

Journal für  
**Mineralstoffwechsel**

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen  
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Abstracts der Herbsttagung der  
Österreichischen Gesellschaft für  
Rheumatologie; 22. November 2003;  
Wien**

*Journal für Mineralstoffwechsel &  
Muskuloskeletale Erkrankungen*

*2003; 10 (4), 27-45*

**Homepage:**

**[www.kup.at/  
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica  
[www.kup.at/mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)



Offizielles Organ der  
Österreichischen Gesellschaft  
zur Erforschung des Knochens  
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft  
für Orthopädie und  
Orthopädische Chirurgie



Österreichische  
Gesellschaft  
für Rheumatologie

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

P. b. b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

# ABSTRACTS DER HERBSTTAGUNG DER ÖSTERREICHISCHEN GESELLSCHAFT FÜR RHEUMATOLOGIE\*

22. NOVEMBER 2003, WIEN (HOTEL DE FRANCE)

ABSTRACTS  
DER ÖGR

## ANTI-TNF THERAPY OF SLE IS FEASIBLE AND APPARENTLY EFFECTIVE

M. Aringer,<sup>1</sup> C. Zimmermann,<sup>2</sup>  
W. B. Graninger<sup>1</sup>, P. Petera,<sup>2</sup> G. Steiner<sup>1</sup>,  
J. S. Smolen<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Rheumatology, University  
Clinic of Internal Medicine III, University of  
Vienna, and <sup>2</sup>Department of Internal Medi-  
cine II, Lainz Hospital, Vienna

**Purpose.** Tumor necrosis factor (TNF) is significantly increased in the sera of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and in the kidney biopsies of patients with lupus glomerulonephritis, and associated with systemic and nephritic disease activity, respectively. We therefore decided to evaluate the safety and efficacy of TNF blockade on inflammatory manifestations of SLE in a pilot trial of infliximab in SLE.

**Patients and methods.** Within an open safety study approved by the ethics committee of Vienna University Medical School, SLE patients with nephritis and/or arthritis are being treated with the humanized chimeric anti-TNF antibody infliximab and with azathioprine or methotrexate plus low dose corticosteroids. Patients are closely monitored for proteinuria, swollen and tender joint counts, clinical disease activity and infections, as well as for autoantibodies to dsDNA and serum complement levels. So far, infliximab treatment was initiated in 6 SLE patients (3 with nephritis, 1 with nephritis and arthritis, and 2 with arthritis only).

**Results.** In all lupus nephritis patients treated with infliximab, proteinuria fell significantly under TNF-blocking therapy (from  $4.1 \pm 2.4$  g/24 h at the onset of therapy to  $0.9 \pm 0.4$  g/24 h at the time of the last infusion). In the first two patients, where infliximab therapy was completed at least six months ago, proteinuria stayed low through week 36 (at  $1.37$  (from  $5.72$ ) g/24 h and  $0.42$  (from  $1.19$ ) g/24 h, respectively). The (normal) creatinine serum levels remained stable in all patients. Severe non-erosive lupus arthritis in two patients and rheumatoid factor negative erosive lupus arthritis in another one remitted within days after the onset of therapy. However, in the first arthritis patient treated, arthritis relapsed 8 weeks after the last infliximab infusion and follow-up of the other two patients has not

yet passed this point. In two patients, auto-antibodies to double-stranded DNA increased under therapy but without concomitant flare and with a tendency to decrease again after the last infusion of infliximab; serum complement remained unchanged in all patients. One patient had a febrile episode with consecutive thrombocytopenia of presumably viral origin after the second infliximab infusion, which did not recur under the following two infusions. Two patients suffered from uncomplicated urinary tract infections and were treated with oral antibiotics.

**Conclusions.** Our data on six SLE patients treated with anti-TNF therapy, in combination with azathioprine or methotrexate and low dose corticosteroids, suggest that this treatment modality is feasible in SLE patients and apparently improves lupus nephritis. Infliximab also induces a remission of lupus arthritis, which may be transient after therapy is stopped. Controlled trials of TNF blockade in SLE are warranted.

## SCHWERE OSTEOPATHIE MIT GE- STÖRTER MINERALDICHTEVERTEILUNG UND MULTIPLER WIRBELKÖRPER- FRAKTUREN BEI EINEM MÄDCHEN MIT MYOFIBRILLÄRER MYOPATHIE (DESMIN-MYOPATHIE)

E. Biber, P. Roschger, J. Haller, A. Nader,  
J. Wanschitz, K. Klaushofer, H. Resch

*KH der Barmherzigen Schwestern, II. Medi-  
zinische Abteilung; Klinisches Institut für  
Neurologie der Universität Wien (Klinische  
Abteilung für Neuropathologie und Neuro-  
chemie); Hanusch-KH und Ludwig Boltz-  
mann-Institut für Osteologie*

**Einleitung:** Es handelt sich um ein 11-jähriges Mädchen (133 cm, 26,8 kg), auffallend durch eine ausgeprägte Kyphose der BWS. Herz- und Lungenfunktion und psychomentele Entwicklung sind normal. Bemerkenswert in der Schwangerschaft war die intrauterine Dystrophie (1950 g). Beim Neugeborenen auffällig waren die erhöhte CPK (379 U/l), ein sich in der Neonatalperiode entwickelnder Rundrücken und der Vitamin-D-Mangel, der zur Rachitis in den ersten Lebensmonaten führte.

**Methoden und Resultate:** Bei der ersten Untersuchung präsentiert sich ein 9-jähriges Mädchen (124 cm, 24 kg KG) mit auffällig

kyphotischer Haltung, hypotropher Muskulatur, Myopie und Pendelnystagmus. Die intellektuelle Entwicklung ist altersgemäß. In der Laboruntersuchung liegen die Parameter des Knochen- und Mineralstoffwechsels im Normbereich. Nur das Osteocalcin ist gering erhöht. Knochendichtemessungen verschiedener Regionen (LWS, calcaneus) ergeben deutlich erniedrigte Werte (KMD gemittelt L1-L4:  $0,416$  g/cm). Im WS-Röntgen werden neben einer Rarefizierung und Verdünnung der trabekulären Strukturen multiple Wirbelkörperfrakturen mit bis zu 60 %iger Höhenerniedrigung festgestellt. In der Skelettmuskelbiopsie findet sich das klinische Bild einer myofibrillären Myopathie (MFM). Unter diesem Begriff werden erst wenige Jahre bekannte seltene Krankheitsbilder zusammengefasst. Kennzeichnend dabei ist die abnorme Akkumulation des muskelspezifischen Intermediärfilaments Desmin [Goebel und Fardeau 1997]. In der Knochenbiopsie finden sich an einer Seite der Corticalis dünne Lagen von Osteoid, bedeckt durch aktive Osteoblasten, an der gegenüberliegenden Seite multiple flache Resorptionsstellen mit wenigen kleinen Osteoklasten. Die Knochenmineraldichteverteilung, bestimmt mittels „backscattered electron imaging“, zeigt eine starke Linksverschiebung. Dies bedeutet eine extreme Untermineralisierung der Knochenmatrix (Ca Mean  $-25\%$ , Ca Max Freq  $-26\%$ ). Nach Vitamin-D-Substitution, Ca-reicher Ernährung und intensiver physikalischer Therapie über ein Jahr zeigt sich bei neuerlicher Bestimmung der Knochenmineraldichte zwar immer noch eine verminderte Mineralisierung der Knochenmatrix, aber mit deutlicher Verbesserung (Ca Mean  $-19\%$ , Ca Max Freq  $-20\%$ ). Im Kontroll-Röntgen der WS ist keine Zunahme der WK-Einbrüche festzustellen.

**Schlussfolgerung:** Auch nach eingehendem Studium der Literatur handelt es sich bei unserer Patientin um ein neues Syndrom einer kongenitalen Myopathie mit kongenitalen Gelenkskontrakturen, schwerer Osteoporose und Augenveränderungen. Die Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchung der Muskelbiopsie zeigt Veränderungen entsprechend einer „cytoplasmic body myopathy“, die der MFM zugeordnet wird. Die Ursache der zusätzlich bestehenden Osteoporose bleibt unklar. Obwohl das klinische Bild an ein Schwartz-Jampel-Syndrom denken lässt, zeigen die radiologischen Veränderungen nicht die typischen Merkmale, die bei der chondrodystrophischen Myotonie gesehen werden.

\* Reihung der Abstracts nach Erstautor  
(alphabetisch)

## CHONDROGENIC DIFFERENTIATION OF LIGAMENT FIBROBLASTS BY DISTINCT MEMBERS OF THE BONE MORPHOGENETIC PROTEIN FAMILY

K. Bobacz, L. Erlacher, J. S. Smolen, W. B. Graninger

University Clinic of Internal Medicine III, Division of Rheumatology, University of Vienna

**Objective:** The extrinsic enhancement of tissue repair by means of growth factor stimulation is of potential therapeutic interest. Given the involvement of bone morphogenetic proteins (BMPs) in ligament formation we studied the effects of cartilage-derived morphogenetic protein-1 and -2 (CDMP-1, -2), osteogenic protein-1 (OP-1) and BMP-6 on proliferation and metabolism of ligament fibroblasts as well as their osteo- or chondrogenic differentiation potential.

**Methods:** Ligament fibroblasts were obtained from three month old calves, plated as monolayers or micromass cultures and stimulated with CDMPs, OP-1 and BMP-6. The expression of the indicated growth factors was assessed either by RT-PCR or Western-immunoblotting. The presence of their respective type I and type II receptors, as well as lineage-related markers were investigated in stimulated and unstimulated cells by RT-PCR and Northern blotting. The biosynthesis of matrix proteoglycans was assessed by [<sup>35</sup>S]Sulfate incorporation in monolayers. Alcian-blue as well as toluidin-blue staining was done in micromass cultures. Cell proliferation rate was measured by the use of [<sup>3</sup>H]Thymidine incorporation.

**Results:** The presence of CDMP-1, -2, OP-1 and BMP-6 was detected on mRNA as well as on the protein level. Type I and II receptors were endogenously expressed in unstimulated ligament fibroblasts. The growth factors stimulated cell proliferation as measured by [<sup>3</sup>H]Thymidine incorporation and total proteoglycan synthesis as assessed by [<sup>35</sup>S]Sulfate incorporation. Toluidin-blue staining showed cartilage specific metachromasia in the growth-factor treated micromass cultures. Moreover, transcription analysis of stimulated ligament fibroblasts demonstrated a co-expression of chondrocyte markers (aggrecan, collagen type II) but no up-regulation of osteogenic markers.

**Conclusion:** Our in vitro data showed that CDMP-1, -2, OP-1 and BMP-6 induce ma-

trix synthesis and cell proliferation in fibroblasts derived from bovine ligament. The preferential expression of chondrocyte markers suggests that adult cells from ligaments and tendons have the capability of differentiation into chondrocytes under in vitro conditions and may therefore be likely candidates for cell-based skeletal tissue repair.

## INTRAVENOUS ANTI-TNF-ALPHA ANTIBODY THERAPY LEADS TO ELEVATED TRIGLYCERIDE AND REDUCED HDL-CHOLESTEROL LEVELS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID AND PSORIATIC ARTHRITIS

E. Cauza, K. Cauza, U. Hanusch-Enserer, M. Etemad, A. Dunky, K. Kostner

5. Med. Abteilung mit Rheumatologie, Wilhelminenspital, Wien

**Background:** We investigated the effect of infliximab, an anti-TNF-alpha antibody, on plasma lipids and lipoproteins in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis.

**Methods:** Five male and 10 female patients with a mean age of 56.7 years were included in this study. Seven of the patients were diagnosed with rheumatoid arthritis and 8 patients with psoriatic arthritis. All patients received infusions of 3 mg/kg infliximab (at week 0, 2 and 6). Lipids, lipoproteins and standard clinical parameters were assessed at baseline (0 week), after 2 weeks, and in 4 patients after 6 weeks.

**Results:** There was a significant increase in triglyceride levels during treatment with infliximab (112 ± 48 versus 133 ± 53 mg/dl, p < 0.01). In contrast, HDL-cholesterol levels were significantly lowered (56 ± 12 versus 50 ± 13 mg/dl, p < 0.006) by the treatment. There was no significant difference in total cholesterol (209 ± 25 versus 205 ± 36 mg/dl) or in LDL-cholesterol (131 ± 24 versus 118 ± 43 mg/dl) before and after treatment. Similarly, lipoprotein(a) levels did not alter during treatment (median: 1.1 versus 1.4 mg/dl).

**Conclusion:** This study shows that intravenous infliximab therapy leads to changes in plasma lipid and lipoprotein levels in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis and may result in a more atherogenic

lipid and lipoprotein profile. Although larger patient numbers need to be studied to confirm our findings, these results suggest that lipid levels should be checked and monitored in patients receiving infliximab therapy, particularly in patients with vascular disease.

**Reference:**

Wien Klin Wochenschr 2002; 114: 1004-7.

## PAMIDRONATE INCREASES BONE MINERAL DENSITY IN WOMEN WITH POSTMENOPAUSAL OR STEROID-INDUCED OSTEOPOROSIS

E. Cauza, M. Etemad, F. Winkler, U. Hanusch-Enserer, G. Patsch, H. Noske, A. Dunky

5. Med. Abteilung mit Rheumatologie, Wilhelminenspital, Wien

**Introduction:** We aimed to determine the efficacy and safety of a cyclic intravenous therapy with pamidronate in patients with postmenopausal or glucocorticoid-induced osteoporosis.

**Methods:** We enrolled 86 Austrian female patients with postmenopausal (n = 69, mean age 68.13 ± 1.14) or glucocorticoid-induced (n = 17, mean age 66.89 ± 2.03) osteoporosis defined as a T-score of less than -2.5 for bone mineral density (BMD) of the lumbar spine L1-L4. Patients received a single intravenous dose of 30 mg pamidronate at 3 months intervals. The percent change in BMD was primary, while the safety and the biological response were secondary endpoints.

**Results:** Seventy-six female patients (88%) completed the study. Sixty patients received pamidronate therapy for the treatment of late postmenopausal osteoporosis and sixteen patients received the same treatment for glucocorticoid-induced osteoporosis. At the end of the trial, lumbar spine (L1-L4) BMD increased significantly in patients with postmenopausal osteoporosis (p = 0.000067), while in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis no significant change was observed (p = 0.724). The increase in the Ward's triangle BMD did not reach significance level in postmenopausal women receiving pamidronate (p = 0.0740). However, pamidronate treatment for glucocorticoid-induced osteoporosis resulted in a significant increase in Ward's triangle BMD (p = 0.0029). The efficacy of pamidronate treatment for postmenopausal osteoporosis was also reflected in a decrease in circula-

ting biochemical markers for bone formation, including alkaline phosphatase and osteocalcin. In addition, pamidronate was well tolerated with no incidence of severe gastrointestinal events.

**Conclusion:** Cyclic intravenous administration of pamidronate is an effective and well-tolerated therapy in postmenopausal osteoporosis, increasing spinal BMD. Further studies with adequate number of patients are needed to test the efficacy of the compound in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis.

## HFE-GENOTYPE IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES

E. Cauza, U. Hanusch-Enserer, M. Etemad, M. Köller, K. Kostner, P. Georg, A. Dunky, P. Ferenci

5. Med. Abteilung mit Rheumatologie, Wilhelminenspital, Wien

**Objective:** Hereditary haemochromatosis is a common autosomal recessive disorder of iron metabolism. Among Northern Europeans the carrier frequency is estimated 1 in 10, while up to 1 in 200 is affected by the disease. Arthropathy is one early clinical manifestation of this disease, but the articular features are often misdiagnosed. In this study the two frequent mutations of the HLA-linked haemochromatosis gene (HFE) were investigated in a rheumatology clinic population.

**Methods:** Two hundred eleven consecutive patients (mean age 57.7 years; 38 male/173 female) attending a rheumatology clinic over a period of 14 months were screened for HFE mutations (C282Y and H63D) (Tab 1). All standard diagnostic procedures were used to identify the aetiology of arthropathy. Mutations were evaluated by separation on PAGE of digest (by SnaI and Bcl-I, for

C282Y and H63D, respectively) of PCR-amplificates of DNA obtained from PBMCs.

**Results:** The C282Y and H63D allele frequencies were 4.5 and 12.8 in patients with rheumatic diseases. Five patients were homozygote for H63D (2.4%), 1 for C282Y (0.5%). Five patients were compound heterozygous (2.4%). The observed C282Y allele frequency in rheumatic patients with undifferentiated arthritis was 12.9 and exceeded that of healthy subjects ( $p = 0.01$ ).

**Conclusions:** Determination of the HFE genotype is clinically useful in patients with arthritis of unknown origin to allow early diagnosis of haemochromatosis.

