 to 1.4) at 24 weeks; Improvement in physical & mental health (HAQ-DI*, SF-12v1*, VAS Fatigue, VAS Pain); Incidence of AEs and SAEs during study period; Patients' satisfaction with treatments (TSQM*).

Methods Patients: Females and males 18 years old, 150 kg, with mildly to moderately active RA of > 1 year duration (or radiologic evidence of RA if diagnosis of RA < 1 year) with an inadequate response (DAS 28 < 4.5 and > 2.6) to a stable dose of MTX (up to 25 mg/wk).

Length of study: Treatment duration of 24 weeks (6 infusions from baseline to week 20 plus follow-up visit at week 24), blinded phase (MTX) from week 12 to week 24.

Investigational products: • Tocilizumab (8 mg/kg) i.v. every 4 weeks (a total of 6 infusions). • MTX (15–25 mg) p.o. weekly. • In order to minimize potential MTX toxicity, all patients received at least 5 mg folic acid p.o. weekly for the entire duration of the treatment period.

Results Summary Safety: SAEs: 7 serious adverse events (SAEs). In each of the two groups one suspected serious adverse reaction (SSAR) with relationship to a study drug was reported: ALT elevation in Arm A; Urinary tract infection in Arm B.

AEs: The most frequent adverse events were: 44 infections and infestations; 41 investigations; 24 blood and lymphatic system disorders; 20 gastrointestinal disorders. No death occurred during the entire study.

Summary Efficacy: Primary Endpoint: Change in DAS28 from week 12 (time of randomization) to week 24 was slightly positive in Arm A ($n = 32$) and slightly negative in Arm B ($n = 33$): ITT population: 0.17 ± 0.83 vs -0.16 ± 1.13 ; 95-% confidence interval for the difference $[-0.16; 0.82]$. The null hypothesis that there is no difference in DAS28 change from week 12 to week 24 between the two treatment groups could not be rejected ($p = 0.19$).

Secondary Endpoints: No significant differences; most of the secondary endpoints showed a minimal tendency towards better results in the placebo group.

Summary/Conclusion Tocilizumab showed a positive effect on disease activity in mildly to moderately diseased RA patients.

The study results give no indication that the combination of tocilizumab with methotrexate induces a better outcome (measured as a change in DAS28 score within 12 treatment weeks) in comparison with tocilizumab monotherapy in patients corresponding to those included into the study.

However, the uncertainty of the results is still large enough to allow speculation on both, small negative and even very small positive effects of the combination.

A Questionnaire for the Assessment of Health-Related Quality of Life in Primary Sjögren's Syndrome: First Psychometric Testing of the PSS-QoL 18

A. Lackner¹, J. Hermann¹, M. Stradner¹, J. Unger², T. Stamm³, W. Graninger¹, C. Dejaco¹

¹Medizinische Universität Graz; ²FH Joanneum Bad Gleichenberg;

³Medizinische Universität Wien, Österreich

Aim To develop a questionnaire for the assessment of health-related quality of life (HRQL) in Primary Sjögren's Syndrome (PSS).

Methods In a previous study, concepts related to HRQL in PSS were identified by qualitative interviews with patients. Based on these concepts, a questionnaire (PSS-QoL) was developed focusing three main topics: pain, dryness and psycho-social dimension. The first draft of this questionnaire was evaluated by semi-structured interviews with PSS patients ($n = 6$) and clinicians ($n = 4$). Based on their feedback, a revised questionnaire was constructed and eventually re-evaluated by the patients and physicians. Subsequently, psychometric testing of PSS-QoL was performed in 75 PSS patients of the outpatient clinic of the Medical University Graz. For testing of internal consistency Cronbach's α was used. Convergent construct validity was tested by correlating the scores with the ESSPRI and the EQ-5D. Reliability was examined by asking patients who considered themselves to be in a stable disease to complete the questionnaire 1–2 weeks apart.

Results Out of the 75 PSS patients, 91 % were female, the disease duration was 4.8 ± 4.08 years and age of patients was 58.5 ± 12.5 years (mean $\pm$ SD). The internal consistency of the PSS-QoL showed a Cronbach's α about 0.892 and a moderate correlation was shown with other scores like ESSPRI (Corrcoeff = 0.625) and EQ-5D (EQ5D-pain/discomfort; corrcoeff = 0.531). A second assessment was performed after 1–2 weeks and 21 patients estimated themselves to be in a stable disease state. The ICC for PSS-QoL was 0.958 (95-% CI 0.926–0.981). In comparison, the ICC for EQ-5D in this population was 0.854 (95-% CI 0.735–0.933).

Summary/Conclusion A questionnaire to assess the HRQL in PSS patients has been developed and tested for its psychometric properties. The PSS-QoL should allow for a better and more comprehensive assessment on patients' HRQL in PSS. Multicentre studies for further validation are needed.

Bedeutung der ASAS-, Berlin- und Calin-Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes für die Detektion einer axialen Spondyloarthritis 19

A. Haidmayer¹, R. Husic¹, C. Spreizer², C. Dejaco¹, W. Graninger¹, J. Hermann¹

¹Abteilung für Rheumatologie und Immunologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin, und ²Klinische Abteilung für allgemeine radiologische Diagnostik, Univ.-Klinik für Radiologie, LKH Graz, Österreich

Ziel Die ASAS-, Berlin- und Calin-Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes stehen klinisch tätigen Ärzten für das Screening auf das Vorliegen einer axialen Spondyloarthritis (axSpA) zur Verfügung. Da diese Kriterien bisher nur in der Validierungsstudie für die ASAS-Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes untersucht wurden, versuchten wir, die Wertigkeit dieser Kriterien für die Detektion einer axSpA zu testen.

Methoden Patienten mit chronischem Rückenschmerz, zugewiesen zur weiteren Abklärung an die Ambulanz der Klinischen Abteilung für Rheumatologie und Immunologie, wurden prospektiv in die Studie eingeschlossen. Nach schriftlicher Einwilligung zur Teilnahme an der Studie wurden bei den Patienten sowohl die ASAS- als auch die Berlin- und Calin-Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes sowie der Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) als Instrument zur Messung der Krankheitsaktivität der axSpA von einem Rheumatologen anhand einer schriftlichen Vorlage abgefragt. Die Patienten wurden anschließend klinisch untersucht und Blut zur Bestimmung der Entzündungsparameter C-reaktives Protein (CRP) und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) sowie des HLA-B27 abgenommen. Anschließend wurde bei allen Patienten ein Röntgen der Sakroiliakgelenke (SIGs) und der gesamten Wirbelsäule sowie eine Magnetresonanztomographie (MRT) der SIGs und der schmerzhaften Wirbelsäulenabschnitte durchgeführt.

Ergebnisse In die Studie wurden konsekutiv 101 Patienten mit unklaren, chronischen Rückenschmerzen eingeschlossen. Bei 34 Patienten (25 Männer, mittleres Alter $35,9 \pm 12,4$ Jahre, mediane Symptombdauer 3,6 Jahre, 73,5 % HLA-B27 positiv) wurde die Diagnose einer axSpA und bei 67 Patienten (29 Männer, mittleres Alter $43,3 \pm 12,2$ Jahre) die Diagnose einer degenerativen Wirbelsäulenerkrankung oder einer diffusen idiopathischen, skelettalen Hyperostose gestellt. 15 (44,1 %), 25 (73,5 %) und 21 (35,3 %) der Patienten mit axSpA und 21 (31,3 %), 40 (59,7 %) und 21 (31,3 %) der Patienten mit nicht-entzündlichen Wirbelsäulenerkrankungen erfüllten die ASAS-, Calin- und Berlin-Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes. Die Calin-Kriterien zeigten dabei die höchste Sensitivität (0,74, 95-%-CI 0,56–0,87) und die ASAS- und Berlin-Kriterien die höchste Spezifität (0,69, 95-%-CI 0,56–0,79) für das Vorliegen einer axSpA. Die Berlin-Kriterien hatten die höchste positive Likelihood-Ratio für das Vorliegen einer axSpA (LR+ 2,0) und waren in der Lage, signifikant zwischen Patienten mit oder ohne axSpA zu unterscheiden ($p < 0,01$).

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Alle drei Kriterien für den entzündlichen Rückenschmerz hatten einen geringen Einfluss auf die Diagnose einer axSpA. Unterschiede in den Ergebnissen für die Sensitivität und Spezifität der drei getesteten Kriterien für das Vorliegen einer axSpA weisen auf die Calin-Kriterien als Screening-Methode und auf die Berlin-Kriterien als bester diagnostischer Wegweiser für eine axSpA hin.

Efficacy and Safety of Baricitinib in Patients with Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Tumour Necrosis Factor Inhibitors: Summary Results from the 24-Week Phase 3 RA-BEACON Study 20

O. Zamani¹, B. Combe², H.-P. Tony³, J. Sanchez Burson⁴, H. Tahir⁵, M. Østergaard⁶, B. Augendre-Ferrante⁷, A. Beselin⁸, E. Larsson⁹, M. Casillas¹⁰, J. Smolen (Presenter)¹¹

¹Rheumazentrum Favoriten, Vienna, Austria; ²CHRU Montpellier, France;

³Dept. of Rheumatology, University Hospital of Würzburg, Germany;

⁴Division of Rheumatology, Hospital de Valme, Sevilla, Spain; ⁵Whipps Cross University Hospital, London, UK; ⁶Copenhagen Center for Arthritis Research, Center for Rheumatology and Spine Diseases, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark; ⁷Lilly France, Neuilly-sur-Seine Cedex, France; ⁸Eli Lilly Ges.m.b.H., Vienna, Austria; ⁹Eli Lilly Sweden AB, Solna, Sweden;

¹⁰Eli Lilly Spain, Alcobendas, Spain; ¹¹Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Austria

Aim Baricitinib (BARI), an oral JAK1/JAK2 inhibitor, improved disease activity with an acceptable safety profile in the phase 3 RA-BEACON study of patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA) and inadequate response (IR) to tumour necrosis factor inhibitors (TNFi). A summary of efficacy and safety data up to week (wk) 24 in patients with IR/intolerance to ≥ 1 TNFi is presented.

Methods 527 patients with active RA despite previous use of ≥ 1 TNFi for ≥ 3 months were randomised 1:1 to receive placebo (PBO) or BARI (2 or 4 mg, QD). Primary endpoint was ACR20 at wk12 (BARI 4 mg vs PBO). Subgroup efficacy by prior biologic use, safety, and changes in total lymphocyte count (TLC) and natural killer (NK)-cells are reported. DAS28 and CDAI improvements at wk4 were used for predicting Low Disease Activity (LDA)/remission at wk12.

Results 57 % of patients had received ≥ 2 bDMARDs (biologic disease-modifying antirheumatic drugs) and 38 % ≥ 1 non-TNFi bDMARD. ACR20 at wk12 was higher with BARI 4 mg vs PBO (55 % vs 27 %, $p \leq 0.001$). Improvements in ACR20/50/70 and DAS28-CRP occurred with BARI 4 mg (1 prior TNFi) at wk12/24; improvements in CDAI, SDAI, and HAQ-DI were observed at wk24. A decrease ≥ 0.6 in DAS28 and ≥ 6 in CDAI at wk4 was observed in 79 % and 80 % of patients on BARI 4 mg, respectively, and was associated with LDA/remission at wk12 and wk24. More treatment-emergent adverse events occurred with BARI 2 and 4 mg vs PBO (71 %, 77 %, 64 %) including infections (44 %, 40 %, 31 %), although severe infections occurred comparably. In patients on BARI 4 mg, no opportunistic infections were seen, two patients developed non-melanoma skin cancer. TLC changes in BARI groups were similar vs PBO at wk12 and wk24. There was an increase in T-cells, B-cells and NK-cells at wk4, followed by decreases in T-cells, NK-cells, and an increase in B-cells at wk12 and wk24 for BARI groups (all TLC changes within normal range; NK-cell decrease was not associated with increased infection).

Summary/Conclusion In RA patients, regardless of number of prior biologics used, BARI showed rapid and sustained clinical improvements at wk4 through wk24 with an acceptable safety profile. Early clinical response at wk4 might predict later LDA/remission. The treatment benefit of BARI was accompanied by TLC changes that were unrelated to infections.

The Good, the Bad and the Ugly – Refractory Rheumatoid Arthritis in 2016 21

M. Unger¹, F. Alasti¹, L. Haupt², U. Landesmann¹, G. M. Suppl¹, J. S. Smolen¹, D. Aletaha¹

¹Medizinische Universität Wien; ²Krankenhaus Hietzing, Österreich

Background Rheumatoid arthritis (RA) is characterised by the presence of a progressively destructive joint inflammation. Even in times of modern therapeutics, a subgroup of patients continues to be refractory to numerous consecutive therapeutic interventions with regards to control of inflammation and joint damage.

Objective To explore the characteristics and causes of refractory RA in 2016.

Methods We defined refractory RA as patients who had experienced ≥ 3 treatment courses (with at least one biological) over a min-

imum of 18 months since diagnosis without reaching the treatment goal of low disease activity or remission (defined by a Simplified Disease Activity Index [SDAI] ≥ 11). From our clinic's ongoing longitudinal data set we identified 64 refractory patients out of 737 RA outpatients. This is an interim report of the first 30 of these patients who were prospectively included in our study. Radiographic images were obtained prospectively and were retrospectively scored by an experienced reader using the modified Sharp/van der Heijde (SvH) method. Average changes in SvH scores of ≥ 3 per year were considered as progressive.

After enrolment, we performed ultrasound examination of the hands among these refractory patients and semi-quantitatively scored them for signs of Greyscale and Power Doppler.

Results 15 out of 30 (50.0 %) patients showed radiographic progression. In this group, almost every patient (86.7 %) also showed signs of ultrasound activity (Power Doppler signs grade 2 or 3). Radiographic progressive patients showed significantly fewer tender joints than patients being non-progressive ($p = 0.032$). Of the 15 non-progressive refractory patients, 8 were diagnosed with fibromyalgia by the ACR 2010 fibromyalgia diagnostic criteria and accordingly had failed their treatment target due to high patient global scores and tender joint counts. The remaining 7 had active synovitis, which was confirmed in 5 patients by ultrasound.

Regardless of radiographic or sonographic state, patients evaluate their state of disease activity the same (Patient Global Assessment, PGA: 57.3 vs 62.2, $p = 0.502$; or 59.9 vs 59.1, $p = 0.925$; respectively).

Conclusion There are several different types of patients being referred as "refractory". Whereas almost all radiographic progressing patients also show signs of active synovitis by ultrasound, most non-progressing patients do not and are mainly classified as refractory due to pain components. Here, our clinical composite indices fail.

Characterization of Anemia in a Cohort of Rheumatoid Arthritis Patients – a Gender-Specific Analysis 22

J. Held¹, B. Mosheimer-Feistritz¹, M. Seifert¹, J. Gruber¹, M. Herold¹, E. Mur¹, G. Weiss¹

Univ.-Klinik Innsbruck, Österreich

Aim As seen in a previous analysis, the prevalence of anemia in rheumatoid arthritis (RA) patients is decreasing due to increased awareness and early therapeutic intervention (from between 30 and 66 % to around 12 % in our cohort) [1]. In a study cohort which was designed to evaluate iron metabolism in chronic inflammation, we further analyzed the characteristics and underlying pathophysiology of anemia in RA patients. Therefore, we investigated the type of anemia in RA outpatients at our tertiary center and evaluated the iron state in monocytes. We also investigated the impact of disease activity on anemia prevalence and of therapy strategies on persistence of anemia [2–4].

Methods We analyzed RA outpatients. Laboratory parameters, disease activity (CDAI, DAS28) and drug therapy were collected. 354 patients were classified based on biochemical parameters for inflammation and iron deficiency. Anemia was defined as hemoglobin < 120 mg/dl in women, and < 130 mg/dl in men. Iron deficiency anemia (IDA) was defined as ferritin < 30 μ g/l and C-reactive protein (CRP) < 0.5 mg/dl; anemia of chronic disease (ACD) as ferritin > 100 μ g/l and CRP > 0.5 mg/dl; their combination (IDA/ACD) as ferritin < 100 μ g/L and CRP > 0.5 mg/dl. Patients with anemia not fulfilling these criteria were defined as "other"; we also classified patients with abnormal iron state without anemia as iron-deficient (ID) without anemia (ferritin < 30) or ACD typical without anemia (ferritin > 100 plus CRP > 0.5 mg/dl). Iron parameters on monocytes were measured by polymerase chain reaction (PCR) in 88 RA patients with or without anemia. Kruskal Wallis test and Mann-Whitney test were performed to compare subgroups, Spearman-Rank Analysis was applied to analyze correlations.

Results 268 female (75.9 %) and 85 (24.1 %) male patients were analyzed ($n = 353$). In male patients 28.4 % were anemic and 12.8 % had an atypical iron status. In female patients the prevalence of anemia was 25.5 % and 15.1 % had an atypical iron state. As expected hemoglobin (Hb) levels were lower in female RA patients ($p < 0.001$) than

in male patients whereas ferritin and CRP levels ($p = 0.005$) were significantly higher in men reflecting the higher prevalence of ACD in the male patient group (8.6 vs 3.9 %).

Comparing the PCR results with the serological iron parameters, in ACD and IDA/ACD there was a significant correlation between transferrin receptor saturation ($p = 0.01$) and ferroportin mRNA expression on monocytes ($p = 0.01$).

There were no significant differences in treatment regimen on the prevalence or type of anemia except for corticosteroid use ($p = 0.006$) which was more frequent in the ACD and IDA/ACD group. Patients using corticosteroids had in nearly 50 % an abnormal iron status, patients without corticosteroids only in 25 %.

Summary/Conclusions In this study cohort which was designed to evaluate the causes of anemia and dysregulation of iron metabolism in RA patients we could show a higher prevalence of anemia than in a previous analysis. This may be due to a selection bias; patients with anemia were more often included to the database. The characterization of anemia in RA patients showed a different distribution among pathophysiological types (IDA 27.0 %, ACD 19.1 %, IDA/ACD 29.2 %, other 24.7 %) [5] than previously described [4]. The correlation between higher disease, anemia and the need of corticosteroids were shown. The association between iron parameters on monocytes, clinical and laboratory findings and treatment strategies in RA patients has to be further investigated.

References:

1. Wilson A, Yu HT, Goodnough LT, et al. Prevalence and outcomes of anemia in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004; 116 Suppl 7A: S05–S07.
2. Schett G, Innes IB. Rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2011; 365: 2205–19.
3. Weiss G, Schett G. Anaemia in inflammatory rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9: 205–15.
4. Peeters HR, Jongen-Lavrencic M, Raja AN, et al. Course and characteristics of anaemia in patients with rheumatoid arthritis of recent onset. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 162–8.
5. Eisele L, Dürig J, Broecker-Preuss M, et al.; Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. Prevalence and incidence of anemia in the German Heinz Nixdorf Recall Study. *Ann Hematol* 2013; 92: 731–7.

Systematisches Screening auf Lungenbeteiligung bei Kollagenosen 23

J. Schalk¹, B. Mosheimer-Feistritz¹, G. Ratzinger², T. Sonnweber¹, I. Tancevski¹, B. Böckle², N. Sepp², C. M. Kähler³, G. Weiss¹, J. Löffler-Ragg¹

¹Innere Medizin VI und ²Klinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich; ³Waldburg-Zeil Kliniken – Fachkliniken Wangen, Wangen/Allgäu, Deutschland

Ziel Kollagenosen umfassen eine klinisch heterogene Gruppe von Autoimmunerkrankungen mit Befall der Haut und/oder der inneren Organe, zu denen definitionsgemäß die Krankheitsbilder des systemischen Lupus erythematoses (SLE), der systemischen Sklerose, Mischkollagenosen, Dermatomyositis/Polymyositis (DM/PM) und das Sjögren-Syndrom zählen. Eine Lungenbeteiligung kann alle Teile des Respirationstrakts betreffen und stellt eine der Haupttodesursachen bei Kollagenosepatienten dar. In unserer Studie werden retrospektiv die Ergebnisse eines systematischen Lungenscreenings bei Kollagenosepatienten und deren klinische Relevanz untersucht.

Methoden In einer retrospektiven Untersuchung wurden 167 innerhalb eines Jahres konsekutiv vorgestellte Kollagenosepatienten hinsichtlich einer möglichen Lungenbeteiligung evaluiert. Es wurden laborchemische, lungenfunktionelle, kardiologische und bildgebende Befunde ausgewertet. Für die Untersuchung wurden jeweils die Daten vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bzw. die ersten in unserer Ambulanz vorhandenen Daten und jene der Letztuntersuchung ab 2014 herangezogen.

Ergebnisse In unserem Kollektiv sind 92,8 % ($n = 155$) der erfassten Patienten weiblich, 7,2 % ($n = 12$) männlich. Das Durchschnittsalter der Patienten beträgt 58 ± 14 Jahre mit einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 150 ± 95 Monaten. Zwischen Erst- und Letztuntersuchung lagen 78 ± 37 Monate.

Bei 43 % ($n = 71$) der Patienten besteht die Diagnose einer systemischen Sklerose, bei 4 % ($n = 7$) eines Sjögren-Syndroms, bei 42 % ($n = 70$) eines SLE, bei 8 % ($n = 14$) einer Mischkollagenose und bei

2 % ($n = 4$) einer DM/PM. In unserem Kollektiv sind 68 % ($n = 113$) der Patienten ANA-positiv, wobei die häufigsten drei Subtypen anti-SSA, anti-SSB und anti-CENP-B (43 %, 20 % und 40 %) sind.

Eine verminderte FVC von < 80 % bei normaler FEV1/FVC-Ratio > 70 % als Hinweis auf eine restriktive Ventilationsstörung zeigte sich bei der Erstuntersuchung (EU) bei 23 % der Patienten, bei LU bei 26 % der Patienten. Unter diesen Patienten zeigte sich bei der LU bei 21 % ($n = 5$) eine Abnahme der FVC um durchschnittlich 22 %, bei 21 % ($n = 5$) eine Zunahme um ca. 15 % und bei 54 % ein konstanter Wert (Änderung < 5 %) im Vergleich zur EU. Bei EU hatten 77,1 % ($n = 81$) der Patienten eine normale FVC. Davon entwickelten 11 % ($n = 9$) bei der LU eine FVC < 80 %, wobei die mittlere Abnahme der FVC 18 % betrug.

Bei 55 % der Patienten ($n = 62$) zeigte sich bei EU eine Diffusionsstörung, definiert als DLCO < 80 %, bei der LU bei 55 % der Patienten ($n = 70$). Davon hatten 10 % eine hochgradige (DLCO < 40 %), 21 % eine mittelgradige (DLCO 40–60 %) und 69 % eine geringgradige (DLCO 60–80 %) Diffusionsstörung. Bei Patienten mit Diffusionsstörung bei der EU bestand bei 32 % ($n = 20$) eine konstante DLCO, bei 24 % ($n = 15$) kam es zu einer Abnahme um durchschnittlich 13 %, bei 25 % ($n = 16$) zu einer Zunahme um durchschnittlich 13 % vom Ausgangswert. Von den Patienten, bei denen anfänglich eine normale DLCO bestand, entwickelten bis zur LU 6 (12 %) eine Diffusionsstörung, wobei die Abnahme durchschnittlich 17 % betrug.

Bei der Blutgasanalyse wurde bei der LU bei 18 % ($n = 14$) ein pathologischer $pO_2 < 70$ mmHg in Ruhe erhoben.

Bei 122 Patienten wurde ein CT Thorax durchgeführt. Bei 21 Patienten (17 %) wurde eine Fibrosierung der Lunge beschrieben (NSIP-Muster bei $n = 16$, UIP-Muster bei $n = 3$, nicht zuordenbar $n = 2$). Unter den Patienten mit radiologisch manifesten Fibrosezeichen waren 2 funktionell unauffällig (FVC > 80 % und DLCO > 80 %), bei einem Patienten fehlten die Daten.

Bei 68 Patienten wurde bei der LU eine Echokardiographie durchgeführt. Davon hatten 15 Patienten einen erhöhten Pulmonalarteriendruck (sPAP > 35 mmHg). Der erhöhte sPAP ging bei allen Patienten mit einer funktionellen Diffusionsstörung einher.

Eine pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) zeigte sich bei 12 Patienten (7 %), wobei 5 zudem eine Lungenfibrose aufwiesen. Von den Patienten mit PAH hatten 10 (83 %) eine verminderte DLCO von durchschnittlich 53 %, ein Patient war funktionell unauffällig und bei einem fehlte der DLCO-Wert. Unter den PAH-Patienten hatten 6 (50 %) einen erhöhten sPAP, 2 einen sPAP = 35 mmHg einhergehend mit einer Diffusionsstörung, bei 4 Patienten war der sPAP nicht bestimmbar.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Eine Lungenbeteiligung bei Kollagenosen ist häufig und mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert. Da diese auch aufgrund der insgesamt reduzierten Belastbarkeit bei Kollagenosepatienten oft längere Zeit subklinisch verläuft, sollte ein regelmäßiges lungenfunktionelles und kardiologisches Screening zur frühzeitigen Erkennung einer ILD oder einer PAH erfolgen.

Serum-Komplement C3 als möglicher Krankheitsaktivitätsparameter bei Psoriasis-Arthritis 24

A. Kerschbaumer¹, K. H. Fenz², J. Resch³, M. Kasper³, M. Weber¹, L. Erlacher^{2,3}

¹Medizinische Universität Wien; ²Karl-Landsteiner-Institut – Institut für Autoimmunerkrankungen und Rheumatologie, Wien; ³2. Medizinische Abteilung mit Rheumatologie, Osteologie und Akutgeriatrie, Sozialmedizinisches Zentrum Süd, Wien, Österreich

Hintergrund Die Psoriasis-Arthritis (PsA) ist eine entzündliche Gelenkerkrankung, welche bei einer Subgruppe von Psoriasis-Patienten auftritt. Biomarker zur Messung der Krankheitsaktivität, wie die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und das C-reaktive Protein (CRP), zeigen sich häufig normal, auch bei klinisch aktiver Erkrankung. Serum-Komplement C3 und C4 wurden rezent als mögliche Biomarker zur Krankheitsaktivitätsbestimmung vorgeschlagen.

Ziel Ziel der Studie war die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Komplement-C3- und -C4-Spiegeln im Serum und der Krankheitsaktivität bei PsA.

Methoden Untersuchungen von 36 PsA-Patienten fanden zur Baseline (n = 36), nach 12 Wochen (n = 22) und nach 24 Wochen (n = 13) statt. Zu jedem Zeitpunkt wurde die Krankheitsaktivität mittels des Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS) erhoben. Weiters erfolgten Analysen von Blutproben auf Leukozytenzahl, CRP, BSG sowie C3 und C4. Korrelationsanalysen von C3 und C4 mit dem PASDAS und individuellen Variablen der Krankheitsaktivität wurden berechnet.

Resultate Die Korrelationsanalyse nach Pearson ergab eine signifikante lineare Korrelation von Serum C3 ($p = 0,001$) mit dem PASDAS bei 36 untersuchten Patienten in einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen. Als korrelierende Variablen zeigten sich die globale Patientenselbsteinschätzung, die globale Arzteinschätzung, die Anzahl geschwollener Gelenke, der Psoriasis-Hautbefall, der physische Komponenten-Score des SF-36, die BSG und das CRP. Die Untersuchung jedes individuellen Beobachtungszeitpunktes zeigte lediglich eine signifikante Korrelation von C3 und dem PASDAS zur Woche 12, jedoch keine zur Baseline sowie zur Woche 24 (**Tab. 1**).

