Abstracts zum 41. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie

Heidelberg / Mannheim, 18. bis 21. September 2013
41. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie

■ Editorial

19  Grußwort
    H.M. Lorenz, H. Dinges, J. Grulich-Henn

■ Abstracts der Postersessions

20  DI – Diagnostik & Bildgebung
32  ER – Experimentelle Rheumatologie
46  ER-I – Experimentelle Rheumatologie – Immunobone
49  EV – Epidemiologie & Versorgungsforschung
59  FA – Der besondere Fall
77  KR – Pädiatrische Rheumatologie
96  OS – Osteologie
100  RA – Rheumatoide Arthritis
120  RO – Rheuma-Orthopädie
121  SP – Spondyloarthritiden
131  V – Verschiedenes
139  VK – Vaskulitiden & Kollagenosen
156  Autorenindex
Für Autoren · Instructions for Authors

Unsere ausführlichen Autorentitlefaden und Musterbeiträge finden Sie online unter „Hinweise für Autoren“ auf / Author guidelines are available at:

www.ZeitschriftfuerRheumatologie.de

Rubrikherausgeber / Section editors

Labortechniken / Laboratory techniques: Prof. Dr. U. Müller-Ladner, Bad Nauheim · Prof. Dr. U. Lange, Bad Nauheim

Neues aus der Forschung / Latest developments in research:

Prof. Dr. A. Radbruch, Berlin · Prof. Dr. H. Schulze-Koops, München

Originalien / Original papers: Prof. Dr. U. Müller-Ladner, Bad Nauheim · Prof. Dr. U. Lange, Bad Nauheim

Wegbereiter der Rheumatologie / Pathfinders in rheumatology:

Prof. Dr. W. Keitel, Vogelsang

Versorgung / Health care: Dr. E. Edelmann, Bad Aibling · Prof. Dr. W. Graninger, Graz · Prof. Dr. W. Mau, Halle/Saale · Prof. Dr. P. M. Villiger, Bern

Beirat / Advisory board

Prof. Dr. G.-R. Burmester, Berlin · Prof. Dr. J. Braun, Bochum/Herne · Prof. Dr. K. Brune, Erlangen · Prof. Dr. H. Burkhardt, Frankfurt a.M.

Prof. Dr. F. Buttger, Berlin · Dr. R.E. Fischer-Betz, Düsseldorf · Prof. Dr. J. Freyschmidt, Bremen · Dr. G. Ganser, Sendenhorst

Prof. Dr. D. Gay, Zürich · Prof. Dr. D. Geisslinger, Frankfurt · Prof. Dr. E. Genth, Aachen · Prof. Dr. E. Gromnica-Ihle, Berlin · Prof. Dr. W.L. Gross, Löbeck · Prof. Dr. P. Herzer, München

Prof. Dr. G. Hornoff, St. Augustin · Prof. Dr. W. Jäckel, Bad Säckingen/Freiburg

Prof. Dr. J. Kekow, Vogelsang-Gommern

Prof. Dr. H. Kellner, München · Prof. Dr. G. Keyßer, Halle · Prof. Dr. C. Kneitz, Rostock · Prof. Dr. V. Krenn, Trier

Prof. Dr. D. Kuipers, Bremen · Prof. Dr. D. Lakomek, Minden · Prof. Dr. H.-M. Lorenz, Heidelberg · Prof. Dr. B. Manger, Erlangen

Prof. Dr. B. Michel, Zürich · Dr. R. Mierau, Aachen

Dr. E. Neumann, Bad Nauheim · Prof. Dr. D. Raspe, Löbeck · Prof. Dr. G. Riemekasten, Berlin · Prof. Dr. M. Rudwaleit, Berlin

Prof. Dr. B. Schoser, München · Prof. Dr. J. Sieper, Berlin · PD Dr. B. Simmen, Zürich · Prof. Dr. Ch. Specker, Essen

Prof. Dr. R. Voll, Freiburg · Prof. Dr. J. Zacher, Berlin

Prof. Dr. H. Zeidler, Hannover

rubrikherausgeber / section editors

CME Zertifizierte Fortbildung / Continuing medical education:

Prof. Dr. J. Wolfenhaupt, Hamburg · Prof. Dr. O. Distler, Zürich · Prof. Dr. J. Grifka, Bad Abbach · Prof. Dr. M. Fleck, Bad Abbach

Aktuelles aus der klinischen Immunologie / Latest developments in immunology:

Prof. Dr. R.E. Schmidt, Hannover · Prof. Dr. P. Lamprecht, Lübeck

Hot Topics / Hot Topics: Prof. Dr. U. Müller-Ladner, Bad Nauheim · Prof. Dr. U. Lange, Bad Nauheim

Kasuistiken / Case reports · Bild & Fall / Clinical picture & case:

PD Dr. E. Reinhold-Keller, Hamburg · PD Dr. F. Moosig, Lübeck · Bad Bramstedt

Klinische Studien kurzgefasst / Clinical studies summarized:

Prof. Dr. B. Hellmich, Kirchheim-Teck · Prof. Dr. D. Köther, Stuttgart · Prof. Dr. K. Krüger, München

Labortechniken / Laboratory techniques: Prof. Dr. U. Müller-Ladner, Bad Nauheim · Prof. Dr. U. Lange, Bad Nauheim

Neues aus der Forschung / Latest developments in research:

Prof. Dr. A. Radbruch, Berlin · Prof. Dr. H. Schulze-Koops, München

Originalien / Original papers: Prof. Dr. U. Müller-Ladner, Bad Nauheim · Prof. Dr. U. Lange, Bad Nauheim

Wegbereiter der Rheumatologie / Pathfinders in rheumatology:

Prof. Dr. W. Keitel, Vogelsang

Versorgung / Health care: Dr. E. Edelmann, Bad Aibling · Prof. Dr. W. Graninger, Graz · Prof. Dr. W. Mau, Halle/Saale · Prof. Dr. P. M. Villiger, Bern

Beirat / Advisory board

Prof. Dr. G.-R. Burmester, Berlin · Prof. Dr. J. Braun, Bochum/Herne · Prof. Dr. K. Brune, Erlangen · Prof. Dr. H. Burkhardt, Frankfurt a.M.

Prof. Dr. F. Buttger, Berlin · Dr. R.E. Fischer-Betz, Düsseldorf · Prof. Dr. J. Freyschmidt, Bremen · Dr. G. Ganser, Sendenhorst

Prof. Dr. D. Gay, Zürich · Prof. Dr. D. Geisslinger, Frankfurt · Prof. Dr. E. Genth, Aachen · Prof. Dr. E. Gromnica-Ihle, Berlin · Prof. Dr. W.L. Gross, Löbeck · Prof. Dr. P. Herzer, München

Prof. Dr. G. Hornoff, St. Augustin · Prof. Dr. W. Jäckel, Bad Säckingen/Freiburg

Prof. Dr. J. Kekow, Vogelsang-Gommern

Prof. Dr. H. Kellner, München · Prof. Dr. G. Keyßer, Halle · Prof. Dr. C. Kneitz, Rostock · Prof. Dr. V. Krenn, Trier

Prof. Dr. D. Kuipers, Bremen · Prof. Dr. D. Lakomek, Minden · Prof. Dr. H.-M. Lorenz, Heidelberg · Prof. Dr. B. Manger, Erlangen

Prof. Dr. B. Michel, Zürich · Dr. R. Mierau, Aachen

Dr. E. Neumann, Bad Nauheim · Prof. Dr. D. Raspe, Löbeck · Prof. Dr. G. Riemekasten, Berlin · Prof. Dr. M. Rudwaleit, Berlin

Prof. Dr. B. Schoser, München · Prof. Dr. J. Sieper, Berlin · PD Dr. B. Simmen, Zürich · Prof. Dr. Ch. Specker, Essen

Prof. Dr. R. Voll, Freiburg · Prof. Dr. J. Zacher, Berlin

Prof. Dr. H. Zeidler, Hannover

Für Autoren · Instructions for Authors

Unsere ausführlichen Autorenleitfaden und Musterbeiträge finden Sie online unter „Hinweise für Autoren“ auf / Author guidelines are available at:

www.ZeitschriftfuerRheumatologie.de

Manuskripteinreichung / Online Manuscript Submission:

Bitte reichen Sie ihr Manuskript über das Online-System „Editorial Manager“ ein. Registrieren Sie sich hierzu auf https://www.editorialmanager.com/zfrh unter „Register“.

Nach der Anmeldung können Sie unter „Submit a manuscript“ Ihren Beitrag einreichen.

Bei Fragen zur Einreichung wenden Sie sich bitte an:

Astrid Mexia (Redaktionsassistentin)
Kerckhoff-Klinik GmbH, Abteilung für Rheumatologie und Klinische Immunologie
Benekestr. 2-8, 61231 Bad Nauheim; E-Mail: astrid.mexia@t-online.de
Vorwort

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

liebe Freunde der Rheumatologie,

im Namen der DGRh, der DGORh und der GKJR begrüßen wir Sie ganz herzlich zu unserem diesjährigen Kongress in der Rhein-Neckar-Region.

