

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

Jahrestagung der ÖGR - 20. und 21.

November 2009. Abstracts der

Posterpräsentationen

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2009; 16 (4), 170-194

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



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

Jahrestagung der ÖGR

20. und 21. November 2009

Abstracts der Posterpräsentationen

A. Zur Pathophysiologie

Pten Deficiency Protects from Inflammatory Arthritis 01

S. Blüml¹, G. Schabbauer², A. Savitskaya¹, M. Bonelli¹, B. Niederreiter¹, J. Smolen¹, K. Redlich¹

¹Division of Rheumatology, ²Department of Vascular Biology and Thrombosis Research, Medical University of Vienna, Austria

Background Pten is a lipid phosphatase, whose substrate is phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate. Therefore, pten is one of the main antagonists of the PI3-kinase, which plays a major role in many important cellular functions, such as proliferation, migration or response to inflammatory stimuli.

Objectives We investigated the role of pten in collagen-induced-arthritis.

Methods and Results We show that conditional deletion of pten under the LysM promoter (LysMCrePten^{lox/-}) leads to a significant reduction in clinical severity of collagen-induced arthritis. Histological analysis of CIA, LysMCrePten^{lox/-} mice displayed significantly reduced joint inflammation as well as erosive bone destruction. Total anti-collagen antibodies, however, as well as anti-collagen IgGs were identical in both groups. Upon analysis of inflammatory cytokines in serum after immunisation we found a significant reduction of IL-6 as well as IL-8 levels. Furthermore, pten-deficient macrophages and dendritic cells showed reduced induction of IL-6 as well as IL-12 and IL-23 mRNA upon stimulation with various TLR-ligands. Since these cytokines play an important role in the induction of pathogenic Th-17 T cells, we measured Th-17 cytokines in lymph nodes after immunisation with collagen. Although dendritic cells and macrophage recruitment to the draining lymph node was comparable in both groups, there was a slight reduction of IL-17 and a strong reduction of IL-22 mRNA in the draining lymph node of immunized LysMCrePten^{lox/-} compared to wild-type mice.

Conclusion These data point to a potent regulatory role of pten in antigen-presenting cells in the development of CIA.

Sensitization of the IFN γ Signalling Pathway in RA Monocytes 02

T. Karonitsch¹, H. P. Kiener¹, C. W. Steiner¹, K. Dalwigk¹, G. Steiner¹, J. S. Smolen¹, M. Aringer²

¹Klinische Abteilung für Rheumatologie, KIM III, Medizinische Universität Wien, Österreich; ²Medizinische Klinik und Poliklinik III, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Deutschland

Background The biological effects of Interferon-gamma (IFN γ) are mediated via tyrosine phosphorylation of Stat1 (Signal transducer and activator of transcription 1) dimers, which then changes their conformation into the active form. Stat1 then translocates into the nucleus and induces the transcription of proteins, such as Stat1 itself or MIG. Immunohistochemistry as well as gene expression signatures of synovial tissues have provided evidence for an activated IFN γ signalling pathway in rheumatoid arthritis (RA) joints. Since RA is a systemic inflammatory rather than a local inflammatory disease,

we investigated the expression and function of Stat1 in peripheral blood monocytes.

Methods Flow cytometry was used to investigate Stat1 in monocytes of RA patients and of healthy individuals (HC) immediately after preparation. To determine Stat1 function, staining for phosphorylated Stat1 (pStat1) was performed after 15 minutes of stimulation with 100 U/ml IFN γ . MIG expression was investigated after 4 hours of stimulation with 100 U/ml IFN γ .

Results Stat1 was increased in RA monocytes as compared to healthy controls (14.7 ± 8.1 vs 8.0 ± 3.9 ; $p = 0.0002$). Moreover, Stat1 contents correlated with DAS-28 ($r = 0.47$; $p < 0.008$) and CDAI ($r = 0.51$; $p < 0.003$), as well as with ESR ($r = 0.4$; $p < 0.05$). RA monocytes showed more efficient Stat1 phosphorylation (pStat1 in RA from 5.2 ± 1.6 to 7.4 ± 2.8 , in HC from 3.5 ± 0.9 to 4.3 ± 1.4 ; $p < 0.05$) and MIG expression (MIG in RA from 1140 ± 283 to 1705 ± 444 , in HC 1398 ± 416 to 1701 ± 598 ; $p < 0.05$) after stimulation with IFN γ than monocytes from HC.

Conclusions In line with RA being a systemic disease, in vivo sensitization of the IFN γ signalling pathway in RA apparently is not a local finding in RA joints, but a systemic process. Of note, monocyte Stat1 levels also correlate with RA disease activity, suggesting a role for IFN γ in the systemic inflammatory process.

Synovial Fibroblasts Self-Direct Multicellular Lining Architecture and Synthetic Function in Three-Dimensional Organ Culture 03

H. P. Kiener¹, G. F. M. Watts², Y. Cui², J. Wright², T. S. Thornhill², M. Skold², S. M. Behar², B. Niederreiter¹, J. Lu, M. Cernadas², A. J. Coyle², G. P. Sims², J. S. Smolen¹, M. L. Warman², M. B. Brenner², D. M. Lee²

¹Division of Rheumatology, Medical University of Vienna, Austria; ²Division of Rheumatology, Immunology and Allergy, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA

Objective To define the intrinsic capacity of fibroblast-like synoviocytes (FLS) to establish a 3-dimensional complex synovial lining architecture characterized by the multicellular organization of the compacted synovial lining and the elaboration of synovial fluid constituents.

Methods FLS were cultured in spherical extracellular matrix (ECM) micromasses for 3 weeks. FLS micromass architecture was assessed histologically and compared to that of dermal fibroblast controls. Lubricin synthesis was measured via immunodetection. Basement membrane matrix and reticular fiber stains were performed to examine ECM organization. Primary human and mouse monocytes were prepared and co-cultured with FLS in micromass to investigate co-compaction in the lining architecture. Cytokine stimuli were applied to determine capacity for inflammatory architecture rearrangement.

Results FLS, and not dermal fibroblasts, spontaneously form a compacted lining architecture over 3 weeks in 3-dimensional ECM micromass organ culture. These lining cells produce lubricin. FLS rearrange their surrounding ECM into a complex architecture resembling the synovial lining and support survival and co-compaction of monocytes/macrophages in the neo-lining structure. Further, when stimulated by cytokines, FLS lining structures display features of the hyperplastic RA synovial lining.

Conclusion This 3-dimensional micromass organ culture method demonstrates that many of the phenotypic characteristics of the normal and the hyperplastic synovial lining *in vivo* are intrinsic functions of FLS. Moreover, FLS promote survival and co-compactation of primary monocytes in a manner remarkably similar to synovial lining macrophages. These findings provide new insight into inherent functions of the FLS lineage and establish a powerful *in vitro* method for further investigation of this lineage.

H₂S Blocks IL-6 and IL-8 Expression in the Human Chondrocyte Cell Line C28/I-2 04

B. Kloesch, M. Liszt, J. Broell

Ludwig-Boltzmann-Cluster for Rheumatology, Balneology and Rehabilitation, Vienna, Austria

Objective Osteoarthritis (OA) is a type of arthritis caused by the breakdown and loss of the cartilage of one or more joints. Loss of the cartilage cushion causes friction between the bones, leading to pain and limitation of joint mobility and is often accompanied by inflammation of the joint capsule. Beside the treatment of OA with anti-inflammatory drugs (NSAID, "Biologica" etc.), H₂S has long been used as an alternative therapy for patients suffering from various rheumatic disorders. Yet, little is known about the molecular mechanisms of H₂S in chronic inflammatory diseases like OA.

Methods A human chondrocyte cell line (C28/I-2) was treated with different concentrations of an exogenous H₂S donor (NaHS). At defined time points, mRNA levels of IL-6 and IL-8 were quantified by real-time RT-PCR. Levels of IL-6 and IL-8 protein were measured by enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs). Activation/deactivation of mitogen-activated protein kinases (MAPKs) were confirmed by western blot experiments.

Results C28/I-2 cells constitutively express and secrete large quantities of IL-6 and IL-8. Data provided proves that in these cells IL-6 and IL-8 expression is transiently and partially blocked by the short treatment of cells with NaHS. One key finding is that H₂S deactivates extracellular regulated kinase (ERK1/2), a MAPK involved in many (patho-) physiological processes. The second is that H₂S also blocks IL-1-induced IL-6 and IL-8 expression by blocking phosphorylation of NF-κBp65 at Ser536.

Conclusion The presented data seem of importance to clarify the underlying molecular mechanism of H₂S and suggests H₂S as an anti-inflammatory molecule in the treatment of OA.

Effects of an Exogenous H₂S-Donor (NaHS) on Osteoarthritic Fibroblast-Like Synoviocytes 05

D. Krehan, B. Klösch, H. Bröll

Ludwig-Boltzmann-Cluster for Rheumatology, Balneology and Rehabilitation, Vienna, Austria

Objective Osteoarthritis (OA) as the prevalent form of arthritis is a multifactorial joint disorder considered one of the most frequent causes of disability in adults leading to degradation of cartilage matrix and bone.

The beneficial effects of hydrogen sulfide (H₂S) – a component of sulfurous thermal water – were seen in therapy against rheumatic disorders a long time ago. It is still frequently applied in sulfur bath therapy in OA patients although we still lack clinical evidence for its effectiveness.

In this study we examined the effects of an exogenous H₂S-donor (NaHS) on fibroblast-like synoviocytes (FLSs) with a special focus on its role in the complex mechanisms of immune response.

Methods Cultured FLSs derived from OA patients undergoing knee joint arthroplasty were treated with different concentrations of NaHS. Later on, the levels of pro-inflammatory cytokines like IL-6 and IL-8 as well as the protein amount of transcription factors and its natural inhibitors respectively, important for immune response were moni-

tored by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), real-time PCR and western blot analysis.

Results Generally, FLSs constitutively express large quantities of IL-6 and IL-8. Preliminary experiments revealed concentrations between 0.1 mM and 1.0 mM of NaHS to be most effective in the inhibition of the expression of these proteins. We demonstrate that short incubation of FLSs with NaHS leads to decreased protein levels of NF-κB, phospho-NF-κB, p42/44 MAPK (ERK1/2) and deactivation of phospho-p42/44 MAPK (p-ERK1/2). Most interestingly long-term analysis revealed a double-edged effect on IL-6 levels in NaHS-treated cells. ELISA data showed that a positive effect caused through sulfur treatment (downregulation of IL-6 and IL-8 expression) is only reached when cells were pre-incubated with low concentrations of NaHS (0.1 mM). Long-term incubation of NaHS-treated cells with 1.0 mM NaHS, however, leads to a dramatic increase of IL-6 release after 6 and 12 hours. Real-time PCR indicated a significant increase in HO-1 expression levels in cells treated with 1.0 mM NaHS. Another key finding is that H₂S-blocks also IL-1β-induced IL-6 expression.

Conclusion Production of pro-inflammatory cytokines by fibroblast-like synoviocytes is a hallmark of osteoarthritis. The undetermined effects of sulfur bath therapy on patients suffering from osteoarthritis encouraged us to bring light into the underlying molecular mechanisms and anti-inflammatory properties of H₂S. The collected data suggests that the beneficial effects of H₂S depend on dose and duration of treatment.

Defizit des Radikalfängers Ubichinon bei Morbus Bechterew und rheumatoider Arthritis 06

W. Kullich, R. Hawel, U. Stuby, E. Wagner, E. Böttcher, C. Zimmermann, M. Köller, N. Fagerer, W. Marktl, H. Bröll, J. Smolen

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

Einleitung Ubichinon (Coenzym A, Q10) ist ein bekanntes potentes Antioxidans, welches entscheidende Funktionen im Energiestoffwechsel besitzt. Antioxidantien können die Aktivität verschiedener Transkriptionsfaktoren für Zellwachstum, Adhäsion, Differenzierung und Apoptose modulieren. Antioxidantien wie Ubichinon verhindern Zellschädigung und -tod bedingt durch oxidativen Stress bei erhöhter Lipidperoxidation.

Entzündlich rheumatische Erkrankungen wie die rheumatoide Arthritis (RA) oder der Morbus Bechterew werden assoziiert mit einem vaskulären Risiko und erhöhter Mortalität. Die Entzündungsvorgänge, ähnlich jenen bei Atherosklerose, induzieren oxidative Schädigungen [Arnaud und Mach, 2006]. Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen sind Defizite an Ubichinon beschrieben; nicht bekannt ist jedoch, ob Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen ebenfalls erniedrigte oder normale Ubichinon-Plasmaspiegel besitzen.

Methodik Multizentrisch (SKA der PVA Bad Hofgastein; SKA der NÖGKK Baden; AKH Linz; KH Hietzing; Therme Oberlaa; AKH, III. Med. Wien; SKA der PVA Saalfelden) wurden 65 Patienten mit gesicherter rheumatoider Arthritis (ACR-Kriterien) und 84 Patienten mit gesichertem Morbus Bechterew sowie eine altersmäßig vergleichbare Kontrollgruppe gesunder Probanden ohne entzündliche Erkrankung (n = 21) in die Untersuchungen eingeschlossen.

Die Bestimmungen von Ubichinon erfolgten aus EDTA-Plasma mittels HPLC (Coenzym Q10 HPLC-Kit, Immundiagnostik, Deutschland). Nachweisgrenze 0,02 mg/ml.

Resultate Im Vergleich zu gesunden Kontrollen (1,65 ± 0,48; Median 1,52) zeigen Patienten mit RA (1,40 ± 0,48; Median 1,33) oder Morbus Bechterew (1,18 ± 0,38; Median 1,13) signifikant niedrigere Spiegel (p < 0,05 bzw. p < 0,00001) des Radikalfängers Ubichinon. Interessant erscheint in diesem Zusammenhang, dass bei RA auch signifikant niedrigere Selenpiegel beschrieben wurden [Yazar et al, 2005], was auf einen Mangel selenabhängiger Enzyme (Glutathionperoxidase), die zum antioxidativen Schutzsystem gehören, hinweist. Zellkulturversuche zeigten, dass Ubichinon entzündungshemmende Eigenschaften über die NF-κB-abhängige Genexpression ausüben

kann [Schmelzer et al, 2008]; an der Ratte brachte eine Supplementierung von Ubichinon dosisabhängig eine Verringerung von Entzündung und oxidativem Stress [Kunitomo et al, 2008].

Schlussfolgerung Die in unserer Studie nachgewiesene deutliche Verminderung des wichtigen Scavengers Ubichinon bei den 2 unterschiedlichen entzündlich rheumatischen Erkrankungen Morbus Bechterew und rheumatoide Arthritis legt nahe, dass eine additive antioxidative Therapie respektive Ubichinon-Supplementierung bei diesen Erkrankungen günstige Effekte auf oxidative Belastung und Entzündung sowie Lipidperoxidation und Atherogenese besitzen könnte.

OSCAR, ein essenzielles Kostimulationsmolekül, ist induziert in Patienten mit rheumatoider Arthritis 07

S. Herman^{1,2}, R. B. Müller², G. Krönke², J. Zwerina², K. Redlich¹, A. J. Hueber², H. Gelse², E. Neumann³, U. Müller-Ladner³, G. Schett²
¹Klinik für Innere Medizin III, Abteilung für Rheumatologie, Medizinische Universität Wien; ²Innere Medizin III, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Deutschland; ³Justus-Liebig-Universität Giessen, Bad Nauheim, Deutschland

Ziele Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine systemische Autoimmunerkrankung, welche mit einem schweren Knochenverlust einhergeht. Das wesentliche Kennzeichen der Erkrankung ist ein periartikulärer Knochenverlust, welcher zu Knochenerosionen und in weiterer Folge zu schwerer funktioneller Behinderung des betroffenen Gelenkes führt. Die Formation von Osteoklasten, welche verantwortlich sind für knochenabbauende Prozesse, ist ein Schlüsselschritt in der Pathogenese inflammatorischer Arthritiden. Es scheint die feinregulierte Balance zwischen Knochenaufbau und -abbau in der RA gestört zu sein, sodass es zu typischen Erosionen und Gelenksdestruktionen an betroffenen Gelenken von Patienten mit rheumatoider Arthritis kommt. Dieser pathologische Knochenverlust ist bedingt durch gesteigerte Osteoklastendifferenzierung und -formation.

Das Ziel dieser Arbeit war es, die Rolle von Kostimulationsmolekülen in Osteoklasten im Rahmen des Entzündungsprozesses in inflammatorischer Arthritis zu untersuchen.

Osteoclast-associated receptor (OSCAR) ist ein kürzlich neu beschriebener, osteoklastenspezifischer Rezeptor und wesentlich involviert in die Osteoklastogenese.

Methoden Die Expression von OSCAR wurde in Synovialgewebe und in Monozyten von Patienten mit RA untersucht. In weiterer Folge wurden Korrelationen zwischen OSCAR-Expression und Krankheitsaktivität in RA untersucht. OSCAR-Serumkonzentrationen wurden mithilfe eines Enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) gemessen. In In-vitro-Osteoklasten-Assays wurde die Rolle von OSCAR in humaner Osteoklastogenese untersucht. Zuletzt wurde mithilfe von Real-time-polychain reaction- (RT-PCR-) Analysen die Zytokin-Regulation von OSCAR untersucht.

Ergebnisse Immunhistochemische Analysen von Synovialgewebe zeigten, dass OSCAR von Osteoklasten im Bereich der Erosion und von mononukleären Zellen im Bereich kleiner synovialer Gefäße exprimiert wurde. Durchflusszytometrische Untersuchungen von Monozyten aus dem peripheren Blut zeigten eine gesteigerte OSCAR-Expression auf den Zellen von Patienten mit RA im Vergleich zu gesunden Probanden. Die Expression von OSCAR auf Monozyten korrelierte mit der Krankheitsaktivität und mit serologischen Entzündungsparametern. Im Gegensatz zu der Zelloberflächenexpression war die Serumkonzentration von OSCAR bei Patienten mit RA niedriger als bei gesunden Probanden. Monozyten von RA Patienten mit hoher OSCAR-Expression zeigten in In-vitro-Osteoklasten-Assays ein gesteigertes Differenzierungspotenzial zu Osteoklasten. Weiters konnte TNF- α als jenes Zytokin identifiziert werden, welches wesentlich an der Regulierung von OSCAR an der Zelloberfläche von Monozyten beteiligt ist.

Schlussfolgerung Diese Ergebnisse deuten daraufhin, dass der Signalweg via Kostimulationsmoleküle in der rheumatoiden Arthritis aktiviert ist. OSCAR ist vermehrt exprimiert in Monozyten von RA Patienten, wodurch die Differenzierung zu knochenresorbierenden

Osteoklasten erleichtert wird und konsekutiv ein gesteigerter Knochenabbau in Form von Erosionen auftreten kann.

Vorzeitige Alterung des T-Zell-Immunsystems bei Kindern mit juveniler idiopathischer Arthritis 08

M. Prelog, N. Schwarzenbrunner, M. Sailer-Höck, H. Kern, C. Koppelstätter, L. B. Zimmerhackl, J. Brunner
 Department für Pädiatrie, Medizinische Universität Innsbruck

Einleitung Die Inzidenz von Autoimmunerkrankungen akzeleriert nach der Pubertät und nimmt mit dem Alter zu. Eine vorzeitige Immunalterung (Immunoseneszenz) und die damit assoziierten Veränderungen, wie Thymusinvolution mit verminderter Produktion von naiven T-Zellen, Autoproliferation von T-Zellen als Kompensationsmechanismus zur Aufrechterhaltung der peripheren T-Zell-Homöostase und der Einfluss chronischer Antigenstimulation durch latente Virusinfektionen, wie Zytomegalievirus (CMV), spielen bei der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen im Erwachsenenalter eine bedeutende Rolle.