Zusammenfassung/Schlussfolgerung In dieser Pilotstudie konnte ein signifikanter Zusammenhang von Serum C3 mit dem PASDAS beobachtet werden. Im Hinblick auf individuelle Variablen der Krankheitsaktivität zeigten sich die globale Patientenselbsteinschätzung, die globale Arzteinschätzung, die Anzahl geschwollener Gelenke, der Psoriasis-Hautbefall, der physische Komponenten-Score des SF-36, die BSG und das CRP als signifikant. Diese Resultate rechtfertigen weitere Untersuchungen, um die Verwendbarkeit und den Stellenwert des Komplement-C3-Serumspiegels in der Krankheitsaktivitätsbestimmung bei PsA-Patienten zu bestätigen.

Die Bestimmung von Anti-Drug-Antikörpern bei Patienten unter Anti-TNF-Therapie ist überflüssig 25

M. Herold¹, L. Boso², T. Haueis², W. Klotz³, G. Zangerl⁴

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

²Landeskrankenhaus Bludenz; ³Univ.-Klinik für Innere Medizin VI, Innsbruck; ⁴Ordination, Zams, Österreich

Ziel Die Bildung von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) ist bei Patienten unter TNF-Hemmern beschrieben und kann Ursache eines verminderten Therapieansprechens sein. Die Notwendigkeit, ADA-Konzentrationen zu messen, ist in Diskussion [1, 2].

ADA-Konzentrationen wurden in Sera von Patienten, die unter laufender Therapie mit Adalimumab (ADL) oder Etanercept (ETN) oder Infliximab (IFX) standen, bestimmt. Die Krankengeschichten wurden auf einen Zusammenhang zwischen positivem ADA-Nachweis und schlechtem Therapieerfolg überprüft. Alle Patienten wurden an der Rheumaambulanz der Universitätsklinik in Innsbruck betreut, die Krankheitsverläufe waren gut dokumentiert.

Methoden Für die ADA-Bestimmung wurden tiefgefrorene Serumproben von Patienten mit chronisch entzündlich rheumatischen Erkrankungen (rheumatoide Arthritis [RA], Spondylarthritis [SpA], Psoriasisarthritis [PsA]) unter Behandlung mit ADL (n = 29) oder ETN (n = 31) oder IFX (n = 30) ausgewählt. Anti-ADL-, Anti-ETN- oder Anti-IFX-Konzentrationen wurden mit kommerziell erhältlichen Assays entsprechend der Anleitung des Herstellers (Grifols Deutschland GmbH) bestimmt. Gleichzeitig wurden auch die Medikamentenspiegel mit Assays des gleichen Herstellers gemessen.

Ergebnisse Bei Patienten unter ADL waren 8/41 (20 %) ADA-positiv. In der ETN-Gruppe wurden messbare ADA-Konzentrationen bei 3/42 (7 %) Patienten gefunden, in der IFX-Gruppe hatten 8/42 (19 %) Patienten positive ADA-Konzentrationen. Hohe ADA-Konzentrationen korrelierten nicht immer mit schlechtem Therapieerfolg.

Unter den ADA-positiven Patienten waren in der mit ADL behandelten Gruppe 3 (je 1 Patient mit RA, SpA und PsA) der 8 ADA-positiven Patienten weiterhin erfolgreich unter der gleichen Therapie. In der ETN-Gruppe setzten alle 3 (2 RA, 1 SpA) ADA-positiven Patienten, in der IFX-Gruppe 5 (1 RA, 3 PsA, 2 SpA) der 8 ADA-positiven Patienten die Therapie wegen des anhaltend guten Therapieerfolgs fort. Auffallend war, dass die ADA-Konzentrationen der 3 positiven ETN-Patienten im Unterschied zu jenen ADA-positiven Patienten, die mit ADL oder IFX behandelt wurden, nur geringgradig erhöht waren.

Tabelle 1: Kerschbaumer A, et al. Korrelationsanalyse nach Pearson von C3 und C4 mit PASDAS und individuellen Krankheitsmanifestationen der PsA (n = 71). * Short-Form 36 Questionnaire – Physical Component Score.

	Serum C3		Serum C4	
	p	r	p	r
PASDAS	> 0.001	0.372	0.048	0.236
Schmerz (VAS)	0.220	0.065	0.029	0.259
Patient Global (VAS)	0.002	0.356	0.113	0.190
Evaluator Global (VAS)	0.002	0.368	0.041	0.243
Schmerzhafte Gelenke (0–68)	0.488	0.084	0.483	0.085
Geschwollene Gelenke (0–66)	0.004	0.336	0.319	0.120
Hautbeteiligung (BSA)	0.009	0.307	0.767	0.036
BSG	> 0.001	0.412	0.346	0.113
CRP	0.002	0.370	0.239	0.142
SF-36 PCS*	0.033	–0.253	0.086	–0.205

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Die eher niedrige Inzidenz von ADA bei Patienten unter TNF-Hemmern, die hohen Kosten der ADA-Bestimmung und die nicht sichere therapeutische Konsequenz aus der ADA-Bestimmung alleine sollten bei der Überlegung, ADA-Bestimmung in der klinischen Routine anzufordern oder von Seiten des Labors anzubieten, berücksichtigt werden.

Literatur:

1. Meroni PL, Valentini G, Ayala F, et al. New strategies to address the pharmacodynamics and pharmacokinetics of tumor necrosis factor (TNF) inhibitors: A systematic analysis. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 812–29.
2. Murdaca G, Spanò F, Contatore M, et al. Immunogenicity of infliximab and adalimumab: what is its role in hypersensitivity and modulation of therapeutic efficacy and safety? *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15: 43–52.

Anmerkung:

- Posterpräsentation EULAR, Annual European Congress of Rheumatology 8.–11. Juni 2016, London, UK. Abstract Nr. SAT0074.
- Die Studie wurde durch die Firma Pfizer, Wien, im Rahmen eines Forschungsprojekts unterstützt.

Guter Therapieerfolg auf Biologika, aber Patienten und Ärzte urteilen verschieden. Daten aus dem österreichischen Biologikaregister BioReg 26

M. Herold¹, G. Eichbauer-Sturm², R. Puchner³, B. Rintelen⁴, F. Singer⁵, B. F. Leeb⁴

¹Rheumalabor, Univ.-Klinik für Innere Medizin VI, Innsbruck; ²Ordination, Linz; ³Ordination, Wels; ⁴II. Med. Abteilung und Karl-Landsteiner-Institut für Klinische Rheumatologie, Landeskrankenhaus Stockerau, Standort Stockerau; ⁵BioReg, Stockerau, Österreich

Ziel Es ist vor allem von Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) bekannt, dass sich Arzt und Patient in der Beurteilung der Krankheitsaktivität unterscheiden [1, 2]. Mit Daten aus dem österreichischen Biologikaregister BioReg (www.bioreg.at) wurde überprüft, wie Patienten und Ärzte bei den 3 dokumentierten Krankheitsgruppen (RA, SpA und PsA) die Krankheitsaktivität einschätzen.

Methoden Im Biologikaregister BioReg werden etwa im Abstand von 6 Monaten Kontrollvisiten dokumentiert. Für die vorliegende Fragestellung wurden die Daten der ersten 4 Jahre (= Einschluss, Baseline [BL] und 8 Kontrollvisiten [V]) ausgewertet. Die globale Einschätzung des Gesundheitszustandes und der Krankheitsaktivität durch Arzt (EGA) und Patient (PGA) erfolgt durch Anwendung einer VAS-Skala von 0 bis 100 mm.

Ergebnisse VAS (Median Werte von BL; V1; V2; V3; V4; V5) von Patienten mit RA zeigten Unterschiede zwischen PGA (30; 20; 22; 20; 20) und EGA (15; 7; 10; 10; 10) ebenso wie jene von Patienten mit SpA (PGA 39; 30; 26; 30; 30; 20 und EGA 20; 10; 10; 10; 10) und PSA (PGA 30; 20; 12; 20; 20; 20 und EGA 20; 10; 5; 10; 10). Medianwerte von Entzündungswerten (BSG in mm/l. Stunde und CRP in

mg/l) waren immer im Normbereich (BSG und CRP bei RA 5; 12; 14; 12; 14; 14 und 2,0; 2,0; 2,2; 2,0; 2,0; 2,0; bei SpA 7; 7; 7; 8; 7; 7 und 1,5; 1, 5; 1,7; 1,4; 1,2; 1,1 und bei PsA 8; 8,5; 9; 9; 10; 10 und 2,0; 1,7; 1,4; 1,0; 1,0; 1,0).

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Wie für RA mehrfach beschrieben belegen auch die Daten aus BioReg, dass nicht nur bei RA, sondern auch bei SpA und PsA Ärzte die Krankheitsaktivität niedriger einschätzen als Betroffene. Wir nehmen an, dass Ärzte sich vorwiegend auf Zeichen einer floriden Entzündung konzentrieren und weniger auf allgemeines Wohlbefinden. Diese Vermutung wird auch durch die normalen Werte von BSG und CRP unterstützt.

Literatur:

1. Castrejón I, Yazici Y, Samuels J, et al. Discordance of global estimates by patients and their physicians in usual care of many rheumatic diseases: association with 5 scores on a Multi-dimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ) that are not found on the Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66: 934–42.
2. Furu M, Hashimoto M, Ito H, et al. Discordance and accordance between patient's and physician's assessments in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2014; 43: 291–5.

Anmerkung:

- Posterpräsentation EULAR 2016, 17th Annual European Congress of Rheumatology, London, UK, 08–11 June 2016; Poster SAT0073.
- BioReg ist ein von pharmazeutischen Unternehmen unterstützter und nicht auf Profit ausgerichteter Verein.

BioReg: Prospektives Register zur Langzeitbeobachtung der Therapie von entzündlich rheumatischen Erkrankungen mit Biologika 27

M. Herold

Rheumalabor, Univ. Klinik für Innere Medizin VI, Innsbruck, Österreich

Ziel Das österreichische Biologikaregister BioReg (www.bioreg.at) wurde 2009 gegründet mit dem Ziel, die Langzeitwirksamkeit und Langzeitfolgen einer Behandlung mit Biologika einschließlich der direkten und indirekten Kosten zu erfassen.

Methoden Patienten mit chronisch entzündlich rheumatischen Erkrankungen und laufender Biologikatherapie (boDMARDs) ebenso wie Biologika-naïve Patienten, bei denen eine Biologikatherapie begonnen wird, können eingeschlossen werden. Mittlerweile wurden die Einschlussbedingungen erweitert, sodass auch Patienten, die mit gezielt wirkenden synthetischen Medikamenten (tsDMARDs, „small molecules“) eingeschlossen werden können. Kontrollen erfolgen in etwa halbjährlichen Abständen. Mit Stichtag 31. August 2016 waren 1877 Patienten registriert (1046 RA, 446 SpA, 322 PsA, 63 andere Erkrankungen).

Ergebnisse Die Verteilung der verschriebenen Biologika ist ähnlich wie im deutschen Biologikaregister RABBIT.

Die meisten Biologika zur Behandlung der RA sind in Kombination mit MTX zugelassen und werden auch als Kombinationstherapie allgemein empfohlen. Dennoch werden in Österreich mehr als ein Drittel der RA-Patienten mit einem Biologikum in Monotherapie behandelt und der Anteil der RA-Patienten unter einem Biologikum in Monotherapie nimmt mit Therapiedauer zu [1].

Die Aufzeichnungen in BioReg bestätigen, dass die Behandlungen der RA mit Biologika in Österreich auch gut vertragen werden und erfolgreich sind. Ein Jahr nach Beginn einer Biologikabehandlung waren bei RA-Patienten, die bereits unter Biologikatherapie standen, und solchen, die erst mit Therapiebeginn in das Register eingeschlossen wurden, keine Unterschiede in Bezug auf Krankheitsaktivität nachweisbar [2].

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Das nationale Biologikaregister BioReg ist in Österreich eine der größten Datenbanken für Patienten mit chronisch entzündlich rheumatischen Erkrankungen. Die Aufzeichnungen bestätigen die gute Verträglichkeit und hohe Wirksamkeit von Biologika, durch die bei den meisten Patienten die Remission oder eine niedrige Krankheitsaktivität dauerhaft erreicht werden kann. Schwerwiegende Nebenwirkungen treten sehr selten auf.

Literatur:

1. Herold M, Eichbauer-Sturm G, Puchner R, et al. Commonplace though not approved – monotherapy with biologics. Data from the Austrian Bioreg Registry. *EULAR 2016, abstract FRI0172*.

2. Rintelen B, Zwerina J, Herold M, et al. Validity of data collected in BIOREG, the Austrian register for biological treatment in rheumatology: current practice of bDMARD therapy in rheumatoid arthritis in Austria. *BMC Musculoskelet Disord* 2016; 17: 358.

Anmerkungen:

- Posterpräsentation am 1. Roche Science Talk, Wien, 8. September 2016.
- BioReg ist ein von pharmazeutischen Unternehmen unterstützter und nicht auf Profit ausgerichteter Verein.

Wie viel wissen Kliniker über Autoantikörpertestung? 28

M. Herold¹, U. Demel², W. Klotz², T. Horn³, EASI Gruppe Österreich⁴

¹Rheumalabor, Univ.-Klinik für Innere Medizin VI, Innsbruck; ²Klinische Abteilung für Innere Medizin, Rheumatologie & Immunologie, Medizinische Universität Graz; ³Thermo Fisher Scientific – Phadia, Wien; ⁴Wien, Österreich

Ziel Zur Bestimmung von Autoantikörpern (Auto-Ak) stehen verschiedene Labormethoden zur Verfügung, die nicht unbedingt das gleiche Ergebnis liefern. Unter Laborärzten besteht daher Konsens, dass am Laborbefund ersichtlich sein sollte, mit welcher Methode die auto-Ak bestimmt wurden [1]. Inwieweit auch klinisch tätigen Ärzte, die einen Auto-Ak-Nachweis anfordern, mit der Methodenangabe gedient ist, wurde noch nicht hinterfragt.

Mithilfe eines in den Niederlanden bereits angewendeten und auf Englisch übersetzten Fragebogens [2] wurde unter praktizierenden Ärzten der Wissenstand über die Testung auf Auto-Ak abgefragt.

Methoden In Österreich wurde die englische Originalversion des EASI- („European Autoantibody Standardization Initiative“) Fragebogens an praktizierende Ärzte unterschiedlicher Fachrichtungen verteilt. 54 Personen füllten die Fragebögen aus. Die Fachrichtung der Ärzte wurde als Internisten (30), Rheumatologen (28), Allgemeinmediziner (10) und andere angegeben.

Ergebnisse Wenn ein positives ANA-Ergebnis vom Labor an den Zuweiser übermittelt wird, fühlen sich diese in der Beurteilung des Ergebnisses nicht immer sicher (9 „always“, 18 „frequently“, 16 „sometimes“). Trotzdem wird bei Unklarheit mit der Interpretation des Befundes nicht unbedingt mit dem Labor Rücksprache gehalten (11 „never“, 14 „rarely“, 24 „sometimes“).

Die Umfrage beinhaltet auch Fragen nach den klinischen Symptomen, welche zu einer Anforderung einer ANA-Bestimmung führen („systemic symptoms as ↑ESR & CRP, arthralgia, myalgia, skin lesions, Xerophthalmia, Raynaud's phenomenon, ↑CK, ↑ALT, inflammatory joint disease, interstitial lung disease, diffuse musculoskeletal pain, cutaneous vasculitis, others“). Auch hier variieren die Antworten zu den einzelnen Symptomen zwischen „never“, „rarely“, „sometimes“ und „frequently“. Wir beobachteten relativ übereinstimmende Antworten zur Frage nach wiederholten ANA-Bestimmungen. Die meisten Ärzte markierten, dass ein ANA-Test nicht wiederholt werden muss, weder bei negativem („yes“ 15, „no“ 33, „don't know“ 5) noch bei positivem („yes“ 21, „no“ 30, „don't know“ 2) Ergebnis.

Mehr als die Hälfte der Ärzte ist mit den Techniken der ANA-Bestimmung nicht vertraut („Are you familiar?“ – „yes“ 20; „no“ 31; „don't know“ 2). Sie ziehen die methodischen Aspekte nicht in die Interpretation der ANA-Ergebnisse ein. Obwohl etwa Ergebnisse eines ANA-Screenings mit einem Immunoassay mit einer limitierten Anzahl von Antigenen einen anderen positiven Vorhersagewert aufweist als ein Test mit Hep-2 Zell-Präparaten.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Labormediziner stimmen in ihrer Ansicht überein, dass die zur ANA-Diagnostik verwendete Methode den Zuweisern mitgeteilt werden sollte, vergessen aber, dass klinisch tätige Ärzte nicht unbedingt über das notwendige Wissen verfügen, die methodischen Aspekte zu beurteilen.

Literatur:

1. 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.
2. EASI questionnaire adapted from Marie Jose Sousa, Portugal.

Anmerkung:

- Posterpräsentation IWAA 2016, 13th International Workshop on Autoantibodies and Autoimmunity in Kyoto, 11.–13. Oktober 2016; Abstract a90128.

Cardiovascular Risk Factors in Individuals with Inflammatory Back Pain: A Cross-Sectional Analysis 29

R. Hintenberger, H. Pieringer
Kepler Universitätsklinikum Linz, Österreich

Aim While there is substantial evidence that there are plenty of cardiovascular (CV) risk factors associated with several rheumatologic diseases like rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis, there is lack of evidence concerning inflammatory back pain (IBP). The aim of this study is to identify associated CV risk factors using the national health and nutrition examination survey (NHANES) from the US center for disease control. Aim of the present study was to analyze CV risk factors in individuals fulfilling the Berlin 8a criteria compared to the general population.

Methods This analysis was a cross-sectional analysis of 3607 males and females aged 19–50 yrs who participated at the NHANES in 2009 and 2010. 406 of these individuals fulfilled the IBP Berlin criteria 8a. Blood levels of triglycerides, cholesterol, LDL, HDL, creatinine, hemoglobin, C-reactive protein, fasting glucose, insulin, uric acid, glycohemoglobin and hemoglobin as well as smoking status, weight, waist circumference, diabetes and blood pressure were taken and underwent statistical analysis. Statistical analysis was adjusted for the complex study design. All calculations have been performed using Stata 13 IC.

Results Participants fulfilling the Berlin 8a criteria were more frequently smokers (OR 2.59, 95-% CI 1.92–3.50, $p < 0.0001$). Furthermore, waist circumference (mean 99.05 cm, 95-% CI 96.55–101.54 vs mean 94.93 cm, 95-% CI 93.88–95.98, $p < 0.006$) and diastolic blood pressure (mean 71.30 mmHg, 95-% CI 69.13–73.46 vs mean 69.39 mmHg, 95-% CI 68.03–70.75, $p < 0.04$) showed significant difference in IBP. Serum cholesterol (mean 194.63 mg/dL, 95-% CI 190.03–199.23 vs mean 189.67 mg/dL, 95-% CI 187.92–191.44, $p < 0.03$) and CRP (mean 0.46 mg/dL, 95-% CI 0.38–0.55 vs mean 0.33 mg/dL, 95-% CI 0.30–0.37 $p < 0.0002$) showed also higher levels in those individuals. There was a strong correlation in using NSAIDs and suffering from IBP (OR 85.47, 95-% CI 66.77–120.22, $p < 0.0001$). Of interest, women were more likely to fulfil the Berlin 8a criteria.

Summary/Conclusion IBP is associated with several cardiovascular risk factors. It seems that as with RA smoking is strongly associated with IBP. Additionally, other cardiovascular risk factors as waist circumference, high serum cholesterol or CRP are associated with IBP.

Towards Harmonized Data Collection in Rheumatoid Arthritis (RA): The EULAR Task Force for Standardising a Minimum Data Collection for RA Observational Research 30

H. Radner¹, E. Nikiphorou², A. Chatzidionysiou², L. Gossec², K. Hyrich², C. Filip², Y. van Eijk-Hustings², P. Williamson², W. Dixon², J. Askling²
¹Division of Rheumatology, Department Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Austria; ²The EULAR Task Force for standardising minimum data collection in Rheumatoid Arthritis observational research

Aim Collaborative research is compromised by heterogeneity of data collection in observational rheumatoid arthritis (RA) databases. Therefore a EULAR taskforce has been convened to develop a minimum core dataset (MCD) of data items (i.e. “what to collect”) and instruments for data collection (i.e. “how to collect”) to (1) harmonize future data collection, (2) act as a common data model to which existing databases can be mapped, (3) serve as a template for standardized data collection for RA research in routine clinical practice.

Methods The task force comprised a study steering committee, a task force working group and a pan-European expert panel. The project involved a multi-step process: (1) a hierarchical literature review to identify data items and instruments of existing RA cohorts and registers, (2) an online survey to capture information on perceived importance of extracted items and instruments for possible inclusion, (3) two face-to-face (F2F) meetings of the working group with discussion and voting on content (items) and structure (instruments) of the MCD. The voting of the F2F meetings were confirmed and con-

solidated by a ratification survey and work performed by the steering group between the two F2F meetings.

Results Published articles from 67 different European registers and cohorts were included for data extraction. The number of patients recruited in each register ranged from 130 to more than 50,000. A total of 40 different items and 125 instruments were identified in literature, 7 items felt to be missing were added by the steering group. A total of 90 experts from 28 different European countries, including patients (18 %), health professionals (18 %), physicians (55 %) and researchers or other experts (10 %), participated in the online survey. 27/47 (57 %) items were regarded to be important for inclusion in a MCD by > 80 % of responders. At the first F2F meeting 22/47 items were voted to be included, 24/47 to be excluded in a MCD; for 2 items no consensus was reached. Ratification survey and second F2F meeting revealed consensus to include 21/47 items and their instruments. Remaining work in the task force pertains to instruments for two items (“glucocorticoids” and “comorbidities”).

Summary/Conclusion Based on the multistep process, a first draft of a MCD was developed which has to be tested for feasibility in clinical settings and applicability to answer important research questions.

Erste Erfahrungen mit Inflectra 31

K. Brickmann, A. Haidmayer, J. Hermann
Medizinische Universität Graz, Österreich

Ziel Die Einführung der Biosimilars macht das Feld der zur Verfügung stehenden Anti-TNF-Blocker noch größer. Erste Studien zeigen ein vergleichbares Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil. Da ist es verständlich, dass aus ökonomischen Gründen ein Wechsel auf Biosimilars von den zuständigen Kostenträgern gefordert wird. Wir berichten über unsere ersten Erfahrungen mit Inflectra.

Methoden Im Zeitraum von Juli 2016 bis Ende September 2016 wurden an der Rheumaambulanz der Medizinischen Universitätsklinik Graz 20 Patienten auf Inflectra eingestellt. Davon waren 2 Neueinstellungen auf Infliximab, der Rest wurde bei niedriger Krankheitsaktivität bzw. Remission von Remicade auf Inflectra umgestellt.

Ergebnisse Von 20 Patienten, die Inflectra bekommen haben, zeigte sich bei 15 (75 %) eine mit der Originalsubstanz vergleichbare Wirkung.

Eine Patientin erlitt bei der ersten Infusion eine allergische Reaktion, die ein sofortiges Absetzen der Infusion erforderlich machte. Eine weitere Patientin klagte nach jeder Infusion über eine ausgeprägte anhaltende Übelkeit, die erst kurz vor der nächsten Infusion nachließ, um danach wieder voll aufzuflammen.

Weitere 3 Patienten (15 %) zeigten nach der Umstellung eine deutlich zunehmende Krankheitsaktivität, sodass ein Zurückwechseln auf die Originalsubstanz erfolgte.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Im kurzen Beobachtungszeitraum mussten 25 % der Patienten wieder vom Biosimilar auf die Originalsubstanz umgestellt werden. Ob diese ungewöhnlich hohe Ausfallsquote Zufall und dem kurzen Beobachtungszeitraum und der niedrigen Fallzahl geschuldet ist oder auf eine tatsächliche Unterlegenheit des Biosimilars gegenüber der Originalsubstanz zurückzuführen ist, wird sich in den nächsten Monaten zeigen.

Sonographie versus Magnetresonanztomographie in der Diagnostik des primären Sjögren-Syndroms 32

A. Haidmayer¹, M. Magyar², T. De Zordo³, A. Lutfi², A. Lackner¹, W. B. Graninger¹, J. Hermann¹, C. Dejaco¹

¹Abteilung für Rheumatologie und Immunologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin, und ²Klinische Abteilung für Neuroradiologie, vaskuläre und interventionelle Radiologie, Univ.-Klinik für Radiologie, LKH Graz; ³Klinik für Radiologie, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich

Ziel In der Diagnostik des primären Sjögren-Syndroms (pSS) nimmt neben der Speicheldrüsenszintigraphie und -biopsie die Bildgebung mittels Ultraschall (B-Bild und Echtzeit-Sonoelastographie, engl. RTS) und Magnetresonanztomographie (MRT) der Speicheldrüsen eine zunehmende Rolle ein. Bislang gibt es noch keinen direk-

ten Vergleich der beiden Bildgebungsverfahren zur Diagnose und Beurteilung der Funktionseinschränkung bei dieser Erkrankung.

Methoden Bei einer südost-österreichischen Patienten-Kohorte mit 35 Probanden (23 pSS- und 12 Sicca-Patienten) wurden sowohl klinische Daten (CRP, ANA, Ro/La-Ak, Gamma-Globuline, ESSDAI, SSDI) erhoben als auch von zwei erfahrenen Ultraschallspezialisten (C.D. 6 Jahre Erfahrung, T.D.Z. 5 Jahre) B-Bild (0–48 Punkte [1]) und RTS (0–16 Punkte [2]) bzw. von drei Radiologen eine morphologische Bewertung der Speicheldrüsenveränderungen mittels MRT (0–12 Punkte) durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS. Mittels Kolmogorov-Smirnov-Test wurde die Normalverteilung überprüft, nicht normal verteilte Daten wurden mittels Mann-Whitney-U- und normalverteilte Daten mittels Student's t-test berechnet. Die Korrelationen wurden mittels Spearman-Rang-Korrelationskoeffizienten analysiert.

Ergebnisse Patienten mit pSS wiesen signifikant höhere B-Mode-Mittelwert = 25 [2–44] vs. 9 [1–20], $p < 0,001$ und RTS-Scores (6,5 [2–13] vs. 4 [1–9], $p < 0,001$) als Sicca-Patienten auf. Gleiches galt auch für die morphologische MRT-Bewertung (6,96 vs. 2,33, $p = 0,001$). In einer Spearman-Rang-Korrelation wurden klinische Parameter mit den Bildgebungsverfahren in Verbindung gesetzt. Dabei zeigten sich beim Ultraschall mittels B-Bild signifikante Korrelationen mit dem Saxon-test ($r = -0,505$, $p = 0,002$), ANA ($r = 0,751$, $p < 0,0001$), pos. Ro/La-Ak ($r = 0,765$, $p < 0,0001$), γ -Globulin ($r = 0,571$, $p < 0,0001$) und der MRT ($r = 0,792$, $p < 0,0001$). Auch in der MRT zeigte sich eine negative Korrelation mit dem Saxontest ($r = -0,523$, $p = 0,001$). Beide Bildgebungsverfahren wiesen keinen Zusammenhang mit dem CRP auf.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Sonographie und MRT sind hinsichtlich Diagnostik vergleichbar. Bei der Funktionsbeurteilung haben beide eine negative Korrelation mit Saxon, während Patientenfragebögen keine Assoziation aufweisen.