Wir als Kongresspräsidenten haben uns bemüht, auch dieses Jahr ein interessantes und anregendes Forum der rheumatologisch fundierten Diskussion, des Gedankenaustausches und des Lernens anzubieten. Darüber hinaus wollen wir Ihnen die Möglichkeit bieten, über den Tellerrand des eigenen rheumatologischen Teilbereichs hinauszublicken und andere Teilaspekte unseres breit und systemisch aufgestellten, hochinteressanten Faches kennen zu lernen und somit den Horizont zu erweitern. Nicht zuletzt zielen diese Kongresse auf die Verbesserung von Versorgung und Behandlung unserer Patienten.

Der Kongress soll wie immer viele Möglichkeiten zum fachlichen und persönlichen Austausch bieten, er soll die Interdisziplinarität in und außerhalb unseres Faches widerspiegeln. Entsprechend haben wir als Kongresspräsidenten die Präsentation besonderer klinischer Fälle, die interdisziplinäre klinische Immunologie, die Besonderheiten des Synoviums als ganz besonderes Gewebe sowie eine gesundheitspolitische Podiumsdiskussion zu den Problemen der Off-label-Therapie ins Zentrum des Kongressprogrammes gerückt. Ganz wichtig war uns jedoch auch, die Sessions nicht getrennt in Pädiatrie, Innere Medizin und Orthopädie aufzustellen, sondern zu einem übergeordneten Thema fachkundige Redner aus allen Teilgebieten der Rheumatologie einzuladen und das Programm somit sehr interdisziplinär und bunt anzuorden.

Nicht nur – aber besonders auch im Südwesten unserer Republik – ist der Schulter- und Pädiatrie-Schuss zwischen den Rheumatologen und den Patientenorganisationen, insbesondere der Rheumaliga eng. Der Patiententag am Samstag soll dies bestätigen: Er wird in den Kongresshallen des Rosengartens parallel zum Kongress stattfinden. Die Patienten sind (nach Anmeldung über die Rheumaliga) herzlich dazu eingeladen.

Wir freuen uns sehr, dass eine große Anzahl von Abstracts eingereicht wurde, so dass wir heuer zum ersten Mal zwei Poster-Sessions am Donnerstag und Freitag organisieren werden. Dies soll die Wertigkeit der Postersitzungen hervorheben und gewährleisten, dass um die Poster ausreichend Platz vorhanden ist und somit die Diskussion mit den Präsentierenden erleichtert und verbessert wird.

Erneut widmen wir viel Aufmerksamkeit dem rheumatologischen Nachwuchs. Das Studentenprogramm mit 65 Medizinstudenten aus ganz Deutschland wird erneut in den Kongressablauf integriert werden. Erfreulicherweise – oder leider – mussten bei der großen Anzahl von Bewerbern die Plätze per Los vergeben werden. Dies zeigt, dass die Medizinstudenten dieses Angebot dankbar und interessiert aufnehmen und wir hier eine Möglichkeit haben, den Nachwuchs für unser Fach zu begeistern. Bereits jetzt besten Dank an die Betreuer der Studenten – die Resonanz aus dem letzten Jahr war hervorragend, wir sind sicher, dass dies auch dieses Jahr ähnlich gut ankommen wird.

Wie bereits auch in den letzten Jahren werden in der Summary-Session am Samstag wieder Posterpreise vergeben, die Vorsitzenden der Poster-Sessions werden hierzu geeignete Poster wählen und den Kongresspräsidenten zur Preisvergabe vor- schlagen.

Wir freuen uns auf eine zahlreiche und aktive Beteiligung. Wir sind bereits jetzt gespannt auf Ihre Beträge, freuen uns auf vier lebendige Tage in Heidelberg und Mannheim und heissen Sie in der Kurpfalz herzlich willkommen.

Ihre

Prof. Dr. med. H.-M. Lorenz
Tagungspräsident der DGRh

Dr. med. Harald Dinges
Tagungspräsident der DGORh

Dr. med. Jürgen Grulich-Henn
Tagungspräsident der GKJR
**Abstracts**

**Diagnostik & Bildgebung**

**DI.01**

**MRT-Bildgebung der Iliosakralgelenke bei Verdacht auf Spondylarthritis – Vergleich zwischen TSE- und GRE-Sequenzen zum Nachweis struktureller Veränderungen**

P. Hoffstetter¹, C. Donad¹, M. Fleck¹, W. Hartung¹, B. Ehrenstein², C. Strozczyński³

¹Asklepios Klinikum Bad Abbach, Institut für Röntgendiagnostik, Bad Abbach, ²Asklepios Klinikum Bad Abbach, Klinik und Poliklinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Bad Abbach, ³Universitätsklinikum Regensburg, Institut für Röntgendiagnostik, Regensburg

**Einleitung.** Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist das bildgebende Verfahren der Wahl zur frühen Diagnose und zum Management der Spondylarthritis (SpA). Gemäß ASAS/OMERACT-Empfehlungen werden die bei SpA zu beobachtenden MRT-morphologischen Veränderungen in entzündliche und strukturelle Veränderungen unterteilt. Diese Einteilung gilt sowohl für die Wirbelsäule, als auch die Iliosakralgelenke (ISG). Für letztere empfiehlt die ASAS die Verwendung von Gradientenecho(GRE)-Sequenzen zum optimierten Nachweis von Erosionen und Knocheneinbwohnungen. Der Zugewinn an diagnostischer Information von GRE – gegenüber Turbo-Spin-Echo(TSE)-Sequenzen ist bisher jedoch noch nicht wissenschaftlich belegt. Das Ziel ist der Vergleich von TSE- und GRE-Sequenzen hinsichtlich der Nachweismöglichkeit struktureller ISG-Veränderungen bei Patienten mit Verdacht auf SpA.

**Methoden.** Retrospektive Auswertung von 114 MRT der ISG, die bei Pat. Mit V. a. SpA im Zeitraum 02/12–12/12 erfolgten. Die Untersuchungen wurden verblindet von zwei Radiologen getrennt hinsichtlich struktureller ISG-Veränderungen ausgewertet. Zunächst wurde pro Patient nur eine axiale Ti-TSE-Sequenz (TE 12 ms, TR 651 ms) beurteilt, in einer um 4 Wochen zeitversetzten zweiten Auswertung nur eine axiale T2-GRE-Sequenz (TE 9 ms, TR 667 ms). Die ISG wurden, entsprechend der Chronizitätsscores nach Hermann et al. (2004), getrennt für links und rechts von 0–4 klassifiziert, und ein Summenscore (Maximalwert 8) gebildet. Die Interobserververreliabilität wurde nach Cohens Kappa, die Signifikanz der Unterschiede der Summenscores mit dem Wilcoxon-Test berechnet. P-Werte <0,05 wurden als signifikant gewertet.

**Ergebnisse.** 114 Patienten wurden eingeschlossen (weiblich: 66 (58%), männlich: 48 (42%), medianes Alter: 43 Jahre (20–82), HLA-B27 positiv: 70 (61,4%). Die Patienten wiesen folgende Erkrankungen auf: 27 Spondylitis ankylosans (23,7%), 24 Psoriasisarthritis (21,1%), 14 undifferenzierte SpA (12,5%), 5 enteroopathische SpA (4,4%) und 2 PMR (1,8%). 42 Patienten (36,8%) hatten keine rheumatologische Erkrankung. Die Übereinstimmung der Scores betrug zwischen den beiden Auswertern 93–95%, die Kappa-Values 0,86–0,90, ohne signifikanten Unterschied zwischen beiden Seiten und Sequenzen. Der durchschnittliche Summenscore für die ISG war mit 3,1 für die GRE-Sequenzen signifikant höher als für TSE-Sequenzen mit 2,4 (Wilcoxon, p<0,049).

**Schlussfolgerung.** Sowohl in Ti-TSE- als auch T2-GRE-Sequenzen weisen in der Beurteilung struktureller ISG Veränderungen eine hohe Interobserververreliabilität auf. Mit T2-GRE-Sequenzen lassen sich jedoch signifikant mehr strukturelle Veränderungen der ISG nachweisen, als mit Ti-TSE-Sequenzen.