## KURZZEIT-THERAPIE MIT INFLIXIMAB VERBESSERT DIE SYMPTOME DER PSORIASIS-ARTHRITIS UND VERMINDERT DIE KONZENTRATION VON CARTILAGE OLIGOMERIC MATRIX-PROTEIN

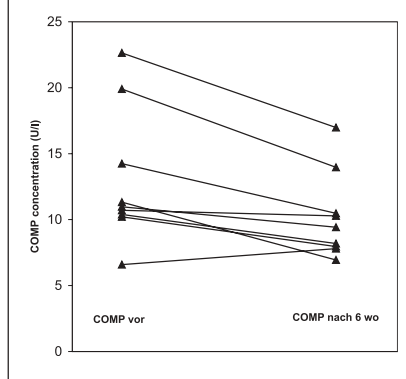
E. Cauza, U. Hanusch-Enserer, K. Frischmuth, B. Fabian, A. Dunky, K. Kostner

5. Med. Abteilung mit Rheumatologie, Wilhelminenspital, Wien

**Einleitung:** Das Ziel dieser Studie war, den Einfluß einer Kurzzeittherapie mit dem Anti-Tumor-Nekrose-Faktor alpha (Infliximab) bei Psoriasisarthritis-Patienten auf den Serumspiegel von Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP), einen möglichen Marker für die Knorpeldestruktion, zu untersuchen.

**Methodik:** Neun fortlaufende Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA) wurden 6 Wochen mit Infliximab therapiert. Serumspiegel von COMP wurde bestimmt und mit voretablierten Krankheits-Aktivitäts-

Abbildung 1: Serum-COMP-Konzentration vor und nach 6 Wochen Therapie mit Infliximab in allen 9 Patienten mit PsA.



parametern korreliert: Schmerz bestimmt durch den Patienten unter Verwendung der 100 mm visuellen Analog-Skala (VAS), Dauer der Morgensteifigkeit (MGST), Anzahl der geschwollenen und schmerzhaften Gelenke, Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und C-reaktives Protein (CRP).

**Ergebnisse:** Nach 6 Wochen Therapiedauer zeigten sich signifikante Verbesserungen in der MGST, VAS, und der Anzahl an geschwollenen und schmerzhaften Gelenken. Ähnliche signifikante Verbesserungen zeigten sich in der ACR-Antwort, bei 8 Patienten (89%) wurde eine ACR 20-Verbesserung erreicht. BSG- und CRP-Werte verbesserten sich ebenso nach 6 Wochen. Serum-COMP-Spiegel waren nach 6 Wochen Therapie signifikant reduziert ( $12,99 \pm 1,71$  zu Beginn,  $10,22 \pm 1,1$  nach 6 Wochen,  $p < 0,008$ ) (Abb. 1).

**Schlussfolgerung:** Die Ergebnisse unserer Studie lassen vermuten, daß bereits nach kurzer Therapiedauer mit Infliximab eine Reduktion der COMP-Spiegel bei PsA-Patienten erreicht werden kann. COMP dürfte somit ein guter Marker im Therapiemonitoring von Knorpelveränderungen bei PsA Patienten sein.

Table 1. Cauza E et al. Distribution of HFE gene mutation in 211 rheumatologic patients

	No	C282Y/WT	H63D/WT	C282Y/H63D	H63D/H63D	C282Y/C282Y	WT/WT
Osteoarthritis	24	0	3	0	0	0	21
Undifferentiated Arthropathy	27	3 (11.1)	2 (7.4)	2 (7.4)	1 (3.7)	1 (3.7)	18 (66.6)
Rheumatoid Arthritis	134	8 (6.0)	26 (19.4)	2 (1.5)	4 (3.0)	0	94 (70.1)
Psoriatic Arthritis	21	1	6	1	0	0	13
Collagenosis	5	0	2	0	0	0	3
Total	211	12 (5.7)	39 (18.5)	5 (2.4)	5 (2.4)	1 (0.5)	149 (70.6)
Healthy controls*	487	39 (8.0)	88 (18.1)	8 (1.6)	6 (1.2)	0	346 (71.0)

## TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS AND PSORIASIS VULGARIS WITH THE TUMOR NECROSIS FACTOR INHIBITOR INFlixIMAB

E. Cauza, M. Spak, K. Cauza, U. Hanusch-Enserer, A. Dunky, E. Wagner

5. Med. Abteilung mit Rheumatologie, Wilhelminenspital, Wien

**Introduction:** Aim was to evaluate the efficacy and safety of multiple infusions with a chimeric, anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody (infliximab) in patients with Psoriatic Arthritis (PsA) and Psoriasis vulgaris.

**Methods:** Over 22 weeks, nine patients with both active psoriasis and PsA, received five infusions of 3 mg/kg infliximab. The endpoints included the changes in swollen and tender joints count, ACR20, 50, 70 (American College of Rheumatology preliminary criteria for improvement) response rate and the improvement of the psoriasis area and severity index (PASI).

**Results:** The swollen (SJC) and tender joint count (TJC) fell from mean  $5.33 \pm 2.22$  and  $17.80 \pm 4.21$ , to  $1.44 \pm 1.09$  and  $9.77 \pm 0.92$ , respectively, by week 2 ( $p = 0.02/p = 0.02$ ). The benefit was sustained through week 22 ( $2.00 \pm 1.12 / 7.77 \pm 3.68$ ;  $p = 0.05/p = 0.002$ ). The ACR 20/50/70 response was achieved in 89%/56%/22%. Mean PASI score improved from  $19.04 \pm 5.41$  to  $4.91 \pm 2.51$  ( $p = 0.002$ ) (Tab 2).

**Conclusion:** Multiple infusions of infliximab were effective and well tolerated in patients with active psoriasis and PsA.

**Reference:** Rheumatol Int 2002; 22: 227–32.

## ZIRKULIERENDE ZYTOTOXISCHE CD4<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> NK-T-ZELLEN BEI MORBUS BECHTEREW

C. Duftner<sup>1</sup>, C. Goldberger<sup>1</sup>, A. Falkenbach<sup>2</sup>, R. Würzner<sup>4</sup>, B. Falkensammer<sup>4</sup>, E. Märker-Hermann<sup>3</sup>, M. Schirmer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Univ.-Klinik für Innere Medizin, <sup>2</sup>Gasteiner Heilstollen Spital, Bad Gastein-Böckstein, <sup>3</sup>HSK Aukammallee, Wiesbaden, Deutschland, <sup>4</sup>Institut für Hygiene und Sozialmedizin, Universität Innsbruck

Table 2. Cauza E et al

	T0	T2	T6	T14	T22	P*-value
PASI	19.04 ± 5.41	7.41 ± 2.51	3.32 ± 1.14	2.48 ± 0.85	4.91 ± 2.51	P = 0.002
MGST	52.77 ± 17.0	23.33 ± 7.59	18.33 ± 7.45	23.33 ± 9.39	24.44 ± 11.06	P = 0.01
SJC	5.33 ± 2.22	1.44 ± 1.09	1.44 ± 0.69	2.77 ± 1.45	2.00 ± 1.12	P = 0.05
TJC	17.8 ± 4.21	9.77 ± 0.92	8.33 ± 3.11	9.44 ± 4.08	7.77 ± 3.68	P = 0.0026
CRP	16.04 ± 5.43	7.8 ± 4.09	3.44 ± 0.58	4.02 ± 1.16	3.53 ± 1.00	P = 0.04
ESR	34.44 ± 6.34	14.66 ± 3.96	12.22 ± 3.57	18.0 ± 6.94	11.55 ± 3.86	P = 0.01
VAS	5.88 ± 0.63	3.33 ± 0.50	3.44 ± 0.58	3.77 ± 0.68	3.22 ± 0.66	P = 0.01

**Einleitung:** Zwischen HLA-B27 und Morbus Bechterew (MB) besteht eine sehr hohe Assoziation. Obwohl MHC-Klasse I Moleküle normalerweise in Anwesenheit spezifischer Peptide von CD8<sup>+</sup> T-Zellen erkannt werden, diskutieren mehrere Studien eine mögliche Rolle von CD4<sup>+</sup> T-Zellen in der Pathogenese dieser Erkrankung. Aus diesem Grunde war es das Ziel der vorliegenden Untersuchung, ob pro-inflammatorische, zytotoxische CD4<sup>+</sup> T-Zellen so wie bei der rheumatoiden Arthritis, der multiplen Sklerose oder der Wegener'schen Granulomatose auch beim MB im peripheren Blut vorkommen. Diese T-Zellen sind durch den Verlust des co-stimulatorischen Moleküls CD28 auf ihrer Oberfläche charakterisiert.

**Methodik:** 95 Patienten (Alter  $49,1 \pm 11,4$  Jahre) mit MB (nach den modifizierten New York Kriterien) und 65 gesunde Kontrollen (Alter  $51,4 \pm 15,2$  Jahre) wurden in die Studie eingeschlossen. Zur Beschreibung der Progression der Erkrankung verwendeten wir klinische Parameter wie den BASMI Score und einen modifizierten Score, der HWS-Rotation, Kinn-Jugulum-Abstand, thorakalen Schober, Atemexkursion und Finger-Boden-Abstand zusammenfaßt. Mittels FACS-Analysen von PBMCs wurde die Expression von Oberflächenrezeptoren, die Produktion von intrazellulären Zytokinen (Interferon- $\gamma$ , Perforin) und das Apoptoseverhalten von CD4<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> T-Zellen untersucht. In den funktionellen Versuchen wurden die mit HLA-B27 transfizierten (T2-B27) und die ursprünglichen T2-Zelllinien verwendet.

**Ergebnisse:** Zirkulierende CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> T-Zellen sind vermehrt bei MB-Patienten im Vergleich zu den Kontrollen ( $7,4 \pm 6,6\%$  versus  $1,03 \pm 1,0\%$ ;  $p < 0,001$ ). Dieser Unterschied ist sogar größer bei Patienten mit starkem Größenverlust seit Beginn der Erkrankung, einer höheren Blutsenkungsgeschwindigkeit und einer stärkeren Progression des MB, gemessen an unserem modifizierten Score. Diese CD4<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> T-Zellen zeigen eine reduzierte Apoptose und produzieren sowohl Interferon- $\gamma$  als auch Perforin. Es fehlt den CD4<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> T-Zellen der Lymphozytenmarker CD7, jedoch exprimieren sie den NK-Zellmarker CD57 und diverse

MHC-Klasse I-Molekül-erkennende NK-Zellrezeptoren auf ihrer Oberfläche. Tatsächlich resultierte die Aktivierung von CD4<sup>+</sup> Zelllinien mittels anti-CD3 und HLA-B27 exprimierenden Zellen in einer Anreicherung von CD4<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> T-Zellen im CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T-Zellkompartiment und die Co-Inkubation mit den HLA-B27 exprimierenden Zellen C1R-B27 führte zu einer vermehrten Expression von CD25 bei den CD4<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> T-Zellen, was durch Antikörper gegen CD94 und CD158b/j gehemmt wurde.

**Zusammenfassung:** Pro-inflammatorische und zytotoxische CD4<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> T-Zellen sind im peripheren Blut von Patienten mit MB vermehrt vorhanden. CD4<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> T-Zellen teilen phänotypische und funktionelle Eigenschaften mit NK-Zellen. Mittels MHC-Klasse I-erkennender NK-Zellrezeptoren können CD4<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> T-Zellen HLA-B27 auch ohne Anwesenheit von spezifischen Peptiden erkennen.

**Literatur:** Duftner C, Goldberger C, Falkenbach A, Würzner R, Falkensammer B, Pfeiffer KP, Märker-Hermann E, Schirmer M. Prevalence, clinical relevance and characterization of circulating cytotoxic CD4<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> T cells in ankylosing spondylitis. Arthritis Res Ther 2003; 5: R292–300.

## ELEKTROHYDRAULISCHE STOSSWELLENTHERAPIE BEI KALZIFIZIERENDER PERIATHROPATHIA HUMEROSCAPULARIS

J. Feyertag, H. Haschkovitz, A. Dunky  
V. Medizinische Abteilung mit Rheumatologie, Wilhelminenspital der Stadt Wien

**Einleitung:** Die Therapie mittels einer elektrohydraulischen Stoßwellentherapie wird bei kalzifizierenden Tendopathien im Schulterbereich sowie Epicondylitis humeri und Achillodynie/Fersensporn angewandt. Ein chronischer Schulterschmerz ist oft Ausdruck einer entzündlichen oder degenerativen Läsion der Rotatorenmanschette, verbunden mit Kalzifizierungen und Funktionseinschränkung. Die elektrohydraulische Stoßwellentherapie wird bei diesen chronischen Veränderungen nach Ausschöpfen

der konservativen Maßnahmen, wie lokale Infiltrationen und physikalische Therapie, mit Erfolg eingesetzt. Seit ca. einem Jahr wird diese Methode (mittels eines HMT ReflecTron®) an unserer Abteilung bei den oben genannten Indikationen eingesetzt.

**Methoden:** Insgesamt wurden bisher 105 Patienten mit kalzifizierender Tendopathie der Schulter (89,5 %) Fersensporen (7,6 %) und Epicondylitis humeri (2,9 %) behandelt. Die Kontrolle erfolgte sechs Wochen nach der Stoßwellentherapie. Ausgewertet wurde die Veränderung der Schmerzen anhand einer visuellen Analog-Skala (VAS) (0 keine Schmerzen – 10 stärkste Schmerzen) sowie die Funktion der Schulterbeweglichkeit in vier Ebenen.

**Ergebnisse:** Alle Patienten zeigen eine deutliche, statistisch signifikante Verbesserung der VAS von 6,9 auf 3,6 ( $p < 0,0001$ ). Bei den kalzifizierenden Tendopathien verbesserte sich der VAS von 6,9 auf 3,7 ( $p < 0,0001$ ). Bei den Achillodynien/Fersensporen und der Epicondylitis humeri konnten ähnliche Verbesserungen nachgewiesen werden. Aufgrund der geringen Anzahl der behandelten Achillodynien und Epicondylitiden wurde die Funktionsverbesserung nur bei den Tendopathien ausgewertet. In allen Funktionsebenen (Abduktion, Anteversion, Innenrotation und Außenrotation) fand sich eine statistisch signifikante Besserung.

**Diskussion:** Die von uns erhobenen Daten zeigen sowohl eine Besserung der Schmerzen als auch eine Funktionsverbesserung. Die elektrohydraulische Stoßwellentherapie stellt somit eine alternative Therapie zu einem operativen Eingriff dar.

## LEFLUNOMIDE DECREASES TRANS-ENDOTHELIAL MIGRATION OF PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS

J. Grisar, M. Aringer, M. D. Köller, C. H. Stummvoll, D. Eselböck, B. Zwölfer, P. Pietschmann, J. S. Smolen

Klinische Abteilung für Rheumatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Universität Wien

**Introduction:** To test whether the active metabolite of leflunomide (LEF), in addition to blocking the proliferation of activated lymphocytes by inhibiting dihydroorotate dehydrogenase (DHODH), influences the transendothelial migration (TEM) of peripheral blood mononuclear cells (PBMC), an essential pathogenetic aspect in rheumatoid arthritis.

**Methods:** In an *in vitro* model of PBMC transmigration through an endothelial cell (EC) barrier, PBMC were recollected in three groups: cells not adherent to the EC, cells bound to, and cells migrated through the EC layer. Experiments in which cells were pretreated with LEF (in the absence or presence of uridine) were compared to parallel experiments in the presence of medium alone. No toxicity of LEF was seen.

**Results:** Preincubation of EC with LEF led to a  $36 \pm 16\%$  reduction in PBMC TEM ( $p < 0.05$ ). Likewise, preincubation of PBMC induced a reduction in their TEM (by  $39 \pm 9\%$ ,  $p < 0.005$ ). Incubation of both PBMC and EC with LEF had an additive effect (mean reduction of  $48 \pm 6\%$ ,  $p < 0.005$ ). Incubation of PBMC with LEF-M also decreased monocytic CD44 expression ( $p < 0.005$ ) and PBMC-hyaluronan binding ( $p < 0.05$ ). In contrast, chemotaxis was not significantly influenced. Incubation of cells with LEF and uridine reverted the inhibition of migration, suggesting that the observed effects were due to DHODH inhibition. Fluorocytometric analysis of PBMC subsets within the migrated population showed a decrease of monocytes, but not of B cells or T cells, after LEF treatment.

**Conclusion:** LEF reduces monocytic adhesion molecule expression and TEM and may thus interfere with monocyte activities in RA. These mechanisms may in part be responsible for the clinical effects of leflunomide by blocking cell traffic into the inflamed synovia.

## INFLIXIMAB ATTENUATES JOINT DESTRUCTION IN EARLY RA PATIENTS WITH ULTRASONOGRAPHIC MARKERS OF POOR PROGNOSIS

J. Gruber<sup>1</sup>, P. C. Taylor, A. Steuer, C. McClinton, D. Cosgrove, M. Blomley, C. Wagner, P. Marsters, R. N. Maini

<sup>1</sup>Kennedy Institute of Rheumatology Division and Imaging Sciences Department, Faculty of Medicine, Imperial College, London, UK, and Centocor, PA, USA, <sup>1</sup>Dept. of Internal Medicine, Innsbruck, Austria

**Objectives:** To investigate, in early rheumatoid arthritis (RA), the ability of ultrasonographic measures of synovial thickening and vascularity to predict the rate of joint destruction in patients receiving infliximab or placebo infusions added to pre-existing methotrexate (MTX) treatment.