Methoden Die vorliegende Studie hatte zum Ziel, Immunoseneszenz-Marker bei Kindern mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) zu untersuchen und den möglichen Einfluss einer CMV-Infektion auf diese Marker zu analysieren: Die peripheren T-Zell-Subpopulationen und deren Proliferationspotenzial (Ki67-Expression) wurden mittels Flowzytometer bestimmt, die T-cell-receptor-excision-circles (TRECcs), Marker für rezente Thymusemigranten, und die relative Telomerlänge (RTL), ein Marker für die Replikationsgeschichte einer Zelle, wurden mittels quantitativer PCR in den peripheren naiven CD4+ (CD28+CD45RA+CD62L+) T-Zellen von 22 JIA-Patienten und 37 gesunden, altersgematchten Kontrollen untersucht. Der Einfluss einer CMV-Infektion auf die periphere Replikation (Messung der RTL) wurde bei 24 JIA-Patienten und 61 gesunden, altersgematchten Kontrollen analysiert.

Resultate JIA-Patienten zeigten eine altersabhängig akzelerierte Verringerung der naiven CD4+-T-Zellen und eine kompensatorische Zunahme von Gedächtnis-T-Zellen (CD45RO+). Die Anzahl der TRECcs in den naiven T-Zellen war bei den JIA-Patienten signifikant kleiner ($p < 0,01$), wobei die physiologische Alterskorrelation der TRECcs bei JIA-Patienten nicht mehr vorhanden war. JIA-Patienten hatten bereits im frühen Kindesalter deutlich weniger TREC-positive naive T-Zellen als gesunde Kontrollen. Naive T-Zellen von JIA-Patienten zeigten eine vermehrte Telomererosion (Verkürzung der RTL) ($p < 0,01$) und ein erhöhtes Proliferationspotenzial (Ki67-Expression) ($p < 0,001$). Beide Marker korrelierten positiv mit der Erkrankungsdauer ($p < 0,01$), wobei die Erkrankungsdauer ein unabhängiger Faktor für die Telomerverkürzung darstellte ($p < 0,05$). Alle Immunoseneszenz-Marker waren unabhängig von der Therapie der Patienten. CMV-positive JIA-Patienten zeigten nicht die für CMV-positive gesunde Personen typischen Korrelationen, wie Expansion von CD28-negativen T-Zellen und Abnahme von naiven T-Zellen. Die CMV-Infektion hatte keinen Einfluss auf die RTL von CD4+ T-Zellen bei JIA-Patienten.

Schlussfolgerung JIA-Patienten weisen ein vorgealtertes T-Zell-Immunsystem mit verminderter Thymusfunktion, Abnahme von naiven T-Zellen, kompensatorische Zunahme von Gedächtnis-T-Zellen und vermehrter Replikation von peripheren naiven T-Zellen auf. Eine abnorme Reaktion auf CMV-Infektionen unterstützt die Hypothese einer gestörten peripheren T-Zell-Homöostase. Eine prämatüre Immunoseneszenz mit Thymusdysfunktion und Verlust der peripheren T-Zell-Balance könnten zur Entstehung von Autoimmunerkrankungen im Kindesalter beitragen. Fehlende Korrelation mit der Therapie und das sehr frühe Auftreten dieser Veränderungen sprechen für eine primäre Rolle dieser Faktoren.

TH17-Dominated T Cell Response to Proteinase-3 in Wegener's Granulomatosis 09

E. Wipfler-Freilsmuth, U. Fagin, E. Csernok, A. Müller, P. Bremer, F. Moosig, S. Pitann, W. L. Gross, P. Lamprecht*
 *Department of Internal Medicine, General Hospital of the Elisabethinen, Klagenfurt, Austria; Department of Rheumatology, Vasculitis Center UKSH & Klinikum Bad Bramstedt, University of Lübeck, Germany

Introduction Wegener's granulomatosis (WG) and Churg-Strauss-Syndrome (CSS) are two rare, potentially life-threatening, clinically and pathologically distinct chronic inflammatory and autoimmune vasculitides. WG is characterized by necrotizing granulomatous inflammation rich in neutrophils and autoimmune vasculitis associated with highly specific antineutrophil cytoplasmic autoantibodies targeting proteinase 3 (PR3-ANCA). In contrast, CSS is characterized by eosinophil rich granulomatous inflammation and vasculitis. ANCA (usually against myeloperoxidase) are less frequently detected in CSS. The role of T-cells in the pathogenesis of WG and CSS has only been poorly elucidated so far. In this study, we analyzed T-cell responses to the autoantigen PR3 with special emphasis on IL-17, a cytokine crucial in mediating mucosal immunity to bacterial infections and inflammatory responses rich in neutrophils.

Methods CD4+ T-helper cell responses from peripheral blood (PB) and PR3-expanded T-cells were analyzed. Patients with active disease fulfilling ACR and CHC criteria (WG n = 13, CSS n = 6) and 11 healthy controls (HC) were included. Flow cytometry was used to determine intracellular cytokine expression.

Results Analysis of the total PB CD3+CD4+T-cell population disclosed a significantly higher frequency of Th1-type TNF-α+ cells both in WG and CSS. Moreover, CSS-patients showed a higher frequency of Th2-type IL-4+ cells. A trend towards lower percentages of cells with an induced regulatory T-cell phenotype (TGF-β+, IL-10+) was found in WG. PR3-expanded T-cell lines displayed Th17, Th1/Th1, Th22, and Th2-type cytokine responses in WG, but a solely Th2-type restricted cytokine response in CSS. PR3-expanded T-cells exclusively showed a CCR7-CD45RA-effector memory phenotype in WG, but not in CSS.

Conclusions The cytokine response of the total PB CD3+CD4+ T-cell population is skewed towards distinct pro-inflammatory cytokine patterns in WG (Th1-type plus reduced iTreg) and CSS (Th1- and Th2-type). Memory T-cells display different cytokine responses to PR3 in WG (Th17-dominated) and CSS (Th2-type-dominated). Differences in the cytokine response of memory T-cells could reflect different memory T-cell imprinting conditions in WG and CSS (potentially infection- versus allergen-driven?). Moreover, profound alterations of the T-cell response including Th17-dominated PR3-responses could sustain chronic inflammation and autoimmunity in WG.

Phenotypic and Functional Analysis of CD4+CD25- Foxp3+ T Cells in Patients with Systemic Lupus Erythematoses (SLE) 10

M. Bonelli, A. Savitskaya, C.-W. Steiner, E. Rath, J. S. Smolen, C. Scheinecker
 Division of Rheumatology, Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Austria

Introduction CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells (Treg) that specialize in the suppression of immune responses might be critically involved in the pathogenesis of autoimmune diseases. Recent studies have described increased proportions of CD4+Foxp3+ T cells that lacked expression of CD25 in SLE patients but the suppressive capacity of these cells has not been analyzed so far.

Methods We therefore performed combined phenotypic and functional analyses of CD4+CD25-Foxp3+ T cells in patients with autoimmune diseases and healthy controls (HC).

Results Phenotypic analysis revealed increased proportions of CD4+CD25-Foxp3+ T cells in SLE patients compared to patients with systemic sclerosis (SSc), rheumatoid arthritis (RA) or HC. In addition, increased proportions of CD4+CD25-Foxp3+ T cells correlated with the clinical disease activity and the daily cortisone dose. According

to phenotypic analysis CD4+CD25-Foxp3+ T cells resembled regulatory T cells rather than activated T cells. For functional analysis a surrogate surface marker combination to substitute for intracellular Foxp3 was defined: CD4+CD25-CD127- T cells from SLE patients were isolated by FACS sorting and analyzed for their suppressive capacity in vitro.

CD4+CD25-CD127- T cells contained up to 53 % of Foxp3+ T cells and displayed a suppressive capacity in vitro.

Conclusion In summary CD4+CD25-Foxp3+ T cells phenotypically and functionally resemble Treg and might reflect one effort of the immune system to counteract the immune dysregulation in SLE.

In Vitro and In Vivo Induction of Apoptosis, Cytokine Production and Chemokine Receptor Regulation of CD4+CD28- T Cells by Antilymphocyte Globulins 11

C. Duftner^{1,3}, C. Dejaco¹, P. Hengster², K. Bijuklic¹, M. Joannidis¹, R. Margreiter², M. Schirmer¹
 Department of ¹Internal Medicine, Clinic of Internal Medicine I, ²Surgery, Division of Transplant Surgery, Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria; Department of Internal Medicine, ³General Hospital of the Elisabethinen, Klagenfurt, Austria

Background The occurrence of pro-inflammatory, cytotoxic CD4+CD28- T cells has been investigated as a marker of premature immunosenescence in various chronic inflammatory rheumatic diseases. The longevity of CD4+CD28- T cells is associated with defects in apoptotic pathways and thus explains the persistence of these cells over years. The effect of polyclonal antilymphocyte globulins (ATG-Fresenius, ATG-F) directed against Jurkat-cells, conventionally used in transplantation medicine, on proinflammatory CD28- T helper cells has not been tested so far.

Material and Methods In a prospective design 5 patients (38.6 ± 11.8 years old) receiving polyclonal rabbit ATG (Fresenius, ATG-F) and 11 patients without ATG-F treatment (50.5 ± 6.7 years old) after organ transplantation were randomly enrolled. Percentages of CD28- out of the CD3+CD4+ peripheral blood mononuclear cells were determined before and 6 hours after ATG-F application by flow cytometry. Laboratory investigators were blinded for ATG-F treatment of patients. Cells from short-term cell lines were incubated with ATG-F and surface and intracellular 3-colour FACS analyses were performed for in vitro assays.

Results In vivo, peripheral levels of circulating CD3+CD4+CD28- T cells decreased from 3.7 ± 7.1 to 0 ± 0 % (P = 0.043) in ATG-F treated but not in control patients (2.9 ± 2.9 and 3.9 ± 3.0 % before and after organ transplantation). In vitro, ATG induced apoptosis in both, CD28+ and CD28-CD4+ T cell subsets in a dose- and time-dependent manner, with a mean 4.3 times higher apoptosis rate in CD28- compared to CD28+CD4+ T cells. The ATG-F effect on CD4+CD28- T cells was partially reversed by the addition of the broad-spectrum caspase inhibitor zVAD-fmk. ATG-F triggered activation with CD25 expression, production of pro-inflammatory cytokines and down-modulation of the type 1 chemokine receptors CXCR-3, CCR-5, CX3CR-1 and the central memory receptor CD62L predominantly in CD4+CD28- T cells.

Conclusions In vitro, ATG-F induced activation with CD25 expression, cytokine production, chemokine receptor down-modulation and apoptosis predominantly in CD4+CD28- T cells. Accordingly, in vivo percentages of CD3+CD4+CD28- T cells were reduced after treatment with ATG-F in transplant recipients thus confirming our in vitro results.

The Immunosuppressant FTY720 (Fingolimod) Reduces iNOS and MMP-13 Transcription in Chondrocytes and Synovial Cells 12

M. Stradner, H. Angerer, T. Ortner, F. Fürst, J. Hermann, W. Graninger
 Department of Rheumatology, Medical University Graz, Austria

Introduction FTY720 (Fingolimod) a synthetic sphingosine-1-phosphate (S1P) receptor agonist is a novel immunosuppressive drug. It

inhibits the egress of T-lymphocytes from secondary lymphoid organs into the blood thus preventing their recirculation to inflamed tissues. FTY720 is currently investigated in clinical trials in renal transplantation and multiple sclerosis. Furthermore, FTY720 proved to be effective in rat arthritis models. In contrast to the systemic immunosuppressive effect of the S1P agonist FTY720, S1P itself seems to enhance synovitis, by release of pro-inflammatory cytokines matrix metalloproteinases and increased synovial cell proliferation. The aim of this study was therefore to examine the direct effect of the biologically active phosphorylated form of FTY720 (pFTY720) on synovial membrane and cartilage.

Material and Methods Chondrocytes and fibroblast-like synoviocytes were isolated from bovine knee joints using collagenase B and cultured in Ham's F-12/DMEM (1:1) and 10 % FCS. Upon confluence, cells were serum starved for 24 hours and incubated with 0.1–6 µM pFTY720 in combination with 10 ng/ml IL-1β or 100 ng/ml TNF-α. Gene expression of matrix metalloproteinase (MMP)-13, inducible nitric oxide synthase (iNOS) and aggrecanase -1 and -2 (ADAMTS-4,-5) was evaluated using quantitative real-time PCR and western blot. Furthermore cartilage explants were cultured over 7 days in the presence of 10 ng/ml IL-1β alone or in combination with 0.1–6 µM pFTY720 and cartilage degradation was determined using dimethyl-methylen blue assay. Proliferation in response to pFTY720 and TNF-α was assessed by tritium incorporation.

Results In fibroblast-like synoviocytes TNF-α induced iNOS and MMP-13 mRNA expression was significantly ($p < 0.05$) and dose-dependently inhibited by pFTY. Furthermore synoviocyte but not chondrocyte proliferation was significantly enhanced by co-treatment with TNF-α and pFTY. In chondrocytes IL-1β and TNF-α induced iNOS and MMP-13 transcription was significantly inhibited by pFTY. These results were confirmed by western blot. Furthermore IL-1β induced cartilage degradation was inhibited by pFTY720 in a significant and dose dependent manner by up to 54.7 % at a concentration of 6 µM.

Conclusion Our results suggest that FTY720 in contrast to S1P reduces cytokine induced transcription of MMP-13 and iNOS in synovial tissue and cartilage. Adding these new findings and its known immunosuppressive properties, FTY720 could be a useful therapeutic option in RA.

B. Zur Klinik

A Comparison of Patient Questionnaires and Composite Indexes in Routine Care of Rheumatoid Arthritis Patients 13

B. F. Leeb, J. Sautner, H. T. Maj, P. M. Haindl, C. Deutsch, B. Rintelen
Department of Medicine I, II, Center for Rheumatology, Karl-Landsteiner-Institute for Clinical Rheumatology, State Hospital Stockerau, Austria

Objective To evaluate the agreement between the Routine Assessment of Patient Index Data 3 (RAPID-3) and a modified version of the Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI-5), as well as the Disease Activity Score including a 28 joint count (DAS28-ESR) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI) in daily routine.

Methods 128 rheumatoid arthritis (RA) outpatients completed the RADAI-5 and the RAPID-3. Simultaneously, the DAS28-ESR and the CDAI were applied. Cronbach's Alpha as a measure for reliability was calculated and factorial analysis was performed. For agreement analysis, Kendall's Tau was calculated.

Results Time to score the questionnaires was 25 seconds. The median RADAI-5 was 2.8 (0–9.2), the median RAPID-3 3.3 (0–8.6), the median DAS28-ESR 2.95 (0.43–6.24), and the median CDAI 5.6 (0–37.5). Cronbach's Alpha for the RADAI-5 was 0.906 and 0.871 for the RAPID-3, however, only 0.165 for the DAS28-ESR and 0.210 for the CDAI, respectively. Factorial analysis revealed that both questionnaires and the DAS28-ESR, but not the CDAI, constitute mono-dimensional instruments. Tau for the agreement between the RADAI-5

and the RAPID-3 appeared to be 0.587 ($p < 0.001$), and to be 0.582 ($p < 0.001$) between DAS28-ESR and CDAI, while it was lower for the relationship between the questionnaires and the composite indexes.

Conclusion Reliability of the RAPID-3 and RADAI-5 was significantly higher than of the indexes. The questionnaires as well as the indexes proved to be in highly moderate agreement, while agreement between the questionnaires and the indexes appeared to be lower.

Reference:

Joint Bone Spine, 2009 Jun 9 [Epub ahead of print].

The Rheumatoid Arthritis EULAR Response Criteria Compared to the RADAI-5 Response in Daily Routine 14

B. Rintelen¹, P. M. Haindl¹, J. Sautner¹, B. A. Leeb², C. Schwarzenfeld¹, B. F. Leeb^{1,2}

¹Department of Medicine II, Center for Rheumatology, Karl-Landsteiner-Institute for Clinical Rheumatology, State Hospital Stockerau, Austria; ²Private Rheumatology Practice B. F. Leeb, Hollabrunn, Austria

Introduction We presented the RADAI-5 [1] as a shortened and simplified version of the RADAI [2] and defined its disease activity categories with up to 1.4 as a remission-like state, 1.6 up to 3.0 as mild disease activity, 3.2 up to 5.4 as moderate disease activity and from 5.6 up to 10.0 as high disease activity (DA) [3]. We also calculated threshold for improvement (> 1.7) and deterioration (> 1.5) [poster submitted EULAR 2009]. This investigation was done to compare response according to the EULAR response criteria and response as expressed by the RADAI-5 in a rheumatologic outpatient department and a private practice.

Methods 364 RA patients (81 % f, 55 % RF pos, mean age 60 ± 12.6, mean disease duration 100 months ± 103.4) were assessed according to the RADAI-5 and DAS28 longitudinally. 1208 assessments (mean 3.33 ± 1.80/pat.) could be evaluated. We calculated RADAI-5 improvement and worsening in the consecutive assessments, and the EULAR response (improvement ≥ 0.6 or ≥ 1.2 according to DAS28). Gamma was calculated to show the relationship in improvement with respect to the 2 instruments, kappa for the respective agreement of the 2 tools to define disease activity.

Results Mean DA according to the RADAI-5 was 3.19 (± 2.10), and 3.33 (± 1.18) according to the DAS28, indicating mild DA according to the RADAI-5 and moderate DA according to DAS28 respectively. 290 assessments indicated a remission like state, 358 mild, 375 moderate and 189 high DA according to the RADAI-5 whereas 344, 241, 547 and 80 according to the corresponding DAS28 criteria respectively. According to the RADAI-5, 134 assessments had an improvement whereas 166 according to the EULAR criteria (among them 71.6 % moderate and 28.4 % good responses). According to the RADAI-5 in 569 assessments a stable disease and in 139 a deteriorating disease could be identified, whereas in 605 assessments no response according to the EULAR criteria had to be noticed. Gamma to elucidate the relationship between the EULAR response and the RADAI-5 response was 0.749 ($p < 0.0001$), however, the agreement between the disease activity categories was only fair ($= 0.340$, $p < 0.0001$).

Conclusion The RADAI-5 seems to be more stringent to define RA remission like state as well as indicating improvement than the DAS28. Nevertheless RADAI-5 responses show significant correlation to the EULAR response criteria in daily routine.

References:

1. Leeb BF, Haindl PM, Maktari A, Nothnagl T, Rintelen B. Patient-centered rheumatoid arthritis disease activity assessment by a modified RADAI. *J Rheumatol* 2008; 35: 1294–9.
2. Stucki G, Liang MH, Stucki S, Bruhlmann P, Michel BA. A self-administered rheumatoid arthritis disease activity index (RADAI) for epidemiologic research: psychometric properties and correlation with parameters of disease activity. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 795–8.
3. Rintelen B, Haindl PM, Sautner J, Leeb BA, Deutsch C, Leeb BF. The RADAI-5 in daily use. Proposal for disease activity categories. *J Rheumatol* 2009; 36: 918–24.

Pain Assessment Results in Rheumatoid Arthritis Patients Due to Various Circumstances 15

B. Rintelen, J. Sautner, C. Schwarzenfeld, C. Deutsch, H. T. Mai, B. F. Leeb
 Department of Medicine II, Center for Rheumatology, Karl-Landsteiner-Institute for Clinical Rheumatology, State Hospital Stockerau, Austria

Introduction Pain is particularly important to assess in rheumatoid arthritis (RA) patients. This study was performed to compare pain assessment results due to various circumstances in an outpatient department.

Methods 85 RA patients (80.7 % f, mean age 62.7 [± 10.9], mean disease duration 90.9 months [± 89.4], 54.1 % RF pos, mean DAS28 3.56 [± 1.34], mean RADAI-5 3.48 [± 2.02]) were asked to express their pain intensity on a 100-mm scaled visual analogue scale (VAS, 0 = no pain, 100 = unbearable pain) in front of a nurse and the treating physician thereafter. A third pain assessment was done by the patients during their waiting time completing the RADAI-5 questionnaire including one question targeting pain. The RADAI-5 comprises 5 Likert-scale items from 0–10, for pain assessment 0 implies no pain and 10 unbearable pain. 42 patients were asked for pain assessment by the nurses during registration, the other 43 after the consultation of the physician. Physicians asked the patients to complete the VAS during the consultation. Correlation coefficients were calculated to reveal the degree of congruence between the 3 different results of pain assessment.