**DI.02**

**Hybride 8F-FDG PET-MRT der Hand bei rheumatoider Arthritis**

P. Sewerin¹, F. Miese¹, C. Buchbender¹, H. Hautzel¹, H. Wittsack², G. Antoch³, M. Schneider⁴, B. Ostendorf⁵

¹Heinrich-Heine-Universität, Poliklinik für Rheumatologie, Düsseldorf, ²Universitätsklinikum Düsseldorf, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Düsseldorf, ³Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Nuklearmedizin, Düsseldorf

**Einleitung.** 18F-Fluorodeoxyglucose PET (18F-FDG PET) erfasst hochsensitiv die Entzündungsaktivität der hyperperfundierten Synovialitis bei rheumatoider Arthritis (RA). Allerdings werden die höchste Aufklärung und der höchste Gewebekontrast bei RA mittels MRT erreicht, wobei die Kontrastmittelanreicherung als Aktivitätsmarker für Synovialitis genutzt wird. Mit der Hybrid 18F-FDG PET-MRT werden beide Bildkomponenten simultan im selben Gerät akquiriert. Ein wesentlicher Vorteil ist die intrinsische räumliche und zeitliche Überlagerung der beiden Modalitäten, gerade bei der komplex beweglichen Hand, die Mismatch-Fehler nahezu vollständig eliminieren kann. Ziel dieser ersten Machbarkeitsstudie ist es, die Übereinstimmung hinsichtlich der Synovialitis von PET und MRT im Hybrid 18F-FDG PET-MRT der Hand bei RA zu überprüfen.

**Methoden.** Bei 12 Patienten mit aktiver RA (DAS28>4,2) wurde die klinisch führende Hand mit Hybrid 18F-FDG PET-MRT untersucht. Patientendaten: acht Frauen, vier Männer Durchschnittsalter 42 Jahre, 24–58 Jahre, acht mit früher, therapienaiver, vier mit etablierter RA vor Therapieeiskalation. Die Untersuchung wurde an einem APD-basier tem magnetooptisensitiven BrainPET Detector (Siemens Healthcare, Erlangen) in einem 3T-MRT (MAGNETOM Trio, Siemens) durchgeführt. Die MRT-Auswertung erfolgte semiquantitativ entsprechend dem Synovialitis-Subscore des RAMRIS. Die PET-Auswertung erfolgte semiquantitativ an den gleichen Gelenken.

**Ergebnisse.** Alle Patienten waren PET- und PET-positiv für eine Synovialitis. Auf Gelenkbasis waren 63/78 (81%) MRT- und 68/76 (89%) PET-positiv, drei MRT-positiven Gelenke waren PET-negativ (4,4%). Acht PET-positiven Gelenke waren MRT-negativ. Es lag eine signifikante Korrelation der Synovialitisaktivität zwischen PET und MRT vor (r=0,672; p<0,001). 9/11 pathologischen Befunden, die nicht Teil des RAMRIS-Scores sind, waren PET-positiv und MRT-negativ (Tendovaginitiden).

**Schlussfolgerung.** Die Ergebnisse der Pilotstudie sind ein erster Hinweis auf die Validität der Hybrid 18F-FDG PET-MRT der Hand bei aktiver RA. Es zeigte sich insgesamt eine hohe Übereinstimmung, das 18F-FDG-PET scheint extraartikuläre Entzündliche Prozesse im Vergleich zum Kontrastmittel-MRT sensitiver darstellen zu können. Die Hybrid 18F-FDG PET-MRT der Hand bei RA könnte eine zukünftige Methode in der Erforschung der Pathogenese, Frühdiagnose, Stratifizierung und Therapiekontrolle bei RA sein.

**DI.03**

**Deskriptive Analyse der ICG-gestützten fluoreszenzoptischen Bildgebung bei Patienten mit Kollagenosen**

N. Granzow¹, S. Werner¹, S. Ohnrdor², G. Schmittat³, G. Burmester³, M. Backhaus¹

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin

**Einleitung.** Die fluoreszenzoptische Bildgebung (FOI) erfasst die Mikrozirkulation in den Händen. So lässt sich zum einen die Hypervaskularisation, Neoangiogenese und erhöhte Kapillarpermeabilität im Rahmen von Entzündungsvorgängen darstellen [1]. Zum anderen lassen sich auch andere Arten von Mikrozirkulationsstörungen wie z. B. eine Minderdurchblutung im Rahmen eines Raynaud-Syndroms bei Kollagenosen darstellen. In Folgenden werden die ersten Daten zur FOI mit dem Xiralite-System dargestellt. Ziel der Studie: deskriptive Beschrei-
bung unterschiedlicher Befunde der FOI bei Patienten mit Kollagenosen.

**Methoden.** In die Studie wurden 71 Patienten (68 w, Durchschnittsalter 48,5 y, Krankheitsdauer 12 y) mit Arthralgien im Rahmen einer Kollagenose (Systemischer Lupus erythematoses [SLE] n=37, kutaner Lupus erythematoses n=2, progressive systemische Sklerose [PSS] n=17, Mixed connective tissue disease [MCTD] n=4, Sjögren-Syndrom [SS] n=7, undifferenzierter Kollagenose n=14) eingeschlossen. Alle Patienten wurden nach dem üblichen Verfahren der FOI mittels des Xiralite-Systems (ICG 0,1 mg/kg/KG i.v., 6 min) untersucht. Es wurden jeweils der PrimaVista-Mode (PVM), sowie der gesamte Film einschließlich der drei Phasen (1–3; [1]) betrachtet.

**Ergebnisse.** In der ersten deskriptiven Musteraanalyse zeigte sich, dass bestimmte Muster besonders häufig und – im Vergleich zu anderen rheumatischen Erkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis und Psoriasisarthritis) – zum Teil ausschließlich bei Kollagenosen zu finden sind. Auffällig waren folgende Befunde: eine komplette Anreicherung der Langfinger (n=18/71, 25%), fleckige Fluoreszenzsignale in Phase 1 der FOI (n=22/71, 31%), Ausziehungen aus dem Nagelbett (n=37/71, 52%) sowie das Sichtbarwerden eines Raynaud-Phänomens (n=16/71, 23%). Eine sichere „arthritische“ Gelenkbeteiligung mit eindeutig gelenkbezogenen Anreicherungen im PVM fand sich bei n=22/71 (31%) der Patienten. Die Gelenke waren in folgender Häufigkeit beteiligt: Handgelenk (n=35/71, 25%), MCP n=4710 (0,6%), PIP n=45/568 (8%), DIP n=25/710 (3,5%). Geringe gelenkbezogene Fluoreszenzsignale fanden sich jedoch bei allen Patienten (Abb. 1).

**Schlussfolgerung.** Anhand dieser ersten deskriptiven Musteraanalyse lassen sich charakteristische Befundmuster der FOI bei Kollagenosen beschreiben. Diese Muster unterscheiden sich von den bereits bekannten Mustern (z. B. bei rheumatoider Arthritis), welche in erster Linie eindeutig gelenkbezogene Anreicherungen zeigen, oder auch von Gesunden, bei denen in der Regel keine Anreicherungen vorkommen. Zusätzlich liegen typische „arthritische“ Anreicherungen vor, wobei die MCP hier sehr selten entzündliche Veränderungen zeigen. Die weitere Evaluierung der FOI bei Kollagenosen auch im Vergleich anderer bildgebender Verfahren, wie z. B. der Arthrosonographie, wird bereits durchgeführt.

1. Werner SG, Langer H-E, Ohndorf S et al (2011) Inflammation assessment in patients with arthritis a novel in vivo fluorescence optical imaging technology.
hängigen Reduktion wurde für den Metakarpal Index eine Abnahme von −28,2% (p<0,01) zwischen dem Schweregrad 1 und 5 verifiziert. Ein gleichsinniges Ergebnis wurde für die kortikale Dicke mit −29,8% (p<0,01) ermittelt. Der Außendurchmesser der Metakarpalknochen zeigte keine signifikante schweregradabhängige Reduktion (−3,3%) auf.

**Schlussfolgerung.** In Analogie zu den vorliegenden Ergebnissen kann für die raumbezogene Knorpeldicke über die gesamte Umgebung des MCP-Gelenks einerseits und das Knorpelgewebe selbst von MCP-1 zu MCP-5 andererseits ein signifikanter Abfall festgestellt werden (p<0,05). Die Reduktion der Knorpeldicke von MCP-1 zu MCP-5 kann als Zeichen eines Knorpelschadens interpretiert werden, der in der Regel mit einer daraus resultierenden Funktionsbeeinträchtigung des Gelenks einhergeht.

**Tab. 1 | DI.06** Comparison of descriptive values of CBA-IIF, ELISA and ALBIA

| Sensitivity (95% CI) | Specificity (95% CI) | LR+ (95% CI) | LR− (95% CI) | Prevalence 95% CI | PPV (95% CI) | NPV (95% CI) |
|---------------------|---------------------|-------------|-------------|------------------|-------------|-------------|
| CBA-IIF             | CBA-IIF 100,00% (95,66–100,00%) | 100,00% (95,33–100,00%) | 0           | 51,85% (43,88–59,76%) | 0,00% (95,66–100,00%) | 100,00% (95,33–100,00%) |
| ALBIA               | 94,05% (86,64–98,02%) | 88,46% (79,22–94,57%) | 8,15 (4,40–15,10) | 0,07 (0,03–0,16) | 51,85% (43,88–59,76%) | 89,77% (81,47–95,20%) |
| ELISA               | 79,76% (69,58–87,74%) | 80,77% (70,27–88,81%) | 4,15 (2,60–6,62) | 0,25 (0,16–0,39) | 51,85% (43,88–59,76%) | 81,71% (71,63–89,38%) |

Schlussfolgerung. Bei Patienten mit etablierte, seropositive RA sind im Vergleich zu gesunden Probanden verminderte gagCEST-Effekte messbar. Der verminderte gagCEST-Effekt weist auf einen molekularen Knorpelschaden mit Verlust von Glykosaminoglykanen hin welcher erstmals kontrastmittelfrei an MCP-Gelenken dargestellt werden kann. Die Bedeutung von biochemischen Knorpelschäden für die Frühdiagnose und Prognose bei RA muss durch weitere Studien untersucht werden.