Literatur:

1. Hocevar A, Ambrozic A, Rozman B, et al. Ultrasonographic changes of major salivary glands in primary Sjogren's syndrome. Diagnostic value of a novel scoring system. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 768–72.
2. Rubaltelli L, Corradin S, Dorigo A, et al. Differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules at elastosonography. *Ultraschall Med* 2009; 30: 175–9.

The Predictive Value of IgA Rheumatoid Factor and IgA Antibodies to Cyclic Citrullinated Peptide in Rheumatoid Arthritis 33

D. Sieghart¹, P. Studenic¹, F. Alasti¹, T. Horn², H. Haslacher³, D. Aletaha¹, J. Smolen¹, G. Steiner¹

¹Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna; ²Phadia Austria GmbH, Thermo Fisher Scientific, Vienna; ³Department of Laboratory Medicine, Medical University of Vienna, Austria

Aim Autoantibodies such as rheumatoid factor (RF) and anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) are important diagnostic markers in rheumatoid arthritis (RA). These antibodies are predominantly of the IgM (RF) or IgG (ACPA) isotype. In previous studies IgA-RF was almost exclusively found in RF/ACPA positive patients, therefore the additional diagnostic value was considered to be low. Nevertheless, some studies suggested a correlation between IgA-RF isotypes, and poor response to anti-TNF (TNFi) treatment. However, the prognostic and predictive value of single markers seems not to be strong enough to predict response to therapy in single patients. Combined screening for routine markers and additional isotypes (IgA) might improve their predictive value. This study aimed to investigate the predictive value of RF and ACPA IgA antibodies regarding response to treatment in patients with RA.

Methods 255 patients who had undergone at least one TNFi treatment were tested for the presence of IgA-RF and IgA-ACPA by ELIA (Phadia Laboratory Systems). The incidence of IgA antibodies was correlated with routine measurements of RF (nephelometry) and IgG-ACPA measured by anti-CCP assay. To define response to therapy SDAI50, ACR20 responses and SDAI relative changes were calculated.

Results Among the 255 patients 114 (44.7 %) were found to be IgA-RF positive: 12 of them were negative for RF by routine diagnostics and only 6 patients were double negative for both RF and ACPA. IgA-ACPA were detected in 79 (31 %) patients and almost all of them (98.7 %) had also IgG-ACPA. Patients positive for both IgA-RF and IgA-ACPA showed a significantly reduced response ($p = 0.0003$) to anti-TNF treatment compared to the IgA-RF+ACPA+ cohort. Patients without any antibodies (seronegative) were found to have the poorest response ($p < 0.0001$) to TNFi. A similar result was obtained when analyzing the therapeutic response to other biologicals including rituximab, abatacept and tocilizumab.

Discussion/Conclusion IgA antibodies were found in approximately 50 % of the patients. The additional diagnostic value of IgA antibodies was marginal but the presence of IgA antibodies seemed to have a predictive value for treatment with TNF inhibitors, which is in line with previously published data. In conclusion, additional testing for IgA-RF and IgA-ACPA could help in stratification of RA patients and might add a predictive value regarding response to therapy with TNF inhibitors and other biologicals.

Anti-Acetylated Peptide Antibodies and their Predictive Value in RA Patients Starting MTX Treatment 34

P. Studenic¹, S. Blümle², H. Bang², M. Unger², K. Raza³, D. Aletaha², J. Smolen², G. Steiner²

¹ Abteilung für Rheumatologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Österreich; ²Orgentec Diagnostika GmbH, Mainz, Deutschland; ³University of Birmingham, UK

Aim Anti-acetylated-peptide antibodies (AAPA) have recently been described in rheumatoid arthritis (RA) patients and may be used as a further diagnostic marker in patients with undifferentiated arthritis.

In this study we aimed to determine the prevalence of AAPA in a cohort of RA patients starting their first conventional synthetic DMARD treatment (csDMARD) and additionally evaluated the usefulness of AAPA as potential predictors of clinical response to methotrexate (MTX) therapy.

Methods We measured IgG and IgA AAPA by ELISA using two acetylated peptides derived from vimentin. We tested by regression, parametric and non-parametric analyses of disease activity measures if AAPA show potency for predicting response to MTX.

Results IgG and/or IgA AAPA were detected in 74.5 % of the 110 RA patients who stated MTX treatment: 49 % were positive for either IgA or IgG antibodies and 25.5 % were IgA/IgG double-positive. In the AAPA-positive patients, 73.6 % were positive for IgG AAPA while 26.4 % showed IgA antibodies. Importantly, of the 36.4 % of patients negative for both RF and ACPA (double negative), 55 % were positive for IgG and/or IgA AAPA, and the remaining patients (i.e. 16 % of the total cohort) were completely seronegative (triple-negative). When comparing triple-negative patients with the AAPA-positive double-negative ones, no significant difference in baseline characteristics was found but a trend that patients with more seroreactivities showed higher composite disease activity scores. Analyzing the clinical response to MTX, IgG-AAPA positive double-negative patients showed a significantly greater relative SDAI change after 6 months compared to triple-negative patients [$p = 0.028$; median (IQR): -44.6 % (-58.5 to -28.90) vs 5.26 % (-23.9 to 55.5 %)]. In addition, there was a significantly greater relative change in CRP ($p = 0.035$) and erythrocyte sedimentation rate ($p = 0.003$) in AAPA-positive double-negative patients.

Summary/Conclusion AAPA commonly occur in RA patients. Measuring AAPA in addition to RF and ACPA reduced the prevalence of seronegative patients by more than 50 %. These AAPA-positive but RF- and ACPA-negative patients responded significantly better to MTX. Therefore, AAPA positivity in RF and ACPA-negative patients identifies a subgroup of patients with a more favourable response to MTX.

D. Rehabilitation

Medizinische Rehabilitation der Zukunft in Österreich 35

W. Kullich¹, A. Falkenbach², E. Mur³, G. Eberl⁴, R. Hawel⁵, J. Kirchheimer⁶, K. Machold⁷, F. Mayrhofer⁸, M. Mustak-Blagus⁹, V. Nell-Duxneuer¹⁰, M. Skoumal¹¹, A. Wicker¹², C. Wiederer¹³, H. Zeindler¹⁴

¹Ludwig-Boltzmann-Department für Rehabilitation interner Erkrankungen; ²Sonderkrankenanstalt der PVA Bad Ischl; ³Physikalische Medizin, Univ.-Klinikum Innsbruck; ⁴Sonderkrankenanstalt Klinikum Malcherhof Baden; ⁵Sonderkrankenanstalt der PVA Bad Hofgastein; ⁶Sonderkrankenanstalt Thermenhof Warmbad Villach; ⁷Abteilung für Rheumatologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien; ⁸Fachordination Linz; ⁹Sonderkrankenanstalt der PVA Gröbmring; ¹⁰Klinikum Peterhof der NÖGKK Baden; ¹¹Pensionsversicherung Wien, Chefärztlicher Dienst; ¹²Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg; ¹³Klinikum am Kurpark Baden und Kurhaus Bad Gleichenberg; ¹⁴Rehabzentrum Klinikum Bad Gastein, Österreich

Ziel Empfehlungen für die Rehabilitationszukunft durch den Arbeitskreis (AK) für Rehabilitation der ÖGR.

Mit „10 Geboten der Rehabilitation“ soll die Bedeutung der Rehabilitation bei der Bevölkerung und bei den Zuweisern hervorgehoben werden und dargestellt werden, welche Themen für eine „gute Rehabilitation 2030 in Österreich“ ein Rehabilitationsexpertenkreis als bedeutsam erachtet. Der AK will damit erklären, was in der Zukunft für eine gute Rehabilitation erforderlich ist.

Methoden In einer mehrstufigen Expertenbefragung über das Internet wurden von den Mitgliedern des Arbeitskreises Rehabilitation 10 Punkte aus allen Antworten ausgearbeitet als Kriterien, wie in der Zukunft eine gute medizinische Rehabilitation in Österreich erreicht werden könnte. Die vielen Vorschläge umfassten allgemeine Empfehlungen bis zu sehr detaillierten Einzelpunkten.

Ergebnisse Folgende Punkte der Österreichischen Rehabilitation 2030 wurden erarbeitet:

- Begriff und Ziele der Rehabilitation anerkannt
- Alle Grundlagen für die medizinische Rehabilitation gegeben
- Rehabilitation hat ICF als Richtlinie
- Zuweisung, Durchführung und Nachsorge wird durch Rehabilitationsmediziner entschieden
- Rehabilitationsangebot mit großer Variabilität und Flexibilität
- Engmaschige Kooperation zwischen medizinischer, beruflicher und sozialer Rehabilitation
- Rehabilitationsergebnis als Grundlage der Weiterentwicklung
- Optimale Voraussetzungen zum Nahtstellenmanagement sind realisiert
- „Barrierefreier“ Zugang für jeden Menschen mit Rehabilitationsbedarf
- Die Rahmenbedingungen fördern die Patientenmotivation und -eigenverantwortlichkeit

Neben diesen 10 Punkten wurden noch weitere Zusatzerüberlegungen angeführt, welche ebenfalls für die Rehabilitation der Zukunft von Bedeutung erscheinen:

- Patientensteuerungssystem
- Rehabilitationsmanager
- Rehabilitation für geriatrische Patienten
- Ausreichende Pflegekapazitäten
- Therapiefreiheit nach wissenschaftlicher Evidenz
- Multiprofessionelle Abdeckung der Therapie
- Breite fachärztliche Begleitung
- Beste Rehabilitationsausbildung

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Der Arbeitskreis für Rehabilitation der ÖGR hat in 10 Statements Empfehlungen für die Rehabilitation der Zukunft ausgearbeitet.

Osteoporose bei Beinamputation – eine Pilotstudie 36

M. Mustak-Blagus¹, B. Steinecker-Frohnwieser², S. Schumann¹, W. Kullich²

¹SKA Gröbmring; ²Ludwig-Boltzmann-Department, Österreich

Ziel Eine Amputation als letzter Ausweg bei akuten oder chronischen arteriellen Durchblutungsstörungen, Verletzungen oder In-

fektionserkrankungen zählt zu einem der ältesten Eingriffe am Menschen. Außer Frage steht, dass für Patienten eine Amputation ein schwerwiegendes Ereignis darstellt und zu grundlegenden Veränderungen im täglichen Leben führt. In Österreich hat die Zahl an „Majoramputationen“, Amputationen oberhalb der Knöchelregion, im Zeitraum 2002–2006 um 10,62 % zugenommen, was einer Steigerung von 29 auf 32 pro 100.000 Einwohner entspricht. 40–60 % aller nicht traumatischen Amputationen der unteren Extremität werden bei Diabetikern durchgeführt. Veränderungen des Ganges und der Belastung auf Bein und Prothese, eine verminderte Aktivität und weitere notwendige Adaptationsprozesse bedeuten erhöhte körperliche Belastung für die Betroffenen im Alltag.

Diese herabgesetzte Beweglichkeit und eine reduzierte mechanische Stimulierung des verbleibenden Stumpfes infolge veränderter Belastung im amputierten Bein können in weiterer Folge zu einem signifikant erhöhten Knochenabbau der Hüfte und dem distalen knöchernen Ende der verbleibenden Extremität führen. Durch die osteoporotische Reduzierung der Knochenmasse steigt das Risiko an Knochenbrüchen. Sherk et al. 2008 präsentieren eine der wenigen Studien, die sich mit dem möglichen Auftreten von Osteoporose als Folgeerkrankung des betroffenen Beins nach Amputation befassen. Demzufolge kann eine frühzeitige Erkennung Folgeerscheinungen wie Knochenbrüche am Schenkelhals und Prothesenprobleme vermeiden. Ebenso soll der Rehabilitationserfolg in Abhängigkeit vom Grad der Osteoporose ermittelt werden.

Methoden In die Pilotstudie wurden 30 Patienten mit einer Ober- oder Unterschenkel-Amputation, die sich auf einem 3-wöchigen Rehabilitationsaufenthalt befanden, eingeschlossen. DEXA-Messungen beider Oberschenkelhalsknochen und der Lendenwirbelsäule wurden durchgeführt. Das nicht-amputierte Bein diente dabei als Kontrolle. Zusätzlich wurde der FRAX-WHO-Score ermittelt und der Gesundheitszustand der Patienten über den Fragebogen zum allgemeinen Gesundheitszustand (SF12) erfasst. Als biochemische Parameter des Knochenstoffwechsels wurde die enzymimmunologische Messung von RANKL, Vitamin D und DKK1 im Serum geplant. Zusätzlich erfolgte die Durchführung einer Ganganalyse und Posturographie, um unter anderem den Einfluss der Rehabilitation zu dokumentieren.

Ergebnisse Erste Ergebnisse weisen darauf hin, dass Patienten mit einer Beinamputation ein erhöhtes Risiko für Osteoporose aufweisen (Abb. 1). Die Analysen der DEXA-Messungen lassen darauf schließen, dass das Ausmaß der Knochendichte (DEXA-Messung) die Qualität des Gangbildes und den Rehabilitationserfolg bestimmen kann. Eine negative Korrelation zwischen dem Ausmaß der Osteoporose und den Verbesserungen bei funktionellen Tests ist gegeben.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Eine frühzeitige Erkennung und Einleitung einer entsprechenden Behandlung könnte daher den Rehabilitationserfolg und in Folge die Nachhaltigkeit der Therapieprogramme maßgeblich beeinflussen.

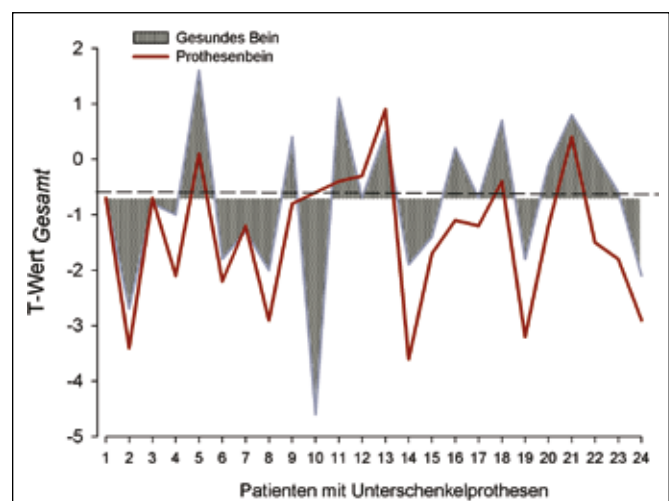


Abbildung 1: Mustak-Blagusz M, et al. DEXA-Messungen beider Oberschenkelhalsknochen.

E. Verschiedenes

Resveratrol and a Resveratrol-Salicylate Hybrid Molecule: A Comparative Study in CD4+ T-Cells 37

K. Goldhahn¹, B. Kloesch², G. Steiner², K. Schmetterer³

¹Ludwig-Boltzmann-Institut für Rheumatologie und Balneologie; ²Ludwig Boltzmann Cluster for Rheumatology; ³Medical University of Vienna, Austria

Aim Aberrant T-cell responses are crucially involved in the pathogenesis of systemic autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis (RA) leading to chronic inflammation and organ damage. Consequently, substances modulating T-cell activation may have therapeutic benefit in RA and related rheumatic diseases. Resveratrol is a natural occurring polyphenol mainly produced in plants. The beneficial effects of resveratrol are due to its anti-inflammatory, anti-carcinogenic and anti-oxidant activities. The aim of this study was to compare the effects of resveratrol and a novel resveratrol-salicylate hybrid molecule (C10) on human CD4+ T-cells.

Methods CD4+ T-cells from healthy donors were pre-incubated with different concentrations of resveratrol or C-10 before being stimulated with anti-CD3/anti-CD28 antibodies. After 24 h and 72 h, respectively, cell culture supernatants were harvested and IL-2, IFN- γ and TNF- α release were quantified by ELISA. Proliferation rate was measured by thymidine incorporation. In addition, the up-regulation of the early activation markers CD25, CD69, CD71 and CD98hc was analyzed and phosphorylation of ERK, AKT, S6RP and STAT5 was determined by westernblot or flow cytometry.

Results Inhibition of IL-2, IFN- γ and TNF- α release was significantly more effective when the cells were treated with C-10. A decrease of cytokines was observed already at 6.25 μ M C-10 whereas resveratrol inhibited cytokine production only at 25 μ M or 50 μ M significantly. Moreover, proliferation rate in CD4+ T-cells was significantly more decreased in the presence of C-10. The expression of CD25, CD69, CD71 and CD98hc was reduced to a similar degree by both compounds. Phosphorylation of ERK, Akt and S6RP was attenuated when the cells were incubated with resveratrol or C-10. For STAT5, a significantly higher inhibition by C10 in comparison to resveratrol was observed.

Summary/Conclusion Our data demonstrate that C-10 suppressed cytokine secretion and proliferation more effectively than resveratrol. Both compounds influence the phosphorylation of important signalling molecules. Thus the resveratrol-salicylate hybrid molecule C-10 significantly amplified the effects of resveratrol in CD4+ T-cells and might be used in the future for treatment of RA and other T-cell-driven autoimmune diseases.

Detection of Finger Joint Osteophytes and Bone Erosions by Ultrasound; a Comparison to Computed Tomography and Histology 38

M. Stradner¹, S. Finzel², R. Husic¹, M. Dreu¹, A. Hofmeister¹,

C. Beham-Schmid¹, W. B. Graninger¹, C. Dejaco¹

¹Medizinische Universität Graz, Österreich; ²Universität Freiburg, Deutschland

Background Ultrasound (US) is an emerging technique for the examination of osteoarthritis of the hands (HOA). Bone erosions and osteophytes are hallmarks of advanced HOA. We studied the reliability of US findings in proximal interphalangeal (PIP) and distal interphalangeal (DIP) joints compared to micro-computed tomography (μ CT) and histology in fingers of dissecting room cadavers.

Methods We obtained 30 fingers with and without signs of nodal HOA from 15 cadavers donated to the Institute of Anatomy. Written informed consent had prior been given in the lifetime of the individuals. We analyzed PIP and DIP joints using an Esaote MyLabTwice US machine with a 6–18 Mhz probe and a Siemens INVEON μ CT. The occurrence of erosions and osteophytes was scored for 16 defined regions of each joint (ulnar, radial, dorsal, palmo-ulnar, palmo-ulnar, dorso-radial, palmo-radial aspect of the joint region of the proximal and distal articulating bone). Thereafter, finger joints were

fixed in 4 % formalin and embedded in acrylic resin. Serial sections of the joints were stained with haematoxylin/eosin, safranin O, and Papanheim's solution. Erosions and osteophytes in the different joint regions were assessed. Differences between groups were analyzed using Wilcoxon signed-rank test. Correlations were analyzed with Spearman-Rho test.

Results In the PIP joints US detected more erosions than μ CT (28 vs 19, $p = 0.028$). The findings of both methods correlated well ($r = 0.51$, $p = 0.004$). The number of erosions in histology correlated significantly with the findings of the μ CT ($r = 0.61$, $p = 0.047$) but not with US. US and μ CT detected a similar frequency of osteophytes (225 vs 248, $p = 0.028$) in the PIP joints. Both methods correlated well with each other ($r = 0.47$, $p = 0.009$). Only US correlated with histology ($r = 0.76$, $p = 0.006$). In the DIP joints US, μ CT and histology did not yield correlating results. US and μ CT detected a similar number of osteophytes in the DIP joints (333 vs 245, $p = 0.13$) and the findings of both methods correlated significantly ($r = 0.46$, $p = 0.013$). The number of osteophytes on histologic examination did not correlate with osteophytes in US or μ CT ($r = 0.14$, $p = 0.63$ and $r = 0.43$, $p = 0.13$, respectively).

Conclusions US is comparable to μ CT in the identification of osteophytes in PIP and DIP joints. Erosions identified by US should be interpreted with caution. Both US and μ CT overestimate the frequency of erosions and osteophytes compared to histologic examination.

Systematic Literature Review of Ultrasound in Large Vessel Vasculitis for Establishing Omeract Definitions 39

C. Duftner¹, C. Dejaco², A. Iagnocco³, W. Schmid⁴

¹Universitätsklinik für Innere Medizin VI, Innsbruck; ²Abteilung für Rheumatologie und Immunologie, Medizinische Universität Graz, Österreich;

³Department of Rheumatology, Sapienza Università di Roma, Italien;

⁴Medical Centre for Rheumatology Berlin-Buch, Immanuel Krankenhaus Berlin, Deutschland

Objectives (1) To identify definitions of US lesions in LVV; (2) to evaluate the role of US in monitoring disease response; and (3) to assess the value of identified US lesions for diagnosis of LVV.

Methods A systematic literature search was conducted in PubMed, Embase and the Cochrane Library (till 23rd November 2014). Research articles enrolling at least 20 patients with suspected cranial giant cell arteritis (GCA) or large-vessel GCA (LV-GCA), Takayasu arteritis (TAK), published in English or German, were selected. The study design, subjects, methods, imaging protocols and diagnostic values were evaluated, as well as the US definitions of vasculitis. The quality of the included studies was assessed by the QUADAS2 tool.

Results Of 2960 articles identified, 34 studies were included in the review for the extraction of definitions of vasculitis in US. Thirty-two reports addressed the role of US in diagnosis of cranial GCA, whereas only 6 studies evaluated US in the settings of LV-GCA. The role of US in disease monitoring was evaluated in 11 articles on cranial GCA and in 2 articles on LV-GCA. No studies assessing the role of US in TAK fulfilled the inclusion criteria. Most studies investigated the value of the “halo sign” (32 articles), whereas “compression sign”, “stenosis”, “occlusion” or “decreased vessel wall pulsation” as signs of vasculitis were addressed in 1, 22, 19, and 1 paper(s), respectively.

Conclusions US is a valuable diagnostic tool in patients with suspected GCA. In this systematic literature review we identified “halo sign”, “stenosis”, “occlusion”, “compression sign” and a “decreased vessel wall pulsation” as possible key US lesions for vasculitis. Based on these results future research on the role of US in LVV is now being performed by the OMERACT US group.

Ultrasound Definitions for Vasculitis in Cranial and Large Vessel Giant Cell Arteritis: Results of a Delphi Survey of the Omeract Ultrasound Large Vessel Vasculitis Group 40

C. Duftner¹, C. Dejaco², S. Chrysidis³, A. Iagnocco⁴, W. A. Schmidt⁵, for the OMERACT US LVV Task Force¹

¹Universitätsklinik für Innere Medizin VI, Innsbruck; ²Abteilung für Rheumatologie und Immunologie, Medizinische Universität Graz, Österreich; ³Esbjerg Hospital, Denmark; ⁴Sapienza Università di Roma, Italy; ⁵Immanuel Krankenhaus Berlin-Buch, Germany

Objectives To establish consensus-based definitions for the key elementary US lesions in GCA.

Methods We invited 25 rheumatologists from 13 countries experienced in musculoskeletal and vascular US to participate in a Delphi exercise. Based on the results from the SLR and international expert consensus a questionnaire was developed including 12 statements on the definitions of normal temporal and extra-cranial large arteries, arteriosclerosis, halo sign, stenosis, occlusion, compression sign, and vessel wall pulsation. The experts were asked to express their level of agreement or disagreement with the proposed statements. A consensus was defined as agreement of $\geq 75\%$ of participants.

Results The response rate was 24/25 (96 %) in round 1 and 24/24 (100 %) in round 2. A consensus was achieved for 9/9 Delphi statements [normal temporal and extra-cranial large arteries, arteriosclerosis, halo sign, stenosis of temporal and extra-cranial large arteries, occlusion, compression sign (temporal arteries), US assessment of compression sign (temporal arteries)] in round 1. In round 2, 3/3 Delphi statements (arteriosclerosis, halo sign, stenosis of temporal arteries) were redefined. The statements on vessel wall pulsation (definition and assessment) and measurement of vessel wall thickness did not reach the threshold for consensus. The halo and compression signs were deemed to be the most important US signs for GCA with 100 % and 83.3 % expert agreement, respectively.

Conclusions This is the first international consensus on definitions for elementary US lesions in GCA. The next steps of the OMERACT project will be web- and patient-based exercises testing the reliability of the new definitions.

Patients' Dogma, Number of Swollen Joints and Physicians' and Patients' Age Predict Non-Adherence to Medicines and Non-Pharmacological Interventions in Rheumatoid Arthritis – a Mixed Methods Study 41

V. Ritschl¹, A. Lackner², C. Boström³, M. Kundt⁴, M. Lehner⁵, P. Studenic⁵, W. Graninger², J. S. Smolen⁶, T. A. Stamm⁶

¹Institute of Outcomes Research, Center for Medical Statistics, Informatics, and Intelligent Systems; Division of Rheumatology, Department of Medicine III, Medical University of Vienna; ²Department of Rheumatology, Medical University of Graz, Austria; ³Department of Neurobiology, Karolinska Institute, Care Sciences and Society (NVS), Division of Physiotherapy, Huddinge, Sweden; ⁴Institute of Environmental Health, Center for Public Health; ⁵Division of Rheumatology, Department of Medicine III, and ⁶Institute of Outcomes Research, Center for Medical Statistics, Informatics, and Intelligent Systems, Medical University of Vienna, Austria

Aim In rheumatoid arthritis (RA), up to 80 % of patients are non-adherent to prescribed medication and non-pharmacological recommendations. These patients do not achieve an optimal clinical outcome. In the present study, we therefore explored predictors that may lead to non-adherence to both medicines and/or non-pharmacological recommendations.

Methods In a mixed methods study, retrospective observational data from patients with RA meeting the ACR/EULAR criteria who were non-attenders for at least 9 months (and a maximum of 3 years) and had an initial Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) therapy were queried of the databases of two rheumatology centers in Austria (Graz, Vienna). Subsequently, we contacted all patients via telephone and invited them to take part in a qualitative semi-structured interview study with a meaning condensation data analysis. In the interviews, patients were classified as adherent (e.g.

having regular rheumatology visits in another clinic) or non-adherent (e.g. having stopped seeing a rheumatologist including not taking appropriate medication). Possible predictors derived from the qualitative analysis were then tested in a logistic regression model in the retrospective observational data whether they contributed significantly to whether patients were classified as adherent or not. This project was partially funded by AbbVie Inc.