Results Pain as assessed by the respective RADAI-5 question amounted to a mean of 3.35 (± 2.43), on a VAS in front of a nurse to a mean of 40.55 mm (± 54.49) and during the consultation to a mean of 35.64 (± 24.65). All pain assessment results were highly significantly correlated. (Rho between the nurses' VAS and the physicians' VAS 0.91, between the nurses' VAS and the RADAI-5 Likert-scale 0.88, as well as between the physicians' VAS and the RADAI-5 assessment). VAS results before and after consultation were not significantly different, neither were the results of the nurse's and physician's VAS.

Conclusion Patients were found consistent in expressing their pain perception regardless of whether they used the Likert-scale or a VAS. In addition, the results were neither influenced by the asking person (nurse or physician) nor by the time point of completion (before, after, or during consultation).

What is a Patient-Relevant Improvement in Rheumatoid Arthritis According to the Clinical Disease Activity Index (CDAI)? 16

B. Rintelen¹, J. Sautner¹, P. M. Haindl¹, B. A. Leeb², A. Maktari¹, B. F. Leeb^{1,2}
¹Department of Medicine II, Center for Rheumatology, Karl-Landsteiner-Institute for Clinical Rheumatology, State Hospital Stockerau, Austria;
²Private Rheumatology Practice B. F. Leeb, Hollabrunn, Austria

Introduction The Clinical Disease Activity Index (CDAI) [1] is an established instrument to record disease activity in rheumatoid arthritis (RA). Up to now no patient-relevant change for improvement according to this disease activity index has been presented.

Methods 360 RA patients (81 % f, 55 % RF pos, median age 63 [min 19, max 89], median disease duration 72 months [min 3, max 545]) were assessed according to the CDAI and the DAS28 longitudinally. Additionally patient satisfaction with the disease status (PATSAT) according to the Austrian school marking system (1 = excellent to 5 = unsatisfactory) was evaluated. Patients with a PATSAT improvement of at least 1 in 2 or more consecutive evaluations were taken as the reference to elaborate the minimal patient-relevant CDAI change for improvement calculating the median of the corresponding CDAI values. The median CDAI change was taken as the basis since the CDAI values were not normally distributed. Thereafter the corresponding DAS28 changes in patients showing improvement or no improvement according to the elaborated CDAI criteria were calculated.

Results 1119 assessments (median 2; min 2, max 9/pat.) could be evaluated. In 199 patients (389 assessments, median 2; min 2, max 6/pat.) an improvement of at least 1 PATSAT level could be noticed

in 2 consecutive assessments. The median change of the CDAI in these patients was –3.8 (–35.9 to + 17.2) and subsequently a CDAI change of ≤ –3.8 was chosen as the minimal patient-relevant reduction expressing improvement. The median DAS28 reduction in improving patients was 1.04 (–3.88/+1.22). In 50.8 % of the assessments a moderate and in 27.1 % a good response according to the EULAR response criteria was achieved. The non-improving patients according to these proposed CDAI criteria had a median DAS28 change of +0.08 (–1.82/+3.28). In 88.0 % of these assessments no improvement according to the EULAR response criteria was recorded, in only 1.8 % a good response.

Conclusion A patient-relevant improvement according to the CDAI (elaborated ≥ 3.8) is in accordance with the DAS28 criteria for improvement in RA. Implicating the wide ranges of the CDAI (remission ≤ 2.8, low disease activity > 2.8 to ≤ 10.0, moderate disease activity > 10.0 to ≤ 22 and high disease activity > 22) this result may be relevant in treating patients according to this index in daily clinical practice.

Reference:

1. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, Uffman M, Pflugbeil S, Machold K, Smolen JS. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R796–R806.

Proposals for Thresholds to Express Improvement and Deterioration in Rheumatoid Arthritis Patients According to the RADAI-5 17

B. Rintelen¹, J. Sautner¹, C. Schwarzenfeld¹, P. M. Haindl¹, B. A. Leeb², B. F. Leeb^{1,2}

¹Department of Medicine II, Center for Rheumatology, Karl-Landsteiner-Institute for Clinical Rheumatology, State Hospital Stockerau, Austria;
²Private Rheumatology Practice B. F. Leeb, Hollabrunn, Austria

Introduction We have introduced a fully patient-administered tool for disease activity assessment measurement in rheumatoid arthritis (RA) patients, the RADAI-5 [1]. Subsequently we defined disease activity categories, namely a remission-like state, as well as categories for mild, moderate or high disease activity [2]. RADAI-5 changes expressing improvement and deterioration of the disease failed to be established.

Methods 368 RA patients (81 % f, 55 % RF pos, mean age 60 ± 12.7, mean disease duration 101.5 months ± 104.1) were assessed according to the RADAI-5 and the DAS28 longitudinally. Additionally patient satisfaction with the disease status (PATSAT) according to the Austrian school marking system (1 = excellent to 5 = unsatisfactory) was evaluated. Patients with a PATSAT improvement of at least 1 in 2 or more consecutive evaluations were taken as the reference to elaborate the minimal patient-relevant RADAI-5 change for improvement calculating the mean of the corresponding RADAI-5 values. The same procedure was applied to define the respective RADAI-5 changes for worsening. Spearman's rho was calculated to show correlation according to DAS28 and RADAI-5 changes. Thereafter the corresponding DAS28-changes in patients showing improvement, stable disease or worsening according to the RADAI-5 were calculated.

Results 1225 assessments (mean 3.33 ± 1.80/pat.) could be evaluated. Since the RADAI-5 is expressed by a number with an even first decimal, we decided that change in disease activity should be expressed by a number with an odd decimal to avoid misinterpretation of the result. In 161 patients (403 assessments, mean 2.07 ± 0.27/pat.) an improvement of at least 1 PATSAT level could be noticed in 2 consecutive assessments. The mean change of the RADAI-5 in these patients was –1.67 (± 1.69) and subsequently a RADAI-5 change of < –1.7 is proposed as the minimal patient relevant reduction expressing improvement. In 160 patients (374 assessments, mean 2.36 ± 0.85/pat.) a worsening of at least 1 point in PATSAT in 2 consecutive assessments could be found. The mean RADAI-5 change in this group was + 1.47 (± 1.78). We therefore propose a RADAI-5 increase of > 1.5 as the threshold for worsening. DAS28 and RADAI-5 changes in the improvement group were significantly correlated

(Spearman's rho = 0.479; p < 0.01). Mean DAS28 reduction in improving patients according to the RADAI-5 was -1.04 ± 1.13 . The DAS28 change in stable patients amounted to -0.09 ± 0.78 , and in worsening patients to $+0.66 \pm 0.88$.

Conclusion Patient relevant thresholds for improvement and worsening according to the RADAI-5 could be elaborated (improvement > 1.7, worsening > 1.5). DAS28 and RADAI-5 improvement proved to be significantly correlated.

References:

1. Leeb BF, Haindl PM, Maktari A, Nothnagl T, Rintelen B. Patient-centered rheumatoid arthritis disease activity assessment by a modified RADAI. *J Rheumatol* 2008; 35: 1294–9.
2. Rintelen B, Haindl PM, Sautner J, Leeb BA, Deutsch C, Leeb BF. The RADAI-5 in daily use. Proposal for disease activity categories. *J Rheumatol* 2009; 36: 918–24.

Assessment of Disease Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis using a Modified Disease Activity Score 18

B. Yazdani-Biuki, K. Brickmann, N. Tripolt, W. B. Graninger, H. P. Brezinschek
 Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Medical University of Graz, Austria

Introduction Regarding the costs for lifelong therapy of patients with rheumatoid arthritis (RA), the monitoring of disease activity gains increasing importance in everyday therapeutic management. Most disease activity scores are based on clinical joint assessment and erythrocyte sedimentation rate (ESR) as a laboratory parameter for inflammatory activity. A variety of factors influencing ESR (anemia, immunoglobulin level, renal failure), the lack of standardization of ESR analysis and its decreasing usage in daily routine throughout medicine raise the question of an alternative. The first thought might be CRP, but because of different test kits with various reference values, comparison of the results is difficult or impossible. Another alternative might be fibrinogen, which is regarded as superior to ESR since it seems to be independent of the mentioned factors above. In addition its analysis is standardized and can be done by almost every laboratory. However there is little data of its value as tool for determining inflammatory activity in RA to be used in disease activity scores.

Methods The disease activity in 240 patients (186 female, 54 male; mean age [SD] 59 [11 yrs] with established RA according to ACR criteria, was assessed using the disease activity score 28 [DAS28 = $(0.56 \times \text{TJC}^{1/2}) + (0.28 \times \text{SJC}^{1/2}) + (0.7 \times \ln [\text{ESR}]) + (0.014 \times \text{PGA} [\text{in mm}])$], a modified DAS 28 [fibDAS28 = $(0.56 \times \text{TJC}^{1/2}) + (0.28 \times \text{SJC}^{1/2}) + (0.7 \times \ln [\text{fibrinogen}/10]) + (0.014 \times \text{PGA} [\text{in mm}])$], the Simplified Disease Activity Index {SDAI = SJC + TJC + PGA (visual-analogue scale [VAS; in cm]) + EGA (VAS [in cm]) + CRP (in mg/dl)} and the Clinical Disease Activity Index {CDAI = SJC + TJC + PGA (in cm) + EGA (in cm)}.

As a sign of articular inflammation the sums of tender and swollen joints (STSJ) were used. All subjects gave their written informed consent before participating in the study. Blood was drawn from all patients at the time they were clinically evaluated and plasma fibrinogen (using nephelometry), CRP (using immunoassay) and ESR were determined. Correlations between fibDAS and DAS28, SDAI and CDAI were calculated using the Spearman rank correlation. In addition all disease indices were compared to STSJ. P-values < 0.05 were regarded as significant. (StatView for Windows; Version 5.0.1, SAS)

Results The highest correlation was found between fibDAS28 and CDAI (r = 0.96; 95%-CI 0.94–0.97), followed by SDAI (r = 0.93; 0.90–0.95) and DAS28 (r = 0.90; 0.86–0.92). All disease indices were significantly correlated with each other (p < 0.0001). When the disease activity scores were correlated to the STSJ, FibDAS and CDAI had the highest correlation coefficient. R_s for both was 0.85 (95%-CI 0.82–0.89 and 0.81–0.89, respectively). The correlation coefficient between SDAI, DAS28 and STSW was only 0.77 (95%-CI 0.70–0.83) and 0.78 (95%-CI 0.71–0.84). Interestingly, only DAS28 and fibDAS were significantly correlated with HAQ. Thus, the correlation between DAS28 and HAQ was 0.20 (p < 0.044) and between fibDAS and HAQ was 0.16 (0.043).

Conclusion Our results suggest that fibrinogen is a valuable tool for assessing disease activity in patients with RA and in our opinion fibrinogen could replace ESR.

Definition of Remission and Relapse in Polymyalgia Rheumatica – Data from a Literature Search and a Delphi-Based Expert Consensus 19

C. Dejaco¹, C. Duftner, M. Cimmino, B. Dasgupta, C. Salvarani, C. S. Crowson, H. Maradit-Kremers, A. Hutchings, E. L. Matteson, M. Schirmer
¹Department of Internal Medicine, Clinic of Internal Medicine I, Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria; Members of the American College of Rheumatology Work Group for Development of Classification Criteria for PMR

Introduction To compare the definitions of remission (REM) and relapse (REL) in PMR in current studies and the definitions based on an expert consensus using a Delphi survey.

Methods A literature search was conducted in PubMed, key items “polymyalgia rheumatica”, “remission” and “relapse”. Relevant studies published through 11/03 (update 06/09) were screened for definitions on REM and REL and for parameters relevant for monitoring PMR disease activity. For the Delphi survey 25 rheumatologists (R) and 25 general practitioners (GP) were invited. The questionnaire included clinical (n = 33), laboratory (n = 54) and imaging (n = 7) parameters from literature research. The importance (“essential”, “less important”, “not important”) and availability (“routinely available”, “not always available”, “not available”) were assessed. A consensus was defined by an agreement of ≥ 80%. Parameters considered “not important” or “not available” by ≥ 50% were excluded.

Results Of the 6025 articles screened, definitions on REM and REL were available in 22 and 26 studies, respectively. Definitions on REM included improvement of pain (n = 6), morning stiffness (MS, n = 5), absence of PMR clinical symptoms (PCS, n = 16), normal ESR (n = 19), CRP (n = 9), blood count (n = 2) and fibrinogen (n = 1) and low/no therapy (n = 5). REL was defined by a flare of PCS (n = 26), elevation of ESR (n = 18), CRP (n = 10) and response to corticosteroids (n = 14).

In Delphi exercise 34/50 and 22/34 experts responded to the 1st and 2nd questionnaire rounds, respectively. In the 1st round 63/94 items were excluded. After the 2nd round a consensus was obtained on the following parameters to be essential for the definition of REM and REL (limits of metric parameters with highest agreement rate in parentheses). **REM:** MS (a limit of < 15 min had a 94.7% agreement), patients assessment of pain (< 10mm on a VAS [range 0–100 mm], 58.8%), limitation of upper limb elevation (LULE, qualitative item), shoulder-pain worsened by mobilization (qualitative), clinical sign of coxo-femoral synovitis (qualitative), ESR (< 20 mm/1st, 57.9%), CRP (< 0.8 mg/dL, 68.4%). **REL:** MS (> 30 min, 94.7%), patient assessment of pain (> 20 mm, 93.8%), corticosteroid dose required to control symptoms (any dose increment, 62.4%), LULE, shoulder-pain worsened by mobilization, clinical sign of coxo-femoral synovitis, ESR (> 40 mm/1st, 57.9%), CRP (> 1.0 mg/dL, 52.6%).

Conclusion In a literature search and a consensus-based Delphi survey the absence of typical clinical symptoms, normal ESR and CRP levels were considered to be important for the definition of REM and REL in PMR.

What is the Minimum Duration of Symptoms to Suspect Undifferentiated Arthritis? 20

P. M. Haindl¹, K. P. Machold², B. Rintelen¹, M. Herold³, B. F. Leeb¹
¹II. Medizinische Abteilung, NÖ Zentrum für Rheumatologie, NÖ Landeskrankenhaus Weinviertel Stockerau, Karl-Landsteiner-Institut für klinische Rheumatologie Stockerau und LHK Stockerau; ²Abteilung für Rheumatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, AKH Wien, Wien; ³Rheumaambulanz und Rheumalabor, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Innsbruck

Background Undifferentiated arthritis is a condition which is not yet well defined. A multinational project dealing with diagnosis and management of undifferentiated peripheral inflammatory arthritis

(UPIA) defined the condition by at least one clinically swollen joint irrespective of disease. Other definite rheumatologic disorders like rheumatoid or psoriatic arthritis, crystal arthropathies and connective tissue diseases needed to be excluded. The aim of this study was to evaluate the time factor from symptom onset until diagnosis of UPIA.

Method A systematic literature review was performed using search terms for UPIA, early arthritis cohorts, registries or clinics and data on symptom duration (from symptom onset until inclusion in the studies or arthritis cohorts). Synovitis was defined by swelling of the joint, tenderness or impaired range of motion. No further diagnostic criteria were necessary. Cohorts focusing on early rheumatoid arthritis were excluded. Databases screened included Medline (1970 until April 2009), Cochrane Clinical Trials, EULAR and ACR abstracts 2007–2008. Additionally the literature results of the multinational UPIA project were screened. The focus was set on finding all published cohorts to evaluate their symptom duration at inclusion. Cohorts which were subgroups of another cohort were summarised within that population. Based on the literature results an expert panel consisting of 17 Austrian rheumatologists discussed the results and participated in a Delphi process to decide on a consensus for national recommendations.

Results Overall 32 different cohorts of patients with early inflammatory arthritis were found. Two groups can be described: cohorts with pure undifferentiated arthritis, excluding early rheumatoid arthritis (ERA) and other rheumatologic disorders and cohorts with mixed population (including ERA).

In the undifferentiated arthritis group (n = 8) the minimum duration of symptoms at time of inclusion was 4 weeks. The maximum duration ranged from 8 weeks to 2 years.

Evaluating mixed cohorts (n = 19), minimum duration of symptoms was 2–12 weeks, though the majority had 4 weeks as an inclusion criterion. The maximum duration of synovitis until inclusion was 3 months to 2 years, with the majority of cohorts setting the limit at 12 months. Four recent congress abstracts on undifferentiated arthritis showed a tighter time limit. Depending on the study the duration of symptoms must not have exceeded 4–16 weeks.

In a second step 17 Austrian rheumatologists elaborated a consensus which recommends at least 4 weeks of clinical synovitis in at least one joint before the diagnosis of UPIA is made. Two weeks seemed too stringent whereas more than 4 weeks may delay referral and assessment by a specialist. Based on Oxford level of evidence (published march 2009) this recommendation is level 5, which is expert opinion.

Conclusion A clear definition of UPIA including not only clinical parameters but also a time factor is warranted to allow further diagnostic, therapeutic and prognostic studies within this population.

Worldwide the inclusion criteria in early inflammatory arthritis cohorts differed widely. Cohorts of undifferentiated arthritis or mixed populations included patients with duration of synovitis of 2–4 weeks minimum and 3 years maximum.

The minimal duration of symptoms to suspect UPIA is on the level “expert opinion”. Austrian rheumatologists recommend 4 weeks before the diagnosis is established.

The study was performed as part of 3e Initiative “How to investigate and follow up undifferentiated peripheral inflammatory arthritis?”

Optimal Time to Start Disease-Modifying Therapy in Patients with Undifferentiated Peripheral Arthritis: A Systematic Literature Review and Expert Consensus 21

P. M. Haindl¹, G. Eberl², M. Herold³, B. Rintelen¹, B. F. Leeb¹
¹II. Medizinische Abteilung, NÖ Zentrum für Rheumatologie, NÖ Landes-
 klinikum Weinviertel Stockerau, Karl-Landsteiner-Institut für klinische
 Rheumatologie Stockerau und LHK Stockerau; ²Rheumaklinikum Mal-
 cherhof, Baden; ³Rheumaambulanz und Rheumalabor, Universitätsklinik
 für Innere Medizin I, Innsbruck

Background Undifferentiated arthritis is a condition which is not well defined and a standardised management protocol is not yet avail-

able. In a multinational project undifferentiated peripheral inflammatory arthritis (UPIA) was defined as at least one clinically swollen joint irrespective of disease duration and after exclusion of other definite rheumatologic disorders. As synovitis may be of limited duration starting disease modifying antirheumatic drugs (DMARD) too early may be seen as over treatment. On the other hand the chance of preventing radiological damage shall not be missed.

Aim Evaluation of optimal time to start treatment with DMARD in UPIA.

Method We performed a systematic literature research using different key terms for UPIA, DMARD and therapy. Databases searched included Medline (1970 until April 2009), Cochrane Clinical Trials, EULAR and ACR abstracts 2007–2008. According to predefined inclusion and exclusion criteria, 2 investigators selected manuscripts for final analysis. Based on the literature results experts decided in a Delphi process on a consensus for national recommendations.

Results Overall only 2 studies fulfilled the inclusion and exclusion criteria. There was no study focusing on different time points from symptom onset until therapy and evaluating disease outcome. One study by Wiles et al investigated function after 5 years of DMARD therapy. 384 patients with inflammatory polyarthritis with at least 2 swollen joints of 4 weeks duration were included. The results showed that patients receiving DMARD therapy (including SSZ, MTX, HCQ and steroids) within 6 months of disease onset had a significantly lower HAQ score at 5 years than patients with later therapy (OR 0.88 [0.44; 1.77] versus 2.26 [1.23; 4.13] adjusted for a propensity score). The second study by Quinn et al evaluated a management protocol in patients with undifferentiated arthritis of the hands. A logistic regression analysis showed that synovitis at 12 weeks is significantly correlated with DMARD therapy at 12 months (p < 0.001, PPV 0.97 and NPV 0.82).

In a second step 17 Austrian rheumatologists discussed various perspectives based on literature and experience. Finally they decided on the recommendation for treatment start. They recommend “If limited disease is unlikely DMARD therapy should be started immediately with tight control”. This national recommendation is categorised as expert opinion (Strength of Recommendation D, Oxford Level of Evidence Grade V).

Conclusion No prognostic studies are available investigating different time points of DMARD therapy start in patients with undifferentiated peripheral inflammatory arthritis.

Austrian experts recommend starting DMARD therapy as soon as possible in patients with UPIA when limited disease is unlikely.

For future high-quality treatment studies a homogenous study population and a clear definition of undifferentiated arthritis will be needed.