**DI.05**

Knorpelzusammensetzung bei rheumatoider Arthritis: biochemisches MRT des Gelenkknorps am Finger mit gagCEST

P. Sewerin, F. Miese, S. Vordenbäumen, C. Schlecht, C. Buchbender, H. Wittsack, G. Antoch, M. Schneider, B. Ostendorf

1 Heinrich-Heine-Universität, Poliklinik für Rheumatologie, Düsseldorf, 2 Universitätsklinikum Düsseldorf, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Düsseldorf

**Einleitung.** Die Pathogene der rheumatoiden Arthritis (RA) beinhaltet neben der aggressiven Synovialitis auch die Zerstörung des Gelenkknorps, bevor Knochen erosive Veränderungen aufweist. Mit dem MRT-Verfahren Glycosaminoglycan Chemical Exchange Saturation Transfer Imaging (gagCEST) steht eine neuartige Methode zur Mesung der Knorpelzusammensetzung zur Verfügung die kein Kontrastmittel (KM) benötigt. Mittels gagCEST lässt sich der Glykosaminoglykangehalt des Knorps bewerten. Ziel der Studie war es zu überprüfen, ob mit gagCEST eine Veränderung der Knorpelzusammensetzung bei RA messbar ist.

**Methoden.** Die Metacarpalphalangealgelelenke II von sechs gesunden Probanden (32±12 Jahre) und drei Patienten mit etablierter, Rheumafaktor und CCP-AK positive RA unter MTX Therapie (61±2 Jahre, Krankheitsdauer 5,6 Jahre ±2,5 Jahre) wurden an einem 3T-MRT (Siemens Magnetom Trio) untersucht. Für die gagCEST-Bildgebung wurde ein CEST-Präparationsmodul mit gepulsten RF-Sättigungspulsen vor einer 3D Gradientensequenz appliziert. CEST-Parameter: B1-CWAE=0,6 μT, Pulsdauer PD=99 ms, Pulsabstand IPD=100 ms, Anzahl der CEST-RF-Pulse =8. Gradientensequenzparameter: FOV=353x353 mm, Schichtdicke=2 mm, TR/TE=11 ms/4,07 ms, Flipwinkel=12°. Die CEST-Kurven wurden für jeden Pixel berechnet. Der CEST-Effekt wurde durch die Amidprotonentransferrate (APTR) und den Sättigungstransfer (ST) quantifiziert. Als konventionelles Maß für die Knorpelintegrität wurde die Knorpeldicke in den MRT-Bildern bestimmt. Auf Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurde mit dem nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Test getestet.

**Ergebnisse.** Bei RA-Patienten lag eine signifikante Verminderung des gagCEST-Effektes vor (Probanden APTR 0,158±0,041 und ST 27,6%±4,9%; RA Patienten APTR 0,057±0,031 und ST 11,9%±6,3%; p=0,024). Die morphologisch messbare Knorpeldicke unterscheid sich nicht signifikant (RA Patienten: 0,93±0,15 mm; gesunde Probanden: 0,89±0,10 mm).

**DI.06**

Detection of PLA2R antibodies: comparison of three different immunoassays

A. Behnert1, M. Schiffer2, M. Fritzler2

1 Med. Hochschule Hannover, Hannover, 2 University of Calgary, Calgary, Canada

**Background.** Idiopathic membranous nephropathy (IMN), a common cause of nephrotic syndrome in adults, has been identified as an autoimmune-mediated disease [1][2]. The detection of antibodies towards the M-type phospholipase A2 receptor helps to differentiate between primary and secondary MN, it indicates whether immunosuppressive therapy is required and antibody titers are often used to monitor patients during therapy. So far the only commercially available immunoassay has been a semi-quantitative cell based assay (CBA) utilizing indirect immunofluorescence (IIF) that is inexpensive and easy to perform but it is labour intensive and rather subjective. We recently developed a quantitative, observer independent, high throughput capture immunoassay on an addressable laser bead immunoassay (ALBIA) platform. Recently, an ELISA based on PLA2R from transfected cells is offered by the same company that is offering the CBA-IIF.

**Methods.** To compare the three immunoassays, serum samples of 162 Patients with IMN were tested on CBA-IIF, ALBIA and ELISA. The CBA-IIF and the ELISA were performed according to the manufacturer’s protocol (Euroimmun, Luebeck, Germany). The ALBIA was performed as previously described [3].

**Results.** The quantitative analysis of the ELISA revealed 82 Patients (50.62%), the CBA-IIF detected 84 Patients (51.84%) and the ALBIA determined 88 Patients (54.32%) as positive for anti-PLA2R antibodies. Since the Euroimmun CBA-IIF was the first commercially available immunoassay for anti-PLA2R autoantibodies, it defined the outcome (anti-PLA2R vs. anti-PLA2R −). Descriptive values of the three immunoassays were summarized in **Tab. 1**. Similar results on CBA-IIF and ALBIA were found in 91.36% of the time, for CBA-IIF and ELISA that was true in 80.25% and the ALBIA and the ELISA had a similarity of 77.16%. For graphical illustration the immunoassays were also assessed by receiver operating characteristic (ROC) curve (**Abb. 2**).

**Conclusion.** Interestingly, our ALBIA correlated better with the Euroimmun CBA-IIF than the ELISA offered from the same company. This might be explained by the differences in the matrices utilized in these platforms. In ELISA, antigen is absorbed to plastic and reactivity of antibodies is highly dependent on sufficiently exposed epitopes. In ALBIA, the binding of antigen to spherical beads may permit binding...
of autoantibodies to the cognate, more stearically accessible conformational epitopes.
1. Beck et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy
2. Hofstra et al. Anti-PLA2R antibodies in membranous nephropathy: Ready for routine clinical practice?
3. Behnert et al. An anti-phospholipase A2 receptor quantitative immunoassay and epitope analysis in membranous nephropathy reveals different antigenic domains of the receptor

**DI.07**

**Münchner Marathon – eine sichere Sache... oder Gelenkergüsse an den unteren Extremitäten durch langes Laufen?**

F. Proft¹, M. Schramm², M. Kriegmair³, F. Müller¹, H. Schulze-Koops¹, M. Grüneke¹, C. Reindl⁴

¹Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Rheumaerinheit, München

**Einleitung.** Arthrosonographische Untersuchung von Probanden vor und nach einem Langstreckenlauf mit der Frage, ob Laufen einen Einfluss auf die Ausbildung eines Gelenkergusses oder einer Enthesitis/Tendovaginitis der unteren Extremitäten hat.

**Methoden.** 119 freiwillige, gesunde Probanden wurden zu Baseline (BL) 48–16 h vor dem München-Marathon (Marathon oder Halbmarathon) sonographisch an beiden Knie- und Sprunggelenken untersucht. Die Arthrosonographie berücksichtigte: Ergussbildung im Recessus suprapatellaris und im oberen Sprunggelenk mittels B-Bild (Einteilungsgrad 0–3), Enthesitis an den Patellasehnen mittels Powerdopplersonographie und Tendovaginitis der lateralen und medialen perimalleolären Sehnen bei Flüssigkeit in der Sehnenscheide (B-Bild). Unmittelbar nach einem Langstreckenlauf erfolgte die sonographische Reevaluation (FU). Lediglich 2 Knie zeigten eine unveränderte Befundsituation (2 Knie) oder keinen Erguss. Eine Patellasehnenenthesitis fand sich zu BL an einer Sehne. Zum FU ließ sich an dieser Sehne zudem an 20 weiteren Patellasehnen eine Enthesitis nachweisen (p<0,001). 210 zu BL und FU kein Erguss. 173 (82,3%) Sprunggelenke zeigten zu BL und FU einen unveränderten Befund: 158 Gelenke ohne Erguss, 15 Gelenke mit unveränderstem Erguss. An 37 Sprunggelenken ließ sich eine Befundänderung detektieren: 15 Gelenke neuer Erguss oder Ergusszunahme (1 Sprunggelenk), 22 Gelenke Ergussabnahme (3 Sprunggelenken) oder kein Erguss. Nur bei einem Probanden fand sich nach der Belastung ein Flüssigkeitsssaum um eine mediale perimalleoläre Sehne.

**Schlussfolgerung.** Langstreckenlauf hat keinen signifikanten Einfluss auf die Ausbildung eines Ergusses in Knien, Sprunggelenken oder perimalleolären Sehnscheiden. Es findet sich aber eine signifikante Zunahme der Frequenz von Patellasehnenenthesitiden nach Langstreckenlauf.