**Methods:** 24 patients with early RA ( $< 3$  years duration) on stable doses of methotrexate were randomised in a double-blind study to receive infusions of infliximab (5 mg/kg) or placebo at weeks 0, 2, 6, and thereafter every 8 weeks to week 46. At baseline and week 18, high-resolution ultrasound (HRUS) imaging and power Doppler (PD) imaging of the metacarpophalangeal joints was undertaken over the dorsal surface in longitudinal and transverse planes to assess synovial thickness and vascularity respectively. MTX doses (mean 15 mg/wk) were unchanged during this period. Radiographs of the hands and feet were taken at baseline and week 54 and evaluated for total Sharp score by the van der Heijde modification of Sharp's method. The Wilcoxon 2 sample test was used to assess differences in progression in total Sharp score between the two treatment groups. Spearman correlations were used to investigate relationships between (a) baseline synovial thickening, baseline vascularity and changes in total Sharp score over 54 weeks in the infliximab and placebo groups and (b) percentage change in vascularity over 18 weeks and change in total Sharp score over 54 weeks in all patients.

**Results:** There was a greater progression in total Sharp score in the group receiving MTX alone as compared to the infliximab group (median 14, IQR 17 vs median 3.3, IQR 3.3;  $p = 0.056$ ). At baseline, the infliximab and placebo groups were well matched for measures of synovial thickening and vascularity. In the placebo group, there was a strong positive correlation between progression in Sharp score and baseline synovial thickness (0.69;  $p = 0.02$ ) and vascularity (0.78;  $p = 0.005$ ). In the infliximab treated group there is no significant correlation between the corresponding parameters ( $-0.23$ ;  $p = 0.479$  and  $-0.28$ ;  $p = 0.372$  respectively). In the whole cohort of patients percentage change in vascularity over 18 weeks is significantly correlated with change in Sharp score over 54 weeks (0.491;  $p = 0.017$ ).

**Conclusions:** These data demonstrate that for patients treated with MTX alone sonographic measures of synovial thickening and vascularity at baseline predict the magnitude of joint damage over the following year. Infliximab treatment abolishes this relationship. Furthermore, in the whole cohort, there was a significant correlation between changes in PD measures of synovial vascularity and progression of joint damage. These findings implicate vascular tissue regulated by TNF $\alpha$  in joint destruction in early RA.

## AXIAL OSTEOMALACIA: REPORT OF A HLA-B27 NEGATIVE FEMALE PATIENT WITHOUT FEATURES OF SACROILIITIS

G. Haberhauer<sup>1,2</sup>, M. Skoumal<sup>2,3</sup>,  
J. Feyertag<sup>1</sup>, A. Dunky<sup>1</sup>

<sup>1</sup>5th Department of Internal Medicine (Rheumatology), Wilhelminen-Hospital Vienna, <sup>2</sup>Institut für Rheumatologie der Kurstadt Baden in Kooperation mit der Donauuniversität Krems, <sup>3</sup>Rheumasonderkrankenanstalt der SVA der gewerblichen Wirtschaft, Baden

**Background:** Axial osteomalacia (AO) is a very rare bone disorder characterized by dense coarsening of the trabecular bone on radiographs located in the axial but not appendicular skeleton, and osteomalacia on bone biopsy of affected areas. Since the first case report in 1961 only 17 AO-patients have been reported. All of them, except one (report of an affected mother and son) were middle-aged or elderly Caucasian men. The cause of AO is still unknown and some authors suggest that AO could be a genetic bone cell abnormality. Sacroiliitis and positive HLA-B27 antigen is the most described concomitant disease. Axial increased and peripheral decreased bone mineral density, moderate phosphate diabetes and associations with polycystic kidney and liver disease have been reported.

**Case report:** X-rays of the spine, ribs and pelvis for back pain of a 83 years old female patient in normal general health, with no living relatives and no relevant medical or surgical history revealed changes due to AO. There were no signs of sacroiliitis, which was confirmed by CAT, MR and scintigraphic examinations. The skull, upper and lower limbs showed normal bones and moderate osteoarthritic changes. Looser's zones have not been identified. Measurements of bone mineral density (DEXA) revealed a T-score of the lumbar spine of +3,9 and of the femoral neck of -2,2. Routine laboratory parameters and biochemical markers of bone metabolism, including serum calcium, inorganic phosphate, total alkaline phosphatase, bone specific alkaline phosphatase, 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D, osteocalcin, intact PTH, creatinine and phosphate clearance were within normal limits. Testing for HLA-B27 was negative. Only one time (due to bone biopsy) there was a slightly increase of total alkaline phosphatase. Histological examination of an iliac crest bone biopsy showed thickening of the cortices, increased

trabecular bone with broad seams of unmineralized osteoid due to osteomalacia. The patient was successfully treated with NSAID.

**Conclusion:** OA is often asymptomatic and could also be detected in elderly women without any features of sacroiliitis or abnormal bone metabolism. The differential diagnosis of the radiological appearance included bone metastases, systemic mastocytosis, Paget's disease of bone, osteopetrosis, fluorosis, myelofibrosis, fibrogenesis imperfecta ossium, beryllium poisoning, hyperparathyroidism and renal osteodystrophy. For real diagnosis other relevant diseases of bone should be excluded.

## „ICH KOMM' NICHT DRAN!“ – EINE WENIG BEDACHTETE URSACHE GESTÖRTER COMPLIANCE BEI OSTEOPOROTHERAPeutIKA IM HÖHEREN LEBENSALTER

W. Halder<sup>1</sup>, C. Raffener<sup>1</sup>, G. Kemmler<sup>2</sup>,  
I. Kurzthaler<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Abteilung für Innere Medizin, LKH Hochzirl; <sup>2</sup>Univ.-Klinik für Psychiatrie, Innsbruck

**Einleitung:** Das Risiko, an einer therapiebedürftigen Osteoporose zu erkranken, steigt mit dem Lebensalter an. Die Compliance bei der Medikamenteneinnahme wird im höheren Lebensalter durch zahlreiche Faktoren beeinflusst. Ob ältere Menschen überhaupt in der Lage sind, verordnete Osteoporosetherapeutika selbstständig zur Einnahme vorzubereiten, wurde bisher noch nicht untersucht.

**Methode:** In einer Pilotstudie untersuchten wir 50 Frauen, 80 Jahre oder älter, die an der Abteilung für Innere Medizin im LKH Hochzirl stationär aufgenommen wurden. Die Patientinnen erhielten derzeit in Österreich zur Osteoporosetherapie zugelassene Medikamente in der Originalverpackung und wurden aufgefordert, diese selbstständig bis zur Einnahme vorzubereiten.

**Resultate:** Bisphosphonate, Rocaltrol und Evista konnten von allen Patientinnen problemlos vorbereitet werden, die Behälter von Cal-D-Vita und Cal-D-Or konnten von jeweils 2 Patientinnen, der Beutel von Maxi-Kalz/Vit D3 und Kombi-Kalz von einer Patientin nicht geöffnet werden. Das Öffnen der Phiole von Maxi-Kalz 500 war 17 (34%) und von Maxi-Kalz 1000 14

(28%) Patientinnen nicht möglich. Oleovit D3 Tropfflaschen konnten von 5 (10%) nicht geöffnet werden, weitere 12 waren nicht in der Lage, eine vorgegebene Menge von 3 gtt korrekt abzuzählen.

**Schlußfolgerung:** Vor Verschreibung eines Osteoporosetherapeutikums sollte bei Frauen ab dem 80. Lebensjahr, die sich ihre Medikamente selbstständig vorbereiten, überprüft werden, ob diese die jeweilige Verpackung überhaupt öffnen können.

## ANTI-A2/RA33 AUTOANTIBODIES IN JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS – RECOGNITION OF THE RNA BINDING DOMAIN II OF hnRNP-A2 IS ASSOCIATED WITH POLYARTICULAR JOINT AFFECTATION

W. Hassfeld<sup>1</sup>, K. Skriner<sup>2</sup>, O. Vinje<sup>1</sup>,  
A. Rosenberg<sup>3</sup>, G. Steiner<sup>2</sup>, Ø. Førre<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Center for Rheumatic Diseases, The National Hospital, Oslo, Norway; <sup>2</sup>University of Vienna, Austria; <sup>3</sup>University of Saskatchewan, Canada

**Background:** Currently, serologic testing is of limited value in predicting a polyarticular course of JRA in ~25% of patients with a pauciarticular and ~40% of those with a systemic onset of disease [1]. Autoantibodies to hnRNP-A2 (anti-A2/RA33) were reported to occur in ~35% of RA patients and also, usually concomitant with anti-Sm and/or anti-U1snRNP, in 20–40% of SLE and MCTD patients in rheumatic diseases of adults [2]. Anti-A2/RA33 from RA patients preferentially recognize a conformational epitope comprising the complete second RNA binding domain of hnRNP-A2 [3].

**Objective:** To assess the significance of anti-A2/RA33 autoantibodies and their binding sites on heterogeneous nuclear (hn) RNP-A2 in juvenile rheumatoid arthritis (JRA).

**Methods:** Sera from 230 Norwegian and 72 Canadian patients with JRA of > 3 years duration were investigated by immunoblotting (IB) using a partially purified preparation of hnRNP-A/B group proteins. Epitope recognition by anti-A2/RA33 was analyzed by the use of recombinant fragments of hnRNP-A2 for IB, and of overlapping synthetic peptides (20-mers) for enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

**Results:** Anti-A2/RA33 was found in 41 % of 98 Norwegian and 31 % of 32 Canadian patients with a polyarticular but only 9 % of 132 Norwegian and 10 % of 41 Canadian patients with another course of JRA and thus associated with polyarticular joint affection in both JRA populations ( $p < 0.0001$  and  $p < 0.045$ , respectively). There was no discernible relation to other features of disease. Anti-A2/RA33 was prevalent in pauciarticular onset JRA with a polyarticular course (51 % of 43 patients) and in 5 cases detected 3–5 years prior polyarticular joint affection. All sera used for epitope mapping ( $n = 27$ ) recognized a fragment comprising the two RNA binding domains (RBD I, RBD II) in the NH<sub>2</sub>-terminal half of hnRNP-A2. Only 3 of these sera reacted also with its glycine-rich COOH-terminal half. Anti-A2/RA33 from patients with a polyarticular, but not from those with a pauciarticular course of disease recognized epitopes which were involving the RBD II and overlapping the major conformational epitope recently identified in RA. Only 2 of 15 of the sera reacted with peptides of the RBDs in ELISA.

**Conclusion:** These data indicate an association between autoimmune response to discontinuous epitopes in the RBD II of hnRNP-A2/RA33 and polyarticular joint affection in JRA, and thereby probably an immunologic pathway in common with RA. The use of the RBD II for anti-A2/RA33 screening could further increase the diagnostic and possibly also the prognostic value of this autoantibody in JRA.

**References:**

1. Ansell B. *Adv Exp Med Biol* 1999; 455: 27–33.
2. Hassfeld W et al. *Arthr Rheum* 1995; 38: 777–85.
3. Skriner K et al. *J Clin Invest* 1997; 100: 127–35.

## ANTI-CITRULLINE AUTOANTIBODIES IN JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS (JRA)

W. Hassfeld<sup>1</sup>, O. Vinje<sup>2</sup>, B. Flatø<sup>2</sup>, A. Dunky<sup>1</sup>, Ø. Førre<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Rheumatology, Wilhelminen-Hospital, Vienna, Austria, <sup>2</sup>Center for Rheumatic Diseases, The National Hospital, Oslo, Norway.

**Background:** Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides (anti-CCP) were reported to occur in 60–75 % of patients with rheumatoid arthritis (RA), but, with single exceptions, not in other rheumatic diseases of adults [1–3]. However, still little is known

about their occurrence in pediatric rheumatic diseases.

**Objective:** To analyze the significance of anti-CCP in JRA and other pediatric rheumatic diseases.

**Methods:** Sera from 100 patients with JRA according to the ACR criteria and of > 3 years duration, 30 patients with juvenile onset spondylarthropathy, and 16 patients with juvenile onset connective tissue diseases (10 with SLE, 4 with dermatomyositis, and 2 with MCTD) were analyzed for anti-CCP by a commercially available ELISA. The JRA patients were selected according to the relative frequency of their subtypes of disease.

**Results:** The prevalence of anti-CCP in subtypes of JRA was as follows: see **Tab. 3**. None of the patients with juvenile onset spondylarthropathy or connective tissue diseases was anti-CCP positive. There was no discernible relation of anti-CCP reactivity to the presence or absence of other autoantibodies commonly found in JRA, including anti-hnRNP-A2/RA33 and antibodies to chromatin components (histones and high mobility group proteins).

**Conclusion:** Based on the assumption that RF positive polyarticular onset JRA constitutes an early onset of RA, the selective occurrence of anti-CCP in 50 % of patients with this subtype of JRA is further supporting the high specificity of these autoantibodies for RA.

**References:**

1. Schellekens G et al. *J Clin Invest* 1998; 101: 273–81.
2. Schellekens G et al. *Arthr Rheum* 2000; 43: 155–63.
3. Kroot E et al. *Arthr Rheum* 2000; 43: 1831–5.

## EROSIVE INTERVERTEBRAL-GELENKSENTZÜNDUNG – EIN FALL EINER VILLONODULÄREN SYNOVITIS

J. Hermann\*, E. Stadlmaier\*, K. Fritz<sup>†</sup>, W. Graninger\*

\*Klinische Abteilung für Rheumatologie, Medizinische Universitätsklinik; <sup>†</sup>Zentralröntgeninstitut Graz

**Einleitung:** Die pigmentierte villonoduläre Synovitis (PVNS) ist eine Gruppe von proliferativen Erkrankungen der Synovialmembran, die vorwiegend einzelne Gelenke der unteren Extremitäten befällt. Bisher sind nur 22 Fälle einer PVNS an der Wirbelsäule beschrieben. Wir berichten über einen Fall einer villonodulären Synovitis, die an der Lendenwirbelsäule auftrat und sich als Claudicatio der unteren Extremitäten präsentierte.

**Methodik:** Ein 50jähriger Mann stellte sich in unserer Ambulanz mit seit sechs Wochen bestehenden, zunehmenden Schmerzen im unteren Lendenwirbelsäulen- (LWS-) Bereich vor, wobei die Schmerzen nach einer Wegstrecke von etwa 60 Metern sowie beim Vorbeugen des Oberkörpers auftraten. Die übrige Anamnese war mit Ausnahme eines Lungenabszesses vor 25 Jahren unauffällig. Neben der physikalischen Untersuchung wurden zur weiteren diagnostischen Abklärung ein Nativröntgen, ein Computertomogramm (CT) der LWS, eine Magnetresonanztomographie (MRT) der LWS, eine CT-gezielte und eine offene Biopsie der unteren Wirbelsäule durchgeführt.

**Resultate:** Bei der physikalischen Untersuchung fand sich eine Adipositas, eine Hyperlordose der LWS und ein positives Lasegue-Zeichen am linken Bein. Die arteriellen Pulse waren an beiden Beinen tastbar. Das native LWS-Röntgen zeigte eine mäßiggradige Osteochondrose und eine Spondylolisthesis von L5. Ein CT der LWS zeigte multiple Erosionen in beiden Intervertebralgelenken von L4/L5 und des Inter-

Table 3. Hassfeld W et al. Results

Onset and course	N	Anti-CCP positive	JRA, onset/course	N	Anti-CCP positive
Polyarticular, RF positive	10	5 (50 %)	Pauci-/polyarticular	15	0
Polyarticular, RF negative	15	0	Systemic/polyarticular	7	1 (14 %)
Pauciarticular	45	0	Systemic/pauciarticular	3	0
Systemic	5	0			



vertebralgelenkes L3/L4 rechts und L5/S1 links. Die MRT der LWS zeigte eine multinoduläre an der T1-gewichteten Aufnahme isotonische und an der T2-gewichteten Aufnahme hypotense Weichteilexpansion, die von beiden Intervertebralgelenken L4/L5 sowie von L5/S1 ausging. Die Läsion imponierte in der Gadoliniumdarstellung stark inhomogen, expandierte bilateral in den Musculus erector spinae und erreichte die Nervenwurzel von L5 links. Nachdem eine CT-gezielte Punktion inkonklusiv blieb, zeigte sich in der offenen Biopsie makroskopisch ein braun-rötlicher villöser Tumor, der mikroskopisch als mit Synovialdeckzellen bedeckte Bindegewebsstruktur mit aus Hämosiderin-beladenen histiozytären Zellen und Riesenzellen aufgebauten Zellnestern imponierte und mit einer PVNS vereinbar war. Die Tumormasse wurde chirurgisch entfernt und eine dorsale Fusion der Wirbelsäule von L4 bis S1 angeschlossen. Zwei Jahre nach Therapie ist der Patient weiterhin beschwerdefrei.

**Schlussfolgerung:** Erosive Intervertebralgelenksveränderungen können nicht nur entzündlicher oder neoplastischer Natur sein; hinter solchen Entitäten kann sich manchmal auch eine an der LWS nur sehr selten vorkommende PVNS verbergen. Ein chronischer lumbaler Schmerz sollte immer unter Einbeziehung moderner bildgebender Verfahren gründlich untersucht und eine unklare Gewebsveränderung mittels offener Biopsie abgeklärt werden.