The study was performed as part of 3e Initiative “How to investigate and follow up undifferentiated peripheral inflammatory arthritis?”.

- References:**
1. Wiles NJ et al. Reduced disability at five years with early treatment of inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1033–42.
 2. Quinn MA et al. Prognostic factors in a large cohort of patients with early undifferentiated arthritis after application of a structured management protocol. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3039–45.

Update von 10 Empfehlungen zur Therapie mit NSAR – Haben COX-2-Hemmer noch einen Stellenwert? 22

B. Rintelen^{1,2}, H. P. Brezinschek³, J. Sautner^{1,2}, M. Herold⁴, B. F. Leeb^{1,2}
¹II. Medizinische Abteilung, NÖ Zentrum für Rheumatologie, NÖ Landes-
 klinikum Weinviertel, Stockerau; ²Karl-Landsteiner-Institut für klinische
 Rheumatologie, Stockerau; ³Klinische Abteilung für Rheumatologie, Uni-
 versitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz; ⁴Rheu-
 maambulanz und Rheumalabor, Universitätsklinik für Innere Medizin I,
 Innsbruck

Hintergrund Seit dem Jahr 2005/2006, als die ersten Empfehlun-
 gen einer österreichischen Gruppe von Rheumatologen erschienen,
 werden nicht nur COX-2-Hemmer, sondern auch die traditionellen

NSAR kritischer vor allem wegen kardiovaskulärer Risikofaktoren gesehen. Unter anderem auch deshalb sollten daher die damals verfassten Empfehlungen überarbeitet werden.

Methode 16 klinisch-rheumatologisch tätige Ärzte aus ganz Österreich kamen überein, erneut einen Delphi-Prozess per E-Mail zu beginnen, mit dem Ziel, die 2005/2006 erarbeiteten Empfehlungen zu aktualisieren. In Runde 1 wurden 10 Empfehlungen einer Redaktion zugesandt. Sowohl bestehende, bestehende aber anders formulierte als auch neue Empfehlungen waren erlaubt. Ab 60 % Gleichnennung in den jeweiligen Delphi-Runden wurden Empfehlungen akzeptiert, bei lediglich 0–2 Nennungen in den jeweiligen Runden wurde die vorgeschlagene Empfehlung verworfen. Dieser Prozess wurde solange durchgeführt, bis 10 Empfehlungen nominiert waren. Diese sollten dann bei der nächsten rheumatologischen Winteragung in Seefeld diskutiert und gereiht werden, wobei lediglich noch Veränderungen am Wortlaut vorgenommen werden durften, falls eine Zweidrittelmehrheit erreicht wurde. In einer letzten Runde sollte anschließend die Zustimmung der Teilnehmer zu den einzelnen Empfehlungen mittels einer 10-teiligen Likert-Skala bestimmt werden.

Resultat Aus 140 Vorschlägen konnten auf diesem Weg in 4 Runden die 2005/2006 in gleicher Weise entwickelten Empfehlungen aktualisiert werden. Acht Empfehlungen von damals wurden in überarbeiteter Form übernommen, 2 neue Empfehlungen über topische Anwendung von NSAR sowie betreffend Langzeittherapie und Therapiealternativen neu etabliert. Die Teilnahme an den einzelnen Delphi-Runden war durchschnittlich 68,75 %, die Zustimmung zu den Empfehlungen betrug durchschnittlich 90,6 % (73,8–98,8 %).

Zusammenfassung Der Delphi-Prozess konnte erneut erfolgreich abgeschlossen werden. Die in den vergangenen Jahren differenziertere Betrachtung der kardiovaskulären Ereignisse unter NSAR-Therapie spiegelt sich in den überarbeiteten 10 Empfehlungen wider. Neu in die Empfehlungen aufgenommen wurden die Anwendung topischer NSAR, ein Hinweis auf alternative Therapiemöglichkeiten wie Analgetika, Glukokortikoide, Antidepressiva sowie Antiepileptika.

Initial Therapy in Patients with Undifferentiated Peripheral Inflammatory Arthritis: A Systematic Literature Review

23

P. M. Haindl¹, H. P. Brezinschek², B. Rintelen¹, G. Eberl³, B. F. Leeb¹

¹II. Medizinische Abteilung, NÖ Zentrum für Rheumatologie, NÖ Landes-klinikum Weinviertel Stockerau, Karl-Landsteiner-Institut für Klinische Rheumatologie Stockerau und LHK Stockerau; ²Klinische Abteilung für Rheumatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz; ³Rheumaklinikum Malcherhof, Baden

Background Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD) including biologics are widely used for treatment of early rheumatoid arthritis (RA) where treatment is started as soon as the diagnosis is made to enhance good clinical as well as functional and radiological outcome. In contrast, undifferentiated arthritis is a condition which is not well defined and standardised treatment protocols are not yet available. The multinational “3e project” defines an undifferentiated peripheral inflammatory arthritis (UPIA) as a condition with at least one clinically swollen joint and where other definite rheumatic diseases have been excluded. This study was performed to evaluate evidence on the efficacy of initial therapy in patients with UPIA.

Method We performed a systematic literature research on the prognostic and diagnostic value of therapy in UPIA. Various key terms for UPIA and treatment were used. Databases screened until April 2009 included Medline, Cochrane Clinical Trials, EULAR and ACR abstracts 2007–2008. According to predefined inclusion and exclusion criteria, 2 investigators selected manuscripts for final analysis. Types of studies included were randomised controlled trials and observational cohort studies.

Results 13 studies fulfilled the criteria. Presumably non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAID) would be the first-line therapy. No study was found evaluating outcome of different NSAID treatments

or NSAID versus placebo in patients with undifferentiated arthritis. No synovectomy study was included as they were second-line treatment studies.

Two studies on antibiotics showed no difference in clinical outcome or remission rates.

Intramuscular or intraarticular glucocorticoid (GC) was investigated in 5 studies (2 including DMARDs). It did not have any effect on RA prevention, but it was clearly shown that GC improves signs and symptoms of synovitis at least for a brief period of time (significant results at week 4).

Treatment studies with DMARDs (n = 5) showed improvement of clinical parameters, but the rate of remission was not influenced. A comparison of methotrexate (MTX) with salazopyrine (Hider et al, n = 359) showed that significantly more patients stayed on MTX therapy over 5 years (OR 2.2 [1.1 to 4.5]). A randomised placebo controlled trial over 30 months (van Dongen et al, n = 110) showed that MTX prolongs the period of persistence in an undifferentiated state, but does not prevent RA. In a subgroup analysis patients with positive ACPA (HR 4.9 [1.88–12.79]) had a higher risk of RA diagnosis over time. In both studies MTX delayed radiographic progression. Oxford level of evidence was 2b.

Furthermore, 3 studies on biological therapy were found. Abatacept was investigated in patients with polyserositis and ACPA positivity. Infliximab and etanercept improved clinical parameters and CRP levels, but the results were not significant.

Conclusion As initial therapy glucocorticoids ameliorate signs and symptoms of synovitis, but do not prevent persistence of disease. Methotrexate may postpone but not prevent the development of RA. MTX delays radiographic progression. Further studies are needed focusing on remission of synovitis rather than diagnosis of RA.

The study was performed as part of 3e Initiative “How to investigate and follow up undifferentiated peripheral inflammatory arthritis?”.

Österreichische Empfehlungen zum Gebrauch von Methotrexat in der Rheumatologie – Experten-konsensus basierend auf einer systematischen Literatursuche

24

P. M. Haindl¹, H. P. Brezinschek², G. Eberl³, M. Herold⁴, K. P. Machold⁵, B. Rintelen¹, J. Wolf⁶, B. F. Leeb¹

¹II. Medizinische Abteilung, NÖ Zentrum für Rheumatologie, NÖ Landes-klinikum Weinviertel Stockerau, Karl-Landsteiner-Institut für klinische Rheumatologie Stockerau und LHK Stockerau; ²Klinische Abteilung für Rheumatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz; ³Rheumaklinikum Malcherhof, Baden; ⁴Rheumaambulanz und Rheumalabor, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Innsbruck; ⁵Abteilung für Rheumatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, AKH Wien; ⁶Wilhelminenspital, Wien

Einleitung Methotrexat (MTX) wird seit über 20 Jahren in der Rheumatologie eingesetzt und ist das Goldstandard-Medikament in der rheumatoiden Arthritis. Im Rahmen des internationalen „3e-Projekts“ wurden Empfehlungen für die Verwendung von MTX in der täglichen Praxis erstellt.

Methodik Ein Expertenkomitee wählte 13 Themen aus, zu denen eine systematische Literatursuche erfolgte. Nach Durchsicht der Ergebnisse wurden Empfehlungen formuliert und 20 Rheumatologen stimmten in einem Delphi-Prozess darüber ab. Die Implementierung in der täglichen Praxis wurde mit einer anonymen Fragebogenumfrage evaluiert.

Ergebnisse

1. In der Anamnese sind vorangegangene Erkrankungen (v. a. Lungen-, Nieren-, Lebererkrankungen, Infektionen) zu erheben sowie eine geplante oder bestehende Schwangerschaft zu erfragen. Weiters sind Laboruntersuchungen (komplettes Blutbild, Leber- und Nierenwerte, Hepatitisserologie, Glukose-, Albumin- und Hämoglobin), ein Thoraxröntgen wie auch eine Abdomensonographie zu empfehlen. Eine Aufklärung des Patienten über die potenziellen

- Nebenwirkungen, über die Notwendigkeit einer Alkoholrestriktion, über die potenziellen Nebenwirkungen von MTX und die Wichtigkeit einer strikten Kontrazeption sind durchzuführen.
- Ein komplettes Blutbild, Leberenzyme, Serumkreatinin und Harnbefund sollten vor der ersten MTX-Gabe, nach einem Monat Therapie und im Anschluss daran alle 3 Monate bestimmt werden. Folgende Symptome sollten abgefragt und die Antworten dokumentiert werden: Übelkeit, Hautveränderungen, Stomatitis, Kurzatmigkeit, Husten und Fieber.
 - MTX sollte, wenn die Leberwerte das 3-Fache des Normalwertes überschreiten, pausiert werden. Im Falle von geringeren Erhöhungen der Leberwerte kann die Folsäuresubstitution gesteigert, und die Laborwerte sollten enghmaschiger kontrolliert werden. Wenn nach Absetzen von MTX die Leberenzyme sinken, kann MTX in einer geringeren Dosis wieder gegeben werden. Eine Leberbiopsie ist nicht notwendig.
 - Prospektive Daten zeigen, dass MTX durch die Senkung des kardiovaskulären Risikos die Lebenserwartung erhöhen kann. MTX scheint das globale Malignomrisiko nicht zu erhöhen.
 - Bei MTX-naiven Patienten ist eine MTX-Kombinationstherapie effektiver als eine MTX-Monotherapie. Die Toxizität hängt von der gewählten Kombination ab. Bevor auf ein anderes DMARD gewechselt oder eine MTX-Kombinationstherapie eingeleitet wird, sollte MTX als Monotherapie in höheren Dosen gegeben werden.
 - MTX scheint ein Glukokortikoid-sparendes Medikament in der Therapie der Riesenzellarthritis, der Polymyalgia rheumatica, der Dermatomyositis und des Systemischen Lupus Erythematoses zu sein.
 - Die orale MTX-Gabe sollte mit 10–15 mg pro Woche begonnen und in schnellen Dosissschritten auf eine Zieldosis von 25–30 mg pro Woche gesteigert werden. Im Falle unzureichenden Ansprechens, schlechter Verträglichkeit oder bei zu erwartender fehlender Compliance kann eine subkutane Gabe von MTX überlegt werden.
 - Die zusätzliche Gabe von Folsäure hilft, die gastrointestinalen Symptome und die Lebertoxizität zu reduzieren. 5–10 mg Folsäure pro Woche sind zu empfehlen. Die Folsäureeinnahme sollte einen Tag vor der MTX-Gabe erfolgen. Höhere Folatdosen sollten vermieden werden, um mögliche Interferenzen mit der Wirksamkeit von MTX zu vermeiden.
 - Patienten mit rheumatoider Arthritis, die sich einem chirurgischen Eingriff unterziehen, müssen MTX nicht notwendigerweise pausieren. Die Fortsetzung einer MTX-Therapie hat keinen Einfluss auf die dem jeweiligen Eingriff typischen Komplikationen. Für MTX-Dosen > 25 mg pro Woche existiert jedoch keine Evidenz.
 - Frauen und Männer sollten eine MTX-Therapie mindestens 3 Monate (besser 6 Monate) vor einer geplanten Schwangerschaft beenden. MTX sollte nicht während der Schwangerschaft eingenommen werden. Wenn nach der Geburt nicht gestillt wird, kann die MTX-Therapie sofort wieder begonnen werden.
 - Es gibt keine Hinweise, dass eine MTX-Therapie den Verlauf von Infektionen während der Therapie beeinflusst. Anhand der Daten kann auch kein signifikanter Einfluss auf das generelle Infektionsrisiko abgeleitet werden. Trotzdem wird im Falle von schwerwiegenden Infektionen empfohlen, MTX zu pausieren.
 - Alle Impfungen, mit Ausnahme von Lebendimpfungen, sind während einer MTX-Therapie zu empfehlen. Im Falle von notwendigen Lebendimpfungen sollte die Gabe von MTX 3 Monate vor der Impfung beendet werden. Für alle anderen Impfungen besteht keine Notwendigkeit, eine niedrig dosierte MTX-Therapie zu unterbrechen.
 - Vorbestehende Lungenerkrankungen, im Besonderen die „Rheumalunge“, können das Risiko für eine MTX-Pneumonitis erhöhen. Es gibt keine gesicherten Hinweise, dass MTX einen chronisch-toxischen Effekt auf die Lungenfunktion hat. Für Asthma/COPD/Sarkoidose und MTX-Therapie stehen keine oder nicht ausreichend Daten zur Verfügung. Vor Beginn einer MTX-Therapie und im Falle einer klinisch relevanten pulmonalen Veränderung sollte ein Thoraxröntgen durchgeführt werden.

Zusammenfassend fanden die Empfehlungen eine hohe Zustimmung unter den praktizierenden Rheumatologen (Durchschnitt zwischen 8,0 und 9,58) und werden bereits von einem Großteil in der täglichen Praxis angewandt.

Efficacy of Ustekinumab, a Human Interleukin-12/23 Monoclonal Antibody, in Psoriatic Arthritis Patients with Baseline C-Reactive Protein ≥ 0.4 vs < 0.4 mg/dL. Results of a Post Hoc Analysis of Data from a Phase-II, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study

25

A. Gottlieb¹, A. Menter², A. Mendelsohn, Y.-K. Shen, S. Li³, A. Kavanaugh⁴
¹Department of Dermatology, Tufts Medical Center Boston, MA, USA; ²Baylor Research Institut, Dallas, TX, USA; ³Centocor Research and Development and Centocor Ortho Biotech Services, LLC, Malvern PA, USA; ⁴Division of Rheumatology, Allergy, and Immunology, UCSD, La Jolla, CA, USA

Background Ustekinumab (UST) is a human interleukin-12/23p40 monoclonal antibody that has been shown to significantly reduce signs/symptoms of psoriatic arthritis (PsA) and improve skin lesions vs placebo (PBO). In this phase-2 trial, the primary study endpoint, ACR20 at wk 12, was achieved for UST – vs PBO-treated pts (42.1 % vs 14.3 %, $p < 0.001$), the median baseline CRP was 0.5 mg/dL, and approximately 31 % of pts had baseline CRP < 0.3 mg/dL (the lower limit of quantitation). In PsA, the proportion of pts achieving an ACR20 response has been reported to increase with higher baseline CRP levels.

Objectives To assess UST efficacy in PsA pts with baseline CRP levels ≥ 0.4 vs < 0.4 mg/dL.

Methods In this multicenter, double-blind, proof-of-concept study, pts with active PsA were randomized (1:1) to UST 90 mg or 63 mg at wks 0, 1, 2, 3, and PBO at wks 12 & 16 ($n = 76$, Group 1), or PBO at wks 0, 1, 2, 3, and UST 63 mg at wks 12 & 16 ($n = 70$, Group 2), and were evaluated through wk 36. In this post hoc analysis of UST efficacy in pts with baseline CRP ≥ 0.4 vs < 0.4 mg/dL, efficacy was assessed by ACR response criteria and Psoriasis Area Severity Index (PASI); physical function with the Health Assessment Questionnaire (HAQ); and quality of life with the Dermatology Life Quality Index (DLQI).

Results Among pts with baseline CRP ≥ 0.4 mg/dL ($n = 86$), significantly higher proportions of UST- vs PBO-treated pts achieved ACR20 (51.3 % vs 14.9 %) and ACR70 (15.4 % vs 0.0 %) responses, achieved a PASI75 response (58.8 % vs 2.8 %), and had significant median reductions (ie, improvements) from baseline in physical function (HAQ, -0.38 vs 0.00) and quality of life (DLQI, -7.0 vs 0.0) scores at wk 12. Although UST was effective among pts with baseline CRP < 0.4 mg/dL ($n = 60$), lower absolute differences and fewer statistically significant differences between the UST and PBO groups were observed at wk 12 (**Table 1**). Importantly, UST-treated pts with baseline CRP levels ≥ 0.4 mg/dL had significantly greater median percent reductions (ie, improvements) in CRP levels from baseline to wk 12 vs PBO (37.1 % vs 14.3 %), while no treatment difference was observed among pts with baseline CRP < 0.4 mg/dL (0.0 % for both).

Conclusion In this post hoc analysis, pts with higher baseline CRP levels (ie, ≥ 0.4 mg/dL) appeared to have achieved better joint as well as skin responses than those with lower CRP levels, although pts in both subgroups benefited from UST treatment.

Table 1: A. B. Gottlieb et al. Ustekinumab efficacy in PsA pts with baseline CRP ≥ 0.4 vs < 0.4 mg/dL

	Placebo	Ustekinumab x 4
Baseline CRP ≥ 0.4 mg/dL		
No. randomized pts	47	39
ACR at wk 12, n (%)		
ACR20	7 (14.9 %)	20 (51.3 %)
p		< 0.001
ACR50	5 (10.6 %)	11 (28.2 %)
p		0.071
ACR70	0 (0.0 %)	6 (15.4 %)
p		0.018
Median (interquartile range) % improvement from baseline to wk 12 in CRP	14.3 % (0.0, 36.4)	37.1 % (11.1, 50.0)
p		$p = 0.021$
PASI75 at wk 12, n (%) ¹	1/36 (2.8 %)	20/34 (58.8 %)
p		< 0.001
HAQ, median (interquartile range) change from baseline to wk 12	n = 41 0.00 (-0.25, 0.13)	n = 38 -0.38 (-0.63, 0.00)
p		< 0.001
DLQI, median (interquartile range) change from baseline to wk 12 ¹	n = 36 0.0 (-2.5, 2.5)	n = 34 -7.0 (-15.0, -3.0)
p		< 0.001
Baseline CRP < 0.4 mg/dL		
No. randomized pts	23	37
ACR at wk 12, n (%)		
ACR20	3 (13.0 %)	12 (32.4 %)
p		0.168
ACR50	0 (0.0 %)	8 (21.6 %)
p		0.045
ACR70	0 (0.0 %)	2 (5.4 %)
p		0.693
Median (interquartile range) % improvement from baseline to wk 12 in CRP	0.0 % (0.0, 0.0)	0.0 % (0.0, 0.0)
p		$p = 0.277$
PASI75 at wk 12, n (%) ¹	2/19 (10.5 %)	13/29 (44.8 %)
p		0.029
HAQ, median (interquartile range) change from baseline to wk 12	n = 23 0.00 (-0.25, 0.13)	n = 37 -0.25 (-0.50, 0.00)
p		0.111
DLQI, median (interquartile range) change from baseline to wk 12 ¹	n = 19 -2.0 (-5.0, 0.0)	n = 29 -5.0 (-12.0, -3.0)
p		0.004

Phase-II Study of Ustekinumab, a Human IL-12/23 Monoclonal Antibody, in Psoriatic Arthritis: ACR Criteria Component Score Response through Week 36

26

A. B. Gottlieb¹, A. Mendelsohn², Y.-K. Shen², A. Kavanaugh³

¹Department of Dermatology, Tufts Medical Center, Boston, MA, USA;

²Centocor Research and Development, Inc., Malvern, PA, USA; ³Division of Rheumatology, Allergy, and Immunology, UCSD, San Diego, CA, USA

Purpose To evaluate improvement in individual ACR components in psoriatic arthritis (PsA) pts treated with ustekinumab (UST).