**DI.08**

**Visualisierung therapeutischer Effekte von Vasodilatatoren beim sekundären Raynaud-Syndrom mittels fluoreszenzoptischer Bildgebung**

B. Köhler¹, S. Wassenberg²

¹Evangelisches Fachkrankenhaus, Rheumatologische Klinik, Ratingen, Ratingen, Ratingen

**Einleitung.** Wir berichten über eine 57-jährige Patientin, die sich seit ca. zwei Jahren wegen eines CREST-Syndroms in unserer rheumatologischen Behandlung befindet.

**Methoden.** Bei aktuell führender Raynaud-Symptomatik mit beginnenden akralen Hautläsionen führten wir zur Prophylaxe von Fingerkuppenkernen eine Infusionstherapie mit dem Prostazyklin-Analogon Iloprost durch. Hierzu infundierten wir eine kumulative Dosis von 91 µg Iloprost innerhalb von 5 Tagen. Vor Beginn und 3 Tage nach Beginn der Iloprost-Gaben führten wir eine Indocyaningrün-gestützte fluoreszenzoptische Bildgebung der Hände (Xiralite) zur Veranschaulichung der lokalen Durchblutungssituation durch.

**Ergebnisse.** In der Untersuchung der Patientin vor der Iloprost-Therapie zeigte sich eine distale Signalausparung an einzelnen Fingern der linken Hand neben einzelnen gelenkassoziierten Signalen in allen Phasen (Abb. 3). In der nach Beendigung der Iloprost-Infusionen durchgeführten Untersuchung sahen wir dann eine vollständige fluoreszenzoptische Bildgebung der Hände (Xiralite) zur Veranschaulichung der lokalen Durchblutungssituation durch.
optische Abbildung der Finger. Dies werteten wir als Hinweis für eine Verbesserung der lokalen Durchblutungssituation (Abb. 4).

Schlussfolgerung. Die fluoreszenzoptische Untersuchung mit dem Xiralite-Verfahren kann anscheinend auch dazu genutzt werden, die akrale Durchblutung bei Kollagenosen darzustellen und den therapeutischen Erfolg einer Intervention zu messen. Dadurch könnte die Indikationstellung zur Gabe von Vasodilatatien und die Beurteilung des Therapieerfolgs erleichtert werden.

DL09
PET/CT zur Diagnose der rezidivierenden Polychondritis – 4 Fallbeispiele

T. Xenitidis’, C. Pfannenberg’, S. Schüle’, J. Henes‘
1Universitätssklinikum Tübingen, Innere Medizin II – Onkologie, Hämatologie, klinische Immunologie, Rheumatologie und Pulmologie, Tübingen, 2Universitätssklinikum Tübingen, Abteilung für Diagnostische und Interventionselle Radiologie, Tübingen

Einleitung. Die Polychondritis gehört zu den sehr seltenen rheumatisch-entzündlichen Erkrankungen (Inzidenz in Rochester, USA: 3,5 Fälle/1 Mio Einwohner) und manifestiert sich häufig primär an Ohren- oder Nasenknorpel. Eine Beteiligung der Trachea, Bronchien und der Aorta ist bekannt und mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden. In ca. 30% der Fälle ist die Erkrankung malignomassoziert. Bisher existieren nur Einzelfallberichte zur Diagnostik mittels PET/CT.

Methoden. Retrospektive Auswertung aller Patienten mit der Diagnose Polychondritis (ICD M94.1) welche zwischen den Jahren 2007 und 2013 in unserer Ambulanz gesehen wurden. Zusätzlich erfolgte die Erfassung welcher dieser Patienten zur initialen Diagnose ein PET/CT erhalten hat. Daten zur Krankheitsdauer, Dauer bis zur Erstdiagnose, Alter und Geschlecht wurden erfasst. Des Weiteren erfolgte bei den Patienten mit PET/CT eine Analyse des Verteilungsmusters der Entzündung. Bei einem Patienten wurden unter Therapie Follow-up-Untersuchungen durchgeführt.

Ergebnisse. Insgesamt wurden 14 Patienten (7 Männer, 7 Frauen) mit einem medianen Alter von 55 (27–80) Jahren identifiziert. Vier dieser Patienten (2 Frauen, 2 Männer, medianes Alter 49,5 Jahre) erhielten zur Diagnosestellung eine PET/CT Untersuchung. Deren mediane BSG und CRP-Werte lagen zum Zeitpunkt der Untersuchung bei 72 mm/h und 8,6 mg/dl. Anhand der Ganzkörper-PET/CT Untersuchung zeigten sich bei diesen 4 Patienten entzündliche Manifestationen an Ohrknorpel (75%), Trachealknorpel (75%), Segmentbronchien (35%), Nasenknorpel (25%) und im Iliosakralgelenk (25%), HLAB27-positiv. Malignomsuspekte Läsionen oder Beteiligung der Aorta wurden nicht detektiert. Bei einem Patienten mit sehr ausgeprägter Inflammation erfolgte nach 4 Gaben Cyclophosphamid ein Verlaufs PET/CT, hierbei zeigte sich eine Normalisierung der zuvor sehr stark stoffwechselfaktiven Bereiche.

Schlussfolgerung. Das PET/CT stellt für Patienten mit rez. Polychondritis eine optimale Staginguntersuchung dar, da mit dieser Untersuchung zum einen eine Ganzkörperdarstellung zur Identifizierung aller beteiligten Knorpelbereiche möglich ist, zum anderen auch wichtige Differentialdiagnosen/Begleiterkrankungen wie Malignome oder Großzäpfekavuslitten mit beurteilt werden können. Auch als Verlaufs bildgebung zeigte sich dieses Verfahren bei einem unserer Patienten als sehr hilfreich.

DL10
ANA and ANCA diagnostics with computer-aided immunofluorescence microscopy (CAIFM)

N. Hochstrate, C. Krause, K. Ens, M. Danckwardt, C. Feirer, E. Rohwäder, M. Hahn, K. Affeldt, M. Rateike, D. Morfini, D. Wuttig, K. Fechner, E. Barth, W. Stoecker, T. Martinetz, J. Voigt
1Institute for Experimental Immunology, affiliated to EUROMMUN AG, Lübeck, 2University of Lübeck, Institute for Neuro- and Bioinformatics, Lübeck

Background. Indirect immunofluorescence (IF) is the gold standard to screen for antinuclear (ANA) or antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA). An automated microscope system in combination with a sophisticated software to manage and report IF results was evaluated.

Methods. ANA diagnostics was carried out using human epithelial (HEP-2/HEP-20-10) cells, while ANCA diagnostics was based on granulocytes (ethanol- or formalin-fixed). As additional substrates for more precise diagnostics, each reaction field was supplemented with substrates of purified antigen spots: HEP-2 plus microdots of SS-A, SS-B, ribosomal P-proteins, Jo-1, RNP/Sm, Sm, and granulocytes plus microdots of PR3, MPO or GBM. The microscope’s magazine can hold up to 100 slides with 1000 reaction fields. These were automatically analyzed and photos of the fluorescence patterns were taken by a camera. Positioning, focusing and image recording were performed automatically or interactively.

Results. The IF images were evaluated via a graphical user interface. The user could revise classifications, assign patterns, edit results and access the patient’s history. The software pre-classified the results for the human expert. In a performance study on ANA diagnostics [1] the system achieved 100% sensitivity and 97.5% specificity. The results of the neuro ANCA classifier were in good correlation with visual reading. With BIOCHIP mosaics reliable diagnostics could be achieved, even in the presence of interfering antibodies.

Conclusion. CAIFM is designed not to replace laboratory experts but to support them by simplifying and accelerating the laboratory workflow: data are processed consistently and traceably, automatic image recording allows fast archiving, the graphical user interface simplifies the operator’s work and allows staff to evaluate results in a clean environment at the office desk instead of in a dark room at the microscope. Voigt J, Krause C, Rohwäder E, Saschenbrecker S, Hahn M, Danckwardt M, Feirer C, Ens K, Fechner K, Barth E, Martinetz T, Stöcker W (2012) Automated indirect immunofluorescence evaluation of antinuclear autoantibodies on HEP-2 Cells. Clinical and Developmental Immunology, Volume 2012, 7 pages, Article ID 651058, doi:10.1155/2012/651058

DL11
Autoantibodies binding to SH2 domain-containing adapter protein B as potential negative predictor for response of rituximab

D. Ahmed, T. Witte, C. Lansche, T. Dörner, R. Schmidt, N. Baerleckener
1Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Immunologie und Rheumatologie, Hannover, 2Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin

Background. Rituximab (RTX) has become one of the major therapeutic agents for rheumatoid arthritis. Nearly 2/3 Patients with seropositive rheumatoid arthritis respond well to RTX. However, even better predictors of the therapeutic success would be helpful. Therefore, we screened for autoantibodies as predictors for the response or non-response to RTX.