## RASCHE UND EFFEKTIVE HEMMUNG DER KNOCHENRESORPTION BEI PATIENTEN MIT RHEUMATOIDER ARTHRITIS, DIE MIT DEM TUMOR-NEKROSE FAKTOR-ALPHA-ANTIKÖRPER INFILIXIMAB BEHANDELT WURDEN

J. Hermann\*, Th. Müller\*, H. P. Dimaj†, W. Graninger\*

\*Klinische Abteilung für Rheumatologie, †Klinische Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin, Medizinische Universitätsklinik Graz

**Einleitung:** Die rheumatoide Arthritis (RA) ist mit einem erhöhten lokalen und generalisierten Knochenmasseverlust assoziiert, wobei Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF $\alpha$ ) eine zentrale Rolle im Knochenabbau spielen könnte.  $\beta$ -CrossLaps und Osteocalcin können als sehr spezifische Marker der

Knochenresorption bzw. des Knochenanbaues betrachtet werden. Ziel unserer Studie war die Untersuchung des Effektes von Infliximab, einem TNF $\alpha$ -Blocker, auf die Knochenresorption bei Patienten mit aktiver RA.

**Methodik:** 12 Patienten mit aktiver RA trotz konstanter Therapie mit Methotrexat wurden mit einer Infusion Infliximab (10 mg/kg) intravenös behandelt.  $\beta$ -CrossLaps und Osteocalcin als Marker für die Knochenresorption bzw. den Knochenanbau wurden zwei und einen Tag vor der Infusion und einen und 14 Tage nach der Infusion im Serum mittels Elektrochemilumineszenz-Assay gemessen. Die Krankheitsaktivität der RA wurde anhand des Disease Activity Scores (DAS) und anhand der ACR-Response-Kriterien bestimmt.

**Resultate:** Die Behandlung mit Infliximab reduzierte die Konzentration der  $\beta$ -CrossLaps im Serum signifikant von  $0,29 \pm 0,13$  (mean  $\pm$  SD) ng/ml vor Infliximabtherapie auf  $0,17 \pm 0,09$  pg/ml einen Tag nach Infusion ( $p < 0,005$ ). Nach 14 Tagen lag die Konzentration der  $\beta$ -CrossLaps noch signifikant niedriger als vor der Behandlung ( $0,24 \pm 0,13$  pg/ml,  $p < 0,05$ ). Im Gegensatz dazu blieb die Konzentration von Osteocalcin während des Beobachtungszeitraumes unverändert ( $17,8 \pm 9,8$  vs.  $18,2 \pm 9,9$  vs.  $18,6 \pm 12,1$  ng/ml). Mit Ausnahme eines Patienten kam es bei allen RA-Patienten zu einer Besserung der klinischen Symptomatik und der DAS fiel signifikant von  $6,5 \pm 0,9$  vor der Behandlung auf  $5,8 \pm 1,3$  einen Tag nach der Infusion und  $5,0 \pm 1,3$  14 Tage nach der Behandlung. Bei vier Patienten fand sich einen Tag nach Infusion und bei 10 Patienten nach 14 Tage ein 20 %iger ACR-Response.

**Schlussfolgerung:** Infliximab könnte zusätzlich zu seiner klinischen Wirksamkeit und seinem inhibitorischen Effekt auf die lokale Knochenerosion auch zu einer Hemmung der krankheitsassoziierten generalisierten Osteoporose führen.

## AUTOANTIBODIES TO THE TRANSCRIPTIONAL REGULATORS TIA-1 AND TIAR OCCUR FREQUENTLY IN SERA OF PATIENTS WITH SLE AND SCLERODERMA

E. Jimenez-Boj, N. Kedersha, M. Tohidast-Akrad, F. M. Karlhofer, G. Schett, S. Hayer,

G. Stummvoll, C. Zimmermann, P. Anderson, J. Smolen, G. Steiner

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine III, University of Vienna; Division of Rheumatology and Immunology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA; Ludwig Boltzmann-Institute for Rheumatology, Vienna, Department of Dermatology, Division of Immunology, Allergy and Infectious Diseases, University of Vienna; Second Department of Medicine, Lainz Hospital, Vienna

The two closely related RNA binding proteins TIA-1 and TIAR are involved in post-transcriptional regulation of TNF expression by acting as translational silencers. Furthermore, they play an essential role in regulation of stress-induced inhibition of translation by recruiting mRNAs into cytoplasmic stress granules. Given that TNF is upregulated in many inflammatory and autoimmune conditions it was the aim of this study to investigate the occurrence of autoantibodies against TIA-1 and TIAR in patients with rheumatic diseases.

Recombinant TIA proteins were employed in immunoblotting studies involving sera of patients with SLE, scleroderma (SCL), polydermatomyositis (PM/DM), Sjögren's syndrome (SS), rheumatoid arthritis (RA), reactive arthritis (REA) and healthy controls (HC). IgG autoantibodies against both TIA proteins were frequently detected in sera of patients with SLE (67%) or SCL (50%), while they occurred at lower frequency in sera of patients with PM/DM (30%), REA (25%), RA (20%) and SS (15%) with the majority of sera being reactive with both proteins. Epitope analyses employing recombinant fragments of TIA-1 revealed the major antigenic regions to be located within the two N-terminal RNA recognition motives. Immunohistochemical analyses showed TIA-1 and TIAR to be overexpressed in inflamed skin of SLE patients, particularly in keratinocytes, whereas expression was very low or undetectable in control skin and, interestingly, also in RA synovial tissue. Conversely, expression of TNF was abundant in the latter and undetectable in skin of lupus patients.

Thus, these data suggest a link between the frequent presence of anti-TIA autoantibodies in sera of patients with SLE and overexpression of TIA proteins which may inhibit translation of TNF and other proteins in inflamed (stressed) skin of lupus patients.

## VALUE OF CONTRAST-ENHANCED COLOR DOPPLER ULTRASONOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF REMITTING SERONEGATIVE SYMMETRICAL SYNOVITIS (RS3PE)

A. Klauser\*, P. Springer\*, E. Mur, F. Fruscher\*, M. Schirmer

Departments of \*Radiology and Internal Medicine, Innsbruck University Hospital

**Introduction:** We assessed the value of a microbubble based ultrasound (US) contrast agent in the diagnostic evaluation of remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) syndrome.

**Patients and methods:** Three patients (1 male, 2 female patients;  $55.3 \pm 5.1$  years old) with clinical suspicion of RS3PE syndrome and 3 healthy controls underwent unenhanced and contrast enhanced Color Doppler US. High frequency US was performed with a high-resolution multi-D linear array transducer operating at 12 MHz (VFX5-13, Sonoline Elegra, Siemens). The US contrast-agent (Levovist®, Schering, Germany) was intravenously infused in a concentration of 300 mg/ml. US findings were rated on both on unenhanced and contrast enhanced Color Doppler US and were compared with gadolinium-enhanced magnetic resonance (MR) imaging of the hands.

**Results:** Both MR and US findings were typical for RS3PE syndrome in all three patients, showing symmetrical edema, synovitis of tendons and of metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in all fingers. Signs of hyperemia were detectable subcutaneously at the dorsum manus, in tendonsheaths and in the joint synovia. Increased vascularity was detected by contrast administration compared with the unenhanced US technique in the 3 patients with RS3PE syndrome, whereas no difference in tendon and joint vascularity was found in the controls. Contrast enhances MR correlated better with the contrast enhanced US findings.

**Conclusion:** Contrast enhanced Color Doppler US improves the detection of inflammatory edema and synovitis. Therefore this technique seems to be a valuable adjunct in the diagnostic evaluation of patients with RS3PE syndrome.

Presented at the EULAR Meeting 2003, Lisbon: Klauser A, Springer P, Mur E, Fruscher F, Schirmer M. Comparison between contrast-enhanced color

Doppler ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. *Ann Rheum Dis* 2003; 62 (Suppl. 1): 211.

## INFLIXIMAB UND ETANERCEPT HEMMEN DIE T-ZELL-PROLIFERATION IN VITRO VORWIEGEND DURCH BLOCKADE DES MEMBRANGEBUNDENEN TNF- $\alpha$

M. D. Köller, H. Seidieh, J. S. Smolen

Universitätsklinik Innere Medizin III, Klinische Abt. für Rheumatologie, Wien

Tumor Nekrose Faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ist ein vorwiegend von Monozyten/Makrophagen exprimiertes Zytokin mit einer wichtigen Rolle bei der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis (RA). TNF- $\alpha$  wird für die Aktivierung von T-Zellen benötigt und ist bei der Initiierung und Unterhaltung der Entzündungsreaktion von großer Bedeutung. Hohe Spiegel von TNF- $\alpha$  wurden in der Synovialflüssigkeit von Patienten mit RA nachgewiesen. Die Blockade von TNF- $\alpha$  durch monoklonale Antikörper (mAk), wie Infliximab, führt zu einer signifikanten und nachhaltigen Reduktion der Synovitis. TNF- $\alpha$  existiert in 2 Formen: löslich und membrangebunden. Letztlich ist noch nicht klar, welche Rolle den beiden Formen von TNF- $\alpha$  bei der Zellaktivierung zukommt.

Mononukleäre Zellen aus peripherem Blut (PBMC) wurden von gesunden Spendern durch Dichtegradientenzentrifugation isoliert. In weiterer Folge wurden die (T-) Zellen in vitro durch Zugabe eines anti-CD3-mAk sowohl alleine oder auch gemeinsam mit einem TNF-Antagonisten (Infliximab oder Etanercept) stimuliert. Nach 48 h wurde die Proliferation mittels  $^3\text{H}$ -Thymidin-Einbau gemessen. Darüber hinaus erfolgte auch vor der Stimulierung eine Präinkubation der PBMC mit Infliximab oder Etanercept. Um die Rolle der löslichen Form des Zytokins zu untersuchen, wurde auch rekombinantes TNF- $\alpha$  den Kulturen zugesetzt. Schließlich wurden, um einen Effekt der TNF-Antagonisten via Fc-Rezeptor-Blockade auszuschließen, durch Papain und Pepsin enzymatisch gespaltene Fragmente von Infliximab und Etanercept in den Experimenten eingesetzt.

T-Zellen zeigen nach Zugabe von anti-CD3 mAk eine starke Proliferation. Diese Antwort auf die Stimulation des T-Zell-Rezeptors kann durch Infliximab oder Etanercept fast vollständig supprimiert werden. Darüber hinaus hat die Zugabe von exogenem,

rekombinantes TNF- $\alpha$  keinen Effekt auf dieses Phänomen. Nach Präinkubation der PBMC mit einem TNF-Antagonisten zeigen die T-Zellen ebenso eine deutlich verminderte Proliferation auf anti-CD3-Exposition.

Unsere Daten zeigen eindeutig, daß die Proliferation von T-Zellen in vitro hauptsächlich von der Bindung des membrangebundenen TNF- $\alpha$  an seinen Rezeptor abhängig zu sein scheint und daß löslichem TNF- $\alpha$  nur eine untergeordnete Rolle bei der T-Zell-Aktivierung zukommt. Diese Beobachtungen müssen aber hinsichtlich ihrer Bedeutung in vivo noch mehr beleuchtet werden. Neue therapeutische Strategien könnten somit in der Modulation der Expression von membrangebundenem TNF- $\alpha$  oder der TNF-Rezeptoren gefunden werden.

## DAS VERHALTEN DIVERSEER CHEMOKINE BEI RHEUMATOIDER ARTHRITIS

W. Kullich, G. Klein

Ludwig Boltzmann-Institut für Rehabilitation interner Erkrankungen, Saalfelden; Sonderkrankenanstalt für rheumatische Erkrankungen und Herz-Kreislaufkrankheiten der Pensionsversicherungsanstalt, Saalfelden

**Einleitung:** Chemokine spielen bei der RA eine wichtige Rolle als Mediatoren der Entzündung, üben jedoch auch Effekte auf Schmerzmechanismen und das hämatopoetische System aus. Chemokine locken chemotaktisch selektiv immunkompetente Zellen wie T-Lymphozyten und mononukleäre Phagozyten zum Ort der aktiven Entzündungsprozesse.

**Methoden:** An zwei Gruppen von Patienten mit rheumatoider Arthritis (ARA-Kriterien; n = 84; n = 85; medianes Alter 53,8 Jahre) wurden die Chemokine CCL-2 (MCP-1; Monocyte Chemoattractant Protein-1), CCL-3 (MIP-1 $\alpha$ ; Makrophagenentzündungsprotein-1 $\alpha$ ), CCL-5 (RANTES; Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted) und CXCL-8 (IL-8) mit Hilfe quantitativer Enzymimmunoassays im Serum bestimmt. Die entzündliche Aktivität der RA wurde mit Hilfe der Messung von Serum-Amyloid A (SAA) und C-reaktivem Protein (CRP) erfaßt.

**Resultate:** Bei RA-Patienten fanden sich signifikant höhere Serumspiegel der gemessenen Chemokine im Vergleich zu gesunden Kontrollen. CCL-3 und CCL-5 waren bei aktiver entzündlicher RA signifikant höher

als bei inaktiver. CCL-3 korreliert mit dem Makrophagenaktivierungsmarker Neopterin und dürfte seine Hauptaktivität in der chronifizierenden Phase der Entzündungsreaktionen besitzen; die Korrelation von CCL-5 mit TGF $\beta$  hingegen deutet eher auf eine Rolle dieses Chemokins in der Frühphase entzündlicher Prozesse hin. CCL-3 kann zusätzlich als Inhibitor von erythroiden Präkursorzellen die Ausbildung einer Anämie bei RA hervorrufen. 53 % der Patienten mit erhöhtem CCL-3 hatten eine Anämie der chronischen Erkrankung (ACD). CCL-2 zeigte trotz seiner ausgeprägten chemotaktischen Eigenschaften auf mononukleäre Phagozyten keinen deutlichen Zusammenhang zu den Akute-Phase-Reaktionen. Interessant war, daß unter einer Methotrexat- oder Sulfasalazin-Basistherapie CCL-2 im Mittel um ca.  $\frac{2}{3}$  niedriger als bei Patienten ohne Basistherapie gemessen wurde. CXCL-8, welches hauptsächlich auf Neutrophile wirkt und durch inflammatorische Zytokine induziert werden kann, zeigte bei unseren Messungen keine Veränderungen in Abhängigkeit mit den entzündlichen Reaktionen; jedoch scheint auch hier eine suffiziente Basistherapie Reduktionen zu bewirken.

**Schlußfolgerungen:** Chemokine spielen bei RA eine wichtige Rolle in der Pathogenese von Immunprozessen, bei denen Entzündungszellen wie Monozyten und neutrophile Granulozyten angelockt werden sollen. Die nachgewiesenen Korrelationen des Immunmarkers Neopterin zu den gemessenen Chemokinen beweisen die Funktion im Immunsystem. Weitere Chemokinuntersuchungen bei RA (CCL-17, CXCL-9, CXCL-10) sind in Arbeit. In der Zukunft gezielt therapeutisch bei den Chemokinen und Chemokinrezeptoren einzugreifen, ist keine Utopie; es existieren bereits heute einige wissenschaftliche Ansätze.

**Literatur:**

1. Kullich W, Niksic F, Burmucic K, Pöllmann G, Klein G. Effekte des Chemokins MIP-1 $\alpha$  auf Anämie und Entzündungsmechanismen bei rheumatoider Arthritis. *Z Rheumatol* 2002; 61: 568–76.
2. Kullich W. Untersuchungen zu den CC-Chemokinen CCL3 und CCL5 bei Entzündungsprozessen der RA. *Z Rheumatol* 2003; 62 (Suppl. 1): 1/71.

## DAS28 IN RHEUMATOID ARTHRITIS AND FIBROMYALGIA PATIENTS

B. F. Leeb, I. Andel, J. Sautner, Th. Nothnagl, B. Rintelen

*2<sup>nd</sup> Department of Medicine; Lower Austrian Center for Rheumatology, Humanisklinikum Lower Austria; Stockerau, Austria*

**Objective:** To compare DAS28 (Disease Activity Score including a 28 joint count) values of rheumatoid arthritis (RA) and fibromyalgia (FM) patients and to establish whether high pain levels and impaired mood exert influence upon DAS28 values.

**Methods:** DAS28 values were calculated in 62 consecutive patients with proven RA and in 26 patients suffering from FM. Values for DAS28 scores as well as for the single items of the patient cohorts were compared using T-tests. To evaluate item weighting and internal consistency of the total score correlation coefficients (Pearson's r) between the total score and its single components and Cronbach's alpha were calculated.

**Results:** RA patients showed a mean DAS28 score of 4.23 ( $\pm$  1.2; 0.77–7.46) and in FM patients the mean DAS28 resulted to 4.04 ( $\pm$  1.13; 1.19–6.28). DAS28 values of RA and FM patients were not statistically significantly different. Comparing the single components of the score, however, between RA and FM patients highly significant differences ( $p < 0.0005$ ) occurred. Cronbach's alpha for the DAS28 in RA pts. amounted to 0.7329, indicating high internal consistency, whereas in FM pts. to 0.4832.