Methods In this multicenter, double-blind, PBO-controlled, proof-of-concept study, pts were randomized to either UST 90 mg/63 mg (n = 76) at wks 0, 1, 2, and 3, followed by PBO at wks 12 and 16, or PBO at wks 0, 1, 2, and 3, followed by UST 63 mg at wks 12 and 16 (n = 70). Efficacy and safety evaluations were conducted through wk 36. The primary endpoint was ACR 20 improvement at wk 12. Percentage improvement from baseline (BL) of individual ACR components, including swollen joint count (SJC), tender joint count (TJC), pt assessment of disease activity (Visual Analogue Scale [VAS], 0–10 cm), physicians global assessment of disease (PGA), pt assessment of pain score (VAS, 0–10 cm), pt assessment of physical function (disability index of the health assessment questionnaire, HAQ), and C-reactive protein (CRP) were calculated.

Results See Table 2. There were statistically significant percent improvements in TJC, pt assessment of pain, pt global assessment of disease, PGA, and HAQ in pts treated with UST compared with PBO-treated pts at wk 12. A trend towards greater improvement in the UST groups compared with PBO in SJC and CRP was observed. In pts with BL CRP > 0.8 mg/dL, the median improvement from BL in CRP for UST was 48.1 % (n = 22) vs 22.2 % for PBO (n = 27; p = 0.021). Beyond wk 12, pts achieved maximal median percent improvement in SJC and TJC (75.0 % and 70.5 %, respectively) by wk 20. Gradual decreases in improvement were noted during dose-free follow-up through wk 36. In pts randomized to UST, maximum reduction in HAQ was achieved at wk 16 (median -0.38); at wks 24 and 36, the median change from BL was -0.25 and -0.13. In pts initially randomized to PBO who then received doses of UST at wks 12 and 16, the median percent improvement in SJC and TJC at wk 24 (12 wks after initiation of therapy) was 66.7 %, and 57.1 % respectively. At wk 36 (24 wks after initiation of therapy) the PBO crossover results were 60 % and 43.5 %, respectively. The greatest observed median reduction in median SJC and TJC in the PBO crossover group was achieved at wk 28 (16 wks following induction; 73.3 % and 63.6 %, respectively). The median change from BL in HAQ disability score was -0.25 at wk 24 and -0.13 at wk 36 (12 and 24 wks following initiation of treatment).

Conclusions UST treatment significantly reduced 5 of 7 ACR component scores at wk 12 with maximal improvements observed beyond wk 12. No significant change in the median CRP scores was observed at wk 12 due to low CRP values at BL, however in patients with BL CRP > 0.8 mg/dL, a significant reduction in CRP was observed.

Table 2: A. B. Gottlieb et al. Percent improvement from baseline in ACR score components

	PBO	UST x 4 doses		
	Wk 12	Wk 12	Wk 20	Wk 36
SJC				
n	64	75	73	67
Mean \pm SD	29.11 \pm 48.98	36.70 \pm 65.75	56.84 \pm 48.78	36.06 \pm 56.74
Median	25.83	58.33	75.00	60.00
(IQ range)	(0.00, 66.67)	(0.00, 75.00)	(22.73, 100.00)	(0.00, 81.82)
		$p = 0.217$		
TJC				
n	64	75	73	67
Mean \pm SD	-2.16 \pm 80.54	43.78 \pm 43.89	54.02 \pm 44.29	37.79 \pm 53.62
Median	10.36	50.00	70.45	44.44
(IQ range)	(-16.03, 40.99)	(5.08, 86.36)	(18.18, 92.86)	(0.00, 83.33)
		$p < 0.001$		
Patient assessment of disease activity (VAS)				
n	64	74	72	67
Mean \pm SD	-14.46 \pm 54.73	22.41 \pm 65.82	11.30 \pm 87.89	6.39 \pm 132.94
Median	-1.65	34.91	31.15	8.33
(IQ range)	(-37.02, 16.11)	(-10.34, 77.55)	(-4.48, 70.24)	(-25.93, 66.27)
		$p < 0.001$		
Physician's assessment of disease activity (VAS)				
n	64	74	73	67
Mean \pm SD	-5.60 \pm 60.20	37.37 \pm 45.29	32.65 \pm 59.44	21.63 \pm 55.59
Median	3.81	40.00	40.43	20.00
(IQ range)	(-23.35, 30.58)	(9.09, 69.23)	(-2.63, 82.35)	(-8.51, 66.67)
		$p < 0.001$		
Patient assessment of pain (VAS)				
n	64	74	72	67
Mean \pm SD	-13.17 \pm 62.14	21.38 \pm 65.58	19.52 \pm 63.63	3.28 \pm 105.11
Median	0.00	25.43	25.00	7.46
(IQ range)	(-31.23, 16.47)	(-6.52, 80.49)	(-6.19, 68.21)	(-18.33, 65.00)
		$p < 0.001$		
HAQ				
n	64	75	73	68
Mean \pm SD	-27.40 \pm 216.48	33.18 \pm 52.80	38.72 \pm 48.81	25.05 \pm 52.38
Median	0.00	27.27	33.33	19.44
(IQ range)	(-10.10, 42.22)	(0.00, 80.00)	(0.00, 83.33)	(0.00, 66.67)
		$p = 0.007$		
CRP				
n	64	74	72	67
Mean \pm SD	-21.50 \pm 146.9	7.39 \pm 57.74	3.20 \pm 84.52	-22.86 \pm 110.30
Median	40.00	70.00	70.00	0.00
(IQ range)	(0.00, 22.22)	(0.00, 37.14)	(0.00, 40.00)	(0.00, 16.67)
		$p = 0.149$		

Rituximab und infusionsbedingte Reaktionen – Die Indikationen Non-Hodgkin-Lymphom und rheumatoide Arthritis im Vergleich 27

E.-L. Hobl^{1,2}, B. Jilma¹

¹Universitätsklinik für Klinische Pharmakologie, Medizinische Universität Wien; ²Ludwig-Boltzmann-Cluster für Rheumatologie, Balneologie und Rehabilitation, Wien

Einleitung Rituximab (MabThera®) ist ein chimärer monoklonaler Antikörper, welcher spezifisch an das CD20-Antigen bindet. Rituximab führt durch unterschiedliche Mechanismen zu einer Zerstörung CD20-positiver B-Zellen und ist für die Therapie des Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL), der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) sowie zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) indiziert. Da die Masse an CD20-positiven B-Zellen bei den malignen Erkrankungen höher ist, hypothesieren wir, dass die Häufigkeit von infusionsbedingten Reaktionen bei Patienten mit RA geringer ist.

Methoden Es wurde eine Recherche über Sicherheit und Tolerabilität von Rituximab durchgeführt, wobei als Datenquellen sowohl publizierte klinische Studien als auch Reviews und die Fachinformation herangezogen wurden.

Resultate Die Anwendung von Fremdproteinen bringt generell ein Risiko für infusionsbedingte Reaktionen mit sich, welche mit der Freisetzung von Zytokinen, Aktivierung von Komplement bzw. anderen chemischen Mediatoren zusammenhängen können.

Bei NHL oder CLL wurden bei > 50 % der Patienten Anzeichen einer infusionsbedingten Reaktion beobachtet. Generell treten diese Symptome vorwiegend während der ersten Infusion, gewöhnlich innerhalb der ersten 2 Stunden auf und umfassen z. B. Fieber, Schüttelfrost und Rigor, Rötungen, Angioödeme, Übelkeit/Erbrechen, Urtikaria, Exanthem, Müdigkeit und Kopfschmerzen.

Schwere infusionsbedingte Reaktionen wie Bronchospasmus und Hypotonie traten in rund 10 % der Fälle auf. Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen gehört das „Schwere Zytokin-Freisetzungssyndrom“, welches mit einem Tumorlysesyndrom assoziiert sein kann.

Die Inzidenz infusionsbedingter Symptome nahm mit weiteren Infusionen deutlich ab (vermutlich aufgrund der Reduzierung der B-Zellen) und betrug nach dem 8. Behandlungszyklus < 1 %.

Die Inzidenz der Nebenwirkungen ist bei RA weitaus niedriger als bei onkologischen Patienten, wengleich ein ähnliches Nebenwirkungsprofil beobachtet werden kann. Außerdem waren die meisten der berichteten Infusionsreaktionen leichten bis mäßigen Grades. In klinischen Studien und deren Nachbeobachtungsphasen kam es lediglich bei 0,5 % der Patienten zu schweren Reaktionen während einer Infusion. In der REFLEX-Zulassungsstudie traten bei 23 % der Patienten Infusionsreaktionen im Anschluss an die erste Infusion (Verumgruppe) bzw. bei 18 % der Patienten in der Placebogruppe auf. In beiden Gruppen gingen die Infusionsreaktionen nach der zweiten Infusion auf 8 % bzw. 11 % zurück.

Im Allgemeinen sind diese Symptome nach Unterbrechung der Infusion oder Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit reversibel. Weiter empfiehlt sich die Verabreichung eines Antipyretikums und Antihistaminikums.

Schlussfolgerung Infusionsbedingte Reaktionen auf Rituximab zählen sowohl in der Behandlung des NHL als auch der RA zu den häufigsten Nebenwirkungen. Allerdings sind Inzidenz und Schweregrad der infusionsbedingten Reaktionen bei Patienten mit RA signifikant geringer als bei NHL-Patienten.

Successful Therapy of Rheumatoid Pleural Effusion (RPE) with Rituximab – A Case Report 28

M. Knapp¹, F.C. Fuerst¹, S. Scheidl², N. Tripolt¹, G. Hofmann³, K. Brickmann¹, M. H. Stradner¹, B. Yazdani-Biuki¹, W. Graninger¹, H. P. Brezinschek¹

¹Division of Rheumatology, ²Division of Pulmonology, ³Division of Oncology, Department of Internal Medicine, Medical University of Graz, Austria

Introduction Rheumatoid pleural effusion (RPE) is an extraarticular manifestation of RA and occurs mainly unilaterally. Superinfections

or fibrothorax often complicate RPE and are associated with an elevated risk for secondary complications and mortality. Unfortunately, pleural effusion can result from a variety of disorders, e.g. cardiac failure, infections, and various autoimmune diseases. Thus, it is not easy to establish the diagnosis of RPE. Guidelines such as the “Light Criteria” are tremendously helpful in clinical practice, but still some pleural effusions remain unclear.

Case A 52-year-old female Caucasian, suffering from rheumatoid arthritis, presented at our department with dyspnoea category NYHA II and sub-febrile temperature. She had a history of smoking (10 pack years), but had stopped smoking 4 years previously. The patient was on a combination therapy with methotrexate 15 mg once a week orally and adalimumab 40 mg every 2 weeks. The disease activity score (DAS28-ESR) was < 2.0 at admission. Laboratory findings revealed leucocytosis and a CRP elevation. Due to the suspicion of infection the immunosuppressive therapy was terminated and a chest X-ray was performed.

Viruses and bacteria as a reason for the progressing pleural effusion were ruled out by serological analyses. A therapeutic and diagnostic pleural puncture was performed. Four litres of serous fluid were drained. A cytological analysis of the pleural effusion detected high amounts of lymphocytes and no evidence for malignant cells. The basic diagnostic of the fluid revealed low levels of glucose at 2 mg/dl. The serum/fluid quotient for albumin was 2.1 implicating a transudate. In addition, we determined the amount of RF-IgA and ACPA in the transudate. ACPA levels were above 340 U/ml (< 30 U/ml) and RF-IgA values were above 150 IU/ml (< 30 IU/ml). The patients' condition was deteriorating. She presented with tender and swollen joints (DAS28-ESR: 5.2) and the pleural effusion was progressing. To further characterize the cells in her pleural effusion we decided to perform FACS analysis that revealed an elevated B lymphocyte count at a concentration of 1120 cells/µl. Since the symptoms of the patient occurred while she was being treated with an anti-TNF antibody we started the therapy with the anti-CD20 antibody rituximab.

Two weeks after her first infusion the pleural fluid had been regressing on ultrasound and her DAS28-ESR declined to 3.6. The dyspnoea had vanished and she was not afflicted with joint pain. There were no clinical or laboratory signs of infection. To analyze the effect of rituximab on pleural B lymphocytes we performed a minimal residual disease- (MRD-) FACS analysis. The pleural as well as the peripheral blood B lymphocyte had diminished.

Conclusion Our report suggest that rituximab might have a beneficial effect in patients with extraarticular manifestations of RA compared to anti-TNF antibody therapy. Furthermore, the detection of RF-IgA and ACPA might help to discriminate RPE from other forms of pleural effusions.

Pemphigus Erythematosus Due to Adalimumab 29

M. Mustak¹, B. Duhm¹, L. Erlacher¹, A. Udvardi²

¹SMZ-Süd, KFJ-Spital, Wien; ²Dermatologische Abteilung, SMZ-Ost, Wien

Introduction Onset of pemphigus erythematosus is a rare complication due to administration of anti-TNF-α therapy. We report a case of rheumatoid arthritis developing a pemphigus erythematosus 11 months after starting adalimumab.

Case report Eleven months after starting therapy with adalimumab a 60-year-old woman with seropositive rheumatoid arthritis and methotrexate (25 mg/week) non-response developed unusual skin lesions without any other clinical disorders. Laboratory investigations showed raised ESR, increased CRP and new onset of elevated ANA-titre. Anti-ds-DNA-antibodies were negative.

The patient presented at the department of dermatology for further diagnoses. She showed widespread erythematous, partly urticarial and confluent lesions with small vesicles on the trunk. Drug-induced urticarial reaction, lupus erythematosus and autoimmune bullous inflammation were considered as differential diagnoses. A skin biopsy was performed. The histology revealed a mild spongiosis with eosinophils in the epidermis and significant numbers of eosinophils in the upper dermis. Direct immunofluorescence investigation showed

deposits of IgM at the basement-membrane-zone and a “net-like” IgG-pattern in the epidermis, confirming pemphigus erythematosus. Although an increase of ANA under TNF- α therapy is not unexpected the development of pemphigus erythematosus is a rare complication. Pemphigus erythematosus is seen as idiopathic autoimmune disease, but it may also be drug-induced. Nevertheless the exact pathogenesis is unknown. One may speculate that binding of TNF- α antibodies to the cell surface results in apoptotic cell death and – in consequence – release of nucleosomal proteins, which may be recognized as autoantigens leading to the production of autoantibodies. Corticosteroid therapy led to complete remission of skin symptoms.

Conclusion This case of monitored onset of autoimmune skin disease demonstrates the ongoing interdisciplinary diagnostic and management challenge of new onset of serious autoimmune diseases. We should be aware of these rare potentially anti-TNF- α related complications.

Gute Verträglichkeit einer Therapie mit Adalimumab bei rheumatoider Arthritis (RA) und myelodysplastischem Syndrom (MDS) 30

A. Studnicka-Benke, L. Pleyer, O. Psenak, R. Greil
Universitätsklinik für Innere Medizin III, Salzburger Landeskliniken

Einleitung Wir beschreiben eine 71-jährige Frau mit RA, bei der im Rahmen der Operationsvorbereitung einer Knie-Endoprothese ein MDS mit Transfusionsbedürftigkeit diagnostiziert wurde. Aufgrund der Verschlechterung der RA wurde nach ausführlicher Überlegung eine Therapie mit Adalimumab begonnen. Erwartungsgemäß kam es zu einer Verbesserung der RA, aber auch das MDS besserte sich im Beobachtungszeitraum von mittlerweile 18 Monaten.

Bericht Die Zuweisung der Patientin erfolgte über die hämatologische Ambulanz im März 2008, wo die Patientin aufgrund eines MDS (8% Blasten, somit RAEB I), diagnostiziert 12/07, in Kontrolle stand. Die RA bestand seit 1987, und die Patientin berichtete, bereits jede mögliche Basistherapie erhalten und aus unterschiedlichen Gründen wieder abgesetzt zu haben. Die letzte Therapie sei eine Kombination von Methotrexat und Adalimumab gewesen, welche aufgrund des MDS abgesetzt wurde. Seither sei es unter einer Therapie mit lediglich Prednisolon zu einer massiven Verschlechterung der Arthritis und Manifestation einer Osteoporose gekommen. Bei der klinischen Untersuchung zeigten sich 7 geschwollene und druckschmerzhafte Gelenke, laborchemisch hoch positive RF- und ACPA-Werte. Nach Rücksprache mit der hämatologischen Ambulanz wurde der Wiederstart der schon früher durchgeführten Therapie mit Adalimumab empfohlen. Diese Empfehlung basierte auf Hinweisen aus der Literatur, dass TNF- α -Blocker die dem MDS zugrunde liegende akzelebrierte Apoptose, welche u. a. auch durch exzessive TNF- α -Bildung stimuliert wird [1, 2], hemmen können. Zusätzlich wurde Prednisolon – initial höher dosiert, dann als Low-Dose-Erhaltung – eingesetzt. Im Beobachtungszeitraum kam es unter dieser Therapie zu einer Nahezu-Remission der RA, aber auch zu einer Verbesserung des MDS. Letztere lässt sich in der verminderten und im September 2009 beendeten Substitutionsbedürftigkeit von Wachstumsfaktoren (Filgrastim, Erythropoietin) sowie dem Rückgang der Blasten < 5% im Knochenmark, und somit einem Downstaging von RAEB-I zu RCMD dokumentieren.

Fazit Die Therapie der RA wird gerade im höheren Alter durch Begleiterkrankungen limitiert. Die Therapie mit Adalimumab scheint auch in der Anwesenheit eines MDS sicher und möglicherweise sogar vorteilhaft zu sein. Grundlagenforschung und Tiermodelle unterstützen diesen Ansatz.

Literatur:

1. Stifter G, Heiss S, Gastl G, et al. Over-expression of tumor necrosis factor-alpha in bone marrow biopsies from patients with myelodysplastic syndromes: relationship to anemia and prognosis. *Euro J Haematol* 2005; 75: 485–91.
2. Boula A, Voulgarelis M, Giannouli S, et al. Effect of cA2 anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy on hematopoiesis of patients with myelodysplastic syndromes. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 3099–108.

Unerwarteter Therapieerfolg mit Colchicin bei einer Patientin mit seronegativer juveniler Polyarthrit 31

A. Studnicka-Benke, O. Psenak, R. Greil
Universitätsklinik für Innere Medizin III, Salzburger Landeskliniken

Einleitung Wir präsentieren eine junge Patientin, die unter der Diagnose „aktive seronegative juvenile Polyarthrit“ erfolgreich behandelt wurde, bis als *Ultima ratio* Colchicin mit ausgezeichnetem Erfolg eingesetzt wurde.

Bericht Die Patientin wurde kurz nach ihrem 18. Geburtstag 2006 unter der Diagnose „Autoimmunopathie unklarer Genese mit Fieber, Exanthem, und Arthritis – ANA neg., RF neg., HLA-B27 neg., DD atypische systemische juvenile rheumatoide Arthritis, nicht-erosiv, oder Mb. Still“ im Rahmen der Transitionsklinik von der Rheumambulanz der Kinderklinik zur weiteren Behandlung übernommen.

Anamnese Die Erkrankung begann im 14. Lebensjahr (2002) mit Polyarthralgien, Fieberschüben, urtikariellen Exanthenen und deutlich erhöhter humoraler Entzündungsaktivität. An der Rheumakinderklinik in Garmisch-Partenkirchen wurde unter der Verdachtsdiagnose „systemisches Vaskulitis-Syndrom“ mit einer initial höher dosierten Prednisolon-Therapie begonnen, und eine Therapie mit Methotrexat 20 mg/Woche und Cyclosporin eingeleitet. Sämtliche Antikörper waren negativ (ANA, ANCA, RF), ebenso wenig fanden sich Hinweise für Infekte. Durch molekularbiologische Analysen erfolgte der Ausschluss periodischer Fiebersysteme (CAPS, TRAPS, HIDS, FMF). Eine interkurrent durchgeführte PET-Untersuchung blieb negativ.