Methods. We screened the sera of 4 RTX-responders and 4 RTX-non-responders by using a protein array [Human Fetal Brain Cat. Lib. No. 888, Immunegens biosilences (Germany, Berlin)]. In the further process, we established an ELISA with the recombinant SHB protein as an antigen, which allowed us the testing of higher patient numbers. In the end, the ELISA was tested in a study, in which the personnel in the laboratory
was blinded to the RTX response or non-response of the RA patients, using sera of an independent cohort of RA patients obtained from Prof. Thomas Dörner.

**Results.** Using the protein arrays, we detected IgG autoantibodies binding to the SH2 domain-containing adapter protein B (SHB) in 3/4 RTX-non-responders, but in none of 4 RTX responders. By using the ELISA, we detected antibodies binding to SHB in 12/18 (66.7%) blood donors, 16/98 (16.3%) in patients with RA and 6/38 (15.8%) patients with SLE. 22 Patients with RA were treated with RTX. Antibodies binding to SHB were found in 4/6 (66%) RTX-non-responders, but only 2/16 (12.5%) RTX responders. (p = 0.025). In the single blinded study, we detected SHB antibodies in 2/4 (50%) of RTX non-responders and in 2/16 (12.5%) RTX responders. Combining both studies, antibodies against SHB were found in 6/10 RTX non-responders and in 4/32 RTX responders (p = 0.006).

**Conclusion.** Autoantibodies against SHB may be useful as negative predictors for the response to rituximab.

**DI.12**

**Großgefäßvaskulitis und multiples Myelom: Bildgebung mit FDG-PET-CT und -MRT**

K. Benesova1, R. Max1, J. Hillengass2, H. Lorenz1, N. Blank1

1Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik V, Sektion Rheumatologie, Heidelberg, 2Universitätsklinikum Heidelberg, Innere Medizin V, Heidelberg

**Einleitung.** Das Auftreten einer Vaskulitis kann zeitlich und pathogenetisch mit soliden Tumoren oder malignen hämatologischen Erkrankungen assoziiert sein. Wir berichten über einen 64-jährigen Patienten, bei dem aufgrund eines Leistungsknickes und moderaten Gewichtsverlustes die Erstdiagnose eines multiplen Myeloms (MM) Typ IgA kappa im Stadium IA nach Durie und Salmon gestellt wurde.

**Methoden.** In der weiteren Abklärung fiel eine normozytäre, hypochrome Anämie mit Hyperrferritinämie, erniedrigtem Serumigf-1 und deutlich erhöhten CRP-Werten im Sinne einer Entzündungsanämie auf. Im Rahmen einer Diagnostikstudie bei MM wurden ein PET-CT und ein PET-MRT durchgeführt, welche übereinstimmend eine deutliche FDG-Mehranreicherung in allen großen Arterien aufzeigten. Zeitgleich durchgeführte konventionelle CT- und MRT-Untersuchungen zeigten allenfalls diskrete entzündliche Veränderungen der arteriellen Blutgefäße und ein myelozytisches Pfeffer- und Salz-Muster am Achsenskelett.

**Ergebnisse.** Unter der Diagnose einer Großgefäßvaskulitis wurde ein Prednisonstoß mit 60mg und eine Steroid-sparende Basistherapie mit Methotrexat eingelegt.

**Schlussfolgerung.** Der Fall illustriert sowohl die Assoziation von Vasculitiden mit malignen Erkrankungen als auch den Stellenwert einer FDG-PET-Untersuchung bei der Differenzialdiagnose von Vasculitiden der großen Gefäße.

**DI.13**

**Ankle involvement in Löfgren’s syndrome is due to periarticular: a pilot study using B-mode and power doppler ultrasonography**

E. Le Bras1, W. Hartung1, B. Ehrenstein1, M. Fleck1

1Asklepios Klinikum Bad Abbach, Klinik und Poliklinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Bad Abbach

**Background.** Patients suffering from acute sarcoidosis frequently present with bilateral painful swelling of the ankles, establishing ankle arthritis as a hallmark of Löfgren’s syndrome. Standardized high resolution musculoskeletal ultrasound (MSUS) including power Doppler has been utilized to further characterize the nature of the ankle swelling in patients presenting with Löfgren’s syndrome.

**Methods.** Ankle joints of 36 consecutive patients suffering from Löfgren’s syndrome were investigated by high resolution MSUS using B- and power Doppler mode. Presence of effusion/synovitis and tenosynovitis has been determined, and hyperperfusion was scored in a semiquantitative fashion (grade 0–3).

**Results.** The majority of patients (26/36; 72.2%) did not present characteristic arthrosonographic findings of an acute arthritis (distension of the capsule and hyperperfusion). Ankle joint effusion was only observed in 9 of the 36 Patients (25%) with a generally mild character (grade I ankle joint effusion: n=8, 88.8%, grade II ankle joint effusion: n=1, 11.2%). In contrast, an extensive subcutaneous edema indicating periartitis has been detected in 23 of 25 Patients (92%). In addition, tenosynovitis could be visualized in 14 Patients (38.8%) using MSUS.

**Conclusion.** Utilizing MSUS including power Doppler, the present results clearly demonstrate that ankle swelling in patients suffering from Lögfn’s syndrome is predominantly due to periarticular soft tissue swelling and tenosynovitis. In contrast, distinct articular synovitis is rare and if present only of mild degree without relevant power Doppler activity.
Verfahren um eine Bursitis intermetatarsalis differentialdiagnostisch aufzuzeigen.

**DI.15**
Analysis of joint involvement in patients suffering from early polymyalgia rheumatica using high resolution ultrasound

*S. Weigand*, E. Le Bras, B. Ehrenstein, M. Fleck, W. Hartung

1Asklepios Klinikum Bad Abbach, Klinik und Poliklinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Bad Abbach

**Background.** The new EULAR/ACR 2012 classification criteria for polymyalgia rheumatica (PMR) are the first classification criteria that contain musculoskeletal ultrasound (MUS) in an additional algorithm resulting in an increased specificity. Therefore, the joint involvement has been investigated by MUS in a cohort of recent onset PMR patients analyzing the distribution of the novel ultrasound criteria.

**Methods.** All patients of our tertiary Rheumatology center with newly diagnosed PMR between 01/2011 and 06/2012 were included in this retrospective study. MUS has been performed in all patients with suspected PMR. The final diagnosis of PMR was established by a rheumatologist according to physical examination, laboratory analysis, MUS, and after excluding other conditions mimicking PMR.

**Results.** In 35 Patients the diagnosis of PMR was established. Pathological MUS findings of shoulder or hip joints were present in 80.0% of these patients. Biceps tenosynovitis, subdeltoid bursitis or glenohumeral synovitis of at least one should were observed in 74.3% patients. Of those patients with pathological MUS findings of the shoulder, 92.3% had a biceps tenosynovitis of at least one shoulder, 80.8% presented with bilateral biceps tenosynovitis, whereas only 46.2% had a subdeltoid bursitis and 34.6% a glenohumeral synovitis of at least one shoulder. Synovitis or trochanteric bursitis of at least 1 hip could be detected in 25.7% of all PMR patients. 66.7% of the patients with hip affection in MUS presented with pathological MUS findings of both hips and both shoulders (Tab. 2).

**Conclusion.** The most common pathological ultrasound finding in patients with PMR was a bilateral biceps tenosynovitis. Pathological ultrasound findings of the hips were less frequent, but in two thirds of these patients combined with pathological findings of both hips and both shoulders.

**DI.16**
Erstmanifestation einer Gicht als beidseitige Sakroiliitis

*M. Wortsch*, A. Huppertz, A. Krause, W. Schmidt

1Immanuel Krankenhaus Berlin, Rheumaklinik Berlin-Buch, Berlin, 2Imaging Science Institute Charité – Berlin, 3Immanuel Krankenhaus Berlin, Klinik für Innere Medizin, Abteilung Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin

**Fragestellung.** Eine Sakroiliitis ist bisher sehr selten im Rahmen einer Gicht beschrieben worden.

**Kasuistik.** Wir berichten über eine 63-jährige Patientin, die mit akuten, heftigen tief sitzenden Rückenschmerzen und deutlicher Erhöhung von CRP (94 mg/l) und BSG (96/105 mm) stationär aufgenommen wurde. Erst bei der klinischen Untersuchung fiel eine beidseitige Schwellung beider Schultern und Bewegungseinschränkung der MTP1-Gelenke auf. Sonographisch Harnsäurekristalle nachgewiesen werden. Die GFR war auf 25 ml/min erniedrigt und die Harnsäure im Serum mit 977 mmol/l deutlich erhöht.

**Methoden.** Ein konventionelles Computertomogramm hatte bereits vor stationärer Aufnahme eine deutliche erosive Sakroiliitis gezeigt. Eine MRT war kontraindiziert, da die Patientin Schrittmacherträgerin ist.