Results In total, data of 459 patients were extracted out of the databases of the two rheumatology centers (346 [75.4 %] female; overall mean age 63.0 [SD $\pm$ 14.8]). 131 patients participated in the qualitative interviews. In addition to already known themes, e.g. that lacking information and confidence triggers non-adherent behavior, some new topics arose from the analysis: for example (i) patient's dogma inhibited adherent behavior, in that patients felt that pain was an important part of life and attributed to having had a high manual workload during life of which patients were proud. (ii) Patients had less trust in "young" physicians when they are seeking external support from other senior physicians. (iii) Some patients were seeking a comprehensive medical advice and did not feel properly understood by their physicians if they only prescribed medication without giving advice on non-pharmacological aspects of treatment. Two single variables contributed significantly to the adherence/non-adherence classification by the researcher who conducted the interviews: swollen joint count (OR 0.876; 95-% CI 0.767–1.000; participants with higher numbers of swollen joints were less adherent) and age (OR 1.033; 95-% CI 1.005–1.063; younger patients were less adherent).

Summary/Conclusion Non-adherence may be targeted by specific interventions, e.g. educational programs, information session. However, the predictors identified in our study could also be used to improve the routine care and treatment that patients with RA are currently receiving.

The Nuclear Factor of Activated T-Cells (NFAT) of Chondrosarcoma Cal-78 Cells Is Influenced by the Disease-Modifying Osteoarthritis Drug Diacerein through Changes in Calcium Homeostasis 42

B. Steinecker-Frohnwieser¹, A. Mann², H. G. Kress², W. Kullich³, L. Weig⁴

¹Ludwig Boltzmann Cluster for Rheumatology, Balneology and Rehabilitation, Gröbmring; ²Department of Special Anaesthesia and Pain Therapy, Medical University of Vienna; ³Ludwig Boltzmann Cluster for Arthritis and Rehabilitation, LBD for Rehabilitation of Internal Diseases Saalfelden, Austria

Background and Aims Current therapies for osteoarthritis (OA) aim to preserve normal joint function, to reduce the intensity and symptoms and to restrain the progression rate of OA. It has been shown that the disease modifying osteoarthritis drug (DMOAD) diacerein reduces the severity of OA and modifies the course of the disease. The efficiency of diacerein is based on downregulating the interleukin-1 β (IL-1 β)-induced inflammatory pathways and by decreasing the production of metalloproteinases (MMPs), both known to be mainly responsible for cartilage destruction. Studies further revealed that diacerein antagonizes the IL-1 β -triggered mitogen-activated protein kinase (MAPKs) signalling cascades of articular chondrocytes and stimulate cartilage repair by up-regulating the expression of the transforming growth factor (TGF- β). However, less is known of diacerein and its influence on the nuclear factor of activated T-cells (NFAT) transcription factors. It has been demonstrated that silencing NFAT1 in chondrocytes decreased the levels of TNF- α and MMPs induced by IL-1 β [1]. Due to the fact that the NFAT itself is regulated via an increase in intracellular calcium [Ca²⁺]_i, influencing calcium homeostasis in chondrocytes might change NFAT regulation.

The aim of our study is to investigate the modulation of intracellular calcium [Ca²⁺]_i signalling in Cal-78 chondrosarcoma cells as a possible mechanism of the action of the DMOAD diacerein, and NFAT regulation.

Methods Changes in [Ca²⁺]_i were measured by the calcium imaging technique in Fura-2 loaded cells pretreated with diacerein. Histamine, a mediator of inflammation, was applied in different concentrations to provoke calcium signalling. As a consequence, ATP production (ATP Assay Kit, Abcam) as well as the calcineurin (Calcineu-

rin Phosphatase Activity Assay, Abcam) and calpain activity (Calpain Activity Assay, Abcam) of Cal-78 cells was measured. Cal-78 cells were transfected with a functional NFAT-GFP construct [2] to monitor the NFAT translocation triggered by histamine application under diacerein and control conditions.

Results Cal-78 cells pretreated with diacerein showed a reduction in histamine-induced calcium release. Interestingly, the levels for resting calcium concentration and the time constant for calcium removal were increased. A change in the production of ATP was not observed although diacerein modulated the activity of both calcineurin and calpain. Further observations showed a decline in the translocation efficiency of the NFAT into the nucleus when cells were pretreated with diacerein.

Conclusion Our results demonstrate that diacerein modulates intracellular calcium signalling in chondrosarcoma cells. The observed up-regulation in resting Ca^{2+} points out a modulation of the rate between influx and efflux of Ca^{2+} with the Na^{+} - Ca^{2+} exchanger as a possible target. The observed downregulation of histamine-induced $[\text{Ca}^{2+}]_i$ peak by diacerein obviously influences NFAT activity representing an important transcription factor involved in cell cycle regulation. Taken further into account the significance of NFAT in the pathogenesis of OA, diacerein by targeting NFAT could function as Calcineurin-NFAT modulator underlining once more its beneficial function in the treatment of OA.

References:

1. Sun R, Zhang B, Chen L, et al. Role of nuclear factor of activated T cells 1 in the pathogenesis of osteoarthritis. *Exp Ther Med* 2014; 7: 195–8.
2. Poteser M, Schleifer H, Lichtenegger M, et al. PKC-dependent coupling of calcium permeation through transient receptor potential canonical 3 (TRPC3) to Calcineurin signaling in HL-1 myocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 10556–61.

In Vitro-Induced Regulatory T-Cells Can Reduce Severity of Lupus Arthritis 43

H. Leiss, B. Jacobs, I. Gessl, B. Niederreiter, A. Puchner, C. W. Steiner, J. S. Smolen, G. H. Stummvoll
Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Austria

Background and Objective Even though joint involvement is a major burden in patients suffering from systemic lupus erythematosus (SLE), it is not focus of scientific research and treatment strategies continue to be limited. Studying lupus arthritis and possible treatment options can be done with the murine model of pristane-induced lupus (PIL). We herein investigate if in vitro-induced regulatory T-cells (iTreg) are capable of ameliorating PIL arthritis and help us evaluate possible new treatment options.

Methods BALB/c mice were injected i.p. with either 0.5 ml of pristane (PIL-group) or PBS (controls). Naive CD4^{+} thymocytes were sorted and cultured and cell suspensions with $> 80\%$ of $\text{CD4}^{+}\text{FoxP3}^{+}$ cells (iTreg) were injected intravenously (i) once when PIL was induced (5×10^6 iTreg, iTreg-boost), or (ii) every 4 weeks (1×10^6 iTreg, iTreg-rep). Animals were monitored for paw swelling and grip strength. After 8 months histological analysis evaluated for cartilage degradation, number of osteoclasts and the extent of inflammation and bone erosion. In addition, the cellular composition of the inflammatory tissue was determined by a cell-identification algorithm for nuclear segmentation (HistoQuest). Serum levels of anti-dsDNA, anti-histone and anti-chromatin antibodies were measured by ELISA.

Results Monthly injections of 1×10^6 iTreg reduced the clinical as well as the histological severity of PIL arthritis, seen by a higher mean grip strength (2.964 ± 0.024 vs 2.732 ± 0.063 , $p < 0.01$), less mean paw swelling (0.044 ± 0.020 vs 0.360 ± 0.069) and retardation of the symptom onset. 62 % of PIL mice and 33 % of iTreg-rep mice had erosive arthritis. There was a significant reduction of arthritis severity in all histological parameters (inflammatory area 0.188 ± 0.0574 vs 0.688 ± 0.113 ; erosive area 0.011 ± 0.009 vs 0.069 ± 0.017 ; number of osteoclasts 2.000 ± 1.125 vs 9.143 ± 1.999 ; cartilage degradation 0.059 ± 0.004 vs 0.187 ± 0.033). The single boost of 5×10^6 iTreg could not prevent joint manifestation. However, a slight retardation in “loss of grip strength” and a significantly less erosive area was seen. In regards to the cellular composition of the inflammatory tissue, a significant-

ly increased relative amount of Foxp3 cells was seen in the iTreg-rep group compared to the PIL group (5.2 ± 2.3 vs 0.6 ± 0.2). Corresponding to the reduced severity in joint involvement, the iTreg group had significantly lower serum levels of antibodies.

Conclusion Repeated injections of iTreg ameliorate the clinical and histological severity of PIL arthritis. A single boost of iTreg at the time of disease induction does not prevent joint manifestation, but retards the onset of symptoms and progression of erosive bone degradation. Thus, iTreg have significant positive effects on PIL arthritis, which may have consequence for future therapeutic considerations.

FOXO3 Differentially Regulates the Expression of TNF-Induced Genes in FLS 44

B. Brandstetter, K. von Dalwigk, G. Steiner, J. S. Smolen, H. Kiener, T. Karonitsch
Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Austria

Aim FOXO3 is known to regulate diverse gene expression programs and to affect many cellular processes, such as cell cycle regulation, cell survival and metabolism. Several lines of evidence allow for the assumption that FOXO3 also plays a significant role in the cellular response to inflammation. Thus, an association between a FOXO3 genotype (SNP) and the severity of rheumatoid arthritis (RA) was recently described. Nevertheless, the role of FOXO3 in fibroblast-like synoviocytes (FLS), which are known to actively participate in rheumatoid synovial inflammation and joint destruction, has not yet been investigated.

Methods With approval by the ethics committee synovial tissues from patients fulfilling the ACR/EULAR classification criteria for RA were obtained as discarded specimens following synovectomy. RA-FLS were isolated according to standard procedures and cultured in DMEM. FOXO3 phosphorylation was determined by western blots. MK2206 was used to inhibit the kinase AKT. FLS were transfected either with control or FOXO3 siRNA pools in order to investigate the role of FOXO3 in the TNF-induced inflammatory response. Expression of cytokines, chemokines and proteases, that are all known to be involved in RA pathogenesis, was assessed by ELISA, qPCR and western blots.

Results TNF, which is well known to be at the apex of the inflammatory cytokine network in RA, promoted the phosphorylation of FOXO3 in FLS. FOXO3 phosphorylation by TNF was inhibited by the AKT-inhibitor MK2206, demonstrating that TNF induces AKT phosphorylation to subsequently control FOXO3 activity in FLS. To further investigate the role of FOXO3 in the TNF-induced inflammatory response we next silenced FOXO3 expression by using specific siRNA pools. Interestingly, while IL6 and IL8 expression was not affected by FOXO3 knockdown, a significant reduction in MMP3 expression was observed. Contrary, FOXO3 knockdown promoted the TNF-induced expression of BAFF, TNFSF10 and CXCL11, suggesting that FOXO3 is a negative regulator of these genes.

Summary/Conclusion Our data reveal differential regulation of arthritis-associated gene expression by FOXO3 and support the idea that FOXO3 plays a crucial role in the FLS response to inflammation.

Rheumaschule Tirol 45

W. Halder¹, A. Österbauer¹, M. Halder-Kessler², M. Herold³, E. Mur⁴, G. Cerna⁴, P. Oswald⁵, B. Sonnweber⁶, G. Zangerl⁷, K. Montag⁸, M. Brunner-Palka², J. Gruber³
¹LKH Hochzirl; ²Innsbruck; ³Univ-Klinik für Innere Medizin VI, Innsbruck; ⁴Institut für Physikalische Medizin, Innsbruck; ⁵BZKH Kufstein; ⁶BZKH Zams; ⁷Landeck, Österreich

Ziel Verbesserung des Wissens über rheumatologische Erkrankungen und deren Therapiemöglichkeiten bei betroffenen Patienten.

Methoden Die Rheumaschule Tirol wurde 2015 als Initiative Tiroler Rheumatologen gegründet. In Modulen informieren Rheumatologen gezielt betroffenen Menschen in Kleingruppen über Krankheit und Behandlungsmöglichkeiten. Angeboten werden Module zu folgenden Erkrankungen: rA, axiale SpA, PsA, Arthrose der großen Gelenke, Fingergelenksarthrose, Osteoporose, Fibromyalgie, Poly-myalgia rheumatica, Gicht. Ergänzt werden diese Module durch In-

formationen von Physio- und Ergotherapeuten, einer Diätologin (Ernährung bei Gicht, Osteoporose, entzündlich rheumatischen Erkrankungen), einer Zahnärztin (die Rolle der Mundgesundheit) und Physikalischen Medizinerinnen (Physikalische Therapie bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen). Zusätzlich angeboten werden regelmäßig Entspannungsübungen und QiGong für Patienten mit chronischen Schmerzsyndromen

Ergebnisse Von Oktober 2015 bis Juni 2016 besuchten 206 Patienten die Module.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Die Rheumaschule Tirol ist eine gute Möglichkeit, von rheumatologischen Erkrankungen betroffenen Menschen gut verständliche, ausführliche und qualitativ hochwertige Informationen in kleinem Rahmen zu vermitteln und damit den Umgang mit der Erkrankung und die Therapietreue zu verbessern. Regelmäßige Angebote für QiGong-Übungsprogramme und Entspannungsübungen sollen langfristig die Situation von Menschen mit chronischen Schmerzsyndromen verbessern. Eine regelmäßige Evaluierung, Anpassung und Weiterentwicklung der Angebote ist geplant.

Fälle des Jahres 2016

Ein ungewöhnlicher Fall eines SLE-like-Krankheitsbildes mit Hauteffloreszenzen 01

*D. Haschka, S. Wildner, G. Weiss
Medizinische Universität Innsbruck, Österreich*

Ein heute 49-jähriger Patient wird im November 2011 beim niedergelassenen Rheumatologen aufgrund von Schmerzen und Schwellungen in PIP- und MCP-Gelenken sowie HG beidseits und zusätzlicher Morgensteifigkeit von bis zu 3 Stunden vorgestellt. Im Status zeigten sich ein allseits positives Gaenslen-Zeichen sowie synovitische Schwellungen in den kleinen Handgelenken. Bei erhöhten Entzündungsparametern sowie pos. ANA mit niedrigtitrigen UIRNP sowie Sm- und SSA-Antikörpern wird die Diagnose einer rheumatoiden Arthritis mit pos. Auto-AK-Phänomen gestellt und eine Therapie mit Ebetrexat (MTX) und Kortison begonnen.

Bei unzureichender Krankheitskontrolle und weiterhin florider Arthritis im MRT stellt sich die Indikation zur Anti-TNF- α -Therapie. Im Zuge der weiteren Abklärung finden sich ein Pleuraerguss sowie vergrößerte axilläre und zervikale Lymphknoten (LK). Eine LK-Exstirpation ergibt keinen Hinweis für Malignität und in Zusammenschau der Befunde wird die Diagnose eines SLE gestellt. Die Therapie mit MTX wird um Arava und in der Folge um Enbrel erweitert. Aufgrund von Nebenwirkungen muss Enbrel pausiert werden. Die letzte Visite beim niedergelassenen Rheumatologen erfolgt im Sommer 2013, danach erfolgte anamnestisch ein Therapieabbruch und von Seiten der Gelenke gibt der Patient keine Beschwerden mehr an.

Im Dezember 2015 wird der Patient an die Infektiologische Abteilung der Medizinischen Universität Innsbruck aufgrund von rezidivierenden atypischen Pneumonien zur weiteren Abklärung und Therapie zugewiesen. Im Zuge des stationären Aufenthaltes treten erstmals massive Effloreszenzen sowie eine Schwellung im Bereich der Augen und des Nackens auf. Nach dermatologischer Vorstellung ergibt sich der V. a. einen akuten Schubs eines kutanen LE bei bekanntem SLE. Eine diagnostische Biopsie ergibt jedoch die Diagnose leukozytoklastische Vaskulitis, DD Typ Sweet-Syndrom. Im Labor zeigen sich ein Komplementverbrauch und erhöhte IgG (Ig1, IgG4). Daneben bestehen seit Jahren eine bekannte Mitralinsuffizienz II° mit Vorhofflimmern. Im Thorax-CT finden sich Infiltrate in beiden Lungengfeldern, verdächtig auf eine COP bei interstitieller Pneumonie, sowie ein suspekter Rundherd. Erst unter Hochdosis-Kortison-Therapie zeigen sich die Effloreszenzen rückläufig und es erfolgt die Entlassung des Patienten mit 120 mg Urbason/Tag.

Ein Monat später erfolgt die Neuaufnahme zur Abklärung des suspekten Rundherdes in der Lunge, der sich nach Biopsie als Bild einer Pneumonie mit Zeichen älterer Einblutungen präsentiert. Erstmals treten beim Patienten LWS-Beschwerden auf. Im durchgeführten MRT zeigt sich eine epidurale Lipomatose, derzeit nach mehrmaligen Evaluationen von Seiten der Neurochirurgie bei begleitender Polyneuropathie ohne OP-Indikation. Aufgrund der weiterhin hohen Krankheitsaktivität wird Rituximab 1000 mg verabreicht – mit einer Wiederholung 2 Wochen später. In einer weiteren Hautbiopsie können vereinzelt IgG-positive Zellen festgestellt werden, allerdings gelingt kein Nachweis von spezifischen IgG4-positiven Zellen. Da bei neuerlich auftretenden Exanthenen unter Hochdosis-Kortison von

Seiten der Dermatologie die Diagnose Erythema gyratum repens gestellt wird, kommt es in weiterer Folge zum Ausschluss einer Neoplasie zur Knochenmarkspunktion, die jedoch keine Befunderweiterung bringt. Die Immunsuppression wird um Imurek erweitert.

Aufgrund von zunehmenden LWS-Beschwerden und einer neuen Gangataxie wird eine Liquorpunktion durchgeführt, die keinen eindeutigen pathologischen Befund ergibt. Da die Hauteffloreszenzen und Entzündungszeichen unter Immunsuppression mit Imurek und Kortison persistieren und immer wieder Fieber auftritt, wird letztendlich der Verdacht auf das Vorliegen von zwei überlappenden Krankheitsbildern gestellt: zum einen eine Kollagenose/Vaskulitis mit Komplementverbrauch (SLE-like), zum anderen ein Sweet-Syndrom, das möglicherweise durch die Therapie (Imurek, vorhergehende Antibiotika insbesondere TMP-SMX) aggraviert wurde. Aus diesem Grund setzen wir Imurek ab und beginnen vorerst unter Belassung von Urbason mit Kaliumjodid, Quensyl und Dapson. Unter dieser Therapie kommt es zu einer Besserung des klinischen Bildes, die Kortisondosen von immer noch 60–80 mg/Tag können über Wochen auf bis zu 4 mg/Tag reduziert werden, Kaliumjodid kann abgesetzt werden und der Patient weist im September unter einer Therapie mit Quensyl, Dapson und „low-dose“ Kortison einen stabilen Zustand auf.

Schlussfolgerung/Empfehlung für die Praxis: Bei ungewöhnlicher Befundkonstellation sollte durchaus in Betracht gezogen werden, dass es sich um zwei getrennte/überlappende Krankheitsbilder handeln könnte.

Eine Patientin mit primärem Sjögren-Syndrom, Angina pectoris und Belastungsdyspnoe 02

B. Mosheimer-Feistritzer¹, B. Mosheimer¹, D. Haschka¹, W. Halder², R. Frank¹, G. Weiss¹, J. Löffler-Ragg¹

¹Medizinische Universität Innsbruck; ²KH Hochzirl, Österreich

Fallbeschreibung Die heute 60-jährige Patientin wurde im März 2011 wegen zunehmender Siccasymptomatik und Schwellung der Gl. parotidea in unserer Rheumaambulanz vorgestellt. Sie litt bereits seit 2004 unter rezidivierenden Arthralgien und entwickelte im weiteren Verlauf auch ein Raynaud-Phänomen (RP). Laborchemisch fanden sich sonographisch Sjögren-typische Veränderungen, auf eine Biopsie wurde verzichtet. Der ophthalmologische Befund zeigte eine Stippung der Hornhaut mit pathologischer Oberflächenfärbung, der Schirmertest war unauffällig.

Es wurde die Diagnose eines primären Sjögren-Syndroms mit sek. RP gestellt und eine Therapie mit Steroiden begonnen. Im weiteren Verlauf war die Patientin bis auf gelegentliche Arthralgien beschwerdefrei, die BSG blieb anhaltend erhöht. Aufgrund von zunehmenden Gelenkbeschwerden wurde im Dezember 2012 eine Therapie mit MTX begonnen. 4 Monate später wurde die Patientin mit Fieber, Ge-

lenksschmerzen und -schwellungen sowie Atemnot und einem thorakalem Druckgefühl akut vorstellig. Unter Therapie mit Steroid sistierten die Beschwerden bis auf eine rezidivierende AP-Symptomatik, eine Koronarangiographie blieb unauffällig. Die Therapie mit MTX wurde abgesetzt.

Im April 2014 entwickelte die Patientin neuerlich Fieber und ein stammnahes Exanthem, das sich auf Steroid besserte. Sie klagte zudem über zunehmende Belastungsdyspnoe. Eine kardiologische Abklärung blieb unauffällig. Es erfolgte eine Kontrolle beim niedergelassenen Pulmologen, bei der sich unauffällige funktionelle Befunde zeigten. Bei fortschreitender respiratorischer Verschlechterung unter Belastung wurde ein Thorax-CT veranlasst. Es zeigten sich interstitielle Veränderungen, die differenzialdiagnostisch im Rahmen einer LIP oder als toxisch interpretiert wurden. Aufgrund einer zunehmenden Einschränkung im Alltag wurde die Patientin im Oktober 2014 stationär aufgenommen. Echokardiographisch wurden Rechtsherzbelastungszeichen beschrieben, die anschließende Rechtsherzkatheteruntersuchung ergab eine pulmonale arterielle Hypertonie (PAH). Es wurde eine Therapie mit Macitentan und Prednisolon begonnen, bei unzufriedenstellendem Ansprechen erfolgte eine Erweiterung mit Tadalafil. Unter dieser Therapie zeigten sich zunächst stabile Befunde.

Im weiteren Verlauf kam es jedoch zu einer zunehmenden klinischen Verschlechterung und Anstieg des NT-proBNP. Die Therapie wurde daher im März 2016 zusätzlich um subkutan verabreichtes Treprostinil und Azathioprin erweitert. Die Patientin entwickelte darauf ein Lungenödem und Pleuraergüsse bei retrospektiv betrachtet vorbestehender pulmonaler venookklusiver Lungenerkrankung (PVOD), die durch Prostazyklingabe demaskiert wurde. Aufgrund der zunehmenden Verschlechterung wurde ein Versuch mit niedrig dosiertem inhalativem Prostazyklin gestartet. Azathioprin musste aufgrund einer massiven Lymphopenie mit CD4-Depletion abgesetzt werden, stattdessen wurde eine immunsuppressive Therapie mit Mycophenolat-Mofetil und später mit Rituximab (RTX) gestartet. Die PAH-spezifische Therapie mit Macitentan, Tadalafil und inhalativem Prostazyklin wurde beibehalten. Anfang September wurde die Patientin für eine Lungentransplantation (LuTx) gelistet.

Schlussfolgerung/Empfehlung Eine PAH stellt eine sehr seltene, schwerwiegende Form der Lungenbeteiligung bei Sjögren-Syndrom dar. Bei unserer Patientin besteht eine PAH vom PVOD-Typ. Retrospektiv betrachtet entsprechen die anfänglich als interstitiell gewerteten CT-Veränderungen mit Septumverdickungen, zentrilobulären Milchglasveränderungen und mediastinaler Lymphadenopathie dem Bild einer PVOD. Milchglasveränderungen finden sich häufig bei Kollagenose-assoziierten interstitiellen Lungenerkrankungen. Eine PVOD ist eine weitaus seltene Ursache, an die gedacht werden muss, wenn zusätzlich eine PAH vorliegt.

Die publizierten Therapiestrategien bei Sjögren-assoziiierter PAH sind heterogen und beinhalten sowohl Standard-PAH-Therapien als auch immunsuppressive Ansätze oder eine Kombination aus beiden. Wie in unserem Fall scheinen Sjögren-Patienten mit hoher Antikörperlast, Hypergammaglobulinämie und sek. RP häufiger eine PAH zu entwickeln. Dies lässt eine Rolle der B-Zell-Aktivierung in der Pathogenese der PAH bei Sjögren-Patienten vermuten. Nach Ausreizen der PAH-spezifischen Therapie wurde deshalb unsererseits eine Therapie mit RTX gestartet. Die PVOD-Komponente spricht für eine ungünstige Prognose und erfordert in der Regel eine LuTx.

Schwere therapieresistente polyartikuläre Gicht bei Niereninsuffizienz und Herzinsuffizienz 03

R. Lunzer, E. Wipfler-Freilsmuth, K. Nadler, P. Skrabl
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Graz, Österreich

Fallbeschreibung Übernahme eines 55-jährigen Patienten Ende November 2015 von der Kardiologie wegen ausgeprägter Schmerzen bei bekannter Gichtarthropathie.

Anamnese: Primäre stationäre Aufnahme wegen zunehmender Dyspnoe (NYHA III). An der kardiologischen Abteilung i.e.L. Rekom-pensation, u. a. Levosimendan (Simdax®) notwendig.

Diagnosen: Dilatative Kardiomyopathie/NYHA III (konservatives Therapieversagen), Simdax 11/15 (Ausschluss KHK mittels CAG), Erst-

manifestation perm. Vorhofflimmerarrhythmie unter OAK – el. CV im 11/2015 nicht erfolgreich. Chron. Niereninsuffizienz CKD IIIa – i.e.L. vaskulärer Genese – akute Dekompensation 11/15, GFR 34,4 ml/min Creat, steroidinduzierte Myopathie i.e.L. bei iatrogenem Cushing-Syndrom, Urbason 20 mg Dauertherapie über 2 Jahre, Arthritis urica therapierefraktär (Flares unter oralen Glukokortikoiden), sensomotorische Polyneuropathie, Allergie auf Anakinra, Schlafapnoe-Syndrom, CPAP, Osteoporose am Schenkelhals, Hypovitaminose D, 11/15 normozytäre Anämie – i.e.L. inflammatorisch/renal.

Bzgl. Gichtarthritis erhielt der Patient, da NSAR schon kontraindiziert waren, die letzten 2–3 Jahre regelmäßig Glukokortikoide (die letzten 6 Monate kontinuierlich – 10–20 mg Urbason®), reduzierter Allgemeinzustand. Anakinra wurde schon eingesetzt – jedoch entwickelte der Pat. nach 2 Monaten eine Allergie. Aufnahme-VAS 80–90 mm. Canakinumab (GKK Sonderbewilligung) bis August 2016. Canakinumab insgesamt 4x erhalten – hervorragende Verträglichkeit, keine Gichtanfälle + keine Glukokortikoidtherapie (mehr) notwendig, GFR auf 45 ml/min gebessert.

Einleitung: Febuxostat (Adenuric®) 80 mg 1 x 1 (Mai 2016); Verbesserung der kardialen Funktion, CRP: 0,3 (n–0,5 mg/dl), Hsre: 4,3 mg/dl, BNP: 82 pg/ml.

Schlussfolgerung/Empfehlung für die Praxis Mit Canakinumab steht eine hervorragende und gut verträgliche Therapieoption, die auch von der EMA zugelassen ist, bei therapieresistenter Gichtarthritis zur Verfügung. Der Preis dafür – das muss klar zum Ausdruck gebracht werden ist enorm: 1 OP à 1 Spritze – 12.000,-! Anzumerken ist aber auch, dass „nur“ die entzündliche Kaskade reduziert wird. Eine Harnsäure-senkende Komponente besteht nicht!