Bei Wiederanstieg der Entzündungsparameter und klinischer Verschlechterung wurde Anakinra eingesetzt, nach 6 Wochen erfolgte die Umstellung auf Adalimumab. Nach 4 Monaten Therapie mit Adalimumab erfolgte eine Umstellung auf Etanercept. Bei Persistenz der Polyarthrit, rez. auftretendem Exanthem und persistierend hohen Entzündungswerten mit deutlicher Hypergammaglobulinämie, wurde neuerlich eine Knochenmarksbiopsie und ein CT Hals, Thorax, Abdomen zum Ausschluss eines Lymphoms durchgeführt, mit jeweils negativem Ergebnis. Weiters wurden myeloproliferative Erkrankungen und eine Porphyrie ausgeschlossen. Eine MRI-Untersuchung der Hände zeigte Tenosynovitiden der Beugesehnen beidseitig mit Kontrastmittelaufnahme ohne knöchernen Usuren. Die hohe Entzündungsreaktion konnte nur durch Prednisolon in der Dosierung von ca. 1 mg/kg KG reduziert werden. So wurde unter der Diagnose v.a. FMF trotz negativer Genetik im September 2007 eine Therapie mit Colchicin 1 mg/dl eingeleitet. Diese Therapie wurde gut vertragen. Im Juni 2008 konnte nach Prednisolon auch Ebetrexat abgesetzt werden. Die Remission hielt bis zur letzten Kontrolle im September 2009 an.

Beurteilung Nach 2 Jahren und vielen aufwendigen Untersuchungen ist unter der versuchsweise eingesetzten Therapie mit Colchicin eine komplette Remission eingetreten. Ob dies nun wirklich auf Colchicin zurückgeführt werden kann oder dem natürlichen Verlauf der Erkrankung entspricht, kann derzeit nicht mit letzter Sicherheit bewiesen werden, da außer dem beeindruckenden Ansprechen auf die Therapie keine unterstützenden Untersuchungen vorliegen.

Fazit Hinter der Diagnose „seronegative Polyarthrit“ kann eine autoinflammatorische Erkrankung stecken. Das „alte“ Medikament Colchicin ist antiinflammatorisch wirksam, über lange Zeit gut verträglich, und auch nicht als teratogen beschrieben.

Die Frühsynovialektomie des Handgelenks in Ergänzung zur medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 32

M. E. Zwierzina¹, E.-M. Baur², M. Herold¹
¹Rheumaambulanz und Rheumalabor, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Innsbruck; ²Universitätsklinik für Plastische und Wiederherstellungschirurgie, Innsbruck

Einleitung Die Handgelenke sind die am häufigsten und frühesten befallenen Gelenke bei der rheumatoiden Arthritis. Die zumeist rasche Krankheitsprogredienz mit irreversibler Gelenkschädigung erfordert eine frühe und adäquate Therapie. Die medikamentöse Therapie

beinhaltet konventionelle Mittel wie Basistherapeutika (Methotrexat, Leflunomid, Sulfalazin, Anti-Malariamittel, Cyclosporin A und andere oder Biologika), Kortikosteroide und nicht-steroidale Antirheumatika. Daneben besteht die Möglichkeit einer operativen Behandlung mittels Synovialektomie; ein Verfahren bei dem das chronisch-entzündliche synoviale Gewebe entfernt wird.

Ziel dieser Arbeit war es, einen Überblick über die Literatur der vergangenen 45 Jahre zur operativen Behandlung der frühen rheumatoiden Arthritis des Handgelenks zu schaffen. Dabei wurde spezieller Wert auf die offene und arthroskopische Synovialektomie gelegt.

Methoden PubMed wurde unter den Begriffen „Synovectomy“ durchsucht. Von 2050 Suchergebnissen wurden schlussendlich 108 in diese Arbeit eingeschlossen. Neun Studien zur offenen und arthroskopischen Synovialektomie wurden zur Erstellung von Tabellen und Diagrammen verwendet.

Resultate Die Indikation zur Frühsynovialektomie wird bei persistierender Synovitis (Schwellung) trotz konservativer Behandlung nach durchschnittlich 6 Monaten gestellt. Die offene Synovialektomie wird vor allem bei einem zusätzlichen Befall der Sehnen und eventuell bei einer beginnenden Destruktion des Caput ulnae durchgeführt. Durch die Operation kommt es häufig zur Schmerzverbesserung, allerdings auf Kosten des Bewegungsumfanges.

Eine andere Möglichkeit stellt die arthroskopische Vorgehensweise dar. Für den Patienten bietet dieser minimal-invasive Eingriff im Vergleich zur offenen Synovialektomie die Vorteile einer verkürzten Rehabilitationszeit, eines verminderten postoperativen Schmerzes und einer geringeren Komplikationsrate. Dem Operateur kann damit die nahezu vollständige Entfernung des synovialen Gewebes, eine bessere Übersicht und ein leichter Zugang zum Mediokarpal- und Radiokarpalgelenk ermöglicht werden. Die Operation kann den Schmerz reduzieren und die Funktion des Handgelenks verbessern.

Ein Fortschreiten der radiologisch sichtbaren Destruktion kann durch beide chirurgischen Verfahren zwar verzögert, auf lange Sicht aber nicht verhindert werden.

Schlussfolgerung Bis heute gibt es keine kontrolliert-randomisierten Studien, in denen die alleinige medikamentöse Therapie mit der zusätzlichen Synovialektomie verglichen wird. Die Daten der publizierten Studien sind sehr heterogen und machen so einen Vergleich schwierig. Die medikamentöse Therapie ist die Basis in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis. Erst bei deren Versagen und/oder persistierender Synovialitis bei adäquater Basistherapie ist ein operatives Vorgehen indiziert.

Komplikationen bei Patienten mit digitalen Ulzerationen und systemischer Sklerodermie – Vorläufige Ergebnisse des DUO-Registers 33

C. P. Denton¹, L. Guillevin², T. Krieg³, B. Schwierin⁴, D. Rosenberg⁴, M. Silkey⁴, M. Matucci-Cerinic⁵

¹Royal Free Hospital, London, Great Britain; ²Université Paris Descartes, Paris, Frankreich; ³Medizinische Fakultät der Universität zu Köln, Deutschland; ⁴Actelion Pharmaceuticals Ltd, Allschwil, Schweiz; ⁵University of Florence, Florence, Italien – im Auftrag der Mitglieder des DUO Registry

Einleitung Digitale Ulzerationen (DU) sind eine häufige, persistierende und stark behindernde Manifestation der systemischen Sklerodermie (SSc) und treten bei bis zu 50 % der Patienten auf. Das DUO-Register verfolgt zwei Hauptziele: Beschreibung der Anamnese, des Krankheitsverlaufs und des Outcomes von Patienten mit digitalen Ulzerationen, die mit systemischer Sklerodermie (DU/SSc) assoziiert sind, in einem realen klinischen Umfeld und die Erfassung von Sicherheitsdaten bei den Patienten, denen Tracleer® verordnet wurde.

Methoden Das DUO-Register ist eine europäische, multizentrische, prospektive Beobachtungs-Kohortenstudie von SSc-Patienten, die an digitalen Ulzerationen leiden, und wurde von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) für Tracleer® (Bosentan) gefordert. Es wird über die Daten, die von April 2008 bis März 2009 (N = 440) erfasst wurden, berichtet.

Ergebnisse Die Krankheit wurde für 424/440 (n/N) der registrierten Patienten zu Studienbeginn klassifiziert. 48,6 % der Patienten litten an limitierter SSc, 38,7 % an diffuser SSc und 10,6 % an MCTD. 76 % der Patienten hatten zum Zeitpunkt der Registrierung mindestens eine vorausgegangene Komplikation oder Intervention. Mehr als die Hälfte der Patienten wurden wegen DUs für mindestens einen Tag in ein Krankenhaus eingewiesen. Es bestand eine hohe Inzidenz von vorausgegangenen Gangrän (30,4 %) und Weichteilinfektionen, die mit Antibiotika behandelt werden mussten (40,2 %). Ein erheblicher Anteil der Patienten (14,5 %) hatte vorausgegangene Amputationen.

Zusammenfassung Das DUO-Register soll planmäßig mindestens 5 Jahre lang laufen und es ist zu erwarten, dass daraus wertvolle klinische Informationen über digitale Ulzerationen bei Patienten mit SSc gewonnen werden. Weichteilinfektionen, Gangrän und Amputationen kommen bei Patienten mit DU/SSc häufig vor. Diese vorläufigen Feststellungen belegen bei Patienten mit anhaltenden Fingerspitzenulzera eine schwere Belastung durch Komplikationen und Interventionen zum Zeitpunkt der Aufnahme in das DUO-Register.

Prevalence of Antibodies Against Toxoplasma Gondii in Patients Treated with Anti-TNF-α Therapies 34

K. Brickmann, B. Yazdani-Biuki, F. C. Fuerst, N. Tripolt, W. Graninger, H. P. Brezinschek

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Medical University of Graz, Austria

Background Patients with rheumatologic diseases are at greater risk to develop opportunistic infections, especially those who are treated with immunosuppressive drugs. Routine screening examinations include the exclusion of tuberculosis and the most common viral infections such as viral hepatitis. In Austria, normally there is no routine testing against opportunistic infections such as toxoplasmosis before starting an anti-TNF-α therapy. In the past there were sporadic cases of (re)infections with toxoplasma gondii under TNF-α therapies described in literature, so a routine testing against it could be reasonable.

To determine the prevalence of antibodies against toxoplasma gondii in patients with rheumatologic diseases treated with TNF-α blockers.

Methods 101 consecutive patients receiving anti-TNF-α therapies because various rheumatic conditions were included in the investigation. 55 patients (54 %) were diagnosed as rheumatoid arthritis (RA), 17 (17 %) were diagnosed as psoriatic arthritis, 29 (29 %) as ankylosing spondylitis. 85 of the patients (83 %) were receiving infliximab, the others were treated with etanercept or adalimumab (11 %, 6 % respectively). All patients gave their written informed consent. Serum samples were taken and Enzyme Immuno Assays (EIA) and Complement Binding Reactions (CBR) were performed. EIA results were postulated as positive or negative, for CBR titer values were indicated. 25 out of 101 of the tested patients had frequent contact with cats.

Results None of the tested patients had a positive EIA result for antibodies against toxoplasma gondii. Just one person had a CBR titer of 1:20, which was considered to be non-specific. All other test results also were without pathological findings. Interestingly, even those who had frequent contact with cats (25 %) had not delivered antibodies against toxoplasma gondii.

Conclusion Even though none of our tested patients was positive for antibodies against toxoplasma gondii, there is still a minimal risk of serious toxoplasmic infection during anti-TNF-α therapy. A screening for antibodies against toxoplasma gondii before starting an anti-TNF-α therapy should therefore be thoroughly considered.

Sarkoidose im Kindes- und Jugendalter

35

J. Brunner¹, K. Minden², M. Niewerth²

¹Department für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck; ²Deutsches Rheuma-Forschungszentrum, Berlin

Einführung Die Sarkoidose (Morbus Boeck, Morbus Schaumann-Besnier) ist eine chronisch-granulomatöse, ätiologisch ungeklärte Multisystemerkrankung, die meistens zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr auftritt und die charakterisiert ist durch nicht-verkäsende Granulombildung mit Epitheloid und Riesenzellen. Die Sarkoidose weist eine Inzidenz von 20–40/100.000 im Erwachsenenalter auf. Bei Jugendlichen ist sie eine ungewöhnliche Systemerkrankung und kann sich mit einer Lungen- und Lymphknotenbeteiligung manifestieren. Im Kleinkindalter (Early Onset Sarcoidosis [ESOS, Blau-Syndrom]) ist sie eine Rarität. Die Genese der Erkrankung ist unklar, Ziel der Untersuchung ist die Darstellung der im deutschsprachigen Raum erfassten Sarkoidosepatienten.

Methode Die dem Deutschen Rheumaforschungszentrum im Rahmen der Kerndokumentation gemeldeten Patienten wurden hinsichtlich ihrer epidemiologischen Daten ausgewertet.

Ergebnis In den Jahren 2002–2006 wurden aus 7 Einrichtungen insgesamt 29 Patienten gemeldet. In den einzelnen Jahren wurden zwischen 2 und 6 Patienten erstmals dokumentiert. Davon waren 16 weiblich und 13 männlich. Das mittlere Alter bei Erstdokumentation betrug 11,5 Jahre (3–25 Jahre). Das Erkrankungsalter betrug im Mittel 6 Jahre. Eine Arthritis fand sich in 30 % der Patienten. Eine Basistherapie wurde in einem Drittel der Patienten durchgeführt.

Schlussfolgerung Gemessen an der Inzidenz der Sarkoidose dürften die Zahlen der Kerndokumentation eher dafür sprechen, dass die Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen im deutschsprachigen Raum unterdiagnostiziert wird.

Early Neuroborreliosis in Children is a Diagnostic Challenge

36

J. Brunner¹, G. Moschovakis¹, M. Prelog¹, G. Walder², R. Würzner², L.-B. Zimmerhackl¹

¹Department of Pediatrics, Medical University of Innsbruck, Austria;

²Section of Hygiene and Medical Microbiology, Medical University of Innsbruck, Austria

Background Early neuroborreliosis is the second most common manifestation of acute Lyme disease in Europe after erythema migrans. There exists no specific pediatric case definition of neuroborreliosis. The aim of our study is to investigate the role of Lyme disease in the etiology of acute peripheral facial palsy in children.

Patients and Methods Our patient cohort consisted of acute peripheral facial palsy cases, who were referred to the Department of Pediatrics, Medical University of Innsbruck, Austria, from January 2002 to December 2006. The diagnosis of neuroborreliosis is based on the adapted criteria of the German Neurology Association.

Results Lyme disease was the most common cause of facial palsy in Tyrolean children between 2002 and 2006 (43.3 %). 7 cases were classified as possible neuroborreliosis, 17 cases as probable and 5 cases as confirmed neuroborreliosis.

Conclusions Our study is the first assessing pediatric neuroborreliosis and discussing diagnostic guidelines for this frequent manifestation of Lyme disease in children. Clear cut diagnostic criteria defining pediatric neuroborreliosis are urgently needed to ensure a high degree of diagnostic safety. Based on our current data from the endemic region of Tyrol we suggest a clinical algorithm for the management of children with acute peripheral facial palsy due to Lyme disease.

Physical Fitness Testing in Children with Rheumatic Diseases

37

J. Brunner¹, L. Thiemann¹, H. Gatterer², E. Brandstätter², M. Burtscher², L.-B. Zimmerhackl¹

¹Department für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck; ²Institut für Sportwissenschaften, Leopold-Franzens-Universität, Innsbruck

Introduction Movement is a basic component of children's life. Physical exercise is a fundamental element in therapy of rheumatic diseases. Sports medicine is an underrepresented speciality in paediatrics. Adults and healthy children are using exercise programs to improve their health. We develop an adequate exercise program for children with rheumatic diseases. This study is asking for differences in exercise testing children with rheumatic diseases and healthy pupils.

Material and Methods In this cross sectional study children and adolescents were analyzed for jumping power (Kistler-Plattform), balance keeping ability (one foot on a small rail, Stabilometer), flexibility (forward bend) and aerobic endurance (treadmill-spiroergometry). 14 patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA, n = 11) systemic lupus erythematosus (n = 2) and juvenile dermatomyositis (n = 1) and an average age of 13.63 ± 3.23 years were investigated. The control group consisted of 23 healthy school children, averagely aged 11.70 ± 3.42 years.

Results A small difference between patients and healthy children can be found in almost every discipline, especially, if they are compared sex- and age-matched. But what strikes is that there is a significant difference in the relative maximal oxygen uptake (VO₂ max), a parameter for aerobic endurance as it combines respiration, O₂-transport and O₂-utilization.

Conclusion This study indicates that special exercise programs for children with JIA should be established.

Patienten mit Gelenkerkrankungen: Bewegungstherapie im Wasser

Ergebnisse des Bad Ischl Konsensusmeetings

38

A. Falkenbach¹, B. Hartmann², K. Ammer³

¹Sonderkrankenanstalt Rehabilitationszentrum der Pensionsversicherungsanstalt Bad Ischl; ²Universität Freiburg; ³Hanuschkrankenhaus Wien

Einleitung In der Behandlung und Rehabilitation wird die Bewegungstherapie im Wasser regelmäßig eingesetzt, insbesondere auch bei Patienten mit Gelenkerkrankungen. Dabei bestehen große Unterschiede in der Durchführung und auch in der Bewertung der Effektivität. Klinisch relevante Fragen zur Bewegungstherapie im Wasser sollten in einem Experten-Meeting bestmöglich beantwortet werden. Die nach ausführlicher Diskussion unter Berücksichtigung der vorliegenden Literatur formulierten Statements zu den wichtigsten Fragestellungen im Themenkreis Gelenkerkrankungen sollen hier vorgestellt werden.

Methode Vertreter verschiedener Fachdisziplinen mit wissenschaftlicher und/oder klinischer Erfahrung in der Bewegungstherapie im Wasser wurden kontaktiert und um ihre Mitarbeit gebeten. Ziel war die Identifizierung der wichtigsten Fragen zur klinischen Anwendung und die bestmögliche Beantwortung unter Berücksichtigung der vorhandenen Literatur. 18 teilnehmende Experten identifizierten in zwei E-Mail-Abfragen die klinisch vordringlichsten Fragestellungen. Zum Thema Gelenkerkrankungen wurden im Rahmen eines Konsensusmeetings die 5 wichtigsten Fragestellungen erörtert und die vorhandene Literatur vorgestellt. Auf der Basis dieser Erörterungen wurden 5 Statements formuliert. Abschließend wurde der Grad der Zustimmung jedes Teilnehmers zu jedem der Statements abgefragt (Likert-Skala, 1 = nein, 11 = ja).

Resultate Als Beispiel hier das Statement aus dem Konsensusmeeting zum Thema Arthrose: „Wenn die Bewegung im Wasser zur Gelenktherapie oder zum Ausdauertraining weniger schmerzhaft ist als im Trockenen, verbessert dies die Motivation des Patienten. Spit-

zendruckbelastungen der Gelenke lassen sich im Wasser eher vermeiden. Über eine verbesserte Wahrnehmung der Gelenkstellung aufgrund zusätzlicher kutaner Reize durch das vorbeistreichende Wasser kann nur spekuliert werden. Die Nachteile der Gelenktherapie im Wasser sind durch die schwierigere Stabilisierung und die vermehrten Ausweichbewegungen gegeben. Bei Verwendung von Kleingeräten ist die korrekte Dosierung sehr schwierig.“ In der nachfolgenden Abfrage betrug der Grad der Zustimmung der Teilnehmer Median 10; Minimum 8, Maximum 11.

Die übrigen 4 Statements zum Themenkreis Gelenkerkrankungen (werden vorgestellt) erreichten Zustimmungswerte von Hüft- bzw. Knie-TEP Median 9; Min. 4, Max. 11; Muskelfunktion 9; 6, 11; Gelenkerkrankungen allgemein 9; 3, 11; Kraftgrad 10; 6, 11.

Schlussfolgerung Viele Festlegungen zu klinisch relevanten Fragen fanden eine breite Zustimmung. Wie der zum Teil divergierende Grad der Zustimmung jedoch zeigt, konnte bei einigen Statements keine von allen Teilnehmern akzeptierte Formulierung zu bestimmten Fragestellungen gefunden werden. Dies war zumeist auf das Fehlen aussagekräftiger wissenschaftlicher Studien zurückzuführen.

Pilotstudie zum Einsatz des Extensionsgeräts „GammaSwing“ bei Patienten mit schmerzhafter lumbaler Spondylolisthese 39

E. Mur, M. Himsl, C. Stohl, F. Gundolf

Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Innsbruck

Einleitung Im Rahmen der vorliegenden Pilotstudie wurde die Wirkung und Sicherheit der Anwendung des neuartigen Extensionssystems „GammaSwing“ bei schmerzhafter lumbaler Spondylolisthese untersucht.