**DI.17**
Adäquate Abbildung der Krankheitsaktivität durch einen neuen kombinierten MRT-Hand- und Fuß-Score bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

*P. Sewerin*, C. Buchbender, F. Miese, G. Antoch, R. Brinks, M. Schneider, B. Ostendorf

1Heinrich-Heine-Universität, Poliklinik für Rheumatologie, Düsseldorf, 2Universitätsklinikum Düsseldorf, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Düsseldorf, 3Deutsches Diabetes-Zentrum, Institut für Biometrie und Epidemiologie, Düsseldorf

**Einleitung.** Bildet ein kombinierter Hand-Fuß-MRT-Summen-Score (HfP-Score) die Entzündungsaktivität an Gelenken bei Patienten mit früher rheumatoider Arthritis (ERA) bei Diagnosstellung und unter Therapie (nach 6 Mon.) im Vergleich zum klassischen RAMRIS der Hand sowie der EULAR Response Kriterien besser ab und unterschätzt die alleinige Betrachtung des RAMRIS einer Hand und des DAS28 eine mögliche Krankheitsprogression?

**Methoden.** 26 Patienten mit früher, seropositiver (CCP und/oder RF) ERA [8 Frauen, 8 Männer; mittleres Alter 52,9 Jahre, mittlere Krank-
Tab. 3 | DI. 19 | Sensitivitäten und Spezifitäten der FOI für die 3 Phasen und das PVM mit der B-US und der PD-US als Referenzmethode in der RA-Kohorte

| RA  | B-US | PD-US |
|-----|------|-------|
|     | Sensitivität/Spezifität (%) | Sensitivität/Spezifität (%) |
| Phase 1 | 37/78 | 58/78 |
| Phase 2 | 68/86 | 77/74 |
| Phase 3 | 25/96 | 30/90 |
| PVM  | 50/93 | 62/85 |

Ergebnisse. Bei allen Patientinnen konnten Gefäßabbrüche in der Peripherie nachgewiesen werden, die sich durch Priscoll®-Applikation nicht revaskularisieren ließen.

Schlussfolgerung. Wir präsentieren diese Kasuistiken, um einerseits diese überraschenden Befunde zu präsentieren, und um andererseits zu diskutieren, ob das Angio-NMR in der Zeitachse nicht eher bei der Abklärung des sek. Raynaud-Phänomens berücksichtigt werden sollte. Wir vermuten, dass in der mangelnden Revaskularisierungstendenz auch die Ursache der im Ergebnis oft unbefriedigenden Ilomedin®-Infusionstherapien bei jüngeren Patientinnen liegen könnte.

DI.19 Vergleich von ICG-gestützter fluoreszenzoptischer Bildgebung und dem Gelenkulktraschall bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und Osteoarthrose

A. Glimm1, S. Werner1, S. Ohrndorf2, C. Schwenke2, G. Schmittat2, G. Burmes2, M. Backhaus1

1Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, 2SCOSSIS statistical consulting, Berlin

Einleitung. Typische pathologische Veränderung bei der rheumatoiden Arthritis (RA) ist die Synovialitis. Auch bei der Osteoarthrose (OA) lassen sich entzündliche Veränderungen der Gelenke finden. Diese können mittels fluoreszenzoptischer Bildgebung (FOI) und dem Gelenkulktraschall (US) sichtbar gemacht werden. Ziel der Studie: Vergleich der FOI mit dem US bei Patienten mit RA und OA.

Methoden. Es wurde bei 90 Patienten (67 RA, 23 OA) die FOI beider Hände sowie die US des Handgelenks (HG) und der Fingergelenke (MCP,PIP, DIP) der klinisch beschwerdeführenden Hand von dorsal und palmar sowohl im B-Bild (B-US) als auch mit Power-Doppler (PD-US) durchgeführt. Synovialitis und Tenosynovitis im US sowie die Intensität des Fluoreszenzsignals im Bereich der Gelenke in der FOI wurden qualitativ als auch semiquantitativ nach standardisierten Verfahren für den PrimaVistaMode (PVM) und drei verschiedene Phasen (P1–3; [1]) bewertet. In der statistischen Analyse wurden anschließend Sensitivitäten und Spezifizitäten für die FOI bei der RA und OA getrennt für Synovialitis und Tenosynovitis, dorsal und palmar jeweils für B-US und PD-US als Referenzmethode berechnet.

Ergebnisse. In Abhängigkeit von der betrachteten Phase zeigen sich für die RA und OA moderate Sensitivitäten und Spezifizitäten. Für die RA wurden in der 3. Phase (P3) die höchsten Sensitivitäten mit 68% für B-US und 77% für PD-US berechnet. Auch bei der OA ergaben sich die höchsten Sensitivitäten in der Phase 2 des FOI mit 77% für B-US und 89% für PD-US als Referenzmethode. Die höchsten Spezifizitäten für beide Diagnosen wurden in der FOI in Phase 3 erreicht. Hierbei lag die Spezifizität bei der RA für B-US bei 96% und für PD-US bei 90%. Der höchste Spezifizitätswert bei der OA sowohl für B-US als PD-US war 88% (Tab. 3 und Tab. 4).

Schlussfolgerung. Die Sensitivität und Spezifität in beiden betrachteten Kohorten liegen in ähnlichen Wertebereichen, sodass mit Hilfe der FOI entzündliche Aktivität unabhängig von der Diagnose detektiert werden kann.
and bewertet werden kann. Die Ergebnisse weichen von vorherigen Studien [1] ab, ursächlich kann hier die Untersucherabhängigkeit der Verfahren sein. Weitere Auswertungen werden den Nutzen der FOI zur Differenzialdiagnostik analysieren.

1. Werner SG, Langer H-E, Ohndorf S et al (2011) Inflammation assessment in patients with arthritis a novel in vivo fluorescence optical imaging technology

DI.20
Validierung eines neuen lichtoptischen bildgebenden Verfahrens (Lichtscan) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und Osteoarthrose im Vergleich zur Arthrosonographie

I. Baczkowska, S. Ohndorf, S. Werner, B. Schicker, G. Burmester, G. Schmittat, O. Minei, U. Zabarylo, M. Backhaus

Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, 1Tumorzentrum Berlin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, 2Charité – Universitätsmedizin Berlin, AG Medizinische Physik und Optische Diagnostik, Berlin

Einleitung. Der Lichtscan ist ein neues lichtoptisches Verfahren zur Beurteilung der entzündlichen Aktivität in den proximalen Interphalangial (PIP)-Gelenken. In dieser Studie wurde die Lichtscan-Methode mit der Arthrosonographie (US) sowie der klinischen Krankheitsaktivität (DAS28) bei Patienten mit Rheumatoide Arthritis (RA), Osteoarthrose (OA) und einer gesunden Kontrollgruppe verglichen.

Methoden. Es wurden insgesamt 78 Probanden (62 Frauen, Durchschnittsalter 47,6±19,6 Jahre) untersucht. Die Gesamtkohorte umfasste 36 Patienten mit aktiver RA (DAS28>2,6), 14 Patienten mit OA und 28 gesunde Kontrollen. Alle Probanden erhielten eine klinische Gelenkuntersuchung (druckschmerzhafte/geschwollene Gelenke). Der Lichtscan wurde für die RA-Patienten erhoben. Eine US-Untersuchung im B-Bild (GSUS) sowie Power Doppler-Modus (PDUS) wurden von den PIP-Gelenken (palmar/dorsal) durchgeführt. Ein semiquantitatischer US Score wurde jeweils für GSUS sowie PDUS ermittelt. Alle Patienten wurden mit dem Lichtscan untersucht. Dabei wurde jedes einzelne PIP-Gelenk mithilfe einer Laserdiode mit drei unterschiedlichen Wellenlängen (670, 820, 904 nm) durchleuchtet. Eine Charge-coupled Device (CCD) Kamera nahm dabei das Streulicht in einem 2-dimensionalen Muster auf. Diese schwarze/weiße Bittmaps mit einer Tiefe von 8 bits wurden in eine Falschfarbendarstellung übersetzt [1] und mit einer nichtlokalen Bildsegmentationsmethode analysiert [2]. Diese Methode minimiert die freie funktionelle Energie des Bildes. Eine direkte Methode für die freie Energie zur Trennung der Komponenten des Bildes wurde verwendet. Ein Lichtscanscore für die PIP-Gelenke wurde entwickelt. Korrelationsskalen wurden zwischen US-Score und dem Lichtscan berechnet.

Ergebnisse. Die Gesamtkohorte (RA, OA, Gesunde) zeigte eine signifikante Korrelation zwischen Lichtscanscore und GSUS Score (r=0,439; p<0,01) sowie PDUS Score (r=0,462; p<0,01). Es wurde eine Korrelation zwischen DAS28 und Lichtscanscore in der RA-Kohorte gefunden. Die RA Patienten zeigten eine signifikante Korrelation zwischen Lichtscanscore und GSUS dorsaler Score (r=0,377; p=0,037) und PDUS dorsaler/palmarer Score (r=0,429; p=0,016). Der Lichtscanscore zeigte signifikant niedrigere Scores bei den gesunden Probanden im Vergleich zu den RA und OA Patienten (p<0,01). In der ROC-Analyse hatte der Lichtscan eine bessere Sensitivität und Spezifität (AUC=0,893) als GSUS (AUC=0,751) und PDUS (AUC=0,684) für die jeweilige Diagnose.