„Der wird sterben...“, Zitat eines nicht gänzlich wohlwollenden Thoraxchirurgen – Infektion mit Nocardia abscessus bei einem Patienten mit rheumatoider Arthritis unter Tocilizumab-Therapie 04

M. Unger¹, P. Baldinger-Melich¹, M. Bojic¹, J. Dudczak², A. Kerschbaumer¹, K. Machold¹, P. Mazneller¹, H. Platzgummer¹, S. Rhode³, S. Winkler¹, G. Stummvoll¹

¹Medizinische Universität Wien; ²Universitätsklinikum Tulln, Österreich;

³Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Deutschland

Fallbeschreibung Im Folgenden präsentieren wir den Fall eines 64 Jahre alten Mannes, der aufgrund einer Keratitis beider Augen im Rahmen einer rheumatoiden Arthritis (RA) eine systemische Therapie mit Tocilizumab erhielt und darunter eine mysteriöse Lungenerkrankung entwickelte, welche sich schließlich als erster dokumentierter Fall einer Nokardiose unter Tocilizumab herausstellte. Bei unserem Patienten ist seit 2010 eine seronegative RA bekannt, welche zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme mit Leflunomid behandelt wurde. Unter dieser Therapie hatte der Patient zuletzt eine beidseitige Keratitis mit Hornhautulcera entwickelt, welche trotz der Tatsache, dass bei dem Patienten eine seronegative RA vorliegt, am ehesten der Grunderkrankung zugeschrieben werden konnte. Neben einer topischen Behandlung, wurde in Absprache mit der Ophthalmologie die systemische Therapie auf eine hochdosierte Kortisongabe, Methotrexat und Tocilizumab eskaliert. Darunter kam es zu einer Besserung des lokalen Befundes.

Im Rahmen dieses Aufenthaltes beklagte der Patient zusätzlich ein links-thorakales Stechen, welches letztlich computertomographisch abgeklärt wurde. Zum großen Erstaunen aller Beteiligten zeigten sich hier vereinzelte winzige, kavernierende Läsionen in der linken Lunge. In Anbetracht eines negativen QuantiFERON-Tests sowie eines fehlenden Keimnachweises aus dem Sputum wurden diese als Rheumaknoten interpretiert, sodass der Patient vor dem Hintergrund einer intensivierten antirheumatischen Therapie entlassen werden konnte. Kurz nach Entlassung erfolgte aufgrund aggravierter Dyspnoe eine neuerliche Hospitalisierung des Patienten. In einer umgehenden CT des Thorax zeigten sich nun multiple bis zu 5 x 5 cm fassende, kavernöse Läsionen in beiden Lungenflügeln, teils mit Spiegelbildung (Abb. 2). Zusätzlich begann der Patient auf bis zu 39,2° C anzufiebern. Es erfolgte eine Kavernektomie des linken Oberlappens und eine umfassende histopathologische und mikrobiologische Aufarbei-

tung. Komplizierend kam es postinterventionell zum Auftreten eines Pneumothorax, welcher thoraxchirurgisch mit einer Büllau-Drainage versorgt wurde. In der mikrobiologischen Untersuchung zeigte sich das Wachstum von *Nocardia abscessus* sowie einer anaeroben Mischflora mit *Parvimonas micra*, *Prevotella buccae* und *Eikenella corrodens*, sodass eine intravenöse antimikrobielle Therapie mit Ampicillin/Sulbactam für 6 Wochen initiiert wurde. Darunter kam es zu einer Regredienz der Entzündungsparameter, sowie zu einem Abfiebern und einer Stabilisierung des Zustands des Patienten, welcher schließlich 4 Monate nach erstmaliger stationärer Aufnahme entlassen werden konnte.

Schlussfolgerung/Empfehlung für die Praxis Die immunsupprimierende Wirkung von Kortison sowie traditionellen und biologischen DMARDs hat das Augenmerk der Rheumatologen in den letzten Jahren auf bestimmte häufiger und v. a. auch seltener auftretende Infektionskrankheiten gerichtet. Dies erklärt sich aus der biologischen Funktion der Zielstrukturen, wie TNF-alpha, IL-6, T- oder B-Zellen, welche unter anderem in einer zytotoxischen Wirkung und intrazellulären Kontrolle von Pathogenen besteht. Die Kombination von Immunsuppressiva stellt dabei ein besonders hohes Risiko dar.

Obleich bei diesen Patienten das Risiko der Reaktivierung einer bestehenden Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* allgegenwärtig ist, so muss man sich stets in Erinnerung rufen, dass diese Erkrankung nur eine von vielen so genannten opportunistischen Infektionen darstellt, welche durch einen oft atypischen und rasant voranschreitenden Verlauf gekennzeichnet sein können. Weiters gilt es zu beachten, dass klassische Infektionssymptome wie Fieber, Nachtschweiß und Schüttelfrost durch den Einsatz von Immunsuppressiva unterdrückt sein können, was eine Diagnose erschweren und die Therapie dadurch verzögern kann. Das im oben geschilderten Fall beschriebene erhöhte Infektionsrisiko unter Tocilizumab beläuft sich im Vergleich zur Normalpopulation auf das ca. 1,5-Fache und ist damit vergleichbar mit der Infektionsrate unter anderen Biologika. Weiters ist zu erwähnen, dass dieses Risiko mit höherer Dosis sowie begleitender Verabreichung von Methotrexat (oder anderer DMARDs) und v. a. von Kortison steigt.

Bei Nokardien handelt es sich um aerobe, grampositive Bakterien aus der Gruppe der Aktinomyzeten, welche in erster Linie bei immunsupprimierten Patienten als pathogene Keime in Erscheinung treten, wo sie zu granulomatösen Entzündungen führen und somit eine wichtige Differenzialdiagnose zur Tuberkulose darstellen. Ob des langsamen Wachstums verlangen Infektionen mit Nokardien, ähnlich jenen mit Mykobakterien, eine besonders lang andauernde antimikrobielle Therapie. Unbehandelt führen sie hingegen zum Tod. Während bereits einige wenige Fälle von Nokardiose in Zusammenhang mit der Blockade von TNF-alpha geschildert wurden, so ergab eine Literatursuche, dass dies der erste beschriebene Fall unter einer Therapie mit Tocilizumab ist.

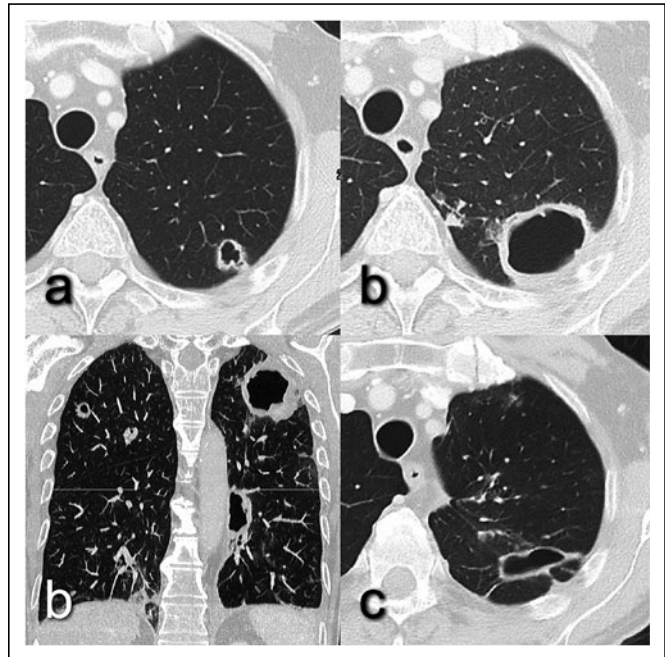


Abbildung 2: Unger M, et al. (a) CT, axiale Schichtführung: Bizarr konfigurierte, dünnwandige, kavernierende Läsion im linken apikoposterioren Lungen-Oberlappen. Initial wurden die Läsionen als Rheumaknoten interpretiert. (b) CT, axiale Schichtführung und koronale Maximum-Intensity-Projektion: deutliche Größenzunahme und zunehmende Wandverdickung der Kaverne im li. Oberlappen sowie aller weiteren Kavernen 3 Wochen nach der Gabe von Tocilizumab. Eine videoassistierte thorakoskopische (VATS) Lobektomie mit Kavernektomie des li. Oberlappens wird durchgeführt, die mikrobiologische Aufarbeitung des Materials zeigt das Wachstum von *Nocardia abscessus*. (c) CT, axiale Schichtführung: dünnwandiges Residuum nach 3 Monaten. Klinisch beschwerdefrei.

Knochenbrüche bei Osteoporose: Business as usual? – Ein Fallbericht

05

U. Hellmich¹, M. Hatzl²

¹Klinik für Interne 2 – Schwerpunkt Nephrologie, Endokrinologie/Diabetologie, Rheumatologie und Gastroenterologie/Hepato-logie, und ²Institut für Nuklearmedizin und Endokrinologie, Kepler Universitätsklinikum, Linz, Österreich

Fallbeschreibung Eine 64-jährige Patientin mit bekannter Osteoporose wurde aufgrund von Knochenschmerzen und multiplen nicht-heilenden Frakturen an unserer Abteilung vorgestellt. Im Rahmen

der Staging-Untersuchung eines Mammakarzinoms (DCIS) zeigte sich in der Skelettszintigraphie das Bild einer Osteomalazie mit multiplen skelettalen Anreicherungen – keinen sekundär blastomatösen Läsionen entsprechend. Außerdem war eine unklare Anreicherung in der Muskulatur des rechten Oberschenkels auffällig. In der Ambulanz präsentierte sich die Patientin in gutem Ernährungszustand, mit 2 Krücken gehfähig. Sie klagte über starke Schmerzen im Bereich der gesamten Muskulatur sowie im Bereich der bekannten Frakturen (VAS 6–8/10) unter Analgesie mit NSAR und Opiatagonisten.

Diagnostik: Im Labor zeigte sich das Parathormon leicht erhöht bei nur gering suboptimaler Vitamin-D-Versorgung, Kalzium

Tabelle 2: Hellmich U, et al. Ergebnisse der Laboruntersuchung.

	Normalwert	Wert präoperativ	Wert 3 Wochen postoperativ	Wert 5 Wochen postoperativ
Serum				
1,25-Dihydroxyvitamin D ₃ (pg/ml)	18–70	55	> 200	> 200
25-Hydroxyvitamin D ₃ (ng/ml)	> 30	29,7	23,3	19,4
Crosslaps (pmol/l)	310–7130	3800	> 46.000	> 46.000
Osteocalcin (ng/ml)	12,8–55	31,3	78,4	167,6
PTH (pg/ml)	14–72	102	116	43
Phosphor (mmol/l)	0,87–1,45	0,38	1,43	1,7
Kalzium (mmol/l)	2,15–2,55	2,41	2,38	2,46
Kreatinin (mg/dl)	0,5–0,9	0,7	0,7	0,7
Knochenspezifische AP (µg/l)	8,5–19,9	66,2	65,4	
FGF-23 (rel-U/ml)	0–125	411	26	
Harn				
Fraktionelle Phosphat-Exkretion	< 20 %	38	8,2	
Phosphat-Clearance (ml/min)	5,4–16,2	55,5	13,5	
Funktionelle tubuläre Phosphat-Rückresorption	82–90 %	64,9	91,8	

im Normbereich, Phosphor deutlich erniedrigt (**Tab. 2**). Es bestand kein Hinweis auf Malabsorption, insbesondere keine chronische Diarrhö. Die Patientin ernährte sich ausgewogen, aluminium- bzw. magnesiumhaltige Antacida wurden nicht eingenommen. Die Familienanamnese war unauffällig. Im Rahmen der weiteren Abklärung zeigte sich ein ausgeglichener Säure-Basen-Haushalt, es bestand keine Glukosurie. Die knochenspezifische alkalische Phosphatase war leicht erhöht, womit eine Hypophosphatasie ausgeschlossen werden konnte. Im 24-Stunden-Harn zeigt sich die fraktionelle Phosphatexkretion deutlich erhöht als Zeichen eines primär renalen Phosphorverlustes. Seltene genetische Ursachen wie XLH („x-linked hypophosphatemia“) oder ADHR („autosomal dominant hypophosphatemic rickets“) sowie ARHR („autosomal recessive hypophosphatemic rickets“) waren bei Erstmanifestation im Erwachsenenalter sehr unwahrscheinlich. Der FGF-23-Spiegel war deutlich erhöht, sodass wir bei V. a. onkogene Osteomalazie ein Gallium-68-DOTA-NOC-Ganzkörper-PET/CT durchführten. Eine deutliche Anreicherung im Bereich der bereits in der Szintigraphie auffälligen Weichteilformation im rechten Oberschenkel konnte die Diagnose eines mesenchymalen FGF-23-produzierenden Tumors dann bestätigen.

Therapie: Nach biotischer Sicherung der Diagnose wurde eine komplikationslose kurative Resektion des Tumors durchgeführt. Histologisch fanden sich darin typische Spindelzellen, teils mineralisierte, osteoidartige Grundsubstanz sowie eine hohe Gefäßdichte. Zwischenzeitlich erfolgte eine orale Phosphat-Substitution (Reducto special 613 mg 3 × 2 Dragees), wodurch es zu einer deutlichen Besserung der Schmerzsymptomatik (VAS 2–3/10) kam. Der Phosphatspiegel konnte damit leicht angehoben werden.

Zusammenfassung/ Empfehlung für die Praxis Patienten mit Osteomalazie, Hypophosphatämie und Hyperphosphaturie sollten auf das Vorliegen einer onkogenen Osteomalazie untersucht werden. Meistens entwickelt sich diese aus einem benignen mesenchymalen Tumor. Das klinische Bild entspricht dem der x-linked oder autosomal dominanten hereditären hypophosphatämischen Rachitis. Die paraneoplastische Exkretion von FGF-23 führt dabei zu renalem Phosphatverlust, relativ verminderter 1,25-Dihydroxyvitamin-D₃-Konzentration und verminderter Mineralisierung der Knochen. Als bildgebendes Verfahren ist das Gallium-68-DOTA-NOC-PET/CT etabliert. Operative Resektion ist eine kurative Therapie und führt rasch zur Besserung aller Symptome.

Kryptokokkose als fatale Komplikation eines M. Boeck 06

A. Hanserl¹, B. F. Leeb¹, S. Winkler², J. Sautner¹
¹LKH Stockerau; ²AKH Wien, Österreich

Fallbeschreibung Ein 38-jähriger Mann in laufender Behandlung mit bekannter komplizierter Sarkoidose (u. a. durch Sepsis, Dreietagenthrombose) sucht am 18.12.2015 wegen Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Übelkeit, rezenten Fieberschüben und Wesensveränderung unter aufgrund von Hyperkalzämie im Rahmen der Sarkoidose seit Kurzem wieder gesteigerter systemischer Steroiddosis (auf zu diesem Zeitpunkt aktuell 0,5 mg/kg KG) die EV-Ambulanz unseres Krankenhauses auf. Im Zuge der Abklärung wird der Pat. aufgrund zunehmender neurologischer Symptomatik im Sinne von Agitiertheit in Sedoanalgesie an eine neurologische Abteilung verlegt. Im CCT zeigt sich eine bekannte Ventrikelasymmetrie mit Knochen- und hypodensem Parenchydefekt links frontal nach Kopfschussverletzung in der Anamnese ohne sonstige Auffälligkeiten. Im Rahmen einer Liquorpunktion wird leicht trüber Liquor mit erhöhter Zellzahl abpunktiert, weswegen sowohl Virostatika als auch eine kombinierte Antibiose eingeleitet werden. Die Akutphase ist nur leicht ausgeklent, Blutkulturen bleiben negativ. Anlässlich einer 2. Liquorpunktion wird der Verdacht auf Kryptokokken im Punktat geäußert. Mit diesem Befund wird der Patient am 29.12.2016 an die Infektiologie im AKH Wien verlegt und dort intubiert und beatmet. Die antimikrobielle Therapie wird im Sinne einer Kryptokokken-Meningitis adaptiert. Aufgrund EEG-gesicherter diffuser Hirnfunktionsstörung wird begleitend antikonvulsiv behandelt. Trotz aller intensivmedizinischen Therapien und Maßnahmen verschlechtert sich der Patient kontinuierlich und verstirbt schlussendlich im April 2016 an den Folgen dieser Kryptokokken-Meningitis.



Abbildung 3: Kerschbaumer A, et al. Foto der bilateral geschwollenen und geröteten Handgelenke.

Schlussfolgerung/Empfehlung für die Praxis Bei immunsupprimierten Patienten, insbesondere unter Steroidtherapie, sollte differenzialdiagnostisch immer auch an eine Kryptokokken-Infektion gedacht werden.

„Ein seltsames Paar“ – Bericht über eine Patientin mit disseminierter Gonokokkeninfektion 07

A. Kerschbaumer¹, H. Platzgummer², M. Bécède¹, M. Bojic³, P. Matzneller⁴, P. Baldinger-Melich⁵, G. Stummvoll¹, K. Machold¹
¹Abteilung für Rheumatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, ²Klinische Abteilung für Neuroradiologie und Muskuloskelettale Radiologie, Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin, ³Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Universitätsklinik für Innere Medizin III, ⁴Universitätsklinik für Klinische Pharmakologie und ⁵Klinische Abteilung für Biologische Psychiatrie, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien, Österreich

Fallbeschreibung Eine 42-jährige Patientin wurde mit Abgeschlagenheit, seit drei Tagen bestehenden epigastrischen Schmerzen sowie bilateral geschwollenen, geröteten und ausgeprägt schmerzhaften Handgelenken in der Akutbegutachtungambulanz der klinischen Abteilung für Rheumatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III der Medizinischen Universität Wien, vorstellig. Im Akutlabor auffällig zeigten sich eine Leukozytose (12 G/L), ein leicht erhöhtes CRP (1,02 mg/dl) sowie ein Anstieg von Pankreas-Amylase und -Lipase auf mehr als den 3-fachen oberen Normwert. Mit der initialen Verdachtsdiagnose eines PPP- (Pankreatitis, Panniculitis und Polyarthrit) Syndroms wurde die Patientin stationär auf der rheumatologischen Bettenstation aufgenommen. Bei Nahrungskarenz und intravenöser Flüssigkeits- und Schmerztherapie waren die Oberbauchbeschwerden der Patientin am nächsten Tag regredient, die Schmerzen der Handgelenke jedoch deutlich progredient. Die fast vollständige schmerzbedingte Immobilisation beider Handgelenke war begleitet von einer ausgeprägten Rötung und Schwellung, ausgehend von der linken Hand, erstreckend bis zur Mitte des Unterarmes. Die rechte obere Extremität zeigte im Vergleich eine mildere Ausprägung der Symptomatik, mit einer Ausbreitung von Rötung und Schwellung bis zum distalen Unterarm (**Abb. 3**).

Eine am selben Tag durchgeführte Ultraschalluntersuchung zeigte eine deutliche Tenosynovitis der Strecksehnen (Extensor pollicis longus, Extensor carpi radialis longus und Extensor carpi radialis brevis) der linken Hand (**Abb. 4, 5**). Da bereits die minimale Berührung der Ultraschallsonde für die Patientin sehr schmerzhaft war, wurde zunächst von einer Punktion Abstand genommen. Nach erfolgter intensiver analgetischer Therapie mit Piritramid konnte eine Stunde später eine ultraschallgezielte Punktion des zweiten Sehnenfaches durchgeführt werden (**Abb. 6**). Das Punktat erschien braun-rötlich trüb (**Abb. 7**), woraufhin der Untersucher Abstand von einer Steroidinjektion nahm und das Punktat zur mikrobiologischen Aufarbeitung eingesandt wurde. In der mikrobiologischen Kultur des Punktats konnte nach 14 Stunden Inkubationszeit das Wachstum von *Neisseria gonorrhoeae* nachgewiesen werden, ohne Kultivierbarkeit des Keimes in abgenommenen Blutkulturen.

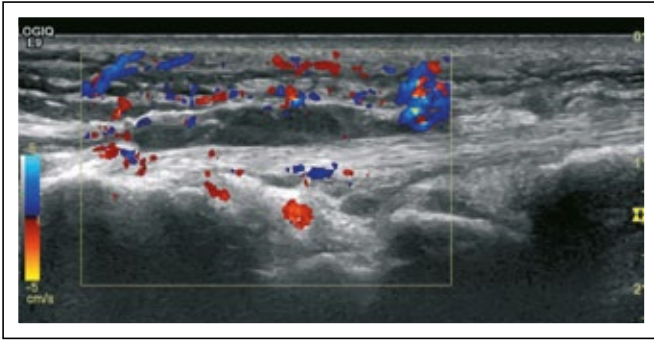


Abbildung 4: Kerschbaumer A, et al. Ultraschall Längsschnitt (Handgelenk dorsal) – subkutanes Ödem, deutlich erhöhtes Farbdopplersignal, echoarmer/freier Erguss im Sehnenfach bei intakter Sehne.

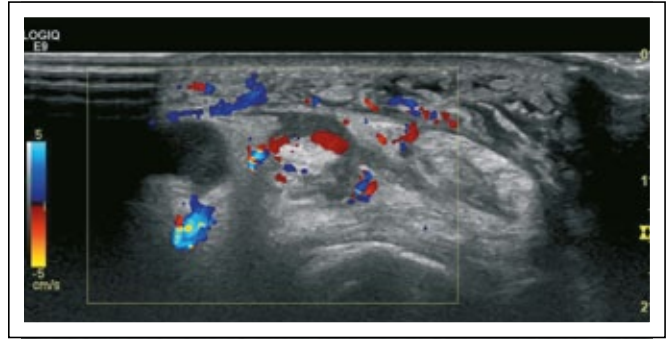


Abbildung 5: Kerschbaumer A, et al. Ultraschall Querschnitt (Handgelenk dorsal) subkutanes Ödem, deutlich erhöhtes Farbdopplersignal, echoarmer/freier Erguss in den Sehnenfächern des Ext. pollicis longus, des Ext. carpi radialis longus und des Ext. carpi radialis brevis.



Abbildung 6: Kerschbaumer A, et al. Ultraschall Querschnitt (Handgelenk dorsal) – ultraschallgezielte Punktion des Sehnenfaches.



Abbildung 7: Kerschbaumer A, et al. Gelenkspunktat.

Eine antimikrobielle Therapie mit Ceftriaxon erwies sich wirksam mit rascher Regredienz der klinischen Symptomatik sowie der Entzündungsparameter. Die Genesung wurde zusätzlich zur medikamentösen Therapie supportiv mit physikalischer Therapie unterstützt. Die Pankreatitis war weiterhin klinisch und laborchemisch regredient und es konnte alsbald mit einer Schon- und Aufbaukost begonnen werden. Die Ätiologie der Gonokokkeninfektion lies sich durch eine erweiterte Familienanamnese klären. Ein gemeinsamer Termin mit dem Partner der Patientin wurde an der Ambulanz für übertragbare Geschlechtskrankheiten an der Abteilung für Dermatologie für das Paar vereinbart.

Schlussfolgerung/Empfehlung für die Praxis In diesem Fall konnte anhand einer Ultraschalluntersuchung sowie einer ultraschallgezielten Gelenkspunktion mit anschließender Kultivierung des Punkts eine rasche Diagnose für diese seltene Entität der disseminierten Gonokokkeninfektion etabliert werden. Sowohl die Patientin als auch ihr Partner wiesen keinerlei urogenitale Symptome auf. Die Punktion von Gelenken und Sehnencheiden ist eine etablierte und äußerst wertvolle Technik im rheumatologischen Repertoire. Die Erfolgsrate der Punktion wird mithilfe des Ultraschalls deutlich erhöht und gleichzeitig kann die Komplikationsrate in Händen eines erfahrenen Untersuchers deutlich gesenkt werden.

Polyarthralgien, Fieber und Hautausschlag ... 08

A. Haidmayer¹, M. D'Orazio¹, S. Zenz¹, W. Salmhofer², U. Kurtz³, F. Moazed-Fürst¹, J. Hermann¹, W. B. Graninger¹

¹Abteilung für Rheumatologie und Immunologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin, und ²Univ.-Klinik für Dermatologie, LKH Graz; ³Rheuma-Praxis Gleisdorf, Österreich

Fallbeschreibung Wir berichten über eine 57-jährige Patientin mit rez. Urtikaria, initial hohem Fieber und Polyarthralgien. Eine erste Hautstanze erbrachte einen weitgehend unspezifischen Befund mit fraglicher Lupus-Dermatitis. Initial wurde bei V. a. Urtikaria-Vaskuli-

tis im Rahmen einer Kollagenose auswärts wegen der Haut- und Gelenkbeteiligung eine Therapie mit MTX eingeleitet, die keinen Effekt erzielte. Auf Kortison kam es zu einer deutlicheren Besserung der Beschwerden. Die Arbeitsdiagnose der Urtikaria-Vaskulitis wurde überdacht und die Patientin an der Univ.-Klinik für Innere Medizin des LKH Graz vorgestellt. Im Sommer 2014 klagte die Patientin über ein Fatigue-Syndrom sowie beginnende, nicht juckende und schmerzlose Hautausschläge am ganzen Körper. Initial bestanden Polyarthralgien und -myalgien, außerdem waren Fieberspitzen bis 40° C zu verzeichnen. Zusätzlich zeigten sich laborchemisch rez. CRP- und BSG-Erhöhen.

Klinisch fanden sich in unserer Ambulanz keine Hinweise für Lichtempfindlichkeit, Haarausfall, Aphthen, Arthritis, Muskelschwäche, Raynaud-Syndrom oder „Puffy hands“. In einer zweiten Hautstanze fanden sich vereinzelt Eosinophile mit perivaskulärem Infiltrat, jedoch ohne Nekrosen (unter Kortisontherapie). Differenzialdiagnostisch wurde aufgrund grenzwertig erhöhter IgM-Serumspiegel mit zarter monoklonaler Bande in IgM-Lambda an ein Schnitzler-Syndrom gedacht. Diese Bande konnte nicht bestätigt werden. Multiple stationär durchgeführte Untersuchungen erbrachten keinen Hinweis auf ein Malignom. Eine neuerliche Hautstanze ohne Kortisontherapie erbrachte die Diagnose einer neutrophilen Dermatoze im Sinne eines benignen Sweet-Syndroms (vermehrte neutrophile Granulozyten, keine vaskulitischen Veränderungen).

Schlussfolgerung/Empfehlung für die Praxis Bei der chron. rezidivierenden Urtikaria mit Fieber und Arthralgien kommen verschiedene Differenzialdiagnosen infrage. Gerade bei insuffizientem Ansprechen auf die eingeleitete Therapie sollte man nicht davor zurückschrecken, die Diagnostik mittels Hautbiopsie zu wiederholen und ev. die Diagnose zu überdenken.