Methoden Das Gerät „GammaSwing“ (Fa. Grisseemann, Kufstein, Österreich) stellt ein von dem österreichischen Orthopäden Dr. Ferdinand Gundolf entwickeltes Extensionssystem für die Wirbelsäule dar, bei dem der Patient an Gamaschen, die am distalen Unterschenkel angebracht sind, bis zur freien Hängelage emporgezogen werden kann. In jeder gewählten Behandlungsposition kann dabei zusätzlich zur Extension auch noch eine therapeutische Pendelbewegung mit einer Frequenz von bis zu 100 Schwingungen pro Minute appliziert werden.

Im Rahmen der Studie wurden 10 Patienten mit schmerzhafter lumbaler Spondylolisthese (3 Patienten L4–L5, 7 Patienten L5–S1) innerhalb von 3 Wochen 2 x wöchentlich mit dem Gerät „Gamma-Swing“ behandelt. In Phase 1 der Behandlung wurde der Patient aus der waagrechten Position in den Schulterstand emporgehoben, in Phase 2 befanden sich die Patienten in freier Hängelage. Während beider Behandlungsphasen, die jeweils 5 Minuten andauerten, wurde eine therapeutische Schwingung mit einer Frequenz von 75 pro Minute appliziert.

Resultate Im Verlauf der Behandlung kam es bei den Patienten gegenüber den Ausgangswerten zu einer signifikanten Besserung der Schmerzen der Lendenwirbelsäule (VAS von 50,3 auf 8,5; $p < 0,001$), der Schlafstörung durch die Wirbelsäulenbeschwerden (von 30,6 auf 5,8; $p = 0,023$) sowie der Morgensteifigkeit der Wirbelsäule (von 44,5 auf 4,9; $p < 0,001$). Das Maß nach Schober bzw. nach Ott sowie die Seitneigung der Wirbelsäule zeigten sich nach der Einzelbehandlung zwar jeweils signifikant verbessert, blieben jedoch im Vergleich zwischen Beginn und Ende der Therapieserie unverändert. Während der Behandlung wurden keine schweren unerwünschten Effekte der Gamma-Swing-Therapie registriert.

Schlussfolgerung Die in dieser Pilotstudie beobachteten positiven Effekte des Extensionssystems „GammaSwing“ sprechen für eine zumindest kurzfristige günstige Beeinflussung von Wirbelsäulenbeschwerden durch eine schmerzhaft lumbale Spondylolisthese. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sollten in größer angelegten Studien auch im Vergleich mit anderen Therapieoptionen weiter evaluiert werden. Zudem erscheinen Untersuchungen über den Effekt des Extensionssystems „GammaSwing“ auch bei anderen Krankheitsbildern der lumbalen Wirbelsäule angezeigt.

Anwendung der isokinetischen Kraftmessung in der Rehabilitation nach Kniegelenkersatz 40

B. Steinecker-Frohnwieser, M. Bohnhardt, N. Fagerer, C. Pertinatsch, A. Ulreich, W. Kullich

Ludwig-Boltzmann-Cluster für Rheumatologie, Balneologie und Rehabilitation, Wien; LBI für Rehabilitation interner Erkrankungen Saalfelden, Außenstelle Gröbming; Sonderkrankenanstalt der Pensionsversicherungsanstalt Gröbming

Einleitung Im Rahmen eines Anschlussheilverfahrens können Patienten nach einer Versorgung mit einer Knieendoprothese (TEP) nach der ersten postoperativen Phase im Krankenhaus in ein stationäres Rehabilitationsprogramm in einem Rehabilitationszentrum eingewiesen werden.

Um in einem solchen Anschlussheilverfahren den Outcome der stationären Rehabilitation messen zu können, sind validierte Messparameter hilfreich, die aussagekräftig eine Verbesserung der Mobilisation, Alltagsfähigkeiten und Lebensqualität des Patienten charakterisieren. Isokinetische Krafttests sind heute bei Trainingstherapien etablierte Messverfahren. Nach Knie-TEP wurde die Anwendung isokinetischer Kraftmessungen in der stationären Rehabilitation bisher noch nicht ausreichend untersucht. Besonders hilfreich erscheinen Parameter aus isokinetischen Messungen zur exakten Dokumentation einer trainingsbedingten Verbesserung der Muskelkraft.

Methodik Im Rahmen einer Kohortenstudie wurden 56 Patienten (18 männlich – 32,1%; 38 weiblich – 67,9%) in die Untersuchungen eingeschlossen, welche 3–6 Wochen nach einer Knie-TEP zur stationären Rehabilitation für 3 Wochen aufgenommen wurden. Das standardisierte interdisziplinäre Rehabilitationsprogramm war mit Schwerpunkt auf aktives und passives Training, Krankengymnastik und physikalische Therapie ausgerichtet. Neben dem Haupt-Outcome-Parameter Isokinetische Kraftmessung (BIODEX System 3Pro) der Extensorenmuskulatur in der geschlossenen Kette wurden folgende Messinstrumente zu Erfassung von Schmerz, Funktion und Lebensqualität eingesetzt: WOMAC-Score (Western Ontario and McMaster University Score; Schmerz, Steifigkeit und Funktion), Bewegungs- und Ruheschmerz mittels visueller Analogskala (VAS), Analyse des Gesundheitszustandes (SF-36), Gehvermögen mit Hilfe des „Time Up-and-Go“-Tests (TUG) und „Stair Climbing“-Tests (SCT). Messzeitpunkte waren a) vor Rehabilitation bei Aufnahme in das stationäre Rehabilitationsverfahren und b) nach 3-wöchiger stationärer Rehabilitation bei Entlassung.

Ergebnisse Die isokinetischen Messungen ergaben bei den meisten Patienten sowohl am operierten Knie alleine als auch im Vergleich zum gesunden Knie hoch signifikante Zunahmen in Muskelkraft, Gesamtarbeit und Leistung. Die maximale Kraft des operierten Beines wurde im Mittel von 428,84 N auf 624,12 N gesteigert ($p < 1,10^{-8}$). Das Kraftdefizit zwischen operiertem und nicht operiertem Bein konnte um ca. die Hälfte signifikant reduziert, aber nicht vollständig ausgeglichen werden. Die Veränderungen der Einzelparameter (Kraft, Arbeit, Leistung) der isokinetischen Messungen korrelierten zwar untereinander, eine direkte Korrelation der Besserung mit der Veränderung anderer Studienparameter war nicht gegeben, jedoch korrelierte der Ausgangswert der Leistung in der Isokinetik invers mit dem SCT ($p < 0,002$). Das Gehvermögen, erfasst mittels TUG und SCT, konnte durch die multidisziplinäre Rehabilitation bedeutsam gesteigert werden. Auch im funktionellen Kniegelenksarthrose-Score WOMAC und in der VAS wurden deutliche Verbesserungen festgestellt. Die durchgeführten Messungen demonstrieren klar den Erfolg einer 3-wöchigen stationären Rehabilitation nach Knie-TEP.

Schlussfolgerung Isokinetische Kraftmessung der Kniestreckung ist nach Kniegelenkersatz in der geschlossenen Kette mit dem Vorteil eines physiologisch funktionellen Bewegungsablaufes in der stationären Rehabilitation anwendbar. Es lassen sich im Rehabilitationsverlauf signifikante Veränderungen erkennen, und das Ausmaß der Seitendifferenz zur gesunden Extremität ist gut beurteilbar. Die Ausgangswerte der Kraftmessung jedoch geben im Prinzip keine prognostischen Hinweise auf den Rehabilitationserfolg (ausgenommen SCT-Veränderung).

Pilotstudy to Compare Erosive Osteoarthritis (EOA) and Arthritis Psoriatica (PsA) Patients Using MRI Tesla 1.5 as an Imaging Tool 41

M. Knapp¹, F. C. Fuerst¹, M. Stradner¹, A. Lutfi², K. Brickmann¹, B. Yazdani-Biuki¹, G. J. Schaffler², W. B. Graninger¹

¹Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Medical University of Graz, Austria; ²University Clinics of Radiology, Graz, Austria

Background Psoriasis arthritis (PsA) is an inflammatory disease affecting the distal interphalangeal joints (DIPs) of the hands. Erosive osteoarthritis (EOA) is a rapidly progressive and painful illness leading to destruction of the DIPs as well. Both diseases are leading to joint deformities. In the case of PsA, early diagnosis and intensive treatment are important to prevent functional damage and disability.

Aim To characterize those 2 entities of joint destruction we evaluated 1.5 Tesla magnetic resonance imaging (MRI) as an imaging tool.

Methods We compared 15 patients in this prospective pilot study (PsA: 5 patients, 5 women, average age 47 years; EOA 10 patients, 1 man, 9 women, average age 61 years). All subjects were suffering from tender and swollen DIPs caused by psoriatic arthritis or erosive osteoarthritis. A MRI Tesla 1.5 was performed and independently interpreted by two experienced radiologists.

Results In contrast to EOA, MRI showed a contrast enhancement in the periosteal tissue in every case of PsA. With regard to erosions and periosteal ossifications there are some differences between these 2 entities.

Conclusion High resolution MR imaging may be an additional diagnostic tool in the differential diagnosis between PsA and EOA. Further studies with a statistical power are warranted.

Transiente Elastographie (FibroScan®) und FibroTest® zur nicht-invasiven Beurteilung der Leberfibrose bei Langzeit-Methotrexat-Behandlung 42

G. Mattiassich¹, R. Lunzer¹, C. Robier¹, M. Kapitan², C. Putz-Bankuti³, M. Trauner³, F. Rainer¹

¹Abteilung für Innere Medizin, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Graz-Eggenberg; ²Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation, Medizinische Universität Graz; ³Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Medizinische Universitätsklinik Graz

Einleitung Als Nebenwirkung der Langzeit-Methotrexat- (MTX-) Therapie haben Metaanalysen ein vermehrtes Auftreten von Leberfibrose und selten auch Zirrhose gezeigt. Das Risiko der Leberfibrose steigt mit zunehmender Kumulativdosis. Anstiege der Leberfunktionsparameter spiegeln den bindegeweblichen Umbau nur ungenügend wider. Zur Beurteilung des Leberparenchyms gilt die Leberbiopsie (LP) als der Goldstandard, doch Komplikationen wie Blutung und Schmerzen limitieren den Einsatz dieser invasiven Methode. Schmerzlose nicht-invasive Methoden wie die transiente Elastographie (FibroScan®) und der biochemische Fibroseindex FibroTest® könnten als mögliche Zusatzuntersuchung zur Bestimmung der Fibrose bei Patienten mit chronischer Polyarthritis (cP) unter MTX-Therapie dienen.

Methoden 61 cP-Patienten mit einer Kumulativdosis von mindestens 700 mg MTX wurden in die Studie einbezogen. Mindestens 10 valide FibroScan®-Messungen wurden an jedem Patienten durchgeführt. Der Mittelwert aus den gemessenen Einzelwerten ergibt den definitiven FibroScan®-Wert. Leberbiopsien wurden in unserer Studie nur an Patienten mit einem erhöhten FibroScan®-Wert > 8,7 kPa durchgeführt, welcher laut Literatur bei Hepatitis-Patienten hinweisend für das Vorliegen einer signifikanten Fibrose ist. Am Tag der Messung wurden Serumproben vom Patienten asserviert und unter validen Methoden vermessen. Die Laborparameter dienten sodann als Input für die zahlungspflichtige patentierte geheime Formel zur Errechnung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer signifikanten Fibrose (Werte zwischen 0 – geringe Wahrscheinlichkeit, und 1 – hohe Wahrscheinlichkeit).

Resultate FibroScan®-Messungen waren in 52 von 61 Patienten erfolgreich. In den verbleibenden 9 Patienten war eine Messung aufgrund Adipositas nicht möglich. 2 Patientinnen überstiegen bei Leberenzymen im Normbereich den Wert von 8,7 kPa. Bei beiden Patientinnen wurde eine signifikante Leberfibrose diagnostiziert, wobei eine Patientin biopsiert wurde, die zweite Patientin zwar die Leberbiopsie ablehnte, jedoch sonographisch eindeutige Fibrosehinweise bot. Das histologische Ergebnis der Biopsie konnte mit dem Vorliegen einer MTX-induzierten Fibrose in Einklang gebracht werden. Andere Ursachen für die Leberfibrose konnten in beiden Patientinnen anamnestisch, klinisch sowie laborchemisch ausgeschlossen werden. Es erfolgte daher in beiden Fällen das Absetzen der MTX-Medikation und die Umstellung auf andere Basistherapeutika. FibroTest®-Werte hatten gemäß unserem Studienprotokoll keinen therapeutischen Einfluss. In den Patienten, bei welchen keine FibroScan®-Messung möglich war, folgte kein kritischer FibroTest®-Wert erreicht.

Schlussfolgerungen FibroScan® ist eine quantitative nicht-invasive objektive Methode, die im Vergleich zu serologischen Tests (z. B. FibroTest®) keinen theoretisch bestehenden Einfluss durch eine chronische Entzündung zeigt. Serologische Methoden könnten jedoch nützlich sein, wenn direkte Verfahren nicht möglich sind. In unklaren Fällen stellt allerdings nach wie vor die Leberbiopsie den Goldstandard dar. Sowohl FibroScan® als auch FibroTest® wären im Monitoring von Patienten unter Langzeit MTX-Therapie zur Erkennung von Leberfibrosen hilfreich, könnten die Therapiesicherheit erhöhen und Biopsien ersparen. Weitere prospektive Studien zur Evaluierung der Methoden und individueller Cut-off-Wert-Bestimmung an cP-Patienten wären wünschenswert.

Lung Ultrasound Findings in Patients with Rheumatoid Arthritis, Systemic Sclerosis and Systemic Lupus Erythematoses 43

P. M. Zechner, F. C. Fuerst, B. Yazdani-Biuki, W. G. Graninger
Department of Rheumatology, Medical University of Graz, Austria

Background Interstitial lung disease (ILD) is described to be a major complication in rheumatic illnesses like rheumatoid arthritis (RA), systemic lupus erythematoses (SLE) and systemic sclerosis (SSc). To date high resolution CT scan (HRCT) of the lung is the non-invasive gold standard for the diagnosis of ILD. One recent report by Sperandeo et al. described a lung ultrasound pattern to be found in patients with pulmonary fibrosis.

This is the first description of different lung ultrasound findings in patients suffering from RA, SSc or SLE with and without ILD.

Material and Methods The study was performed in a university-affiliated hospital with a center for patients with autoimmune diseases and included a convenience sample of 36 patients suffering from RA (n = 22), SLE (n = 3) or SSc (n = 11) with (n = 14) or without known ILD (n = 22). If ILD was present its severity was diagnosed by HRCT and DLCO performed by an experienced radiologist and pneumologist following standardized criteria.

Transthoracic sonography was performed with a convex 3,5 MHz transducer by an experienced investigator in lung ultrasound. The thoracic wall was divided in 18 regions that were scanned systematically in each study patient and checked for comet tail artifacts and nodular thickenings of the pleural line. If comet tail artifacts were predominant in any intercostal space, this area was sought to be positive. Depending on the number of positive areas, patients were divided in 3 groups using a comet score. Patients with no positive area got a comet score of 0, patients with 1–5 positive areas got a comet score of 1 and patients with more than 5 positive areas got a comet score of 2. The same score system was used for nodular thickenings of the pleural line.

Results RA: Both comet tail artifacts and nodular pleural thickenings were present in all patients (n = 6) with ILD (5 x comet score of 2, 1 x comet score of 1; 4 x node score of 2, 2 x node score of 1). Of 16 patients without ILD only one patient got a comet score of 1 and 4 patients a node score of 1. All other patients got a comet score of 0 (n = 15) and a node score of 0 (n = 12) as well. SSc: All patients

with ILD (n = 7) had comet tail artifacts (3 x comet score of 2, 4 x comet score of 1) compared to 2 patients with nodular thickenings on thoracic ultrasound (2 x comet score of 1, 5 x comet score of 0). All patients without ILD got a node score of 0 (n = 5). 3 patients without ILD had no comet tail artifacts (comet score of 0) while 2 patients got a comet score of 1. **SLE:** All patients with ILD (n = 2) got a comet score of 2 and a node score of 1 and the patient without ILD got a comet score of 0 and a node score of 0 as well.

Conclusion Lung ultrasound might be a new, for the patient harmless and cheap imaging tool in the diagnosis and/or evaluation of interstitial lung disease in patients with an autoimmune disease.

Arterial Stiffness in a Muscular Artery in Women with Longstanding Rheumatoid Arthritis Traditional Cardiovascular Risk Factors 44

*H. Pieringer, U. Stuby, E. Pohanka, G. Biesenbach
Medizinische Abteilung II, AKH Linz*

Background and Objectives Pulse wave velocity (PWV), a marker of arterial stiffness, reflects vascular dysfunction and is associated with cardiovascular risk. Rheumatoid arthritis (RA) is associated with profound changes in vascular function and premature death, mainly caused by cardiovascular diseases. The aim of this study was to investigate arterial stiffness in the brachial artery – a muscular type of artery – as measured by PWV in women with longstanding RA and to compare these results to healthy controls as well as to patients with traditional cardiovascular risk factors.

Methods A total of 80 female participants underwent non-invasive measurement of PWV. Participants were allocated to one of 3 groups: patients with longstanding RA (disease duration > 5 years) without traditional cardiovascular risk factors (n = 30), patients with traditional cardiovascular risk factors (n = 20) and healthy controls (n = 30). Patients and controls were matched for age. RA patients and healthy controls were eligible for the study if traditional cardiovascular risk factors were absent (smoking, hypercholesterolemia, history of former cardiovascular event, history of diabetes, blood pressure > 150/90 mmHg; positive family history of premature coronary heart disease). In the positive control group the following traditional cardiovascular risk factors were present (one or more possible): smoking (14), diabetes (7) and/or (treated) hypertension (7).

Results The mean disease duration in the RA group was 15.1 ± 6.2 years. ESR was 29.7 ± 30.2 mm/h, CRP 2.6 ± 5.0 mg/dl and the DAS 28 was 3.7 ± 1.6 . PWV was significantly higher in RA patients (8.6 ± 0.9 m/s) as compared with healthy controls (8.1 ± 0.7 m/s; $p = 0.02$). PWV was virtually the same in RA patients and patients who had traditional cardiovascular risk factors (8.6 ± 1.5 m/s; $p > 0.05$). PWV was also higher in the latter group as compared with healthy controls, but this difference did not reach statistical significance ($p > 0.05$). There was no difference between those patients taking NSAIDs (n = 17; PWV = 8.5 ± 0.9 m/s) compared to those patients who did not take NSAIDs (n = 13; PWV = 8.7 ± 1.0 m/s; $p > 0.05$). The same was true for tumor necrosis factor- (TNF-) α -blockers (14 users: PWV = 8.4 ± 0.8 m/s vs 16 non-users: PWV = 8.8 ± 0.9 m/s; $p > 0.05$).

Conclusion RA is associated with a higher PWV as compared with healthy controls and is comparable to patients with known traditional risk factors. This reflects vascular dysfunction in patients with RA, which is most likely attributable to the chronic inflammatory state in RA.

Augmentation Index and Large Artery Remodeling are Increased and Interrelated in Patients with Longstanding Rheumatoid Arthritis without Cardiovascular Risk Factors 45

*H. Pieringer, U. Stuby, E. Pohanka, G. Biesenbach
Medizinische Abteilung II, AKH Linz*

Background and Objectives There is growing evidence of premature atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis (RA), leading to a higher rate of cardiovascular events than in the general population. The augmentation index (AIx) – a marker of arterial stiffness – is an indicator of vascular function. The aim of the study was 1. to investigate whether AIx is increased in RA patients without traditional cardiovascular risk factors and 2. to evaluate whether there is an interrelationship with large artery remodeling as ascertained by carotid ultrasound.

Methods 36 RA patients (age 46.4 ± 7.7 ; 31 female) with a disease duration of > 5 years were recruited. Patients were eligible for analysis if they had no traditional cardiovascular risk factors (smoking, hypercholesterolemia, history of former cardiovascular event, history of diabetes, blood pressure > 150/90 mmHg; positive family history of premature coronary heart disease). AIx was assessed non-invasively during pulse wave analysis (PWA) with the Sphygmocor apparatus. For large artery remodeling the intima-media thickness (IMT) was measured in both common carotid arteries with ultrasound. Results were compared with 36 age- and sex-matched healthy controls.