**Conclusion:** DAS28 values for expressing disease activity in RA patients with coexisting FM should be regarded cautiously as high pain levels and impaired mood may lead to higher total scores. The DAS28 constitutes an alert for monitoring RA patients. Significant increases must be assessed with respect to the changes of the single items and possibly coexisting or occurring diseases.

## DISEASE ACTIVITY MEASUREMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS – COMPARISON OF THE SDAI AND THE DAS28 IN DAILY ROUTINE

B. F. Leeb, I. Andel, J. Sautner, M. Bogdan, A. Maktari, Th. Nothnagl, B. Rintelen

*2<sup>nd</sup> Department of Medicine; Lower Austrian Center for Rheumatology, Humanisklinikum Lower Austria; Stockerau, Austria*

**Objective:** To assess the reliability and congruency of the Simplified Disease Activity Index (SDAI) in comparison to the Disease Activity Score 28 (DAS28) in daily practice.

**Methods:** In 399 consecutive rheumatoid arthritis (RA) patients (307 female, 92 male) the SDAI and the DAS28 were calculated.

80% of the patients were on disease modifying drugs (DMARDs), 69% were treated with corticosteroids and all with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). Joint assessments were performed by four experienced physicians. Aside the comparison of the entire population, patient were categorized according to disease activity. DAS28 and SDAI values were compared by correlation and regression analysis. Additionally reliability assessment and factor analysis were performed. Disease activity categorizing was compared by the Wilcoxon rank test and the calculation of Lambda and the Goodman-Kruskal Tau.

**Results:** Whereas DAS28 values appeared to be normally distributed, SDAI values were not. The median DAS28 amounted to 3.42 ( $\pm$  1.45), median SDAI was 11.50 ( $\pm$  11.50). Spearman's Rho amounted to  $r = 0.909$  ( $p < 0.01$ ). Cronbach's alpha for the SDAI amounted to 0.7202, for the DAS28 0.6535, factor analysis revealed that both scores can be regarded as multidimensional ones. Categorizing patients according to the EULAR criteria (DAS28) or the SDAI revealed statistically significant differences between the two scales ( $p < 0.0001$ ).

**Conclusion:** SDAI may constitute a tool for routine RA activity measurement, providing comparable internal consistency as the DAS28. The simple calculation of the SDAI would constitute the advantage in comparison to the DAS28. However, since disease activity categorizing due to the SDAI shows significant discrepancies to the EULAR response criteria, this newly developed disease activity score should be applied cautiously to avoid misunderstandings and misinterpretations of disease activity.

## A DISEASE ACTIVITY-SCORE FOR POLYMYALGIA RHEUMATICA (PMR-AS)

B. F. Leeb, H. A. Bird\*

*2<sup>nd</sup> Department of Medicine; Lower Austrian Center for Rheumatology, Humanisklinikum Lower Austria; Stockerau, Austria; \*Pharmacological Rheumatology, University of Leeds, Leeds, UK*

**Objective:** To develop a composite score for measurement of disease activity in polymyalgia rheumatica (PMR) and assess its internal and external validity.

**Methods:** A PMR-AS was designed and assessed for internal and external validity in the two patient cohorts, who were evaluated as part of the development of the PMR

response criteria. 57 international patients were taken primarily for the development of the PMR-AS and evaluated at baseline, week four and week twenty-four. For validation 24 Austrian patients were assessed at baseline, week four and at week a mean point of 33,6 ( $\pm$  24,5). The PMR-AS was calculated as: CRP (mg/dl) + VAS p (0–10) + VAS ph (0–10) + [MST (min) \* 0,1] + EUL (3–0). Internal consistency was assessed by calculating Cronbach's alpha. Additionally factor analysis by linear regression was applied, and a comparison of responses calculated on the basis of the PMR response criteria and the PMR-AS applied. PMR-AS values at different time points were compared using paired T-tests.

**Results:** Cronbach's alpha for the composite score amounted to 0.9139 and 0.8811 in the two patient cohorts. Factor analysis revealed that each single item contributes significantly to the total score. Moreover the relative weight of the single items in both patient cohorts was seen to be equally distributed. PMR-AS at baseline was a mean of 27.54 and 28.72 respectively, at week four 5.99 and 8.99, and at the final visit 5.35 and 5.92 without significant statistical difference. PMR-AS values at baseline and at the control visits were significantly highly different ( $p < 0.0001$ ). PMR-AS values below 7 can be regarded as indicating low disease activity, between 7 and 17 medium disease activity, and greater than 17 high PMR-activity.

**Conclusion:** PMR-AS provides an easily applicable and valid tool for the monitoring of disease activity in patients with PMR. If used in combination with our recently proposed PMR response criteria a better description of response in the evaluation of new therapies will be possible.

## ACEMETACIN AND CELECOXIB ARE EQUALLY EFFECTIVE AND TOLERATED IN THE SHORT TERM TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE JOINT

B. F. Leeb<sup>1</sup>, L. Bucsi<sup>2</sup>, B. Keszthelyi<sup>3</sup>, J. Boehmova<sup>4</sup>, M. Valesova<sup>5</sup>, R. Hawel<sup>6</sup>, F. Mayrhofer<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Humanisklinikum Lower Austria, Stockerau, Austria; <sup>2</sup>Szent Gyoergyi Korhaz Orthopedai Osztaly, Szekefehervar, Hungary; <sup>3</sup>Baranya Megyei Gyogyfuertoerkozhaz, Harkany, Hungary; <sup>4</sup>Fakultni nemocnice U Sv. Anny, Brno, Czech Republic; <sup>5</sup>Fakultni nemocnice

Kralovska Vinorhady, Praha, Czech Republic; <sup>6</sup>Rehabzentrum der PV, Bad Hofgastein, Austria; <sup>7</sup>Rehabzentrum der PV, Bad Schallerbach, Austria

**Purpose:** To assess the efficacy and tolerability of acemetacin and celecoxib in the short term treatment of primary osteoarthritis (OA) of the knee.

**Methods:** In this multinational, multicenter, randomized, double-blind, controlled study 105 patients, aged between 26 and 64 yrs (53 on acemetacin, 52 on celecoxib) suffering from idiopathic OA of the knee (Kellgren score 2 or higher) according to the Altmann criteria were enrolled. Patients were treated with either 180 mg (90 mg bid) of acemetacin sustained release or 400 mg of celecoxib (200 mg bid) for six weeks. Gastroprotective agents were not allowed during the study. To prove non-inferiority of acemetacin vs. celecoxib with respect to safety and efficacy was the primary objective of this study. Safety was assessed by the number of adverse events (AEs) during the whole study. Moreover, pts and physician's global impression of tolerability were recorded. The primary efficacy variable was the difference in worst pain upon activity in the target knee as measured by visual analogue scale (VAS) between baseline and week 6. In addition, pain at rest in the target knee, the WOMAC, the SF-36, acetaminophen consumption and pts global impression of efficacy were recorded.

**Results:** 87 (45 on acemetacin, 42 on celecoxib) pts completed the trial. In 21 pts on acemetacin (39.6%) and in 19 on celecoxib (36.5%) AEs occurred. The intensity of these AEs was regarded as mild in 16 pts on acemetacin and as moderate in 5 pts; in the celecoxib group 10 AEs were seen as mild, 8 as moderate and 1 as severe respectively. Differences between VAS pain at baseline and week 6 amounted to 38.71 mm ( $\pm$  20.28) in the acemetacin group and to 35.12 mm ( $\pm$  18.71) in the celecoxib group, revealing no statistically significant difference. The mean difference was 3.59 mm (95% CI: -4.15 to 11.33). With a probability of 95% the therapeutic efficacy of acemetacin is at most 10.7% inferior to celecoxib, indicating similar efficacy of both drugs. Similar changes were to be observed with respect to the other efficacy variables. Tolerability was reported as excellent or good in 95.9% and in 92.2% for acemetacin and celecoxib respectively by physicians as well as in 89.8% (acemetacin) and 88.2% (celecoxib) by the pts.

**Conclusions:** Overall toxicity of both drugs can be regarded as low in this trial in com-

parison to the literature. Non-inferiority of acemetacin compared to celecoxib with respect to tolerability and efficacy in short term treatment of OA of the knee could be proven.

**Literature:**

1. Leeb BF et al. *Arthr Rheum* 48 (Suppl): Abstr 70.

## SACRAH: A SCORE FOR ASSESSMENT AND QUANTIFICATION OF CHRONIC RHEUMATIC AFFECTIONS OF THE HANDS

B. F. Leeb, J. Sautner, I. Andel, B. Rintelen (Drs Leeb and Sautner contributed equally to this paper)

<sup>2nd</sup> Department of Medicine; Lower Austrian Center for Rheumatology, Humanisklinikum Lower Austria; Stockerau, Austria

**Objectives:** To establish a questionnaire to quantify the extent of the function and activities of the hand in patients with degenerative or inflammatory disease of the hand and finger joints.

**Methods:** One hundred and seventy-two patients with osteoarthritis (OA, n = 69) or rheumatoid arthritis (RA, n = 103) completed a new questionnaire, the SACRAH, that included 23 visual analogue scales covering the extent of hand function, stiffness and level of pain. SACRAH scores may range from 0 to 100.

**Results:** Comparing all studied patients, there was no significant difference in SACRAH scores between OA and RA patients (34 vs 32, not significant). Scores for both patient groups differed significantly from those for 30 healthy controls. Among patients taking NSAIDs only, individuals suffering from OA (n = 50) scored significantly lower than RA patients (n = 42) (36 vs 48,  $P < 0.004$ ). Sixty-one RA patients taking DMARDs scored lower than the RA patient group treated with NSAIDs only (20 vs 48,  $P < 0.0001$ ). Thirty-two RA patients were evaluated longitudinally at their first visit and 3 months after the initiation of DMARDs. Following therapy, SACRAH scores were significantly reduced from 50 to 11 ( $P < 0.0001$ ).

**Conclusions:** The questionnaire enables the quantification of compromised hand function, stiffness and pain in OA and RA patients, and is sensitive to therapy-related changes in RA patients.

**Literature:**

Leeb BF et al. *Rheumatology* 2003; 42: 1173–8.

## DAS REPERTOIRE DER NAIVEN SYNOVIALEN B-LYMPHOZYTEN BEI RHEUMATOIDER ARTHRITIS SCHEINT DURCH SUPERANTIGEN-STIMULATION DETERMINIERT ZU SEIN

A. Mulabecirovic, B. Yazdani-Biuki, R. Brezinschek, Th. Müller, J. Hermann, W. Graninger, H. P. Brezinschek

Abteilung für Rheumatologie, Medizinische Universitätsklinik Graz

**Einleitung:** Rheumatoide Arthritis (RA) ist charakterisiert durch chronische Aktivierung des Immunsystems, resultierend nicht zuletzt in Produktion von Antikörpern wie Rheumafaktoren. Obwohl die B-Lymphozytäre Population die zelluläre Infiltration bei Synovitis nicht dominiert, kann ein beständiger B-Lymphozyten- und Plasma-Zellen-Anteil differenziert werden, der bei chronischer Erkrankung sogar „Germinalzentren“ ähnliche Strukturen bildet. Unsere Annahme ist, daß der Aufschluß über die Rolle dieser Zellpopulation mehr Klarheit über die Ätiopathogenese der RA bringen könnte.

**Ziel:** Vergleich der Mutationsraten in variablen (V) und „diversity“ (D) Segmenten der Schwerketten-Gene bei B-Lymphozyten aus dem peripheren Blut (PB) und Synovialgewebe (SG) von Patienten mit RA.

**Methoden:** Variable Schwerketten-Gene der naiven (IgM+/IgD+) und „memory“ (IgM-/IgD-) B-Lymphozyten CD19+ aus dem PB und SG wurden mittels „Einzelzell-PCR“ determiniert. Wir sequenzierten produktive VH3-Rearrangements von 110 B-Lymphozyten. Das variable Schwerkettengenom wurde identifiziert und verglichen auf VH-D-JH-Regionen mit „germline“ Gensequenzen (auf Internet verfügbare Gen-Datenbanken). VH- oder D-Gene mit einer Homologie von 99–100% wurden als unmutiert betrachtet. Die statistische Analyse wurde mit chi<sup>2</sup>-Test durchgeführt, Signifikanzfaktor  $p < 0,05$ . Die Akkumulationsfehler durch wiederholte Datenverwendung wurden mittels Bonferroni-Methode korrigiert.

**Resultate:** Es wurde kein signifikanter Unterschied in der Prävalenz identifizierbarer D-Segmente bei verschiedenen Zellpopulationen gefunden. In PB war das D-Segment jeweils in 32/32 naiven und 30/34 „memory“ B-Lymphozyten und in SG in 30/34 und 20/23 identifiziert. Bezogen auf Mutationen konnte interessanterweise eine signifikant

höhere Prävalenz der mutierten VH-Segmente in naiven B-Lymphozyten des SG verglichen mit PB festgestellt werden (12/34 vs. 2/32,  $p < 0,001$ ). Im Gegensatz dazu blieb die Mutationsrate der D-Segmente in den zwei Kompartimenten ohne signifikanten Unterschied (15/18 vs. 15/17). Wie erwartet, war die Mutationsrate unabhängig vom Ursprungsgewebe bei den „memory“ B-Lymphozyten höher als bei naiven B-Lymphozyten.

**Schlussfolgerung:** Der Mutations- und Selektionsprozeß während der Migration von naiven B-Lymphozyten vom PB in das SG betrifft in erster Linie die VH- und nicht D-Segmente. Diese Tatsache läßt vermuten, daß der Selektionsdruck für die naiven B-Lymphozyten bei der RA auf einer Superantigen-Stimulation beruht.

## RAPID EFFICACY ON REDUCTION OF DISEASE ACTIVITY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS WITHIN 24 HOURS AFTER INFlixIMAB-INFUSION

Th. Mueller, J. Hermann, B. Yazdani-Biuki, W. Graninger

Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Karl Franzens University Hospital, Graz

**Background:** Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease complicated by recurrent exacerbations currently treated with fast acting anti-inflammatory drugs such as steroids. The tumour necrosis factor alpha blocking antibody infliximab was highly effective in the treatment of active RA and significant improvements of disease activity within one week have been reported.

**Objective:** To evaluate whether infliximab may control RA disease activity quickly enough to perhaps replace steroids as the first line anti-inflammatory drug in disease exacerbation.

**Patients and methods:** 22 RA patients (8 male, 14 female, mean age (SD) 54.4 (14.8) yrs, mean disease duration 26.7 (33.4) yrs on a mean stable dose of 5.2 (3.6) mg prednisolone daily) received a single infliximab infusion of 10 mg/kg BW after informed consent was obtained. Disease activity was assessed using the Disease Activity Score (DAS) one day prior to the infliximab infusion and 1, 2 and 7 days after the infusion. Serum levels of C-reactive Protein (CrP, reference value  $< 9$  mg/l), patients global assessment (PGA) physicians global assessment (PhGA), the intensity of pain on a visual analogue scale (VAS) and the limitation in physical function using the modified Stanford health assessment questionnaire (HAQ) were also recorded at each visit.

**Results:** Infliximab treatment reduced RA disease activity very rapidly and the DAS (mean  $\pm$  SD) significantly decreased from  $6.45 \pm 1.04$  at baseline to  $5.49 \pm 0.94$  after 24 hours with a further decline within the following week. In parallel, CrP levels, PGA, PhGA and VAS decreased significantly already 48 hours after infusion and declined even further within the observation period of one week. Significant improvement of HAQ ( $1.5 \pm 0.8$  to  $1.2 \pm 0.9$ ) was found 7 days after infusion (Table 4).

**Conclusion:** The results of our study suggest, that infliximab may not only work as a powerful disease modifying antirheumatic drug but, because of its rapid effect on disease activity, may also replace corticosteroids as bridging therapy in the case of acute exacerbation of disease.

## RHEUMATOID ARTHRITIS IN AUSTRIA – THE PATIENTS' PERSPECTIVE

Th. Nothnagl, M. Müllner\*, D. Loisl\*, J. Sautner, I. Andel, B. Leeb

II. Med. Abteilung; NÖ Zentrum für Rheumatologie, Humanisklinikum Niederösterreich, Stockerau; \*Österreichische Rheumaliga

**Objective.** To gather detailed information on the situation of patients with rheumatoid

Table 4: Müller Th et al. (Mean  $\pm$  SD; \*  $p < 0.01$  vs. Baseline; +  $p < 0.05$  vs. Baseline)

	Baseline	Day 1	Day 2	Day 7
DAS (0–10)	6.45 $\pm$ 1.04	5.49 $\pm$ 0.94*	4.93 $\pm$ 0.79*	4.55 $\pm$ 1.16*
CrP (mg/l)	36.8 $\pm$ 31.4	31.7 $\pm$ 31.4	24.2 $\pm$ 27*	12.3 $\pm$ 15.6*
PGA (1–5)	3.3 $\pm$ 0.7	2.8 $\pm$ 0.9*	2.6 $\pm$ 1.0*	2.7 $\pm$ 0.9*
PhGA (1–5)	3.4 $\pm$ 0.7	2.8 $\pm$ 0.8*	2.4 $\pm$ 0.7*	2.2 $\pm$ 0.5*
VAS (0–100)	50.1 $\pm$ 20.4	34.8 $\pm$ 24.4*	31.9 $\pm$ 22.4*	30.4 $\pm$ 20.5*
HAQ (0–3)	1.5 $\pm$ 0.8	1.4 $\pm$ 1.0	1.4 $\pm$ 0.9	1.2 $\pm$ 0.9*

arthritis (RA) in Austria by an anonymous questionnaire.