Differenzialdiagnose Muskelschwäche und -schmerzen: eine interdisziplinäre Fragestellung! 09

T. Hummel¹, B. Leeb¹, A. Namin², S. Herman¹

¹2. Medizinische Abteilung, NÖ Kompetenzzentrum für Rheumatologie, KH Stockerau; ²Klinische Abteilung für Neurologie, UK Tulln, Österreich

Fallbeschreibung Wir berichten über den Fall eines 53-jährigen Patienten, welcher seit etwa einem Jahr an zunehmendem Kraftverlust und muskulären Schmerzen in den Beinen leidet. Auffallend ist außerdem ein Gewichtsverlust von 10 kg in einigen Monaten bei zuneh-

mender Muskelatrophie v. a. an Ober- und Unterarmen. Durch diese Muskelschwäche ist es dem Patienten nun nicht mehr möglich, länger als 1 km Fußstrecke zurückzulegen. Im niedergelassenen Bereich zeigen sich Abdomen-Sonographie, Gastro- und Koloskopie unauffällig. Bei stationärer Aufnahme an der rheumatologischen Bettenstation zeigen sich neu aufgetreten eine diskrete Dysarthrie und beginnende Schluckstörungen. Das Labor präsentiert sich weitgehend unauffällig, insbesondere sind CK, Aldolase, LDH, CRP und BSG negativ. Serum-elektrophoretisch zeigt sich eine mäßige γ -Globulin-Erhöhung (17,9 G/l bzw. 23 %). Immunserologisch zeigen sich auch keine Besonderheiten (Rheumafaktor, ANA, ANCA, Acetylcholinrezeptor-Ak negativ). Eine MRT des Oberschenkels zeigt keinerlei Pathologien.

Aufgrund dieser Befunde können eine rheumatologische Grunderkrankung und insbesondere Myositiden als Ursache der Symptome ausgeschlossen werden. Die Nervenleitgeschwindigkeit der unteren Extremitäten ist bds. gleichermaßen leicht vermindert. In einer elektromyographischen Untersuchung des M. quadrizeps fem. dext. und des M. tibialis ant. dext. zeigen sich undifferenzierte Zeichen myogener Läsionen. Abgesehen von NSAR i.v. aufgrund zunehmender Muskelschmerzen erhält der Patient im Rahmen des stationären Aufenthaltes keine Medikation.

Eine Woche nach Entlassung erfolgt eine neurologische Kontrolle, hier zeigt sich in der Elektroneurographie ein positives Inkrement nach Muskularbeit, welches auf Lambert-Eaton-Syndrom hinweisend ist. Bei erneuter stationärer Aufnahme präsentiert sich der Patient mit massiv zunehmender Muskelschwäche, reduziertem Allgemeinzustand, Dysarthrie-Dysphagie und schlaffer Tetrasymptomatik. Es erfolgt stationär eine MRT des Schädels und eine CT von Thorax, Abdomen und Halsregion, zum Ausschluss einer Neoplasie. Außerdem erfolgt eine Biopsie des M. deltoideus dext. Der Patient wird rasch an eine neurologische Bettenstation transferiert, wo in Zusammenarbeit aller Befunde letztlich die Diagnose Lambert-Eaton-Syndrom gestellt werden konnte, eine Therapie mit Amifampridin begonnen wurde und nach definitivem Neoplasie-Ausschluss eine immunsuppressive Therapie in Planung ist.

Schlussfolgerung/Empfehlung für die Praxis Ein systematisches Vorgehen und eine weitreichende, aber gezielte apparative Diagnostik sind wichtig für die Diagnosestellung. Gute interdisziplinäre Zusammenarbeit garantiert die optimale Therapie des Patienten.

Paroxysmales Vorhofflimmern als Hinweis auf eine Systemerkrankung 10

S. Zenz¹, F. C. Moazedi-Fürst¹, M. D'Orazio¹, A. M. Haidmayer¹, C. Dejaco¹, F. Fruhwald², H. Brussee², J. Binder², A. Trieb³, W. B. Graninger¹

¹Klinische Abteilung für Rheumatologie und Immunologie, ²Klinische Abteilung für Kardiologie und ³Univ.-Klinik für Radiologie, LKH Graz, Österreich

Fallbeschreibung Ein 77-jähriger Patient wurde wegen intermittierender paroxysmaler Vorhofflimmerarrhythmie bei leichter belastungsabhängiger Dyspnoe aufgenommen. Er gab in Ruhe keine Stenokardien oder Dyspnoe an. Eine Polyneuropathie unklarer Ursache war bei dem Patienten seit 10/2015 bekannt. Cor normofrequent, rhythmisch, leises Systolikum, keine Beinödeme. Im EKG zeigte der Patient einen Sinusrhythmus mit AV-Block I, bifaszikulärem Block und einen RSB. Trop-T war 55 pg/ml ohne Dynamik und NT-proBNP war erhöht (1342 pg/ml). CRP und BSG waren im Normbereich. D-Dimer war positiv mit 0,57 mg/l. Eine PAE wurde mittels CT-Thorax ausgeschlossen. Ein USKG zeigte eine MINS 0-I° und TRINS I°, eine linksventrikuläre Hypertrophie, eine mittelgradig eingeschränkte Pumpfunktion und eine Vorhof-Vergrößerung, die in erster Linie der art. Hypertonie zugeschrieben wurde. Ein MRT des Herzens ergab den Verdacht einer kardialen Amyloidose mit deutlicher Linksventrikelhypertrophie und einer eingeschränkten Kontraktilität. Das Serum-Amyloid war negativ (2,7 mg/l). Eine Immunfixation ergab kein Paraprotein. Eine Fettbiopsie aus der Bauchdecke ergab einen Negativbefund für Amyloidose. Ein Cardiac-MR sprach für myokardiale Amyloiddepositionen; mittels Herzkatheter wurde eine KHK ausgeschlossen und eine Endomyokardbiopsie durchgeführt. Die Histologie bestätigte die primäre Verdachtsdiagnose einer kardialen Amyloidose. Die immunhistochemische Klassifizierung des Amyloids zeigt-

te eine ATTR-Amyloidose (familiäre Transthyretin-assoziierte Amyloidose).

Schlussfolgerung/Empfehlung für die Praxis Bei einer paroxysmalen Vorhofflimmerarrhythmie sollte auch an eine Amyloidose gedacht werden, besonders wenn andere Symptome (in diesem Fall die Polyneuropathie) bestehen. In diesem Fall gab das MRT des Herzens den ausschlaggebenden Hinweis. Bei diesem Patienten bestand keine Indikation für eine Lebertransplantation oder HTx, eine zytotoxische Therapie käme nur bei AL-Amyloidose in Betracht. Der Patient wurde antikoaguliert und mit Diuretika beschwerdefrei entlassen.

Nicht nur asiatische Urlaubsgrüße ... 11

M. D'Orazio¹, F. C. Moazedi-Fuerst¹, S. Kielhauser¹, S. Zenz¹, A. Haydmeier¹, J. Hermann¹, K. Weber¹, R. Krause², G. Zollner³, W. B. Graninger¹

¹Klinische Abteilung für Rheumatologie und Immunologie, ²Sektion Infektiologie und Tropenmedizin und ³Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Graz, Österreich

Fallbeschreibung Wir berichten über einen 58-jährigen Patienten, mit Fieber unklarer Genese, Unwohlsein, Myalgien und Schmerzen in beiden Kniegelenken.

Anamnese: Herr K.R., 58 Jahre alt, Jurist von Beruf, war 3 Woche zuvor mit der Gattin in Thailand auf Urlaub. Die Gattin erzählt, dass sie einmalig selbstlimitierenden Durchfall nach „Spicy Thai“-Gericht hatte. Dagegen konnte ihr Mann seinen Urlaub ordentlich genießen: keine abdominale Symptomatik, keine Übelkeit, kein Fieber. Unser Jurist hatte auch anamnestisch keinen Infekt. Vorerkrankungen beschränken sich auf eine substituierte Hypothyreose und eine Kniegelenksarthrose. Nach der Rückkehr aus Asien litt der Pat. unter Fieber bis 40° C, Myalgien und bewegungsabhängigen Gonalgien. Zur weiteren Abklärung wurde der Patient in unserer Abteilung stationär aufgenommen.

Status: Bei der Aufnahme präsentierte sich der Patient in mäßig reduzierten Allgemeinzustand, febril (39,2° C). Die Zunge war weißlich belegt, diskreter DS im rechten OB und Epigastrium, vereinzelt Spider-Nävi, Rötung im Sinne einer Hautirritation im Anus-Bereich. Gelenkstatus: inziptente Heberden'sche und Bouchard'sche Fingerpolyarthrosen, DS in beiden Kniegelenken, min. Streck- und Beugedefizit. Laborchemisch fand sich eine Erhöhung der Entzündungsparameter (Leukos 20,140, Neutro. 84 %, CRP 316,5 mg/l), der Rheumafaktor war negativ.

Befunde: Eine CT des Abdomens am Aufnahmetag zeigte eine inhomogene, knapp 5 cm große Läsion im Segment IV der Leber. Die Abszessformation wurde komplikationslos CT-gezielt punktiert. Die Stuhlkultur zeigte keinen Keimnachweis, jedoch war der Hämocult einmal positiv. Die Sonographie der Kniegelenke ergab einen schmalen Gelenkerguss, die Synovia war grenzwertig verdickt, Zotten wurden keine nachgewiesen. Ebenfalls wurde ein Kniegelenksröntgen durchgeführt.

Diagnose: Die molekularbiologische Untersuchung aus dem Punktat lieferte den Nachweis von *Entamoeba histolytica*. Das Kniegelenksröntgen und die Synoviaanalyse ergaben eine zweite Diagnose: eine Chondrokalzinose.

Schlussfolgerung/Empfehlung für die Praxis Wenn nach ansprechender Therapie CRP erhöht bleibt, zusammen mit dem klinischen Befund von Gelenkschmerzen, immer an Gicht/Pseudogicht denken! Auch wenn klinisch kein eindeutiger Hinweis für einen punktionswürdigen Gelenkerguss vorliegt, hilft die Sonographie, dies zu beurteilen. Ein Nativ-Röntgen kann auch zielführend sein. Manche Patienten haben „Läuse und Flöhe“!

Erworbene Hämophilie A bei Patienten mit SLE 12

J. Burmester-Kiang¹, M. Walter², I. Exnera³, B. Polster², A. Bartuschka², P. Knöbl⁴, L. Erlacher²

¹SMZ Süd; ²II. Medizinische Abteilung und ³I. Medizinische Abteilung, SMZ Süd; ⁴Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Wien, Österreich

Fallbeschreibung Ein 48-jähriger Patient wurde aufgrund eines SLE mit Nierenbeteiligung seit 07/2014 in unserem Haus behan-

delt. Die Diagnose erfolgte bei nephrotischem Syndrom mithilfe einer Nierenbiopsie. Histologisch fand sich eine Lupusnephritis (Klasse III + V nach ISN/RPS; Austin-Aktivitäts-Chronizitätsindex 3/24 bzw. 0/12). Unter Induktionstherapie mit Cyclophosphamid (nach Euro-Lupus-Schema) konnte zunächst eine Vollremission erreicht werden (11/2014).

Während der anschließenden Erhaltungstherapie mit MMF kam es allerdings rasch zu einem Relaps. Auch der anschließende Therapieversuch mit Rituximab (insgesamt 3×1000 mg) führte nach kurzer Zeit zu einem erneuten Relaps mit Zunahme der Proteinurie. Im Dezember 2015 entwickelte der Patient zusätzlich erstmalig eine deutliche Thrombozytopenie (bis 25 G/l) mit positiven Thrombozytenantikörpern – allerdings ohne Blutungen. Gleichzeitig stiegen auch die immunologischen Parameter (ds-DNA-AK, Nukleosomen-AK) deutlich an. Unter der Annahme einer Rituximab-induzierten BLYS-Erhöhung wurde eine Therapie mit Belimumab initiiert, unter der es innerhalb von 8 Wochen zu einer anhaltenden Remission der Thrombozytenwerte kam.

Im April 2016 waren deutlich verlängerte Werte der aPTT (bis 93 sec) auffällig und der Patient entwickelte eine spontane Einblutung in den rechten Oberschenkel, sodass eine weitere detaillierte Analyse der Gerinnungsparameter erfolgte. Es zeigte sich eine hochgradige Verminderung der Faktor-VIII-Aktivität ($< 5\%$) als Ursache der verlängerten aPTT und es konnten Autoantikörper gegen Faktor VIII mit einem Titer von 20 Bethesda-Einheiten (BU)/ml nachgewiesen werden. Aufgrund der Blutung erfolgte eine sofortige Therapie mit aktiviertem Prothrombinkomplex ($3 \times$ tägl. 3000 IE FEIBA = „factor eight inhibitor bypassing activity“) und Kortison (100 mg/Tag) zur Immunsuppression. Bei steigender Faktor-VIII-Aktivität und sinkenden Inhibitor-Titern konnte im weiteren Verlauf Kortison reduziert und die Therapie auf eine reine Faktor-VIII-Gabe (Beriate) umgestellt werden. Die Substitution erfolgte über einen Zeitraum von 2 Wochen und führte zur einer Stabilisierung der Faktor-VIII-Aktivität, die mittlerweile konstant zwischen 25–35 % liegt. Das Muskelhämatom verringerte sich, neue Blutungen traten nicht mehr auf. Der Patient blieb weiterhin beschwerdefrei. Die aktuelle Therapie besteht aus Belimumab (alle 4 Wochen), MMF (2000 mg/d), Hydroxychloroquin (400 mg/d) und Kortison (10 mg/d). Bei Faktor-VIII-Aktivitätswerten ab ca. 25 % ist von einer suffizienten Hämostase auszugehen.

Diskussion Die erworbene Hämophilie A ist eine seltene, jedoch potenziell tödliche Erkrankung, wenn die Ursache nicht rechtzeitig erkannt wird. Sie ist gekennzeichnet durch das meist plötzliche Auftreten von Blutungen bei zuvor gerinnungsunauffälligen Patienten. Dabei kommt es zur Bildung von Autoantikörpern gegen Faktor VIII und einen damit einhergehenden Funktionsverlust, wobei die Blutungsneigung nicht direkt mit dem Faktor-VIII-Spiegel oder dem Antikörpertiter korreliert. Die Inzidenz in der Gesamtbevölkerung ist sehr niedrig und liegt ca. bei 1,0/Million/Jahr. Es besteht keine Geschlechtsspezifität und die Erkrankung tritt meist bei eher älteren Patienten auf. Bei fast 50 % der Patienten kann keine zugrunde liegende Ursache gefunden werden. Die restlichen sind durch mögliche begleitende Grunderkrankungen bedingt: Malignome (7 %), Schwangerschafts-assoziiert (7 %), Medikamente (6 %). Ein größerer Teil ist auf rheumatische Erkrankungen zurückzuführen, wobei die meisten dieser Fälle durch eine RA (7,9 %) oder einen SLE (5,7 %) zu begründen sind.

Typischerweise kommt es bei den betroffenen Patienten im Gegensatz zur angeborenen Hämophilie A eher nicht zu spontanen Gelenkblutungen, sondern zu Muskel-, Haut- und Weichteilblutungen. Oft kommt es innerhalb einiger Monate zu Spontanremissionen. Das Auftreten von teilweise lebensbedrohlichen Blutungen macht aber eine Therapie notwendig. Invasive Prozeduren sollen vermieden werden, da dadurch schwere Blutungen ausgelöst werden können. Neben der symptomatischen Therapie (Blutungskontrolle, ev. Transfusion) ist die hämostatische Therapie mit rekombinantem aktiviertem Faktor VII, aktiviertem Prothrombinkomplex oder rekombinantem Schweinefaktor VIII zur Blutstillung notwendig. Humane Faktor-VIII-Konzentrate wirken nur bei niedrigen Inhibitor-Titern (< 5 BU/ml). Die Antikörpereliminierung mit Immunadsorption und die Reduktion der Antikörperbildung durch Immunsuppression sind weitere effektive Therapiemöglichkeiten, dabei werden Kortison, Cyclophosphamid, Rituximab und andere Immunsuppressiva eingesetzt.



Abbildung 8: Stolz-Kasinger K, et al. Kutane leukozytoklastische Vaskulitis.

Bei rheumatischen Erkrankungen als Ursache der Gerinnungsstörung ist eine optimale Therapie der Grunderkrankung entscheidend und bei Auftreten unklarer aPTT-Verlängerungen und Blutungen sollte immer auch an eine erworbene Hämophilie A gedacht werden.

Kutane leukozytoklastische Vaskulitis im Rahmen einer rheumatoiden Arthritis unter Therapie mit Leflunomid und Etanercept

13

K. Stolz-Kasinger¹, B. Leeb²

¹2. Medizinische Abteilung, LK Stockerau; ²Zentrum für Rheumatologie Niederösterreich, Österreich

Fallbeschreibung Wir berichten den Fall eines 62-jährigen Patienten, welcher im Rahmen einer seit 7 Jahren bestehenden rheumatoiden Arthritis unter Therapie mit Leflunomid und Etanercept eine kutane leukozytoklastische Vaskulitis an beiden unteren Extremitäten entwickelte (Abb. 8). Die ersten rheumatischen Beschwerden zeigte der Patient in Form von Schmerzen in beiden Händen, die sich unter NSAR nicht wesentlich besserten. Es wurde mit Verdacht auf eine frühe rheumatoide Arthritis eine Therapie mit Glukokortikoiden und Ebtrexat 25 mg einmal wöchentlich etabliert, woraufhin sich die Symptomatik prompt besserte. Im Rahmen der Glukokortikoidreduktion kam es jedoch erneut zu einer Verschlechterung des Zustandsbildes, weshalb von Ebtrexat auf Leflunomid 20 mg 1-0-0 umgestellt wurde.

Aufgrund verbleibender Schmerzsymptomatik erhielt der Patient zusätzlich Etanercept 50 mg s.c. einmal wöchentlich. Hierauf war der Patient für 4,5 Jahre zufriedenstellend eingestellt. Der Patient entwickelte folgend am rechten Oberschenkel eine starke Schwellung mit erythematösen Effloreszenzen und palpablen Knoten, die sich im Rahmen von starker Sonnenexposition noch zusätzlich verstärkten. Zunächst wurde der Verdacht auf eine tiefe Venenthrombose gestellt, die jedoch rasch phlebasonographisch ausgeschlossen werden konnte.

Mit der Diagnose einer Pannikulitis wurde der Patient schließlich stationär auf einer klinischen Abteilung für Haut- und Geschlechtskrankheiten aufgenommen und aufgrund erhöhter Entzündungsparameter antibiotisch und mit Glukokortikoiden behandelt. Da sich keine Besserung der Symptomatik einstellte und nun auch zusätzlich die linke untere Extremität betroffen war, wurde eine Keilbiopsie entnommen. Diese ergab den Befund einer tiefen dermalen leukozytoklastischen Vaskulitis mit Ausbildung einer lobulären vaskulitischen Pannikulitis. Differenzialdiagnostisch wurden eine Vaskulitis vom Typ Erythema induratum sowie ein Lupus profundus mit vaskulitischer Komponente angedacht. Es erfolgte die stationäre Aufnahme an einer internistischen Abteilung mit Schwerpunkt Rheumatologie. Im Labor fanden sich eine geringgradige Leukozytose sowie ANA und ANCA negativ. Im Rahmen einer Gastroskopie ergab sich der Befund einer hämorrhagischen Gastroduodenitis sowie ein positiver Befund für *Helicobacter pylori*. Weiters zeigten sich bei der durchgeführten Koloskopie fokale Einblutungen im gesamten Dick- und Dünndarm. Da die kutane leukozytoklastische Vaskulitis sowohl im Rahmen der Grunderkrankung als auch im Rahmen der Therapie mit Leflunomid und Etanercept aufgetreten sein konnte, wurden beide Medikamente abgesetzt und Leflunomid zusätzlich aufgrund seiner langen Halbwertszeit mittels Colestyramin ausgewaschen. Dies bewirkte rasch eine signifikante Verbesserung des klinischen Zustandsbildes der Vaskulitis.

Schlussfolgerung/Empfehlung für die Praxis Die leukozytoklastische Vaskulitis betrifft als häufigste Vaskulitis der Haut vor allem die kleinkalibrigen Gefäße („small vessel vasculitis“) und ist im Sinne einer Hypersensitivitätsvaskulitis zumeist eine Immunreaktion auf Krankheitserreger (wie Streptokokken, Enteroviren, Hepatitis B, Hepatitis C oder *Helicobacter pylori*) oder auf Medikamente. Des Weiteren kann sie aber auch im Rahmen einer Grunderkrankung wie zum Beispiel der rheumatoiden Arthritis auftreten.

Im beschriebenen Patientenfall sind ätiologisch mehrere Ursachen für die leukozytoklastische Vaskulitis in Betracht zu ziehen. Zunächst einmal kann die Vaskulitis im Rahmen der Grunderkrankung aufgetreten sein oder aber im Sinne einer Hypersensitivitätsreaktion auf

Leflunomid oder Etanercept bzw. auch auf den nachgewiesenen Befall mit *Helicobacter pylori* zurückzuführen sein. Sowohl unter Therapie mit Leflunomid als auch unter Therapie mit Etanercept gibt es Fallberichte über das Auftreten von leukozytoklastischen Vaskuliden. Das schnelle Ansprechen des Patienten auf das Absetzen bzw. Auswaschen der antirheumatischen Therapie spricht für eine medikamenteninduzierte Form der leukozytoklastischen Vaskulitis.

Frühe Rehabilitation bei Dermatomyositis: Ein Fallbericht 14

E. Böttcher¹, H. Neumann², H. Puff¹, T. Weber¹, M. Gaugg²

¹Humanomed Zentrum Althofen; ²A.ö.KH der Elisabethinen GmbH, Klagenfurt, Österreich

Einleitung Wir berichten über den Fall eines Patienten mit Dermatomyositis (DM). Die Kombination immunmodulierender Therapie und sehr früher Einzelheilgymnastik gefolgt von einer stationären Rehabilitation unter internistisch- rheumatologischer Kontrolle führte zu einem Therapieerfolg.

Methode Klinischer Fallbericht: Der Pat., 52 a, m, präsentierte sich mit seit etwa 4 Monaten symptomatischer DM (Muskelschmerzen, V-sign, Gottron'sche Papeln, heliotropes Exanthem, nicht erosive Polyarthrit). Nach Diagnosesicherung (Klinik, Labor und MRT) wurde eine immunmodulierende Therapie mit Prednisolon und Azathioprin eingeleitet. Die Einzelheilgymnastik wurde früh etabliert, gefolgt von einem stationären Rehabilitationsaufenthalt, beginnend 17 Wochen nach Beginn der medikamentösen Therapie.

Ergebnisse Sämtliche therapeutische Maßnahmen wurden gut toleriert und führten zu einem mittelfristig sehr guten Therapieerfolg.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Die Kombination immunmodulierender Therapie und sehr früher Einzelheilgymnastik gefolgt von einem stationären Rehabilitationsprogramm unter internistisch-rheumatologischer Kontrolle scheint sehr gut geeignet, das Ziel einer weitgehenden Remission der DM zu erreichen.

Autorenindex (Erstautoren)

B		G		Klösch B.	132	S	
Bonelli M.	129	Goldhahn K.	142	Kulich W.	141	Saferding V.	128
Böttcher E.	152	Göschl L.	129, 130	L		Schalk J.	136
Brandstetter B.	144	H		Lackner A.	134	Sieghart D.	140
Brickmann K.	139	Haidmayer A.	134, 139, 149	Leeb B.	133	Staats K.	133
Brunner J.	130	Halder W.	144	Leiss H.	144	Steinecker-Frohnwieser B.	143
Burmester-Kiang J.	150	Hanserl A.	148	Lunzer R.	146	Stolz-Kasinger K.	151
Byrne R.	128	Haschka D.	145	M		Stradner M.	129, 142
C		Hayer S.	130	Mosheimer-Feistritzer B.	145	Studenic P.	140
Calvo I. O.	131	Held J.	135	Mustak-Blagus M.	141	U	
D		Hellmich U.	147	P		Unger M.	135, 146
Dejaco C.	133	Herold M.	137, 138	Puchner A.	131	Z	
D'Orazio M.	150	Hintenberger R.	139	R		Zamani O.	135
Duftner C.	142, 143	Hönck K.	132	Radner H.	139	Zenz S.	150
F		Hummel T.	149	Ritschl V.	143		
Fasching P.	128	K					
Fischer A.	131	Kerschbaumer A.	136, 148				

Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Knochen und Mineralstoffwechsel (ÖGKM)

Präsidentin: Prim. Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Preisinger
Schatzmeisterin: Ao. Univ.-Prof. Dr. Katharina Kersch-Schindl
Schriftführer: OA Priv.-Doz. Dr. Christian Muschitz
II. Medizinische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Wien
A-1060 Wien, Stumpergasse 13, Tel.: 01/599 88-6116, Fax: 01/599 88-4041
E-Mail: christian.muschitz@bhs.at, Homepage: www.oegkm.at



Liebe Kolleginnen und Kollegen!

- Am 13. Oktober wurde der alljährliche Osteoporosetag im Wiener Rathaus veranstaltet. Bei der wissenschaftlichen Sitzung waren mehr als 200 Kolleginnen und Kollegen anwesend. Bei der Publikumsveranstaltung konnte mit rund 6000 Interessierten auch heuer wieder ein neuer Rekord verzeichnet werden.
- Die neue Leitlinie *Arznei und Vernunft Osteoporose* wird derzeit in Kooperation mit dem Hauptverband erarbeitet. Die Fertigstellung und Veröffentlichung ist für Ende 2016 geplant.
- Die ÖGKM wird – im Kontext der Osteoporose als endokrinologische Erkrankung – vermehrt wissenschaftliche Kooperationen mit anderen, neuen österreichischen Fachgesellschaften eingehen. Der Hintergrund ist die neue Ausbildungsordnung Innere Medizin und die entsprechenden Sonderfächer.
- Am Menopausen-Kongress sowie auf der Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie ist die ÖGKM mit mehreren Symposien vertreten.
- **Save the Date:** Osteoporoseforum St. Wolfgang 20.–22. April 2017

Herzliche Grüße, Ihr Christian Muschitz

<http://www.oegkm.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 OSTEANOABOLE
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

Mitteilungen des Magnesium- und Osteoporoseforums Bad Radkersburg – Graz

Ärztliche Arbeitsgemeinschaft für Lebensstilmedizin

p. a. Prim. Dr. Bernd Zirm, LKH Bad Radkersburg

A-8490 Bad Radkersburg, Dr. Schwaigerstraße 1 – Kurzentrum Bad Radkersburg

Tel.: 03476/3403, Fax: 03476/3403, E-Mail: bernhard.zirm@lkh-badradkersburg.at, bernd.zirm@gmx.at

Homepage: www.lebensstil-medizin.at



Liebe Kolleginnen!

Liebe Kollegen!

Wie bereits angekündigt, beginnen wir in der Herbst-Winterzeit mit einer Lebensqualitätsstudie in der Parktherme Bad Radkersburg, bei der wir unter anderem den oxidativen Stress (im Blut), die Körperabwehr (BAP) und die Lebensqualitätskriterien während einer 3-wöchigen Kur (Anfangs- und Enduntersuchung) auswerten. Wir werden im Frühjahr 2017 die ersten Ergebnisse haben und Ihnen gerne darüber berichten.

Ich darf Ihnen eine schöne Winterzeit sowie frohe Festtage wünschen.

Mit kollegialen Grüßen aus der Südoststeiermark!

Prim. Dr. B. Zirm

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

News-Screen Orthopädie

E. Pieler-Bruha

● Interpedicular Height as a Predictor of Radicular Pain in Adult Degenerative Scoliosis

Hawasli AH, et al. *Spine J* 2016; 16: 1070–8.