Results The mean TJC in RA patients was 3.4 ± 6.6 , and the mean SJC was 3.7 ± 5.3 . CRP was 2.3 ± 4.6 mg/dl and ESR 27.4 ± 28.1 mm/hour. The DAS28 was 3.6 ± 1.6 . AIx was statistically significantly higher in RA patients as compared with controls ($27.4 \pm 9.4\%$ vs $18.4 \pm 9.0\%$; $p < 0.001$). In addition, IMT was significantly higher in RA patients (0.73 ± 0.16 mm vs 0.65 ± 0.12 mm; $p = 0.01$). In RA patients there was a positive correlation between IMT and AIx (r [IMT; AIx] = 0.45; $p = 0.008$). There was a correlation between the number of previously failed DMARDs and AIx: those patients with a higher number of previous DMARD failures had a higher AIx ($p < 0.05$).

Conclusion AIx – a marker of arterial stiffness – as well as IMT – a marker of large artery remodeling – are increased in RA patients without traditional cardiovascular risk factors. Measuring AIx might well assist in better assessing the increased cardiovascular risk in RA patients.

C. Sozioökonomische Studien

The Impact of Comorbidity on Physical Function 46

*H. Radner, J. S. Smolen, D. Aletaha
Abteilung für Rheumatologie, Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien*

Background Physical function and activity of daily living are in the center of interest when evaluating chronic diseases like rheumatoid arthritis (RA). Disability is not only related to disease activity and joint damage, but also to other factors not primarily associated with the disease process. Comorbid conditions are of particular importance in this context, given their high prevalence in patients with chronic rheumatic disease.

Objective To quantify the contribution of comorbidity to physical disability and to activities of daily living in patients with RA.

Methods We ascertained comorbidities in 380 patients with established RA seen at our outpatient clinic over one year, using age adjusted version of the Charlson Comorbidity Index (CCI_A (1)) which ranges from 0–9. Furthermore we collected time integrated clinical disease activity by Clinical Disease Activity Index (CDAI_T) as well as physical function using the Health Assessment Questionnaire (HAQ_T). After dividing patients into 4 subgroups by CCI_A (0; 1–2;

3–4; 5–9) we calculated estimated marginal means (EMM) by general linear model (GLM) to explore whether HAQ_T and values of each HAQ-domain (dressing 1, rising 2, eating 3, walking 4, hygiene 5, reach 6, grip 7, errands and chores 8) increase depended on the level of comorbidity (groups of CCI_A). The GLM was adjusted for disease duration, gender and disease activity (based on the CDAI). Furthermore we stratified our patients into different levels of disease activity by CDAI_T (remission: CDAI < 2.8, low disease activity: 2.8 < CDAI < 10; and moderate to high disease activity: CDAI > 10) and recalculated GLM.

Results The adjusted GLM showed significant (p < 0.01) differences of estimated marginal mean (EMM) HAQ_T scores across the 4 subgroups of CCI_A (0.67 [n = 67]; 0.80 [n = 184]; 1.24 [n = 89]; 1.40 [n = 40]). Results were similar for every single domain of HAQ (Figure 1), showing significant differences of EMM of HAQ-domains within groups of CCI_A. In subgroup analyses stratified by disease activity state, there was a similar increase in mean HAQ_T values across the four levels of CCI_A (remission: 0.26 vs 0.31 vs 0.47 vs 0.88; low disease activity: 0.83 vs 0.78 vs 0.98 vs 1.36; moderate and high disease activity: 1.22 vs 1.33 vs 1.70 vs 1.91, respectively; p < 0.01).

Conclusion In patients with RA, all domains of daily living activities represented in the HAQ are increasingly impaired with rising levels of comorbidity. This effect is independent of disease activity with a relatively constant increase of HAQ scores across all disease activity states.

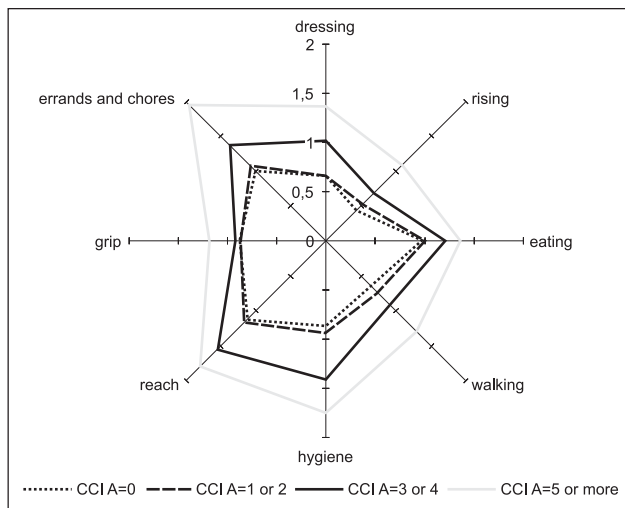


Figure 1: H. Radner et al. Plot depicts estimated marginal mean of 8 HAQ-domains of respective groups of age adjusted Charlson Comorbidity Index (0; 1–2; 3–4; 5–9). Reprinted from Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 1245–51, with permission from Elsevier.

Remission of Rheumatoid Arthritis (RA): Benefits from Socioeconomic and Quality of Life Perspectives. Study 1 47

H. Radner, J. S. Smolen, D. Aletaha
Abteilung für Rheumatologie, Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Background RA is a disease with a considerable socio-economic burden. This burden is mediated through impairment of physical function, which in turn is mostly dependent on the level of RA disease activity. While the ultimate therapeutic target is achievement of disease remission, it is unclear to what extent the socioeconomic burden of RA is reduced as patients improve in the activity of their disease.

Objective To understand the punctual relationship of disease activity states with the socioeconomic burden of RA.

Methods In 350 consecutive RA patients seen in routine clinical care we obtained data on work productivity using the Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI), on quality of life using the Short Form-36 (SF-36), and on health states (utility) using the Euroqol-5D (EQ-5D). Patients were then divided into four groups according to their disease activity state by the Clinical Disease Activity Index (CDAI): remission (REM), low, moderate, and high disease activity (LDA, MDA, and HDA). The socioeconomic data were then compared across the four disease activity groups.

Results The physical component summary measure (PCS) of the SF-36, the EQ-5D, and the work productivity (by the WPAI) were significantly worse if higher levels of disease activity were present (p < 0.01 by ANOVA, Table 3). Subsequent pairwise comparisons indicated for all measures that the achievement of REM was superior to achievement of LDA (p < 0.01, Student's t-test).

Conclusion While more impairment of work productivity, quality of life and health states were seen with higher levels of disease activity, even in LDA these measures were significantly worse when compared REM. This suggests that even in patients with LDA therapeutic adaptations to attain remission are worthwhile and warranted.

Remission of Rheumatoid Arthritis (RA): Benefits from Socioeconomic and Quality of Life Perspectives. Study 2 48

H. Radner, J. Grisar, T. Stamm, J. S. Smolen, D. Aletaha
Abteilung für Rheumatologie, Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Background The evaluation of joint swelling and tenderness counts (SJC, TJC) is an important tool for assessment of disease activity and is integrated in a number of composite disease activity indices. Since obtaining joint counts is often regarded to be cumbersome, their self assessment by patients may be a time saving alternative. However, the validity of such self assessment and the need for training are unclear.

Table 3: H. Radner et al. Quality of life, utility and work productivity (mean values ± SD) at different levels of disease activity defined by Clinical Disease Activity Index (CDAI)

	Total	REM	LDA	MDA + HDA	p-value (ANOVA)	p-value (t-test REM vs LDA)
N	350	89	148	113		
SF-36 MCS (range 0–59.1)*	48 ± 12	48.9 ± 11.8	49.4 ± 12	45 ± 12	p = 0.021	p = 0.75
SF-36 PCS (range 0–70.4)*	37.7 ± 11.2	46 ± 8.8	38.3 ± 10.3	30 ± 8.7	p < 0.0001	p < 0.0001
EQ-5D (range 0–1)*	0.77 ± 0.19	0.89 ± 0.12	0.79 ± 0.15	0.65 ± 0.21	p < 0.0001	p < 0.0001
WPAI % impairment while working**	27.8 ± 26.9	9 ± 17.6	28.1 ± 23	47.9 ± 29.5	p < 0.0001	p = 0.001
WPAI % overall activity impairment**	35.3 ± 26.4	18 ± 20.5	33.1 ± 22.8	53.2 ± 24.6	p < 0.0001	p < 0.0001

Abbreviation SF-36 MCS/PCS (Short Form 36 mental component summary measure/physical component summary measure); EQ-5D (Euro-Qol 5D); WPAI (Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire); REM (remission; CDAI ≤ 2.8); LDA (low disease activity; 2.8 < CDAI ≤ 10); MDA+HDA (moderate to high disease activity; CDAI > 10); * higher values better; ** higher values worse

Table 4: H. Radner et al. Intraclass Correlation Coefficient (ICC) of patient derived joint count of trained and untrained patients with biometrician and physician derived joint counts, separately for first and second visit (V1; V2)

Intraclass Correlation Coefficient (ICC)	Biometrician		Physician	
	V1	V2	V1	V2
SJC patient trained	0.43	0.57	0.38	0.51
SJC patient untrained	0.30	0.33	0.35	0.41
TJC patient trained	0.81	0.68	0.80	0.81
TJC patient untrained	0.72	0.64	0.82	0.79
SJC physician	0.97	0.95		
TJC physician	0.85	0.85		

Objective To evaluate agreement of patient self assessed joint counts (JC) when compared to those accomplished by experts and to test whether training affects the agreement.

Methods Patients with established RA (n = 117; 83 % female; mean age = 57; 67 % RF-positive) were asked to self-assess a 28 SJC and TJC. A randomly selected subgroup of 43 patients received a structured 15 minute training session. In addition to the patients, SJC and TJC were assessed by a biometrician and a physician. Separately for trained and untrained patients, we determined 2 rater reliability of the 3 different assessors using Intraclass Correlation Coefficient (ICC). Kappa statistics were employed to calculate agreement on JC by single joints as well as joint regions. In longitudinal analyses over 2 consecutive visits (V1; V2), we tested how consistent the differences between the patient and evaluator derived JC were for trained and untrained patients using Wilcoxon Signed Rank Test.

Results The reliability of joint counts performed by physicians and biometricians were high at any visit (ICC > 0.8; **Table 4**). In contrast, whether trained or untrained, the reliability of patient derived JC in relation to JC by both biometrician and physician was low to moderate (ICC ≈ 0.3 to ≈ 0.6) for SJC but high (ICC ≈ 0.5 to ≈ 0.8) for TJC (**Table 4**); for the patients who received the training session, ICC values were slightly higher. When evaluating agreement for small and large joints, Kappa statistic showed a significantly (p < 0.01) higher degree of accordance of patient and biometrician derived SJC for small joints (MCPs, PIPs) in trained compared with untrained patients (k = 0.36 vs 0.16, respectively), whereas the match for large joints (shoulder, elbow, knee) was similar in both subgroups (k = 0.71 vs 0.56, respectively; p = 0.4). For TJC there was no significant difference in agreement of patient and biometrician assessed JC among trained and untrained patients, neither regarding small joints (k = 0.45 vs k = 0.47) nor large joints (k = 0.41 vs k = 0.47). Longitudinally, the difference between patient and evaluator derived JC was consistent within V1 and V2, both in trained (mean difference: SJC V1 = 2.3; V2 = 1.9; TJC V1 = 1.2; V2 = 2.2) as well as untrained patients (mean difference: SJC V1 = 2.8; V2 = 2.7; TJC V1 = 2.6; V2 = 2.7). When comparing the differences between patient and evaluator-derived swollen and tender joint counts in V1 with those differences in V2 for both, the trained and untrained subgroups, Wilcoxon test showed no significance.

Conclusion Patients self evaluation of joint swelling and tenderness shows moderate but longitudinally constant correlations with evaluator-derived JCs, while these correlations were high for physician and biometrician. Especially for joint swelling of small joints simple training of patients may improve the concordance. However, given the discrepancies observed, patient self-assessment of joint counts may only partially replace joint count assessment by professional evaluators.

Krankheitskosten von Coxarthrose und Gonarthrose in Österreich 49

E. Wagner
Ludwig-Boltzmann-Cluster Rheumatologie, Balneologie und Rehabilitation, Wien

Einleitung Ziel der Untersuchung war es, die Krankheitskosten von Gon- und Coxarthrose im Spätstadium (Stadium 3–4 nach Kellgren) zu erfassen.

Methoden Es wurden insgesamt 174 Personen nach Gelenkersatzoperationen an Knie oder Hüfte untersucht. Bei ihnen wurden retrospektiv die diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen für das erkrankte Gelenk und deren Kosten in den vergangenen 12 Monaten vor der Gelenkersatzoperation erhoben. Die Kostendatenquellen waren die Erstattungspreise der Sozialversicherung des Jahres 2008. Auch die Selbstkosten der Patienten wurden erhoben; diese setzen sich aus Selbstbehalten (inkl. Rezeptgebühren) und Kosten für die nicht von den Krankenkassen getragenen Maßnahmen zusammen. Es wurden alle Kosten in den Domänen der direkten Krankheitskosten erhoben. Die statistische Auswertung erfolgte deskriptiv.

Patienten: Gesamt 174, jeweils 87 mit Cox- und Gonarthrose (45 Männer, 129 Frauen). Durchschnittsalter: Coxarthrose männlich 61,9a, weiblich 64,7a. Gonarthrose männlich 66,2a, weiblich 67,2a. BMI: Coxarthrose 28, Gonarthrose 32.

Resultate Die präoperative insgesamt Schmerzdauer (bzw. Dauer starker Schmerzen) war 41,85 (12,18) Monate Coxarthrose, und 89,27 (19,16) Monate Gonarthrose. Die medizinischen Kosten machten € 1333,- aus, die nicht-medizinischen insgesamt € 1601,- (Fremdhilfen € 1572,-; Transporte € 8,-; Hilfsmittel € 21,-). Selbstkosten: gesamt € 308,- (nur medizinische Kosten). Komorbiditäten: 1,7 pro Patient. Erhebliche Folgen der Erkrankung auf die individuelle Partizipation wurden angegeben: Familienleben 35,6 %, Sozialkontakte 23 %, Hobbys 61 %, Haushaltsführung 53 %, Sexualleben 19,5 %.

Schlussfolgerung

1. Kosten der fortgeschrittenen Arthrose machen in den vergangenen 12 Monaten vor der Gelenkersatzoperation durchschnittlich insgesamt ca. € 3000,- aus. Diese Zahlen korrelieren gut mit bereits publizierten Kostendaten.
2. Die Selbstkosten wurden nur bei den medizinischen Kosten exakt berechnet, da bei den Fremdhilfen auch Hilfen durch Verwandte in die Kostenberechnung eingingen, aber tatsächlich nicht unbedingt angefallen sind.
3. Obwohl nur 21 % der Patienten Fremdhilfen benötigten, machten diese im Durchschnitt mehr als 50 % der Gesamtkosten aus. Dies bedeutet, dass jegliche Maßnahme getroffen werden muss, um Funktionseinschränkungen zu minimieren bzw. rasch zu beseitigen.
4. Interessanterweise waren 1,7 Komorbiditäten zu verzeichnen. Im Vergleich dazu hatten (eigene Untersuchung) Patienten mit Rückenschmerzen trotz jüngeren Alters (ca. 55a) 2,2 Komorbiditäten.
5. Hoher Impact der Erkrankung auf die Funktion im Alltag und die Partizipation (Aufgeben bzw. Reduktion von Hobbys, Outdoor-Aktivitäten, Kultur und sozialen Kontakten).

Rheumatologische Versorgung in Österreich: Angebotsanalyse für internistisch-rheumatologische Leistungen 50

J. Hohenauer, B. Leeb, W. Graninger, M. Schirmer und die Arbeitsgruppe für Leistungserfassung der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation (ÖGR)

Einleitung Rheumatologische Erkrankungen zählen zur Volkskrankheit Nummer 1 in Österreich. Rheuma geht meist mit Schmerz einher, kann aber auch zu Funktionsverlust von Organen und in seltenen Fällen sogar zum Tode führen. Insgesamt zeigen Rheumapatienten vermehrt Krankenstände bis hin zu Arbeitslosigkeit und Frühpensionierungen. Während das nicht-entzündliche Rheuma (inklusive Arthrose und Rückenschmerzen) mehr als 40 % der Bevölkerung betrifft, haben 5 % der Bevölkerung eine Form des entzündlichen Rheumas und bedürfen damit regelmäßiger Kontrollen ihrer Krankheit.

Methoden Analyse auf Grundlage der Rheumalandskarte 2007 (der Österreichischen Rheumaliga und ÖGR) durch die Firma Ebner Hohenauer HC Consult (Wien).

Ergebnisse In Österreich sind 77 niedergelassene Internisten mit rheumatologischer Expertise ausgewiesen, davon besitzen 12 einen §2-Kassenvertrag. In der Steiermark, in Tirol und in Vorarlberg gibt es keine entsprechenden Ärzte mit Kassenvertrag, im Burgenland gar keine. Es bestehen 27 internistische Krankenhausambulanzen,

wobei es zu einer hohen räumlichen Konzentration in Wien kommt. Zusätzlich sind 9 Ambulatorien mit Sozialversicherungsvertrag mit rheumatologischer Expertise angeführt. Für die stationäre Versorgung von Rheumapatienten bestehen neben Einrichtungen in den Universitätskliniken Wien, Graz und Innsbruck noch weitere Abteilungen mit rheumatologischer Expertise in Wien, Stockerau, Graz-Eggenberg, Linz, Salzburg, Hohenems und Klagenfurt, wobei nicht alle als eigenständige rheumatologische Abteilungen geführt sind.

Zusammenfassung Die Analyse zeigt eine relativ gute Abdeckung im stationären Bereich. Im ambulanten Bereich bestehen sowohl quantitativ als auch in Bezug auf die regionale Versorgungsabdeckung große Defizite.

Rheumatologische Versorgung in Österreich: Preisanalyse für internistisch-rheumatologische Leistungen 51

J. Hohenauer, B. Leeb, W. Graninger, M. Schirmer und die Arbeitsgruppe für Leistungserfassung der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation (ÖGR)

Einleitung Die Preise rheumatologischer Leistungen in Österreich wurden bisher nicht im Vergleich der Bundesländer zusammengestellt. Ziel dieser Studie war die Erhebung von Preisen für Leistungen in der Rheumatologie im niedergelassenen, krankenhausambulanten und stationären Bereich.

Methodik Analyse der Preise für qualifizierte rheumatologische Leistungen durch die Firma Ebner Hohenauer HC Consult (Wien).

Ergebnisse Für die Gebietskrankenkassen kommt man idealtypisch bei 45 min. für Erstordination und 30 min. für Folgeordination auf Einnahmen pro Leistungsstunde von € 40–80,-. Damit erscheint die rheumatologische Leistung gegenüber einem Soll-Ordinationsumsatz von € 150–200,- pro Stunde deutlich unterfinanziert. Für den Wahlarzt ergibt sich eine Kostenbeteiligung des Patienten im Ausmaß von über zwei Drittel des Honorars. Im krankenhausambulanten Bereich wird die Finanzierung nicht abgebildet und geht daher zu Lasten der Krankenanstaltenträger. Im stationären Bereich können keine LKF-relevanten Einzelleistungen verrechnet werden. Zusatzbepunktungen sind für die Rheumatologie nicht vorgesehen (z. B. Tagesklinik oder Aufenthalte in Sonderbereichen wie Akutgeriatrie, Palliativmedizin, Neurorehabilitation).

Zusammenfassung Für die einzelnen Versorgungsbereiche lassen sich folgende Feststellungen in Bezug auf die Leistungsfinanzierung ableiten:

1. Niedergelassener Bereich: Eine Erhöhung der Kassentarife für rheumatologische Versorgung unter der Bedingung von Struktur- und Prozessqualitätskriterien ist anzustreben.
2. Krankenhausambulanzen: Eine entsprechende Finanzierung verbunden mit Struktur- und Prozessqualitätskriterien sollte in einem neuen Modell verankert werden.
3. Stationärer Bereich: Anzustreben wäre eine spezifische, an Qualitätskriterien gebundene Leistungsvergütung.

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](#)