**Methods.** This poll was performed between January and March 2003. 250 questionnaires were mailed to members of the Austrian League against Rheumatism (ÖRL), 155 (62%) were sent back. Moreover, 217 questionnaires were handed over to patients of rheumatological hospital centers. Thus the number of questionnaires, which was included into evaluation, totalled to 372, representing approximately 0,5% of RA patients in Austria. Statistical analysis was performed in a descriptive way. For the evaluation of consistency and reliability subgroup analyses were conducted. No influences of gender occurred. The statistical software was written on IBM APL2.

**Results.** 77% of the patients were female, 23% male; the median disease duration amounted to 8 years. 83% of the pts were in control of hospital centers, general practitioners were taking care of 26%, while 21% of the pts are controlled by practicing rheumatologists and 12% by specialists for internal medicine (multiple declarations were possible). The median distance to the rheumatological center was 20 km (0–220), 93% assessed the accessibility as good. 58% of the patients indicated the diagnosis of RA as made on time, 37% reported a delay and 5% did not answer the question. Methotrexate (MTX) (56%) was the DMARD most frequently used, followed by etanercept (18%) and leflunomide (12%), 24% of the patients reported ongoing treatment with biologicals. Corticosteroids were used by 42% and analgesics including NSAIDs by 63% of the patients. 77% indicated their satisfaction as excellent or good. The main reason for dissatisfaction was insufficient symptom relief (61%), followed by side effects (47%) and the frequency of drug application (34%). Side effects most frequently reported were gastrointestinal (86%), followed by dizziness (32%) and skin reactions (18%). Patient expectations were weighted from 1 to 8. Loss of joint pain was the most important (2,1), with inhibition of disease progression (2,3) and reduction of inflammation (2,5) at next, while reduction of morning stiffness (3,9) was of less importance. MTX-treated patients reported insufficient therapeutic response significantly less frequently ( $p < 0,05$ ) and had a significantly shorter disease duration ( $p < 0,01$ ). Patient satisfaction was significantly correlated with the distance to the rheumatological center and the time point of diagnosis.

**Conclusion.** Care of RA patients in Austria is predominantly provided by hospital centers.

Patient satisfaction can be regarded as overall positive. There is a need of more rheumatological centers or practising rheumatologists out of large cities. Early diagnosis, the distance to the rheumatological center and adequate therapy constitute the factors predominantly influencing patient satisfaction.

*This poll was funded by a grant of Abbott Immunology Austria.*

## SONOGRAPHIE UND RÖNTGEN IN DER DETEKTION VON URATKRISTALL-ABLAGERUNGEN BEI PATIENTEN MIT VERDACHT AUF GICHT

T. Rettenbacher, M. Daniaux, E. Mur, M. Herold

Universitätsklinik für Radiodiagnostik Innsbruck

**Einleitung:** Bei klinischem Verdacht auf Gicht ist das konventionelle Röntgen meist das erste bildgebende Verfahren. Es ist beschrieben, daß die Sonographie Uratkristallablagerungen nachweisen kann, ihre mögliche Rolle bei Patienten mit Gichtverdacht wurde noch nicht untersucht. Studienziel war, Röntgen und Sonographie bezüglich Detektion von Uratkristallablagerungen bei Patienten mit klinischem Verdacht auf Gicht zu vergleichen.

**Methoden:** Prospektiv wurden 44 Patienten mit klinischem Verdacht auf Gicht mittels Röntgen und Sonographie untersucht. Röntgenuntersuchungen wurden mit digitalem System und Sonographien mit hochauflösendem Linearschallkopf durchgeführt. Als charakteristische Zeichen der Gicht wurden für diese Studie folgende berücksichtigt: Röntgen: artikulare und periartikuläre wolkige Verschattungen mit Dichtewerten zwischen Weichteil und Knochen; Sonographie: artikulare und periartikuläre stippchenförmige und wolkige echoreiche Areale.

**Resultate:** An Gicht litten 21 Patienten, bei 13 Patienten lag eine andere Erkrankung vor und 10 Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, da eine definitive Diagnosestellung nicht möglich war. Die Röntgenmethode diagnostizierte die Uratkristallablagerungen mit einer Sensitivität von 43% (9/21 Patienten) und Spezifität von 85% (11/13 Patienten), die Sonographie mit einer Sensitivität von 86% (18/21 Patienten) und Spezifität von 85% (11/13 Patienten).

**Schlußfolgerung:** Die Sonographie ist doppelt so sensitiv im Uratkristallnachweis wie das konventionelle Röntgen. Die Sonographie kann bei Patienten mit klinischem Verdacht auf Gicht, bei denen Klinik und Röntgenbefund uncharakteristisch sind, erfolgreich eingesetzt werden.

**Literatur:**

Rettenbacher T et al. Gicht: Sonographie versus Röntgen in der Detektion von Uratkristallablagerungen. *Ultraschall Med* 2003; (Suppl): S49.  
Tiliakos N et al. Use of ultrasound in identifying tophaceous versus rheumatoid nodules. *Arthr Rheum* 1982; 25: 478–9.  
Lyburn ID et al. Tophaceous podagra: ultrasound diagnosis. *Hosp Med* 2002; 63: 48–9.

## HIGH DAS28 VALUES ARE NOT ALWAYS RELATED TO RHEUMATOID ARTHRITIS ACTIVITY

B. Rintelen, Th. Nothnagl, J. Sautner, I. Anzel, B. Leeb

II. Med. Abteilung; NÖ Zentrum für Rheumatologie, Humanisklinikum Niederösterreich, Stockerau

**Objective.** To present 4 patients with elevations of DAS28 values not related to rheumatoid arthritis activity but infectious complications.

**Methods.** DAS28 values are part of the routine monitoring programme of all RA patients of our outdoor clinic and in case of hospitalisation. The DAS28 comprises the number of tender joints (TJC), the number of swollen joint counts (SJC) of a 28 joint count, patient's global assessment measured by VAS (PGA) and the ESR (1<sup>st</sup> hour). Each parameter has a different weighting in calculating the total score. The median DAS28 of 330 RA patients, seen in the outdoor clinic from January to March 2003 amounts to  $3.47 \pm 1.49$ .

**Results.** Patient No 1: female, 62 yrs.; RA duration 52 yrs; corticosteroids up to 50 mg/day; bedridden, fever up to 40° Celsius during the last six months, DAS28: 5.07 (TJC 1; SJC 1; ESR 57; PGA 100); additionally: leucocytosis, CRP 12.6 mg/dl; blood cultures: streptococci; DAS28 after antibiotic treatment 3.22 ( $\Delta$ DAS: 1.85)

Patient No 2: male 80 yrs.; RA duration 40 yrs.; 20 mg MTX weekly; 7.5 mg prednisolone /day; fever up to 38.5° Celsius; CRP 10 mg/dl; leucocytosis; DAS28: 6.92 (TJC 19; SJC 17, ESR 19; PGA 80); blood cultures negative; DAS28 after antibiotic treatment: 4.58 ( $\Delta$ DAS: 2.34)

Patient No 3: male 60 yrs.; RA duration 15 yrs; 15 mg MTX weekly, 2.5 mg prednisolone/day; chills during the night; DAS28: 5.67 (TJC 5, SJC 4; ESR 57; PGA 80); blood cultures: staphylococci; CRP 11.9 mg/dl; leucocytosis; DAS28 after antibiotic treatment: 4.02 ( $\Delta$ DAS: 1.65)

Patient No 4: female; 43 yrs; RA duration 15 yrs; hip joint replacement 2 weeks ago; 10 mg Leflunomide/day; Infliximab; 10 mg prednisolone /day; fever up to 38.5° Celsius; leucocytosis; CRP 8.6 mg/dl; DAS28 4.99 (TJC 1; SJC 7; ESR 84; PGA: 42); blood cultures: E. coli. DAS 28 after antibiotic treatment 4.04 ( $\Delta$ DAS: 0.95)

**Conclusion.** As it is shown here DAS28 elevations in all four cases were due to infectious complications. Antibiotics led to a significant decrease of DAS28 values. Thus the DAS28 can be regarded as an alert, but elevations may not occur exclusively due to RA activity. Particularly in the light of possible anti-TNF $\alpha$  therapy initiation, infectious diseases have to be seriously considered.

## M-SACRAH – A MODIFIED AND SIMPLIFIED SCORE FOR ASSESSMENT AND QUANTIFICATION OF CHRONIC RHEUMATIC AFFECTIONS OF THE HAND

J. Sautner<sup>1</sup>, M. Herold<sup>2</sup>, F. Mayrhofer<sup>3</sup>, F. Singer<sup>4</sup>, B. F. Leeb<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Humanisklinikum Lower Austria, Stockerau, <sup>2</sup>University of Innsbruck, Innsbruck, <sup>3</sup>Sonderkrankenanstalt der PV, Bad Schallerbach, <sup>4</sup>Sonderkrankenanstalt der PV, Laab am Walde

**Background.** We have recently published a patient administered score for the assessment of functional capability and therapeutic efficacy in osteoarthritis (OA) as well as in rheumatoid arthritis (RA) patients (SACRAH) [1]. The original score has proved its sensitivity to change. Moreover, it was shown to be highly reliable as expressed by a high Cronbach's Alpha, suggesting, however, redundancy of some questions.

**Objective.** To simplify the original SACRAH and validate the modified score in a new cohort of patients with OA of the hands.

**Patients and methods.** Using the original data set from 69 pts., consisting of 23 visual analogue scales (VAS) referring to function, stiffness and pain, correlations between all

results of questions concerning function were calculated. Questions with a correlation coefficient > 0.7 were arbitrarily considered redundant. Additionally two questions of the pain domain (pain during regular daily work and pain during the night) were eliminated. Following this procedure, 11 questions were eliminated. For the resulting modified score (M-SACRAH) comprising at least 12 VAS scales a high correlation with the original score ( $r = 0.93$ ) could be revealed. This M-SACRAH thereafter was validated against the SACRAH in 58 new consecutive patients with OA of the hands according to the ACR criteria (mean age  $64.6 \pm 2.4$ , 43 female/ 15 male) from 4 centers all over Austria. They completed the original SACRAH-questionnaire (23 VAS + patients global assessment (PGA) + physicians global assessment (PHGA)) as well as the M-SACRAH (12 VAS + PGA + PHGA).

**Results.** Mean ( $\pm$  SEM) In these patients SACRAH amounted to  $28.9 \pm 3$  vs. M-SACRAH  $29.9 \pm 3$ ,  $p = n.s.$ ,  $r = 0.98$ ,  $p < 0.0001$  (Spearman rank correlation). The domain scores also showed highly significant correlations between SACRAH and M-SACRAH (function:  $r = 0.96$ ; stiffness:  $r = 0.98$ ; pain:  $r = 0.91$ ;  $p < 0.001$ ). Cronbach's Alpha of the M-SACRAH amounted to 0.95, indicating no loss of consistency compared to the original score after reducing the number of questions.

**Conclusion.** The M-SACRAH appeared to be as reliable, but less time consuming and less complicated than the originally developed score in the assessment of patient reported hand impairment in patients suffering from hand OA.

### Literature:

1. Leeb BF, Sautner J, Andel I, Rintelen B. SACRAH: a score for assessment and quantification of chronic rheumatic affections of the hands. *Rheumatology* (Oxford) 2003; 42: 1173–8. (E-pub 2003 May 30).

## COMBINATION THERAPY WITH LEFLUNOMIDE AND CHLOROQUIN IN RHEUMATOID ARTHRITIS

J. Sautner, I. Andel, T. Svoboda, T. Nothnagl, B. Rintelen, B. Leeb

Humanisklinikum Lower Austria, Stockerau

**Purpose.** To evaluate the efficacy and tolerability of a combination of leflunomide (LEF) and chloroquin (ChL) in patients with rheumatoid arthritis (RA).

**Methods.** 15 female patients (46–80 yrs) suffering from RA (mean disease duration: 100.7 months; 11 pts. RF+) were enrolled into this open trial. Pts. were either treatment failures or partial responders on LEF ( $n = 6$ ) or ChL ( $n = 9$ ). The Disease Activity Index including a 28 joint count (DAS28) as well as morning stiffness were evaluated at week 8 and 16 as efficacy parameters. Safety was assessed by reporting of side effects, laboratory examinations and blood pressure measuring at the same time points respectively.

**Results.** Baseline mean DAS28 amounted to 5.61 and decreased to 4.54 at week 8 ( $p = 0.023$ ) and to 3.79 ( $p = 0.00031$ ) at week 16. MST remained unchanged throughout the observation. DAS28 values decreased statistically significantly in originally ChL treated patients with additional LEF but did not in LEF pts with additional ChL ( $\Delta$ DAS28: 1.48; 2.29 vs. 0.60; 0.87) (Tab 5). At week 16 in 12 pts a moderate and in 8 pts a significant response due to the EULAR response criteria could be achieved. Adverse reactions to the combination were observed in 4 pts. 2 pts. had to be withdrawn from the study at week 8, 1 pat. for epigastralgia after ChL initiation, 1 ChL pat for a skin reaction after adding LEF. Additionally in 1 pat a transient elevation of liver enzymes had to be noticed, which led to a reduction of the LEF dose, and in another pat an increase of blood pressure was observed after initiation of LEF.

**Conclusions.** Combination therapy with LEF and ChL was effective and overall well tolerated. The far higher treatment response could be observed in originally ChL treated patients after initiation of LEF resulting in a significant reduction of the DAS28 at week 8 and week 16.

Table 5. Sautner J et al. DAS28 at week 8 and 16.

DAS28	Baseline	Week 8	Week 16
ChL + LEF	5.65 (n = 9)	4.24 (n = 9)	3.39 (n = 8)
LEF + ChL	5.81 (n = 6)	5.21 (n = 6)	4.62 (n = 5)

## OSTEOPROTEGERIN AND THE RECEPTOR ACTIVATOR OF NF- $\kappa$ B LIGAND IN THE SERUM AND SYNOVIAL FLUID: A COMPARISON OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND OSTEOARTHRITIS

M. Skoumal<sup>1</sup>, G. Kolarz<sup>1</sup>, W. Woloszczuk\*<sup>2</sup>, G. Hawa<sup>3</sup>, G. Haberhauer<sup>1</sup>, A. Klingler<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Institut für Rheumatologie der Kurstadt Baden in Kooperation mit der Donauuniversität Krems & Rheumasonderkrankenanstalt der SVA der gewerblichen Wirtschaft, Baden, <sup>2</sup>L. Boltzmann-Institut für experimentelle Endokrinologie, <sup>3</sup>ViennaBiomedica, Vienna, <sup>4</sup>Theoretical Surgery Unit, Department of General and Transplant Surgery, University Hospital Innsbruck

**Background.** Osteoprotegerin (OPG) is a soluble decoy receptor, produced by osteoblastic cells and among others by the cells of inflamed synovium of rheumatoid arthritis (RA). OPG inhibits the differentiation of osteoclast precursor cells and the activation of mature osteoclasts by neutralising the receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand (RANKL). RANKL is a member of the tumor necrosis factor superfamily (TNF) and is expressed on pre-osteoblasts and T-lymphocytes. RANKL itself activates a receptor activator of NF- $\kappa$ B (RANK), a cell bound receptor and a member of the TNF-R superfamily. RANK is responsible for osteoclast formation and activation and inhibits osteoclast apoptosis. The coexistence of OPG and RANKL regulates bone metabolism, a dysbalance of this system may lead to the skeletal complications of RA and Osteoarthritis (OA).

**Objective.** We examined OPG and soluble RANKL in the serum (sOPG, sRANKL) and synovial fluid (synOPG, synRANKL) in patients with RA and OA.

**Patients and methods.** OPG and RANKL were measured in 85 patients (44 with RA, 41 patients with OA) in the serum and synovial fluid as well. For measuring of OPG and RANKL ELISA tests were used developed by Biomedica (Vienna, Austria). OPG and RANKL concentrations were correlated to erythrocyte sedimentation rate (ESR), serum rheumatoid factor (RF) and C-reactive protein (CRP), in RA additionally with Disease Activity Score (DAS) and Larsen score, in OA with radiological criteria of OARS. When appropriate, results were analysed by Spearman Correlation Statistics.

**Results.** We found a negative correlation between OPG and RANKL in synovial fluids: not only for the whole group of patients ( $p < 0.003$ ,  $r = -0.32$ ), but also for the subgroups (RA:  $p < 0.04$ ,  $r = -0.28$ , OA:  $p < 0.002$ ,  $r = -0.54$ ). sRANKL and synRANKL were positively correlated in the whole group ( $p < 0.01$ ,  $r = 0.25$ ) and in the OA group ( $p < 0.02$ ,  $r = 0.35$ ); the RA group was showing a trend ( $p < 0.063$ ,  $r = 0.24$ ) however. SynOPG was significantly lower in RA compared to OA ( $p < 0.03$ ), sOPG showed a similar trend ( $p < 0.09$ ), synRANKL and sRANKL were not significantly different in both diseases however.