Abstract

Background Context: Spine surgeons must correlate clinical presentation with radiographic findings in a patient-tailored approach. Despite the prevalence of adult degenerative scoliosis (ADS), there are few radiographic markers to predict the presence of radiculopathy. Emerging data suggest that spondylolisthesis, obliquity, foraminal stenosis, and curve concavity may be associated with radiculopathy in ADS. The purpose of this study was to determine if radicular pain in ADS is associated with reduced interpedicular heights (IPHs) as measured on routine radiographs. **Study Design/Setting:** This is a retrospective case-controlled study. **Patient Sample:** The authors carried out a retrospective chart review at a tertiary care referral center that included ADS patients referred to scoliosis surgeons between 2012 and 2014. Inclusion criteria included patients with ADS and no prior thoracolumbar surgery. Data were collected from initial spine surgeon clinic notes and radiographs. **Outcome Measures:** Clinical outcome data included presence, side(s), and level(s) of radicular pain; presence of motor deficits; and presence of sensory deficits. **Methods:** Variables included age, gender, Scoliosis Research Society-30 (SRS-30) and Oswestry Disability Index (ODI) questionnaire data, and radiographic measurements. Radiographic measurements included Cobb angles and L1 to S1 MPHs on upright and supine radiographs. Associations between variables and outcome measures were assessed with univariate and multivariate statistical analyses. Authors have no conflicts of interests relevant to this study. **Results:** A total of 200 patients with an average age of 51 years met the inclusion criteria. Sixty of the 200 patients presented with radicular pain. Older age was associated with radicular pain, weakness, and sensory deficits. Patients who were 55 years or older were approximately eight times more likely to have radicular pain (odds ratio [OR] = 7.96, 95% confidence interval [CI]: 3.73, 17.0; $p < .001$), five times more likely to have motor deficit (OR = 5, 95% CI: 2.55, 9.79; $p < .001$), and five times more likely to have sensory deficit (OR = 5.2, 95% CI: 2.65, 10.2; $p < .001$) than those younger than 55. More caudally located nerve roots are more likely to develop radicular pain ($p < .001$). Motor deficits were associated with worse SRS-30 functional ($p = .02$) and ODI scores ($p = .005$), but radicular pain and sensory deficits were not associated with lower SRS-30 or ODI scores. Ipsilateral and same-level radicular pain were associated with reduced MPH on supine radiographs ($p = .002$ and $p = .0002$, respectively). Finally, reduced MPH on upright radiographs was associated with side- and level-specific radicular pain ($p = .04$). **Conclusions:** Radicular pain in ADS patients is associated with reduced MPHs and older age. Measuring MPHs on routine radiographs may be helpful in associating clinical radiculopathy with radiographic measures to guide patient management and surgical planning.

Kommentar

In dieser kontrollierten, retrospektiven Studie wurde der Zusammenhang zwischen der interpedikulären Höhe von zwei Wirbelkörpern in der Konkavität einer degenerativen Skoliose mit radikulären Beschwerden untersucht. Von 60 Patienten mit radikulären Symptomen und einer degenerativen Skoliose war der Großteil über 55 Jahre alt. Die kaudalen Nervenwurzeln waren häufiger betroffen als die kranialeren. Es zeigte sich eine deutliche Korrelation zwischen reduzierter interpedikulärer Höhe und radikulären Symptomen.

● Relevanz für die Praxis

Diese Studie beweist den Zusammenhang zwischen radikulären Kompressionserscheinungen und reduzierter interpedikulärer Höhe an der Konkavität von degenerativen Lumbalskoliosen. Da im diagnostischen Ablauf von radikulären Symptomen ein MRT der Wirbelsäule meist im Liegen gemacht wird, sollte man an die Möglichkeit der noch stärker reduzierten interpedikulären Höhe durch das aufrechte Stehen bei Skoliosen denken, mit der Konsequenz einer stärkeren radikulären Kompromittierung.

● Radiographic Changes in the Cervical Spine Following Anterior Arthrodesis: A Long-Term Analysis of 166 Patients

Rao RD, et al. *J Bone Joint Surg Am* 2016; 98: 1606–13.

Abstract

Background: Adjacent segment degeneration frequently develops following anterior cervical discectomy and fusion. The objectives of the present study were to characterize the long-term evolution of degenerative radiographic changes at segments adjacent to anterior cervical fusion and to identify factors associated with the development of these changes, including the preoperative condition of the cervical spine and parameters related to arthrodesis. **Methods:** One hundred and sixty-six patients who underwent anterior cervical discectomy and fusion for symptomatic cervical spondylosis or disc herniation were followed radiographically for a mean time of 12.7 years (range, 5 to 30 years). Radiographic changes representing degeneration at adjacent levels, including disc height loss, osteophyte formation, end-plate sclerosis, and facet arthrosis, along with changes in sagittal alignment of the fusion segment and cervical spine, were recorded preoperatively and at the time of the latest follow-up. Regression models were used to identify the parameters that affect these degenerative changes. **Results:** More than 90% of patients had worsened anterior and posterior osteophytes at segments immediately adjacent to the fusion. Degenerative changes were significantly affected by the proximity of the level to the fusion and were inversely affected by the preoperative degenerative changes present at the segment ($p < 0.0001$). The time elapsed since the surgical procedure was a significant predictor of de-

generative changes ($p < 0.0001$). However, the patient age, the number of levels fused, and the sagittal alignment of the fusion segment had no influence on the degenerative changes at adjacent segments. **Conclusions:** Multiple factors likely contribute to adjacent segment degeneration following cervical arthrodesis. Although mechanical parameters associated with arthrodesis, such as length and alignment of the fusion, did not appear to play a role, the preoperative degenerative condition of the spine and inclusion of C5–C6 in the arthrodesis influenced the incidence of adjacent segment degeneration.

Kommentar

In dieser Nachbeobachtungsstudie wurden 166 Patienten nach einer zervikalen anterioren Fusionsoperation nachuntersucht. Der Beobachtungszeitraum betrug durchschnittlich 12,7 Jahre. 90 % der Patienten zeigten ausgeprägte degenerative Veränderungen ventral und dorsal der fusionierten Segmente. Das Alter der Patienten, die Anzahl der fusionierten Segmente und das sagittale Alignment machten keinen Unterschied.

● Relevanz für die Praxis

Diese Nachuntersuchung von Patienten mit einer anterioren Fusionsoperation an der HWS zeigt, dass es bei 90 % der Patienten zu deutlichen degenerativen Veränderungen ventral und dorsal an der HWS postoperativ kommt und zwar nicht nur im Sinne einer Anschlussdegeneration, sondern auch auf Segmenthöhe. Wieder ein Argument, warum Fusionsoperationen an der HWS nur bei radikulären neurologischen Ausfallserscheinungen durchgeführt werden sollten.

● A Multi-Center Analysis of Adverse Events Among Two Thousand, Three Hundred and Seventy Two Adult Patients Undergoing Adult Autologous Stem Cell Therapy for Orthopaedic Conditions

Centeno CJ, et al. *Into Orthop* 2016; 40: 1755–65.

Abstract

Introduction: The purpose of the present investigation is to report on detailed complications among a much larger group of 2372 orthopaedic patients treated with stem cell injections who were followed in a treatment registry for up to nine years. **Methods:** All patients underwent an MSC-based, percutaneous injection treatment of an orthopaedic condition between December 2005 and September 2014 at one of 18 clinical fa-

cilities. Treated areas of the body included the knee, hip, ankle/foot, hand/wrist, elbow, shoulder, and spine. The patients were followed prospectively via enrolment in a treatment registry. Patients were followed prospectively at one, three, six and 12 months, and annually thereafter, using an electronic system, ClinCapture software. **Results:** A total of 3012 procedures were performed on 2372 patients with follow-up period of 2.2 years. A total of 325 adverse events were reported. The majority were pain post-procedure ($n = 93$, 3.9 % of the study population) and pain due to progressive degenerative joint disease ($n = 90$, 3.8 % of the study population). Seven cases reported neoplasms, a lower rate than in the general population. The lowest rate of adverse events was observed among patients injected with BMC alone.

Conclusion: Lowest rate of adverse events was among those patients receiving BMC injections alone, but the higher rate of AEs for BMC plus adipose and cultured cells was readily explained by the nature of the therapy or the longer follow-up. There was no clinical evidence to suggest that treatment with MSCs of any type in this study increased the risk of neoplasm.

Kommentar

In dieser retrospektiven Studie wurden 2372 Patienten nachuntersucht, welche von 2005–2014 mit angereichertem autologem Plasma behandelt wurden. Es erfolgten Injektionen in Kniegelenke, Hüftgelenke, Sprunggelenke, Handgelenke, Ellbögen, Schultern und die Wirbelsäule. Von 3012 Injektionen kam es bei 325 zu Schmerzen nach der Injektion. Es wurden 3 Arten von angereichertem Plasma verwendet, wobei es in der Gruppe des reinen angereicherten autologen Plasmas zu den geringsten Komplikationen kam. Bis auf Schmerzen nach der Infiltration kam es zu keinen Komplikationen, daher kann diese Therapieform als äußerst sicher angesehen werden.

● Relevanz für die Praxis

Aufgrund dieser Studie kann die Therapie mit autologem angereichertem Plasma als sehr sicher angesehen werden. Als einzige Komplikation von 3012 Injektionen kam es bei 325 Patienten zu Schmerz an der Einstichstelle. Ergänzend muss erwähnt werden, dass der Autor der Studie der medizinische Leiter des Konzerns Regeneex ist.

Korrespondenzadresse:

Dr. Elisabeth Pieler-Bruha

OA an der Abteilung für interdisziplinäre Schmerztherapie
Hartmannspital

A-1050 Wien, Nikolsdorfer Gasse 32–36

E-Mail: ellapieler@yahoo.com

News-Screen Osteologie

P. Mikosch

● High Rate of Non-Treatment Among Osteoporotic Women Enrolled in a US Medicare Plan

Yang X, et al. *Curr Med Res Opin* 2016; 32: 1849–56.

Abstract

Objective: To estimate the rate of non-treatment among elderly women with osteoporosis (OP) and to examine the association between patient characteristics and receiving treatment. **Research Design and Methods:** This cross-sectional, retrospective, observational study utilized patient information and claims from the Humana database to identify Medicare covered women aged ≥ 65 years old and continuously enrolled with evidence of either an OP diagnosis or an OP-related fracture during 2007–2011. The main outcome was receipt of pharmacological treatment of OP during 2012 (follow-up). The percentage of non-treatment was calculated and a stepwise selection logistic regression model was employed to estimate the association between baseline demographic and clinical characteristics and receiving treatment. **Results:** A total of 109,829 patients were included. Mean age was 75.7 years and 79.4% were identified with OP through OP diagnosis codes and did not have evidence of a prior fracture. Approximately one-third (32%) of patients had used OP medications during the baseline period, and 39% had experienced at least one gastro-intestinal event during baseline. Among all patients, 71.4% did not receive OP therapy during follow-up. The strongest factor associated with receiving treatment was prior use of OP therapy (odds ratio [OR] = 31.3; $p < .001$). Among the subgroup of patients with baseline fractures, 75.9% did not receive OP therapy during follow-up and the strongest factor associated with receiving treatment remained prior use of OP therapy (OR = 20.4; $p < .001$). Those with high comorbidity burden were less likely to receive treatment in both the overall cohort and within the subgroup with baseline fractures. **Conclusions:** Among Medicare-eligible women aged ≥ 65 identified with OP between 2007 and 2011, 71.4% did not receive OP treatment during 2012, including 75.9% of the subgroup of patients with a prior fracture. The use of diagnosis and procedures codes to identify patients with osteoporosis is subject to variation in coding.

Kommentar

In der vorgestellten retrospektiven Observationsstudie mit fast 110.000 Patienten zeigte sich eine hohe Rate von über 70 % von Patienten mit Osteoporose, die keine Osteoporosetherapie erhielten. Auch durch eine osteoporotische Fraktur ergab sich keine erhöhte Therapierate.

● Relevanz für die Praxis

Die Studie bestätigt die weiterhin bestehende medikamentöse Unterversorgung von Patienten mit Osteoporose.

● High Cardiorespiratory Fitness Is Associated with Reduced Risk of Low Bone Density in Postmenopausal Women

DeFina LF, et al. *J Womens Health (Larchmt)* 2016; 25: 1073–80.

Abstract

Purpose: The goal of this study was to determine the association between cardiorespiratory fitness (CRF) and bone mineral density (BMD) of the femoral neck (FN) in postmenopausal women using existing Cooper Center Longitudinal Study data. **Materials and Methods:** A cohort of 1,720 predominantly healthy Caucasian women (57.1 ± 6.9 years) underwent preventive medical examinations that included CRF assessment by maximal Balke treadmill testing and measurement of BMD by dual-energy X-ray absorptiometry. CRF was estimated from total treadmill time and categorized into five categories of CRF (further defined as fitness category 1 = low fitness, 2–3 = moderate fitness, and 4–5 = high fitness). Logistic regression was used to characterize the association between CRF and BMD, adjusting for age, weight, and resistance activity level. **Results:** Overall, the mean body-mass index (BMI) for all subjects was $25.0 \pm 4.5 \text{ kg/m}^2$, although BMI was in the obese range in the low fitness group. The prevalence of osteoporosis (T-score ≤ -2.5 at the FN) was greater in the low fit group than moderate or high fit (5.8% vs. 3.0% or 3.9%, respectively); with a similar pattern seen for prevalence of osteopenia (T-score > -2.5 and ≤ -1.0 at the FN) (47.5% vs. 46.4% or 44.8%, respectively). Higher age and lower weight were associated with low BMD. Fully adjusted logistic regression models showed an inverse association between CRF and low BMD of the FN. For T-score ≤ -1.0 , the primary outcome, the odds ratio (OR) was 0.50 (95% confidence interval [CI] 0.32–0.79) for moderate fitness, and OR of 0.32 (95% CI 0.21–0.51) for high fitness was seen. For T-score ≤ -2.5 at the FN, OR was 0.30 (95% CI 0.11–0.80) for moderate fitness, and OR was 0.29 (95% CI 0.12–0.71) for high fitness. **Conclusion:** Increased CRF levels are associated with reduced risk for low bone density in postmenopausal women.

Kommentar

Körperliche Fitness wirkt nach den vorliegenden Studienergebnissen der Entwicklung von Osteoporose entgegen.

● Relevanz für die Praxis

Wie auch für viele andere Erkrankungen ist Patienten gegen die Entwicklung von Osteoporose eine regelmäßige körperliche Aktivität mit dem Ziel des Erhalts von kardiorespiratorischer Fitness anzuraten.

● Biodegradable Intranasal Nanoparticulate Drug Delivery System of Risedronate Sodium for Osteoporosis

Fazil M, et al. *Drug Deliv* 2016; 23: 2428–38.

Abstract

Context: Osteoporosis (OP) is the most common metabolic bone disease predominantly found in elderly people. It is associated with reduced bone mineral density, results in a higher probability of fractures, especially of the hip, vertebrae, and distal radius. Worldwide prevalence of OP is considered a serious public health concern. **Objective:** The purpose of the present work was to develop and evaluate polymeric nanoparticles (NPs) of risedronate sodium (RIS) for the treatment of OP using intranasal (IN) route in order to reduce peripheral toxic effects. **Materials and Methods:** Polymeric NPs of RIS were prepared by nanoprecipitation methods. Formulations were developed and evaluated in context to in vitro drug release, ex vivo permeation, in vivo study, and biochemical studies. **Results and Discussions:** The particles size, entrapment efficiency (EE) (%), and loading capacity (LC) (%) of optimized formulations were found to be 127.84 ± 6.33 nm, 52.65 ± 5.21 , and 10.57 ± 1.48 , respectively. Release kinetics showed diffusion-controlled, Fickian release pattern. Ex vivo permeation study showed RIS from PLGA-NPs permeated significantly ($p < 0.05$) through nasal mucosa. In vivo study showed a marked difference in micro-structure (trabeculae) in bone internal environment. Biochemical estimation of treated group and RIS PLGA indicated a significant recovery ($p < 0.01$) as compared with the toxic group. **Conclusion:** Polymeric NPs of RIS were prepared successfully using biodegradable polymer (PLGA). Intranasal delivery showed a good result in in vivo study. Thus PLGA-NPs have great potential for delivering the RIS for the treatment and prevention of OP after clinical evaluation in near future.

Kommentar

Die orale Einnahme von Bisphosphonaten ist mit bestimmten Einnahmebedingungen verknüpft, um eine ausreichende intestinale Resorption zu erreichen und gastrointestinale Nebenwirkungen zu vermeiden. Diese Einnahmebedingungen (Einnahme nüchtern, nachfolgend nicht mehr hinlegen, Zeitabstand zum nachfolgenden Essen) sind gerade für alte und multimorbide Patienten, die jedoch eine relevante Zielgruppe einer Osteoporosetherapie mit Bisphosphonaten darstellen, oftmals schwer oder kaum korrekt durchführbar. Die intravenöse Applikation von Bisphosphonaten hat diese Probleme der Medikamentenzufuhr gelöst, die intravenöse Gabe bedarf jedoch eines Arztkontakts. Die intranasale Applikation stellt zu dieser Problemstellung einen weiteren interessanten Lösungsansatz, der auch vom Patienten selbst oder einer Pflegekraft durchgeführt werden kann, dar.

● Relevanz für die Praxis

Mit der Darstellung, dass eine intranasale Gabe des Bisphosphonates Risedronat möglich ist, ergeben sich neue Perspektiven für den Einsatz von Bisphosphonaten, insbesondere bei alten multimorbiden Patienten, die eine orale Einnahme von Bisphosphonaten nicht korrekt durchführen können.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Peter Mikosch
Privatklinik Döbling
A-1190 Wien, Heiligenstädter Straße 48
E-Mail: peter.mikosch@yahoo.com

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, Stumpergasse 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: Krause & Pachernegg GmbH, Dr. Th. Haunold, H. Manz

Druck: Wallig Ennstaler Druckerei und Verlag Ges.m.b.H., A-8962 Gröbming, Mitterbergstraße 36

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4x im Jahr

Abonnement: EUR 36,-/Jahr (im Ausland zuzüglich Porto- und Versandspesen), 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 mithilfe fotomechanischer 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 benützt werden dürfen.

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

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

News-Screen Rheumatologie

R. Lunzer

● Hyaluronic Acid Injections for Treatment of Advanced Osteoarthritis of the Knee: Utilization and Cost in a National Population Sample

Weick JW, et al. *J Bone Joint Surg Am* 2016; 98: 1429–35.

Abstract

Background: The prevalence of knee osteoarthritis is increasing in the aging U.S. population. The efficacy and cost-effectiveness of the use of hyaluronic acid (HA) injections for the treatment of knee osteoarthritis are debated. In this study, we assessed the utilization and costs of HA injections in the 12 months preceding total knee arthroplasty (TKA) and evaluated the usage of HA injections in end-stage knee osteoarthritis management in relation to other treatments. **Methods:** Market-Scan Commercial Claims and Encounters and Medicare Supplemental and Coordination of Benefits databases (Truven Health Analytics) were reviewed to identify patients who underwent TKA from 2005 to 2012. The utilization of patient-specific osteoarthritis-related health care (including medications, corticosteroid injections, HA injections, imaging, and office visits) and payment information were analyzed for the 12 months preceding TKA. **Results:** A total of 244,059 patients met the inclusion criteria. Of those, 35,935 (14.7%) had ≥ 1 HA injection in the 12 months preceding TKA. HA injections were responsible for 16.4% of all knee osteoarthritis-related payments, trailing only imaging studies (18.2%), and HA injections accounted for 25.2% of treatment-specific payments, a rate that was higher than that of any other treatment. Patients receiving HA injections were significantly more likely to receive additional knee osteoarthritis-related treatments compared with patients who did not receive HA injections. **Conclusions:** Despite numerous studies questioning the efficacy and cost-effectiveness of HA injections for osteoarthritis of the knee, HA injections are still utilized for a substantial percentage of patients. Given the paucity of data supporting the effectiveness of HA injections and the current cost-conscious health-care climate, decreasing their use among patients with end-stage knee osteoarthritis may represent a substantial cost reduction that likely does not adversely impact the quality of care.

Kommentar

Die Prävalenz der Arthrose nimmt bekannterweise deutlich zu (älter werdende Population, Übergewicht etc.). Alleine in den USA wurden 2013 mehr als 700.000 Knie-TEP eingebaut – im Verlauf massiv steigend. Die therapeutischen Optionen „vor“ einer Totalendoprothetik sind natürlich (auch) von finanziellem Interesse. Arthrosen sind Erkrankungen mit starken Symptomschwankungen – ein signifikanter Wirkungseffekt wird somit nur schwer nachweisbar sein.

In dieser Arbeit wird die Kosteneffizienz andiskutiert, indem aus Versicherungsdaten (!) analysiert wurde, wie oft vor einer Knie-TEP lokal injiziert wurde. Bei 15 % der 244.000 Patienten mit Knie-TEP wurde vorher ein- oder mehrmals appli-

ziert (Hyaluron oder Glukokortikoide) – pro Injektion wurden durchschnittlich 310 US-Dollar verrechnet!

In den weiteren Kommentaren zu diesem Artikel wird festgehalten, dass hohe Kosten für die Hyaluronsäure-Injektion anfallen und sich die American Academy of Orthopedic Surgeons gegen diese Hyaluronsäure-Therapie ausspricht, aber im Gegensatz dazu das American College of Rheumatology in ihren Empfehlungen diese Hyaluronsäure-Injektionen als „bedingt bei unzureichendem Ansprechen auf erste Therapien“ anführt.

Anmerkung: Bei höhergradiger Gonarthrose werden 30–50 % der intraartikulären Therapien leider periartikulär appliziert!

● Neue EULAR-Leitlinien zur rheumatoïden Arthritis

Information – Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh 2016); Leitlinien-Koordinator: J. Smolen.

Die Publikation wird für das 4. Quartal 2016 erwartet!

- JAK-Inhibitoren bekommen in den neuen Empfehlungen einen höheren Stellenwert.
- Glukokortikoide sollen nicht nur kurzzeitig beim Start einer csDMARD- („conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug“) Therapie erwogen werden, sondern erneut auch beim Wechsel auf ein anderes csDMARD, wenn sich das erste als unzureichend erwiesen hat.
- Gegenüber dem ACR-Update empfiehlt das EULAR-Update jetzt bDMARDs („biological“) und auch tsDMARDs („targeted synthetic“) präferenziell in Kombination mit csDMARDs.

Die neuen EULAR-Empfehlungen beinhalten dann:

- Eine „shared decision“ von Patient und Arzt bei der Therapieentscheidung
- Die Zuständigkeit primär an Rheumatologen
- Berücksichtigung der Kosten beim Management der Erkrankung
- Therapieentscheidungen basierend auf der Krankheitsaktivität und anderen Faktoren wie Progression struktureller Schäden, Komorbiditäten und Sicherheitsaspekte
- Im Gegensatz zu den ACR-Leitlinien Entscheidungen nicht nach Krankheitsdauer, sondern nach Behandlungsphase

● Das Infektionsrisiko bei Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen

Information – Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh 2016); C. Kneitz.

- Generell ist das Infektionsrisiko bei rheumatologischen Erkrankungen erhöht.
- Bei rheumatoider Arthritis um 50 %, bezüglich Pneumonie um 70 %.
- Bei systemischem Lupus erythematodes ist das Infektionsrisiko erheblich höher – Inzidenzrate bei 10,38, bei Lupusnephritis bei 22,67.
- Im Alter steigt das Risiko noch weiter an: bezüglich Pneumonie um das Dreifache, für Harnwegsinfektionen um das 20-Fache. Tuberkuloseerkrankungen sind insgesamt selten, im Alter aber relativ häufig.
- Sowohl das Alter als auch Komorbiditäten und besonders die entzündliche Aktivität der Grunderkrankung erhöhen das Infektionsrisiko.
- Eine effektive Basistherapie ist die bestmögliche Infektionsprävention.
- Steroide erhöhen dosisabhängig das Infektionsrisiko.
- Bei älteren RA-Patienten (> 70 Jahre) steigern auch schon niedrig dosierte Steroide (5 mg) das Infektionsrisiko, nach 3 Monaten steigt das Risiko um 30 %, nach 6 Monaten um 46 % und nach 3 Jahren um 100 %.
- Im deutschen RABBIT-Register ist bemerkenswert, dass Patienten, die nach einer Biologikatherapie eine Sepsis entwickelten, ein geringeres Mortalitätsrisiko (OR: 0,56) aufwiesen als diejenigen, die unter einer Basistherapie standen!

Tuberkulose:

- Keine Biologika-Therapie bei aktiver Tbc.
- Für Anakinra und Rituximab wird das Risiko als vernachlässigbar eingestuft, ein Tbc-Screening wird nicht gefordert.
- Für Abatacept besteht zwar keine Risikoerhöhung, ein Screening wird vom Hersteller aber dennoch empfohlen.
- Für Tocilizumab ist das Risiko vermutlich gering, ein Screening wird trotzdem empfohlen.
- Für Tofacitinib wird das Risiko als deutlich erhöht eingestuft, ein Screening ist erforderlich.
- Für Secukinumab ist das Risiko vermutlich nur gering erhöht, eine INH-Prophylaxe ist bei latenter Tbc „in Betracht zu ziehen“, ein Screening ist erforderlich.
- Für Ustekinumab gilt die gleiche Empfehlung wie für Tofacitinib: Ein Screening ist erforderlich.

Hepatitis:

- Eine Anti-HBs-Positivität zeigt an, dass ein Patient geimpft ist – damit besteht kein Risiko einer Progredienz unter Biologika.
- Bei einer abgelaufenen Hepatitis-B-Impfung findet man Antikörper gegen Anti-HBc zusätzlich zu den HBs-Antikörpern. Eine Immunität ist zu vermuten, ein Risiko bleibt.
- Findet man nur Anti-HBc-Antikörper und keine HBs-Antikörper, handelt es sich um Risikopatienten, vor allem bei Cyclophosphamid oder Rituximab.
- Bei der HBs-Antigen-Positivität oder dem Nachweis von HBV-DNA muss man aufpassen – Immunsuppressiva sind

dann grundsätzlich kontraindiziert und eine virostatische Therapie wird empfohlen.

● Association Between Breast Cancer Recurrence and Immunosuppression in Rheumatoid Arthritis and Inflammatory Bowel Disease: A Cohort Study

Mamtani R, et al. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 2403–11.