**Discussion.** Synovial OPG is significantly lower in rheumatoid joints, whereas synovial RANKL is increased. Lower synOPG could reflect a lower protective effect on bone, thus leading to an earlier and more pronounced bone destruction in RA. The negative correlation between synOPG with synRANKL in inflamed rheumatoid joints confirms the earlier results of the dysbalance of protective and destructive cytokines. SynOPG and RANKL seem to be valuable parameters for bone metabolism and joint effusions in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Their measurement will probably contribute to develop targeted therapies to prevent further bone destruction in both diseases.

**Reference:** Kolarz G et al. Osteoprotegerin serum levels in rheumatoid arthritis. J Miner Stoffwechs 2003; 10 (3): 10-2.

## CARTILAGE OLIGOMERIC MATRIX PROTEIN (COMP): A PREDICTING FACTOR AND A VALUABLE PARAMETER FOR DISEASE MANAGEMENT IN RHEUMATOID ARTHRITIS

M. Skoumal<sup>1</sup>, G. Kolarz<sup>1</sup>, A. Klingler<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute for Rheumatology of the Kurstadt Baden in cooperation with the Donauuniversität Krems, Rheumasonderkrankenanstalt der SVA der gewerblichen Wirtschaft, Baden <sup>2</sup>Theoretical Surgery Unit, Department of General and Transplant Surgery, University Hospital Innsbruck

**Background.** The development of bone and cartilage damage in rheumatoid arthritis is the result from a process in which cellular and cytokine mediated inflammation leads to a dysbalance of matrix synthesis and

degradation. Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP) is as non-collagenous glycoprotein one component of the extracellular articular cartilage matrix. It consists of a flexible strand and a central domain where five arms are connected in a cylindrical structure and a peripheral globular domain. Increased levels of COMP have been found in human joint fluid in osteoarthritis, in active arthritis and after cartilage injury.

**Objective.** To examine whether COMP correlates with inflammation and/or joint destruction of patients with rheumatoid arthritis (RA).

**Methods.** Serum levels of COMP were measured in sera of 62 patients suffering from RA according to the criteria of ACR treated in intervals in our department within 5 years. A commercially available sandwich-type ELISA-kit developed by AnaMar Medical AB, Sweden, was used. The results of COMP were compared with Disease Activity Score (DAS), Larsen Score, Ritchie Index, 28 Joint Count (28 JC), 30 Swollen Joint Count (30 SJC), Proximal Interphalangeal Score (PIP), Stoke Index, Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR), serum rheumatoid factor (RF) and C- Reactive Protein (CRP).

**Results.** The results of the baseline values showed a significant correlation with C-Reactive Protein (CRP,  $p < 0.03$ ), with Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR,  $p < 0.01$ ), Stoke Index (includes CRP, ESR, Proximal Interphalangeal Score, morning stiffness, and Ritchie Score,  $p < 0.05$ ), delta-Larsen ( $p < 0.01$ ) and Steinbrocker stage ( $p < 0.02$ ) as well. The division of patients into low (mean 8.5 U/l), middle (mean 10.6 U/l) and high (mean 15.0 U/l) baseline COMP values showed a significant correlation with delta-Larsen ( $p < 0.05$ ) after an observation period of two years. In the subgroup of patients with high disease activity at the onset of the study (DAS > 3.5) a positive correlation could be found between COMP at baseline and delta-Larsen even after 5 years ( $p < 0.03$ ).

**Discussion.** COMP is known as an indicator for the current extent of cartilage destruction. Our results show an additional finding: high COMP levels are correlated with joint destruction in future. It seems to be valuable as predicting factor for the outcome of patients with RA. Determination of COMP therefore is useful as additional parameter for deciding upon different therapeutic options.

**References:** Skoumal M, Kolarz G, Klingler A. Serum Cartilage Oligomeric Matrix Protein: A predicting factor and a valuable parameter for disease management in



rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2003; 32: 156–61.

Haberhauer G, Kittl EM, Bauer K, Dunky A. Serum COMP but not CRP increased three months after steroid withdrawals in Rheumatoid Arthritis – indication of reactivation of cartilage degradation without increase of inflammation. *Z Rheumatol* 2001; 60 (suppl 1): I/53 (P08-02).

## SERUM OSTEOPROTEGERIN BUT NOT RECEPTOR ACTIVATOR OF NF- $\kappa$ B LIGAND CORRELATES WITH LARSEN SCORE IN RHEUMATOID ARTHRITIS

M. Skoumal<sup>1</sup>, G. Kolarz<sup>1</sup>, W. Woloszczuk<sup>2</sup>, G. Hawa<sup>3</sup>, A. Klingler<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Institut für Rheumatologie der Kurstadt Baden in Kooperation mit der Donauuniversität Krems & Rheumasonderkrankenanstalt der SVA der gewerblichen Wirtschaft, Baden, <sup>2</sup>L. Boltzmann-Institut für experimentelle Endokrinologie, Vienna, <sup>3</sup>Biomedica, Vienna, <sup>4</sup>Theoretical Surgery Unit, Department of General and Transplant Surgery, University Hospital Innsbruck

**Background.** Osteoprotegerin (OPG)/receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand (RANKL) system is decisive part of the reorganisation of bone metabolism. RANKL is produced by activated synovial lymphocytes in patients with active RA, but not in inactive arthritis and in healthy subjects. In RA RANKL leads to bone erosions by activating osteoclasts, whereby this process is inhibited by OPG. Therefore OPG seems to play an important role in preventing erosions and osteoporosis in patients with RA. The coexistence of OPG and RANKL regulates the bone mechanism, a dysbalance of this system may lead to skeletal complications of RA.

**Objective.** The aim of our study was to compare OPG and soluble RANKL in the serum of patients with RA.

**Patients and methods.** We identified 44 patients suffering from RA (24 female, 20 male), according to the criteria of ACR. The mean age at manifestation was 49 years (range from 18 to 71). Serum OPG and sRANKL levels were measured in patients with RA using a sandwich-type ELISA developed by Biomedica (Vienna, Austria). The results of OPG and sRANKL were correlated to Disease Activity Score (DAS), Larsen score, C-reactive protein (CRP), Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR), rheumatoid factor (RF) and age. When appropriate, results were analysed by Spearman Correlation Statistics and Wilcoxon two sample test.

**Results.** We detected serum levels of OPG with a mean value of 4.2 pmol/l (SD 2.0) and serum levels of sRANKL with a mean value of 0.9 pmol/l (SD 0.8). We found a significant correlation between OPG, ESR ( $p < 0.03$ ), age ( $p < 0.003$ ) and Larsen score ( $p < 0.01$ ) but no correlation between sRANKL and OPG, or sRANKL and clinical or radiological parameters as well.

**Discussion.** The OPG/RANKL system is decisively involved in the regulation of bone metabolism. Despite of elevated serum OPG levels as protective mechanism the local destructive effect of RANKL that activates osteoclasts seems not to be fully balanced. The upregulation of OPG might be a response to the inflammation, in contrast an upregulation of sRANKL could not be found in the serum of patients with RA. A reason for this difference could be that different cells express different cytokines or different permeation behaviours of the compounds may play a role. A further explanation are the different strategies of both assays: the OPG assay measures free and bound OPG, the sRANKL assay only free sRANKL; complexes built with OPG and sRANKL were therefore detected only with the OPG, but not with the sRANKL assay.

### References:

Skoumal M, Kolarz G, Woloszczuk W, Hawa G, Klingler A. Serumosteoprotegerin, but not receptor activator of NF-Kappa B ligand correlates with Larsen score in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003: accepted for publication.

## EXTENDED IMMUNOADSORPTION (IAS) IMPROVES SLE ACTIVITY AND PROTEINURIA

G. H. Stummvoll<sup>1</sup>, M. Aringer<sup>1</sup>, S. Schmal-dienst<sup>2</sup>, E. Jimenez-Boj<sup>1</sup>, J. S. Smolen<sup>1</sup>, W.H. Hörl<sup>2</sup>, W. B. Graninger<sup>1</sup>, K. Derfler<sup>2</sup>.

Dept. of <sup>1</sup>Rheumatology and <sup>2</sup>Nephrology, Internal Medicine III, University of Vienna

**Objective.** To investigate the effects of IAS, a method used as a rescue therapy in selected patients with SLE to remove immunoglobulins and immune complexes, on renal parameters and overall disease activity, with concentration on extended IAS ( $\geq 1$  a of treatment).

**Patients and methods.** At our hospital, a total of 16 SLE patients (2 m/14 f, mean age 29.9  $\pm$  10.7 yrs., mean disease duration 77  $\pm$  97 months) with severe SLE and renal involvement were treated with IAS when

intravenous cyclophosphamide (IVCP) failed to halt disease progression or when IVCP was contraindicated. An intention-to-treat analysis and a historical prospective analysis were performed. Disease activity was determined by SIS and by specific renal parameters (proteinuria, GFR, serum-creatinine, serum-albumine). The end of observation (EoO) was defined by end of IAS treatment or end of 2002 (mean observation period 27  $\pm$  26 months). 10 patients underwent extended IAS therapy ( $\geq 1$  a) and were further analyzed. In 6 patients, IAS was stopped before one year of treatment (death from septicemia: 1, significant deterioration: 2 or sufficient improvement: 1 of renal function, withdrawal at week 4 and 8, respectively, n = 2).

**Results.** In the intention-to-treat analysis, 6/16 patients did not complete one year of therapy, 3/16 (19%) because of a negative outcome. Over all, however, SLE activity (from SIS 13.9  $\pm$  5.2 to SIS 5.1  $\pm$  4.1,  $p = 0.0002$ ) and proteinuria (from 5.8  $\pm$  4.0 to 3.5  $\pm$  4.9 g/24 h,  $p < 0.04$ ) had decreased by the EoO. In the patient group undergoing extended IAS, SLE disease activity improved rapidly (from 15.2  $\pm$  6.0 to 7.1  $\pm$  1.9 within two weeks,  $p = 0.0006$ ) and was mild after 12 months (4.0  $\pm$  1.8,  $p = 0.0007$ ). Proteinuria decreased from initially 7.1  $\pm$  4.7 g/24 h after 5 months of IAS therapy (3.7  $\pm$  3.5 g/24 h,  $p = 0.0066$ ) and further decreased after 12 months (2.8  $\pm$  2.6 g/24 h,  $p = 0.0036$ ). This was paralleled by an increase in serum-albumin from 27  $\pm$  6 to 33  $\pm$  5 g/l ( $p = 0.0019$ ) after 5 months and to 37  $\pm$  6 g/l ( $p < 0.0001$ ) after 12 months, respectively. GFR and creatinine levels also tended to improve but without reaching statistical significance.

**Conclusion.** IAS appears to be effective in reducing disease activity in severe SLE. Under extended IAS, an improvement in renal parameters could be observed even in patients who previously did not respond sufficiently to IVCP therapy or where IVCP was contraindicated.

## INCREASED TRANSENDOTHELIAL IN-VITRO MIGRATION OF SCLERODERMA LYMPHOCYTES

G. H. Stummvoll, M. Aringer, J. Grisar, C. W. Steiner, J. S. Smolen, R. Knobler\*, W. B. Graninger

Dept. of Rheumatology and \*Dept. of Special Dermatology, University of Vienna

**Objective.** T-lymphocytes play an important role in the pathogenesis of scleroderma (Systemic Sclerosis, SSc). Perivascular accumulation of predominantly CD4+ T-lymphocytes are found at an early stage of SSc skin lesions, suggesting that a distinct lymphocyte subset undergoes transendothelial migration. Moreover, soluble and membrane-bound adhesion molecules are elevated in SSc and may influence lymphocyte/endothelial cell contact. To assess the migration qualities of peripheral lymphocytes, we investigated the in-vitro migration of SSc-lymphocytes through human endothelial cell monolayers.

**Patients and methods.** Endothelial monolayers of human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) in their 3<sup>rd</sup> to 4<sup>th</sup> passage were prepared on top of collagen gels by overnight incubation. Peripheral blood mononuclear cells (PBMC) of 12 patients (mean age 54.9 ± 14.9 years) fulfilling the ACR criteria for SSc and of 11 healthy controls (HC; mean age 55.6 ± 15.25 years) were prepared and added onto the endothelial monolayers. Lymphocyte migration was measured after one hour of incubation by fractionated harvest of non-adherent, bound and migrated lymphocytes. CD4/CD8 cell ratio and in the lymphocytic expression of the activation marker HLA-DR *ex vivo* and after migration were investigated by fluorocytometry.

**Results.** We found 13 ± 12% of the SSc PBMC to be migrating compared to only 5 ± 5% HC PBMC ( $p < 0.0002$ ); this increase was primarily due to the migration of CD3+ T lymphocytes and mainly to a larger proportion of CD4+ cells within this CD3+ fraction (71 ± 15% for SSc vs. 56 ± 14% for HC,  $p < 0.03$ ), leading to an increased CD4/CD8 ratio among migrated SSc lymphocytes when compared to controls (3.3 ± 1.5 vs. 1.6 ± 0.3,  $p < 0.006$ ). Among migrated SSc CD4+ T lymphocytes, the frequency of HLA-DR+ cells was increased when compared to SSc T lymphocytes *ex vivo* (32.4 ± 10.1% vs. 8.2 ± 4.0%,  $p = 0.0006$ ) or to migrated HC CD4+ (17.1 ± 4.8,  $p < 0.04$ ); migrated lymphocytes highly expressed the adhesion molecules CD11a, CD49d, CD29 and CD44.

**Conclusion.** Transendothelial migration of CD4+ T lymphocytes is enhanced in SSc and migrating cells exhibit an activated phenotype. Our data suggest that activated CD3+CD4+ lymphocytes as found in SSc peripheral blood are prone towards transvascular migration, thus contributing to the formation of typical perivascular lymphocytic infiltrates.

## IMMUNOADSORPTION IS A SAFE AND EFFICACIOUS PROCEDURE IN SLE: A COMPREHENSIVE CHART REVIEW

G. H. Stummvoll<sup>1</sup>, M. Aringer<sup>1</sup>, M. Jansen<sup>2</sup>, J. S. Smolen<sup>1</sup>, K. Derfler<sup>2</sup>, W. B. Graninger<sup>1</sup>

Dept. of <sup>1</sup>Rheumatology and <sup>2</sup>Nephrology, Internal Medicine III, University of Vienna

**Objective.** Extracorporeal procedures aiming at a reduction of immunoglobulin (Ig) and immune complexes (IC) are used as a rescue therapy in systemic lupus erythematosus (SLE), but plasmapheresis led to an unacceptable risk of severe and fatal infections. Immunoadsorption (IAS) allows a selective removal of Ig and IC and is thus thought to be a safer procedure. We investigated the rate of infections in SLE patients undergoing long-term IAS compared to those without IAS.

**Methods.** We analysed the records of 178 consecutive SLE patients and searched for the occurrence of minor (requiring specific therapy) and severe infectious disease (requiring oral specific i. v. therapy or hospital admission). 16 patients with severe SLE were treated with prolonged courses of IAS, nine highly active patients received intravenous pulse cyclophosphamide (IVCP) therapy in addition. The patients under IAS therapy plus IVCP were compared to a group of 25 patients with similar disease activity, treated with standard pulse IVCP therapy (activity index 16.2 ± 4.5 vs. 16.1 ± 5.4). Patients with IAS only were compared to a patient group with similarly disease activity receiving neither IAS nor IVCP (activity index 9.1 ± 2.7 vs. 9.1 ± 2.9).

**Results.** During IAS without concomitant cyclophosphamide we observed no infection. In the group of patients treated with IAS plus CP we found a trend towards more severe bacterial infections (3/9, 33%) vs. those with standard IVCP (5/25, 20%,  $p = n. s.$ ). One patient under IAS+IVCP died from septicemia. Episodes of Herpes Zoster were equally distributed (1/9, 11% vs. 3/25, 12%) and no other severe viral infection occurred. We observed more patients with infections in the groups with higher activity and IVCP than in the two moderately active groups (16/34 vs. 2/22,  $p < 0.04$ ).

**Conclusion.** The major determinants of infections in our SLE patients are disease activity and use of IVCP. Immune adsorption has an acceptable safety profile with regard to severe infections and does not predispose

to severe viral disease. However, several severe bacterial infections were seen in IAS-treated SLE patients if IVCP had to be used concomitantly.

## STELLENWERT VON BIOLOGICALS IN DER BEHANDLUNG VON PATIENTEN MIT cP

R. Thonhofer, M. Gaugg, M. Kriessmayr, L. Erlacher

A. ö. Krankenhaus der Elisabethinen Klagenfurt GmbH, Abteilung für Innere Medizin; Forschungsverein Innere Medizin

**Einleitung:** Die Behandlung von Patienten mit chronischer Polyarthrit (cP) hat seit Einführung der sogenannten „Biologicals“ einen Wandel erfahren. Fragestellung dieser Untersuchung war, den Stellenwert der TNF-Blocker und des Interleukin-1 Rezeptor-Antagonisten in der Behandlung von Patienten mit cP zu evaluieren.