Abstract

Objective: Breast cancer recurrence may be promoted by immunosuppression due to decreased immune surveillance. The aim of this study was to examine the rates of breast cancer recurrence in patients with immune-mediated disease and treated breast cancer who received therapy with methotrexate, thiopurines, or anti-tumor necrosis factor (anti-TNF). **Methods:** Three retrospective cohort studies within Medicare (2000–2012) included women with rheumatoid arthritis (RA) or inflammatory bowel disease (IBD) who underwent surgery for primary breast cancer. Recurrent or second primary breast cancers occurring more than 365 days after the initial surgery were identified. Separate Cox regression models were used to examine the risk of cancer recurrence in patients treated with methotrexate, thiopurines, or anti-TNF agents after surgery, each compared with no use. Analyses were matched for type of breast surgery and receipt and type of adjuvant therapy. **Results:** Across all medication groups, 107 women experienced breast cancer recurrence during 5,196 person-years. The incidence rates were 20.3 and 19.6 per 1,000 person-years in methotrexate users and non-users, respectively, 32.3 and 17.6 in thiopurine users and non-users, respectively, and 22.3 and 19.5 in anti-TNF users and non-users, respectively. There was no significantly increased risk of breast cancer recurrence with use of methotrexate (adjusted hazard ratio [HR] 1.07, 95% confidence interval [95% CI] 0.67–1.69), anti-TNF therapy (HR 1.13, 95% CI 0.65–1.97), or thiopurines (HR 2.10, 95% CI 0.62–7.14). **Conclusion:** The risk of breast cancer recurrence in patients who received methotrexate, thiopurine, or anti-TNF therapy was not statistically significantly increased, although we cannot rule out a 2-fold or greater increased risk in those treated with thiopurines. These data provide reassurance to clinicians choosing to start methotrexate or anti-TNF therapy in RA or IBD patients with treated breast cancer.

Kommentar

Dass Patienten nach einer Karzinomdiagnose oder nach Karzinomtherapie mit entzündlicher Aktivität der rheumatoiden Arthritis wieder vorstellig werden, ist zu erwarten. Derzeitige Therapieoptionen basieren auf Empfehlungen, studienbasierte Richtlinien wird es nicht geben. Somit rücken die Register und Kohortenanalysen in den Mittelpunkt. Denn die Kontrolle der Entzündung spielt neben der „Remission“ auch für Lymphome eine entscheidende Rolle.

Diese Analyse zeigt deutlich, dass sich kein erhöhtes Risiko für einen MammaCa-Relaps unter TNF- α -Therapie ergibt. In der Analyse wurden auch noch die Patienten mit CED inkludiert. Auch hier zeigen sich keine erhöhten Relaps-Raten unter TNF-Hemmern, MTX oder Thiopurinen.

● The Effectiveness of a Real Life Dose Reduction Strategy for Tumour Necrosis Factor Inhibitors in Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Arthritis

Fong W, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55: 1837–42.

Abstract

Objective: To determine feasibility of TNF inhibitor (TNFi) dose reduction for severe AS and PsA patients. **Methods:** A retrospective study in a real-world setting. Criteria for dose reduction of TNFi included BASDAI < 4 for ≥ 6 months in AS; or DAS28-ESR ≤ 3.2 for ≥ 6 months in PsA. TNFi dose was reduced by one-third. Patients who flared (BASDAI > 4 in AS or DAS28-ESR > 3.2 in PsA) were re-escalated to standard treatment dose. **Results:** Twenty-six per cent (33/125) of AS and 18% (15/83) of PsA patients fulfilled criteria and underwent TNFi dose reduction. Fifty-eight per cent (19/33) of AS and 60% (9/15) of PsA patients maintained TNFi dose reduction for mean (S.D.) of 1.0 (0.8) years. Reinstating standard dose of TNFi recaptured low disease activity in all patients who failed dose reduction within 24 weeks, with no statistically significant difference in mean BASDAI compared with those maintaining TNFi dose reduction in AS at 24 weeks [mean (S.D.) BASDAI 2.4 (1.1) vs 1.9 (1.5), respectively ($P = 0.229$)]; however in PsA, those who failed dose reduction had higher disease activity compared with patients maintained on TNFi dose reduction at 24 weeks [mean (S.D.) DAS28-ESR 2.7 (0.6) vs 1.3 (0.5), respectively ($P \leq 0.001$)]. In PsA, a lower DAS28-ESR prior to dose reduction of TNFi was associated with more successful dose reduction. **Conclusions:** In a real-world setting, 60% of individuals with severe AS and PsA who achieve low disease activity can successfully reduce the dose of TNFi therapy by a third for a mean of 1 year.

Kommentar

In internationalen Stellungnahmen und Vorträgen schon länger angeführt – und auch immer mehr im klinischen Alltag praktiziert – ist das Aufdehnen der Applikationsintervalle unter der TNF- α -Biologika-Therapie etabliert, nicht nur bei rheumatoider Arthritis.

In dieser retrospektiven Analyse konnte doch bei 60 % der Patienten mit ankylosierender Spondylitis (AS) und auch PsA die Dosis reduziert werden, bei einem Drittel der Patienten für über ein Jahr.

● Baricitinib in Patients with Inadequate Response or Intolerance to Conventional Synthetic DMARDs: Results from the RA-BUILD Study

Dougados M, et al. *Ann Rheum Dis* 2016 [Epub ahead of print].

Abstract

Methods: In this phase III, double-blind 24-week study, 684 biologic disease-modifying antirheumatic drug (DMARD)-naïve patients with rheumatoid arthritis and inadequate response

or intolerance to ≥ 1 conventional synthetic DMARDs were randomly assigned 1:1:1 to placebo or baricitinib (2 or 4 mg) once daily, stratified by region and the presence of joint erosions. Endpoint measures included American College of Rheumatology 20% response (ACR20, primary endpoint), Disease Activity Score (DAS28) and Simplified Disease Activity Index (SDAI) score ≤ 3.3 . **Results:** More patients achieved ACR20 response at week 12 with baricitinib 4 mg than with placebo (62% vs 39%, $p \leq 0.001$). Compared with placebo, statistically significant improvements in DAS28, SDAI remission, Health Assessment Questionnaire-Disability Index, morning joint stiffness, worst joint pain and worst tiredness were observed. In a supportive analysis, radiographic progression of structural joint damage at week 24 was reduced with baricitinib versus placebo. Rates of adverse events during the treatment period and serious adverse events (SAEs), including serious infections, were similar among groups (SAEs: 5% for baricitinib 4 mg and placebo). One patient had an adverse event of tuberculosis (baricitinib 4 mg); one patient had an adverse event of non-melanoma skin cancer (baricitinib 4 mg). Two deaths and three major adverse cardiovascular events occurred (placebo). Baricitinib was associated with a decrease in neutrophils and increases in low-density and high-density lipoprotein. **Conclusions:** In patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs, baricitinib was associated with clinical improvement and inhibition of progression of radiographic joint damage.

Kommentar

Weitere erfolgreiche Daten zum Januskinase-Hemmer Baricitinib. Zusammengefasst zeigt diese Therapieoption vergleichbare Daten wie die der TNF- α -Klasse. Somit hoffnungsvolle Therapieergänzung und dies oral!

Anmerkung: Im Report doch ein Fall einer TBC-Reaktivierung unter Baricitinib und der doch etwas stärker ausgeprägte Abfall der neutrophilen Granulozyten.

● Tocilizumab in Giant Cell Arteritis: A Multicenter Retrospective Study of 34 Patients

Régent A, et al. *J Rheumatol* 2016; 43: 1547–52.

Abstract

Objective: To report the efficacy and safety of tocilizumab (TCZ) for giant cell arteritis (GCA). **Methods:** A retrospective multicenter study that included 34 patients receiving TCZ for GCA. **Results:** TCZ was effective in all but 6 patients, who still had mild symptoms. Mean glucocorticoid dose was tapered. One patient died and 3 patients had to stop TCZ therapy because of severe adverse events. Twenty-three patients stopped treatment; 8 of these experienced relapses after a mean of 3.5 ± 1.3 months. **Conclusion:** TCZ is effective in GCA. However, side effects occur. Whether this treatment has only a suspensive effect remains to be determined.

Kommentar

Auch wenn Tocilizumab (noch) als „off-label“ in der Therapie bei Riesenzell-Arteriitis (RZA) gilt, die Daten für eine gute

Therapieergänzung häufen sich bei Versagen der klassischen Therapieoptionen. Sicher war nicht bei allen Patienten ein erfolgreicher Outcome zu verzeichnen, aber bei 67 % führte die Therapie zu einer Remission. Bei therapierefraktären Fällen kann durchaus Tocilizumab eingesetzt werden. Studien dürften folgen ...

Korrespondenzadresse:

OA Dr. Raimund Lunzer

Interne Abteilung

Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Graz-Eggenberg

A-8020 Graz, Bergstraße 27

E-Mail: raimund.lunzer@bbegg.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 118

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)*, Sorbitol (E420), Polysorbit 20, Wasser für Injektionszwecke. *Der Acetattampfer wird durch Mischen von Essigsäure mit Natriumhydroxid gebildet. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern mit erhöhtem Frakturrisiko. Bei postmenopausalen Frauen vermindert Prolia signifikant das Risiko für vertebrale, nicht-vertebrale und Hüftfrakturen. Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit Hormonablation bei Männern mit Prostatakarzinom mit erhöhtem Frakturrisiko. Prolia vermindert bei Männern mit Prostatakarzinom unter Hormonablationstherapie signifikant das Risiko für vertebrale Frakturen. **Gegenanzeigen:** Hypokalzämie, Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen – Andere Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation, ATC-Code: M05BX04. **Inhaber der Zulassung:** Amgen Europe B.V., 4817 ZK Breda, NL, Vertreter in Österreich: Amgen GmbH, 1040 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** Mai 2016. **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.**

Referenzen: 1. Prolia®, veröffentlichte Fachinformation. 2. Cummings SR et al. N Engl J Med 2009 Aug 20; 361 (8): 756–65. 3. Boyd S et al. Bone 2011; 48 (Suppl 2): 182, #PP264-T.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 123

Bezeichnung des Arzneimittels: Calciduran Vit. D3 500 mg/800 I.E.-Filmtabletten. Calciduran Vit. D3 500 mg/800 I.E.-Kautabletten. **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: Filmtablette: **Tablettenkern:** Maltodextrin, Croscarmellose-Natrium, hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Colecalciferol-Konzentrat: All-rac-alpha-Tocopherol, Saccharose (1,8 mg), Mittelkettige Triglyceride, Stärkenatriumoctenylsuccinat (E1450), Siliziumdioxid, Natriumascorbat; Film: Hypomellose, Macrogol, Paraffin. Kautablette: Sprühgetrocknete Glucose (200 mg), Magnesiumstearat, Natriumcitrat, Xylitol, All-rac-alpha-Tocopherol, Gummi arabicum, Natriumdodecylsulfat, Saccharose (1,8 mg), Mittelkettige Triglyceride, Stärkenatriumoctenylsuccinat (E1450), Siliciumdioxid, Kristallines Natriumascorbat. **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:** Hypercalcämie oder Hypercalciurie oder Krankheitszustände, die Hypercalcämie oder Hypercalciurie zur Folge haben (z. B. Myelome, Knochenmetastasen, primärer Hyperparathyreoidismus); Nephrolithiasis; Nephrocalcinose; Hypervitaminose D; schwere Nierenfunktionsstörungen und Niereninsuffizienz; Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Calcium, Kombinationen mit anderen Mitteln, ATC-Code: A12AX. **Inhaber der Zulassung:** Meda Pharma GmbH, 1110 Wien. Rezept- und apothekenpflichtig. **Angaben über Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen 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 8008550 (24h-Hotline) oder schreiben Sie ein Email an drug-safety@meda.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 153

1. Bezeichnung des Arzneimittels: FORSTEO 20 Mikrogramm/80 Mikroliter, Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor. **2. 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. **4.1 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). **4.3 Gegenanzeigen:** • Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. • Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). • Vorbestehende Hypercalcämie. • Schwere Niereninsuffizienz. • Metabolische Knochenkrankheiten (einschließlich Hyperparathyreoidismus und Paget-Krankheit) mit Ausnahme der primären Osteoporose oder der glukokortikoid-induzierten Osteoporose. • Ungeklärte Erhöhung der alkalischen Phosphatase. • Vorausgegangene Strahlentherapie mit externer Strahlenquelle oder implantierter Strahlenquelle, bei der das Skelett im Strahlenfeld lag. • Patienten mit malignen Skeletterkrankungen oder Knochenmetastasen dürfen nicht mit Teriparatid behandelt werden. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Calciumhomöostase, Parathormon und -Analoga, ATC-Code: H05 AA02. **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile:** Eisesig, wasserfreies Natriumacetat, Mannitol, Metacresol, Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung), Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke. **7. Inhaber der Zulassung:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Niederlande. Rezept und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Kurzfachinformation:** Januar 2016

Transition von Jugendlichen in die Erwachsenenrheumatologie: Gemeinsame Initiative von Kinder- und Erwachsenenrheumatologen für einen sanften Übergang

Der Wechsel von Jugendlichen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen aus der Betreuung von Kinder- und Jugendrheumatologen in die Erwachsenenrheumatologie erfolgt oft nicht ohne Probleme. Die Arbeitsgruppe „Rheumatologie“ der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ), deren Mitglieder auch Teil der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) sind, und die Österreichische Gesellschaft für Rheumatologie (ÖGR) haben eine Initiative gestartet, um diesen Übergang für alle Beteiligten zu erleichtern.

gewidmet wurde, und fühlen sich von internistischen Rheumatologen weniger ernst genommen [1].

Problematisch ist zudem, dass der Wechsel in einen für die Jugendlichen häufig schwierigen Zeitraum fällt, in dem sie generelle Selbständigkeit und den selbstverantwortlichen Umgang mit ihrer Erkrankung erlernen müssen. Häufig stehen in dieser Phase Themen wie die Ablösung vom Elternhaus, Partnerschaft, Sexualität und Berufsfindung im Zentrum und es treten nicht selten Adhärenzprobleme auf. Ein Teil der Patienten fällt in der Übergangsphase aus der Betreuung heraus, was gravierende Konsequenzen für den Krankungsverlauf haben kann. Die strukturierte, individuell angepasste Transition leistet einen wichtigen Beitrag, dies zu verhindern.

Strukturierte, individuell angepasste Transition

Eine Initiative der Arbeitsgruppe „Rheumatologie“ der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ), deren Mitglieder auch Teil der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) sind, und der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation (ÖGR) hat sich zum Ziel gesetzt, Jugendlichen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen in Österreich den Übergang in die Erwachsenenrheumatologie zu erleichtern. Die GKJR hat hierfür eigene Unterlagen erarbeitet [2]. Zusätzlich wurde gemeinsam von GKJR und ÖGR ein Patientenpass entwickelt, in dem die wichtigsten Informationen griffbereit zusammengefasst sind. Er gibt dem neuen Behandlungsteam einen kurzen Überblick über den bisherigen Krankheits- und Therapieverlauf.

In den Transitionsprozess selbst sind idealerweise alle Personen eingebunden, die die Jugendlichen bisher betreut haben, sowie jene, die sie in Zukunft betreuen werden. Der Prozess erfolgt in Abstimmung zwischen den Pädiatern und den Erwachsenenrheumatologen. Bei Bedarf kann es sinnvoll sein, auch andere Berufsgruppen, wie Psycholo-

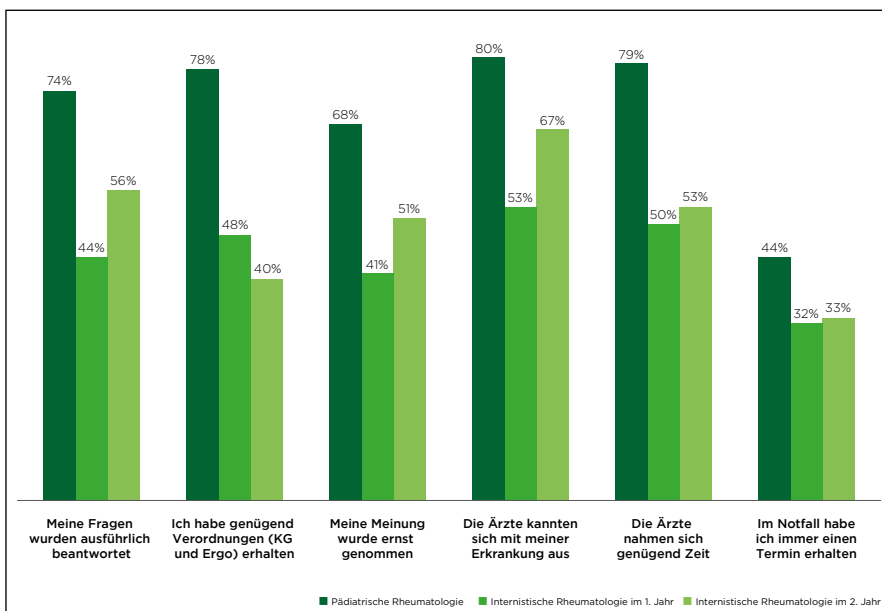


Abbildung 1: So sehen Jugendliche den Wechsel von der pädiatrischen in die internistische Rheumatologie (Befragung von ca. 250 jugendlichen Patienten mit Rheuma durch die Deutsche Rheuma-Liga). © Pfizer Corporation Austria GmbH

Kinder und Jugendliche mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen erhalten an pädiatrischen Zentren eine sehr intensive, auf die individuellen Bedürfnisse abgestimmte Betreuung im Rahmen einer sehr intensiven Beziehung zwischen Ärzten und Patienten. Da sich entzündlich-rheumatische Erkrankungen oft ins Erwachsenenalter fortsetzen, kommt für die meisten dieser Patienten der Zeitpunkt für einen Betreuungswechsel an eine internisti-

sche Rheumatologie. Dieser Übergang erfolgt nicht immer reibungslos.

Wie eine von der Deutschen Rheuma-Liga initiierte Befragung unter rund 250 jugendlichen Patienten mit rheumatischen Erkrankungen zeigt, ist ein großer Teil der Jugendlichen mit dem Wechsel und der neuen Betreuungssituation nicht zufrieden (Abb. 1) [1]. Die Patienten vermissen die Aufmerksamkeit, die ihnen von den Kinder- und Jugendrheumatologen

gen, Physiotherapeuten und Ergotherapeuten, einzubinden.

Im Rahmen des Prozesses werden den Jugendlichen die verschiedenen Möglichkeiten der zukünftigen Betreuung aufgezeigt. Die Übergangsphase gibt auch die Möglichkeit, zu klären, wo noch Adaptionsbedarf besteht bzw. wo weiterhin spezielle Unterstützung notwendig ist.

Idealerweise begleitet der Kinderrheumatologe den ersten Ambulanztermin an der internistischen Abteilung. Für die Jugendlichen bietet eine solche gezielte Übergabe die Möglichkeit, die neuen Abläufe kennenzulernen, die sich

von jenen an der Kinderrheumatologie unterscheiden.

Ziel des gesamten Prozesses ist es, den jungen Patienten das Gefühl zu geben, in ihren Anliegen ernst genommen zu werden und an der internistischen Rheumatologie mit demselben Engagement (wenn auch anders) weiterbetreut zu werden. Gleichzeitig soll bei den Jugendlichen das Bewusstsein geschaffen werden, nun das Krankheitsmanagement gemeinsam mit den internistischen Rheumatologen selbstverantwortlich zu übernehmen.

Die initiierte Kooperation zwischen den pädiatrischen und internistischen

Rheumatologen (Zusammenarbeit der beiden rheumatologischen Gesellschaften) gibt einen wichtigen Impuls, um den Prozess der Transition in Österreich weiter zu verbessern.

Literatur:

1. <http://dgrh.de/transitioncare.html>
2. Brunner J. Transition rheumakranker Jugendlicher in die Erwachsenen-Rheumatologie. Erleichterung des Übergangs. *rheuma plus* 2015; 14: 40–3.

Weitere Informationen:



Pfizer Corporation Austria GmbH, Wien
Tel.: 01/521 15 0
www.pfizermed.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

Enbrel 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, 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. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: *Enbrel 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:* Eine Durchstechflasche enthält 10 mg Etanercept. Die gebrauchsfertige Lösung enthält 10 mg Etanercept pro ml. *Enbrel 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung:* Eine Durchstechflasche enthält 25 mg Etanercept. *Enbrel 25 mg/50 mg Injektionslösung in Fertigspritze:* Jede Fertigspritze enthält 25 mg/50 mg Etanercept. *Enbrel 50 mg Injektionslösung im Fertigpen:* Jeder Fertigpen enthält 50 mg Etanercept. Etanercept ist ein humanes Tumornekrosefaktor-Rezeptor-p75-Fc-Fusionsprotein, das durch rekombinante DNA-Technologie über Genexpression aus der Eierstockzelllinie des Chinesischen Hamsters (CHO) gewonnen wird. Etanercept ist ein Dimer eines chimären Proteins, das durch Verschmelzung der extrazellulären Ligandenbindungsdomäne des humanen Tumornekrosefaktor-Rezeptor-2 (TNFR2/p75) mit der Fc-Domäne des humanen IgG1 gentechnisch hergestellt wird. Diese Fc-Komponente enthält die Scharnier-, CH2- und CH3-Regionen, nicht aber die CH1-Region des IgG1. Etanercept besteht aus 934 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von ca. 150 Kilodalton. Die spezifische Aktivität von Etanercept beträgt $1,7 \times 10^6$ Einheiten/mg. **Liste der sonstigen Bestandteile:** *Enbrel 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, Enbrel 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung:* Pulver: Mannitol (E421), Sacrose und Trometamol. Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke. *Enbrel 25 mg/50 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel 50 mg Injektionslösung im Fertigpen:* Sacrose, Natriumchlorid, Argininhydrochlorid, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** *Enbrel 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:* Juvenile idiopathische Arthritis: Behandlung der Polyarthrit (Rheumafaktor-positiv oder -negativ) und der erweiterten (extended) Oligoarthrit bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 2 Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen. Behandlung der Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen. Behandlung der Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder eine konventionelle Therapie nicht vertragen. Enbrel wurde nicht bei Kindern unter 2 Jahren untersucht. Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen: Behandlung der chronischen schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 6 Jahren, die unzureichend auf eine andere systemische Therapie oder Lichttherapie angesprochen haben oder sie nicht vertragen. *Enbrel 25 mg/50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Enbrel 50 mg Injektionslösung im Fertigpen:* Rheumatoide Arthritis: Enbrel ist in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen auf Basistherapeutika, einschließlich Methotrexat (sofern nicht kontraindiziert), unzureichend ist. Enbrel kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder wenn eine Fortsetzung der Behandlung mit Methotrexat nicht möglich ist, als Monotherapie angewendet werden. Enbrel ist ebenfalls indiziert zur Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind. Enbrel reduziert als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. Juvenile idiopathische Arthritis: Behandlung der Polyarthrit (Rheumafaktor-positiv oder -negativ) und der erweiterten (extended) Oligoarthrit bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 2 Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen. Behandlung der Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen. Behandlung der Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder eine konventionelle Therapie nicht vertragen. Enbrel wurde nicht bei Kindern unter 2 Jahren untersucht. Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica): Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Basistherapie unzureichend ist. Enbrel verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung. Axiale Spondyloarthritis, Morbus Bechterew (ankylosierende Spondylitis [AS]): Behandlung des schweren aktiven Morbus Bechterew bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine konventionelle Behandlung angesprochen haben. Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis: Behandlung Erwachsener mit schwerer nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, mit objektiven, durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Magnetresonanztomographie (MRT) nachgewiesenen Anzeichen einer Entzündung, die unzureichend auf eine Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs) angesprochen haben. Plaque-Psoriasis: Behandlung Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie wie Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen und UVA-Licht (PUVA) nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit einer solchen Therapie vorliegt (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen: Behandlung der chronischen schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 6 Jahren, die unzureichend auf eine andere systemische Therapie oder Lichttherapie angesprochen haben oder sie nicht vertragen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten 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. **Stand der Information:** 04/2016. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

Das JOURNAL FÜR MINERALSTOFFWECHSEL UND MUSKULOSKELETTALE ERKRANKUNGEN veröffentlicht Originalarbeiten, Übersichten, Fallberichte, Kurzberichte sowie Kommentare aus allen interdisziplinären Bereichen, die Knochen- und Gelenkerkrankungen betreffen. Experimentelle Untersuchungen sollten einen direkten klinischen Bezug aufweisen. Die Manuskripte werden zur Begutachtung auf eine mögliche Publikation unter dem Einverständnis angenommen, dass diese außer in Form eines Abstracts bislang noch nicht publiziert oder zur Veröffentlichung bei einer anderen Zeitschrift eingereicht wurden und dass die Publikation von allen Autoren genehmigt wurde. Neben der Publikation im Journal werden alle Beiträge in der Artikeldatenbank auf der Homepage des Verlages veröffentlicht. Mit der Annahme der Publikation geht das Urheberrecht automatisch an den Verlag über. Alle wissenschaftlichen Beiträge unterliegen einem Begutachtungsprozess durch das Editorial Board oder durch externe Begutachter.

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

- Titel der Arbeit (ohne Abkürzungen) + Kurztitel
- Vornamen und Namen aller Autoren
- **Englisches Summary** und **englischer Titel** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Deutsche **Zusammenfassung** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Angabe einiger **deutscher Schlüsselwörter** und **englischer Key words**
- **Einleitung:** Beschreibung von Hintergrund und Zweck der Studie. Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden.
- **Patienten und Methoden:** Präzise Beschreibung der untersuchten Patientengruppen, der vorgenommenen Untersuchungsmethoden, der Geräte und Materialien sowie der verwendeten statistischen Verfahren. Medikamente werden mit internationalen Freinamen („generic names“) erwähnt.
- **Ergebnisse:** Enthält die beobachteten, durch statistische Methoden gesicherten Ergebnisse, ohne diese je-

doch zu diskutieren. Numerische Daten, die in Tabellen oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.

- **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.
- **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!
- **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

1. Klöpfer W, Friedrich M. Einfluss des stomatognathen Systems auf die Wirbelsäule. J Miner Stoffwechs 2009; 16: 166–9.

Bücher:

2. Atteneder M. Duplexsonographie der peripheren Venen. In: Katzenschlager B, Atteneder M, Hirschl M, Ugurluoglu A (eds). Duplexsonographie der Gefäße. 3. Aufl. Verlag Krause & Pachernegg, Gablitz, 2007; 59–76.

- **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.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.

- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Psychrembel.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

Bitte verzichten Sie auf Abbildungen, die bereits in anderen Medien publiziert wurden. Wenn dies nicht möglich ist, so fragen wir gerne für Sie wegen einer **Nachdruckgenehmigung** an; diese kann **kostenpflichtig** sein!

- **Tabellen und Abbildungen:** Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.
- **Abbildungen mit Filmsequenzen:** Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen ggf. mit Hinweispfeilen kennzeichnen.

4. Korrekturfahren

Der federführende Autor erhält vor Publikation eine Druckfahne zur Korrektur zugesandt. Die Fahnenkorrekturen sind auf die durch den Satz entstandenen Fehler zu beschränken und in einem angemessenen Zeitraum (2 Wochen) an den Verlag zu retournieren.

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. + 43 (0) 2231/61258-0
Fax + 43 (0) 2231/61258-10

Homepage:
www.kup.at/mineralstoffwechsel

ENBREL® ist mehr als Etanercept

Klinische
Erfahrung
seit über
20
Jahren²

**Rheumatoide
Arthritis¹**
**Juvenile Idiopathische
Arthritis (ab 2 Jahren)¹**
Morbus Bechterew¹
**Nicht-röntgenologische
axiale Spondyloarthritis¹**
Psoriasis-Arthritis¹
**Plaque Psoriasis
(ab 6 Jahren)¹**

Ungekühlte
Lagerung bis zu
4 Wochen
bei Raumtemperatur
möglich¹

Flexibilität
durch
Halbwertszeit
von ca.
3 Tagen¹

**Keine
neutralisierenden
Antikörper
nachgewiesen¹**



REFERENZEN

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