**Methoden:** In dieser retrospektiven Studie wurden alle Patienten mit cP, die im Zeitraum 2002 bis 2003 in unserer Rheumambulanz betreut wurden, ausgewertet. Die Analyse erfolgte hinsichtlich der Krankheitsaktivität (DAS 28 (4v)), der Indikationsstellung zur Biologicaltherapie, sowie dem Krankheitsverlauf und dem Auftreten von Nebenwirkungen.

**Resultate:** 34 von 340 (10%) Patienten mit cP wurden im Laufe der Behandlung auf ein Biological eingestellt. 30 Patienten davon wurden mit einem der TNF-Blocker Infliximab, Etanercept oder Adalimumab und 4 Patienten mit dem Interleukin-1 Rezeptor-Antagonisten Anakinra behandelt. Die Umstellung auf ein Biological erfolgte bei Nichtansprechen (81% der Patienten) auf konventionelle bzw. bei Unverträglichkeit (19% der Patienten) von konventionellen Basistherapien. Die mittlere Krankheitsaktivität vor Therapiebeginn mit Biologicals lag bei einem DAS28(4v) von 4,95 ± 1,20. Ein positiver Rheumafaktor konnte bei 90% der Biological-Patienten, allerdings nur bei 68% der mit konventionellen Basistherapien behandelten Patienten gefunden werden. Während des sechzehnmonatigen Beobachtungszeitraumes konnte unter Therapie mit Biologicals ein durchschnittlicher Rückgang der Krankheitsaktivität um 47% ( $p < 0,005$ ) erreicht werden. Bei 8 Patienten der Biologicalgruppe mußte wegen des Auftretens von Nebenwirkungen bzw. einem Non-Response auf die erste Biologicalthe-

rapie eine Umstellung auf ein anderes Biological erfolgen. Lediglich bei 4 Patienten (9%) traten klinisch relevante Nebenwirkungen auf.

**Schlussfolgerung:** Zusammenfassend zeigen diese Ergebnisse, daß der gezielte Einsatz einer modernen Therapie mit Biologicals zu einem deutlichen Rückgang der Krankheitsaktivität führt. Aufgrund des möglichen Auftretens schwerwiegender Nebenwirkungen sind regelmäßige Laborkontrollen und klinisch-rheumatologische Kontrollen notwendig. Insgesamt kann die Anwendung von Biologicals in einer Rheumaambulanz als sicher und effektiv bezeichnet werden.

## OUTCOME IN DER REHABILITATION DES CHRONISCHEN UNSPEZIFISCHEN KREUZSCHMERZES

E. Wagner, E. Lackerbauer, W. Siegmeth

Ludwig Boltzmann-Forschungsstelle für Epidemiologie rheumatischer Erkrankungen, RSKA Baden der NÖGKK, Institut für Rheumatologie der Kurstadt Baden

**Einleitung:** Nur wenige Studien dokumentieren die Effektivität multimodaler stationärer Rehabilitationsmaßnahmen beim chronischen unspezifischen Kreuzschmerz. Ziel dieser Untersuchung war es, diejenigen Ergebnisparameter zu identifizieren, die durch ein dreiwöchiges multimodales stationäres Heilverfahren verbessert werden können.

**Methoden:** Ausschließlich Patienten mit chronischen unspezifischen Kreuzschmerzen in der Definition nach Pflingsten und Hildebrandt wurden in die Untersuchung eingeschlossen. Das Rehabilitationsprogramm war standardisiert und umfaßte passive physikalische Therapien (Schwefelbäder, Elektrotherapie, Massage und Wärmepackungen), aktive Physiotherapie (Schwerpunkt Muskelkräftigung, Beseitigung von Muskeldysbalancen und Haltungsschulung) sowie Rückenschule mit standardisierten Schulungsinhalten. Folgende Ergebnisparameter wurden erhoben: Die Schmerzintensität gemessen mit der visuellen Analogskala (0 = kein Schmerz, 100 = die stärksten vorstellbaren Schmerzen), die körperliche Funktion mittels Funktionsfragebogen Hannover-Rückenschmerz, die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde durch das Nottingham Health Profile (NHP) gemessen. Die Scores wurden jeweils zu Beginn und am Ende des Rehabilitationsaufenthaltes

erhoben. Es konnten 103 Patienten (68 Frauen und 35 Männer), Durchschnittsalter 54,71 Jahre, mittlere Krankheitsdauer 60 Monate (6–152 Monate) in die Erhebung aufgenommen werden.

**Resultate:** Die NHP-Subscores Schlaf und soziale Isolation änderten sich nicht, Schmerzerleben, Emotion, körperliche Mobilität und Energie besserten sich signifikant, ebenso die körperliche Funktion gemessen mit dem FFBH-R und die Schmerzintensität. Die Verbesserungen waren unabhängig von Alter und Geschlecht des Patienten, sowie der Erkrankungsdauer. Korrelationen zwischen den Outcomes zeigten, daß vor allem die Schmerzverbesserung, erst in zweiter Linie die Funktionsverbesserung, die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinflusst.

**Schlussfolgerung:** Das angewandte multimodale Rehabilitationskonzept verbessert die meisten untersuchten Zielparameter signifikant, unabhängig vom Alter der Patienten. Auch die Erkrankungsdauer allein ist kein prognostischer Parameter für den Erfolg. Die Schmerzlinderung ist der wichtigste patientenbezogene Zielparameter.

### Literatur:

1. van Tulder MW, Goossens M, Waddell G, Nachemson A. Conservative treatment of chronic low back pain. In: Nachemson A, Jonsson E (eds). Neck and Back Pain. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000; 271–304.
2. Pflingsten M, Hildebrandt J. Chronische Rückenschmerzen. Wege aus dem Dilemma. Verlag Hans Huber, Bern, 1998.

## KORRELATION ZWISCHEN DER KRANKHEITSAKTIVITÄT UND SPEZIFISCHEN AUTOANTIKÖRPERN BEIM SYSTEMISCHEN LUPUS ERYTHEMATODES (SLE) ANHAND VERSCHIEDENER INDICES

B. Yazdani-Biuki, J. Gretler, J. Hermann, Th. Mueller, A. Mulabecirovic, E. Stadlmaier, W. Graninger, H. P. Brezinschek

Abteilung für Rheumatologie, Medizinische Universitätsklinik Graz

**Einleitung:** Der systemische Lupus erythematoses (SLE) ist eine Autoimmunerkrankung, die durch das Auftreten von antinukleären Antikörpern (ANA) charakterisiert ist. Diese richten sich gegen das Chromatin in den Zellkernen, welches sich aus den Hauptbestandteilen Doppelstrang-DNA (dsDNA) und Nukleosomen zusammensetzt. Bei

Lupus-Mäusen konnte kürzlich gezeigt werden, daß die ersten Auto-Antikörper gegen Nukleosomen und nicht gegen dsDNA gerichtet sind. Kürzlich veröffentlichte Arbeiten zeigten eine hohe Korrelation zwischen dem Anti-Nukleosementiter und der Krankheitsaktivität bei SLE-Patienten.

**Ziel:** Vergleich verschiedener Krankheitsaktivitäts-Indices (SLEDAI, ECLAM, mSLEDAI) mit Titern von Autoantikörpern gegen dsDNA und Nukleosomen beim SLE.

**Methoden:** Es wurde die Krankheitsaktivität von 51 Patienten (47 weiblich, 4 männlich) mit nachgewiesenem SLE – laut ACR-Kriterien – anhand des SLE-Krankheitsaktivitäts-Index (SLEDAI), des modifizierten SLEDAI (mSLEDAI) und des Europäischen Konsensus der Lupus-Krankheits-Aktivität (ECLAM) bestimmt. Die Antikörper-Titer gegen dsDNA und Nukleosomen wurden mit kommerziellen ELISA-Kits analysiert. Korrelationen zwischen Krankheitsaktivität (SLEDAI, mSLEDAI, ECLAM) und Anti-Nukleosomen-Antikörpern sowie dsDNA wurden mittels Z-Test geprüft. Die Signifikanzhöhe wurde auf  $p < 0,05$  festgesetzt.

**Resultate:** Es zeigte sich eine hochsignifikante Korrelation zwischen dem Anti-Nukleosomen-Antikörper-Titer und der Krankheitsaktivität des SLE, unabhängig von den verwendeten Indices (SLEDAI  $r = 0,523$ ,  $p < 0,0001$ ; ECLAM  $r = 0,448$ ,  $p < 0,0008$ ; mSLEDAI  $r = 0,426$ ,  $p < 0,0016$ ); zum Unterschied vom Antikörpertiter gegen dsDNA – hier zeigte sich nur eine Korrelation mit dem SLEDAI ( $r = 0,326$ ,  $p < 0,022$ ), und nicht bei den Indices, die Antikörper gegen dsDNA als Aktivitätsmarker ausschließen (ECLAM  $r = 0,218$ ,  $p < 0,134$ ; mSLEDAI  $r = 0,208$ ,  $p < 0,153$ ).

**Schlussfolgerung:** Unserer Meinung nach ist die Verwendung des SLEDAI zur Krankheitsaktivitätsbestimmung stark in Frage zu stellen, denn die dsDNA-Positivität stellt einen gewichtigen Teil des Index dar. Unsere Resultate lassen den Schluß zu, daß Indices, die dsDNA-Positivität nicht als Bestandteil haben (z. B. ECLAM, mSLEDAI), eine seriösere Beurteilung der Krankheitsaktivität ermöglichen.

## SIND TRIGLYZERID- UND CHOLESTERINSPIEGEL ALS KRANKHEITSAKTIVITÄTSMARKER BEI LUPUS-PATIENTEN GEEIGNET?

B. Yazdani-Biuki, J. Gretler, J. Hermann, Th. Mueller, A. Mulabecirovic, E. Stadlmaier, H. P. Brezinschek, W. Graninger

Abteilung für Rheumatologie, Medizinische Universitätsklinik Graz

**Einleitung:** Der systemische Lupus erythematoses (SLE) ist eine klassische Autoimmunerkrankung, die durch das Auftreten von antinukleären Antikörpern (ANA) charakterisiert ist. Einige erst kürzlich veröffentlichte Arbeiten zeigen auch einen deutlichen Zusammenhang zwischen Dyslipoproteinämien, gekennzeichnet durch hohe low density lipoprotein- (LDL-), niedrige high density lipoprotein- (HDL-) und hohe Triglyzeridspiegel sowie kardiovaskuläre Ereignisse bei Lupus-Patienten.

**Ziel:** Messung der Korrelation zwischen verschiedenen Krankheitsaktivitäts-Indices (SLEDAI, ECLAM) und den LDL- und Triglyzeridspiegeln bei SLE-Patienten.

**Methoden:** Es wurde die Krankheitsaktivität von 34 Patienten (31 weiblich, 3 männlich) mit nachgewiesenem SLE – laut ACR-Kriterien – anhand des SLE-Krankheitsaktivitäts-Index (SLEDAI) und des Europäischen Konsensus der Lupus-Krankheits-Aktivität (ECLAM) bestimmt. Die LDL- und Triglyzeridspiegel wurden mit kommerziellen ELISA-Kits analysiert. Korrelationen zwischen Krankheitsaktivität (SLEDAI, ECLAM) und LDL- und Triglyzeridspiegeln wurden mittels Z-Test geprüft. Die Signifikanzhöhe wurde auf  $p < 0,05$  festgesetzt.

**Resultate:** Es zeigte sich weder eine Korrelation zwischen den LDL-Spiegeln (SLEDAI  $r = -0,250$ ,  $p < 0,177$ ; ECLAM  $r = -0,092$ ,  $p < 0,6249$ ) noch den Triglyzeridspiegeln und der Krankheitsaktivität des SLE, unabhängig von den verwendeten Indices (SLEDAI  $r = -0,245$ ,  $p < 0,1866$ ; ECLAM  $r = -0,165$ ,  $p < 0,3774$ ).

**Schlussfolgerung:** Nach unserer Datenlage ist weder der LDL-Spiegel noch der Triglyzerid-

spiegel, wie bisher mehrmals beschrieben, für eine Verlaufskontrolle der Krankheitsaktivität bei Lupus-Patienten geeignet. Aufgrund der kleinen Population sind noch weitere Studien für eine definitive Aussage notwendig, denn sowohl der LDL-Spiegel als auch der Triglyzerid-Spiegel wären günstige Laborparameter in Zeiten der Kosteneffektivität.

## UNTERSUCHUNG EINER KOMBINIERTEN ANTI-INFLAMMATORISCHEN UND ANTI-RESORPTIVEN THERAPIE MIT ZYTOKINBLOCKERN UND OSTEOPROTEGERIN IN EINEM EXPERIMENTELLEN MAUSMODELL DER RHEUMATOIDEN ARTHRITIS

J. Zwerina<sup>1</sup>, S. Hayer<sup>1</sup>, M. Tohidast-Akrad<sup>2</sup>, H. Bergmeister<sup>3</sup>, K. Redlich<sup>1</sup>, U. Feige<sup>4</sup>, C. Dunstan<sup>4</sup>, G. Kollias<sup>5</sup>, G. Steiner<sup>1</sup>, J. S. Smolen<sup>1</sup>, G. Schett<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Abteilung für Rheumatologie, Klinik für Innere Medizin III, Universität Wien; <sup>2</sup>Ludwig Boltzmann-Institut für Rheumatologie, Wien; <sup>3</sup>Institut für Biomedizinische Forschung, Universität Wien; <sup>4</sup>Abteilung für Pathologie, Amgen Inc., Thousand Oaks, CA, USA; <sup>5</sup>Abteilung für Molekulare Genetik, Institut für Immunologie, Alexander Fleming-Institut für Biomedizinische Wissenschaften, Vari

**Einleitung:** Die rheumatoide Arthritis ist eine entzündlich-rheumatische Systemerkrankung unbekannter Ätiologie, die durch eine destruirende Gelenkentzündung gekennzeichnet ist. Als pathophysiologisch wichtige Mediatoren der synovialen Inflammation, Knochenerosionen und Knorpeldegeneration sind unter anderem die Zytokine TNF $\alpha$  und IL-1 erkannt worden. Das zur TNF-Familie gehörende RANKL/RANK-System ist essentiell für die Entstehung der Knochenerosionen.

**Methoden:** Um die Effizienz einer isolierten und kombinierten Blockade von TNF $\alpha$ , IL-1 und RANKL auf die synoviale Inflammation, Knochenerosion und Knorpelstruktur in einer murinen TNF $\alpha$ -induzierten Arthritis

zu untersuchen, wurden TNF-transgene (hTNFtg) Mäuse, die spontan eine symmetrische Polyarthritiden entwickeln, mit anti-TNF, IL-1ra oder OPG behandelt. Zusätzlich wurden alle möglichen Kombinationen dieser drei Medikamente angewendet. Die Therapieeffekte wurden klinisch, serologisch und mittels einer histologischen Beurteilung der synovialen Inflammation, Knochenerosionen und Knorpelveränderungen evaluiert.

**Resultate:** Die synoviale Inflammation wurde durch aTNF (-51%), aber nicht hinreichend durch IL-1ra oder OPG verhindert. Die Kombinationen aTNF/IL-1ra (-91%) und aTNF/OPG (-81%) waren additiv wirksam und blockierten die Entzündung fast vollständig. Die Knochenerosionen wurden durch aTNF (-79%) und OPG (-60%) effektiv gehemmt, nicht aber durch IL-1ra. Die Kombination von aTNF und IL-1ra bewirkte allerdings eine komplette Verhinderung der Knochenerosionen (-98%). Die Effekte der Therapien auf die Knochenerosionen gingen mit einer Reduktion der Anzahl der Osteoklasten in den Resorptionslakunen einher. Die Knorpelveränderungen wurden signifikant durch aTNF (-43%) aufgehalten, jedoch nur geringfügig und insignifikant durch IL-1ra und OPG. Die Kombination von aTNF und IL-1ra (-80%) erwies sich auch hier als beste Therapieoption. In allen Analysen war die Kombination aller drei Medikamente nicht besser als die aTNF/IL-1ra Therapie.

**Schlussfolgerung:** Die Gelenkschäden, die durch chronische TNF $\alpha$ -Überproduktion verursacht werden, können nicht durch eine Monotherapie blockiert werden, die TNF $\alpha$ , IL-1 oder RANKL als Ziel hat. Kombinationstherapien, die eine TNF $\alpha$ -Blockade einschließen und RANKL oder IL-1 als TNF $\alpha$  nachgeschaltete Zytokine blockieren, können eine komplette Remission induzieren. Die Unterschiede dieser Zytokinblocker in deren Effizienz, Synovitis, Knochenerosion und Knorpeldegeneration zu blockieren, sind ein Argument für eine kombinierte Blockade von mehr als einem proinflammatorischen Zytokin.

**Literatur:** Zwerina J, Hayer S, Tohidast-Akrad M, Bergmeister H, Redlich K, Feige U, Dunstan C, Kollias G, Steiner G, Smolen JS, Schett G. Isolated and combined inhibition of TNF-, IL-1 and RANKL pathways in TNF-induced arthritis: effects on synovial inflammation, bone erosion and cartilage destruction. *Arthritis Rheum* 2003; in press.

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)