Schlussfolgerung. Das neue Lichtscan-Verfahren ist ein geeignetes Instrument zur Evaluation der Entzündungsaktivität bei Patienten mit RA und OA. Die beste Korrelation vom Lichtscanscore wurde im Vergleich zum PDUS gefunden. Eine weitere Validierung der Methode ist aufgrund der relativ niedrigen Fallzahl zukünftig erforderlich.

DI.21
Vergleich der fluoreszenzoptischen Bildgebungsmethode Xiralite mit der Arthrosonographie bei Patienten mit einer gesicherten bzw. mit Verdacht auf eine Psoriasisarthritis

M. Erdmann1, S. Ohndorf2, S. Werner1, G. Schmittat1, C. Schwenke1, G. Burmester1, S. Philipp1, M. Backhaus1

1Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, 2SCOSSIS statistical consulting, Berlin, 3Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Dermatologie und Allergologie, Berlin

Einleitung. Die Psoriasisarthritis (PsA) ist eine entzündliche Erkrankung von Haut und Gelenken. Etwa 20–30% der Patienten mit einer Psoriasis vulgaris entwickeln eine PsA. Bei vielen Patienten mit Gelenkbeschwerden wird die Diagnose einer PsA erst spät gestellt. Die Arthrosonographie (US) ist sensitiv im Nachweis von entzündlichen Gelenk- und Weichteilveränderungen, wie Synovialitis, Tenosynovitis und Enthesitis. Das fluoreszenzoptische Bildungsverfahren (FOI) Xiralite ist ein neues Verfahren zur Darstellung von Entzündungsprozessen in den Händen. In dieser Studie wurde die FOI mit der Arthrosonographie bei Patienten mit einer PsA und mit dem Verdacht auf eine PsA verglichen.

Methoden. 60 Patienten (Durchschnittsalter 50,5±11,5 Jahre) mit Gelenkbeschwerden (Symptomdauer 7,4±9,1 Jahre) wurden in der Klinik für Dermatologie rekrutiert und in zwei Kohorten unterteilt. Kohorte 1: gesicherte PsA mit 26 Probanden; Kohorte 2: Verdacht auf PsA mit 34 Probanden. Der entzündliche Gelenkprozess wurde mit Hilfe der FOI an beiden Händen phasenweise nach Werner et al. [1] bzw. an der klinisch beschwerdeführenden Hand (Handgelenk, MCP, DIP 2–5) von dorsal und palmar mit Hilfe der Arthroschonographie [B- und Power-Doppler(PD)-Mode] dokumentiert und jeweils in der Beurteilung für Synovialitis für beide Hände verglichen.

Ergebnisse. Die Übereinstimmungsraten zwischen FOI und B-Mode US für Synovialitis lagen zwischen 40,9–87,5% in Kohorte 1 und 275–93,3% in Kohorte 2, zwischen FOI und PDUS für Synovialitis zwischen 375–93,2% in Kohorte 1 und 275–93,3% in Kohorte 2, abhängig von dem untersuchten Gelenk und der Phase des FOI-Verfahrens. Insbesondere zeigte sich eine hohe Übereinstimmung zwischen FOI und B-Mode US in den MCP-Gelenken in allen drei Phasen bei beiden Kohorten (85,2–93,3%) sowie eine gute Übereinstimmung in der Beurteilung der DIP-Gelenke in Phase 1 in Kohorte 1 (73,9%). Eine geringere Übereinstimmung wurde beim Handgelenk in Kohorte 2 gesehen (33,3–46,7%). Insgesamt bestand die höchste Übereinstimmung für das FOI-Verfahren im Vergleich zur Arthroschonographie (B-Mode, PD-Mode) für die Phase 1 und die geringste für Phase 2.

Schlussfolgerung. Im Vergleich zur Arthroschonographie zeigte die FOI im Erkennen einer Synovialitis gute Übereinstimmungsraten, insbesondere in den Phasen 1 und 3 sowie in der Beurteilung der MCP-Gelenke.

DI.22
A major clinical response to anti-TNF treatment is associated with a reduced development of fatty changes in the spine of patients with ankylosing spondylitis – new analyses from the EASIC registry

X. Baraliakos1, F. Heldmann1, J. Listing1, J. Callhoff1, J. Braun1

1Rheumazentrum Ruhrgebiet, St. Josefs-Krankenhaus, Herne, 2Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Forschungsbereich Epidemiologie, Berlin

Background. Fatty changes (FC) on Ti-weighted MRI have been described in the spine of AS patients and were related to syndesmophyte development under TNF-blocker treatment. We studied the course of FC in AS patients treated with TNF-blockers and analyse which clinical parameters are associated with FC.

Abstracts
Methods. MRIs of AS patients from EASIC were blinded for the examination timepoint. Presence or absence of FC was recorded for all vertebral edges (VEs) at baseline, after 24 weeks and after 2 years of treatment. Spinal radiographs at baseline and 2 years were scored by the mSASSS. Relative risk (RR) calculations were performed based on generalized estimation equations (GEE model). Poisson variation and χ2 test was used to compare MRI findings between time points.

Results. MRIs were available of 73 Patients (mean age 40.5±10.3 y, 86.3% male, HLA-B27+: 83.6%, mean BASDAI 6.5±1.4, disease duration 10.0±8.4 y) resulting in a total of 1,948 VEs at each timepoint. At baseline, FC were found in 609 VEs (31.8%). After 24 weeks of therapy, regression of FC was seen in 39 VEs (3.1%), while new FC appeared in 133/1,329 VEs (10.0%). After 2 years, regression of FC was observed in 35/609 VEs (5.7%) and new FC were seen in 215 VEs (16.2%), while 4/1,948 VEs (0.3%) showed both FC regression and development at different time points. Increased inflammatory activity at baseline was significantly associated with FC development: 34% of VEs with inflammation vs. 12.9% of VEs without (p<0.0001). Baseline mSASSS scores increased the FC risk: RR 1.03, 95% CI: 1.01–1.04 (p=0.0003), while a major treatment response (50%-BASDAI improvement) was associated with lower risk: RR=0.85, 95% CI: 0.76–0.95 (p=0.0005). Being female lowered the FC risk by 22%: RR: 0.88, 95% CI: 0.69–1.32, p=0.544), and younger age also had some influence: RR: 0.97, 95% CI: 0.93–1.00 (p=0.0327).

Conclusion. This study confirms that FC develop in AS patients treated with TNF-blockers and inflammation may be one source of that. Whether this influence: RR: 0.97, 95% CI: 0.93–1.00 (p=0.0327).

Methods. Eleven axSpA patients, median age 39 y, disease duration range 0.5–10 y, mean BASDAI 5.3, were examined by PET/CT MRI. 40 minutes after injection of a mean dose of 157 MBq of 18F using a integrated whole-body PET/MR scanner (Siemens Biograph mMR). 18F-MRIs were scored blinded to patient’s clinical characteristics by two readers (1 rheumatologist and 1 radiologist/nuclear medicine specialist) using the Berlin MRI score and also by recording inflammatory lesions on a vertebral edge (VE) level. In a second step PET/MRIs were read blindly by the same readers also based on the VE involvement of individual vertebral bodies.

Results. The procedure was successful in all patients. The resulting mean effective radiation dose per patient was 3.76 mSv. Co-registration of PET/MRI fusion images was highly accurate, allowing a precise comparison of MRI and PET. In the direct comparison of the MRI and PET signal the two readers saw consistent signals in almost 90% of the sites studied. However, there were areas where signals differed, e.g. within existing syndesmophytes where PET signal was increased but conventional MRIs showed no signal, or the sternum area and lateral or posterior spinal elements such as facets and spinous processes.

Conclusion. The new technique of integrated PET/MRI provides similar imaging signals as conventional MRI. However, we observed differences between the two modalities in areas with less inflammatory activity but where bone metabolism seemed to be active or in areas with blurred resolution on conventional MRI. The possibility that PET detects osteoblastic activity in areas where no inflammatory signal is detected with MRI seems to be of interest.
DI.25
Effects of different cooling methods in patients with JIA using thermography

F. Kreuzpöttner1, M. König1, M. Hartmann1, M. Georgi2, H. Händel1, A. Schwitzte1, J. Haas1
1Technische Universität München, Deutsches Zentrum für Kinder- Jugendrheumatologie, Fachgebiet für Biomechanik im Sport, Fachgebiet für trainingswissenschaftlicher Diagnostik, München, 2Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Physiotherapie, Garmisch-Partenkirchen, 3Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen, 4Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Physikalische Therapie, Garmisch-Partenkirchen, 5Technische Universität München, Fachgebiet Biomechanik im Sport, München

Background. Physical therapy is an important part in the treatment of patients with juvenile idiopathic arthritis [1]. Usually joints with acute arthritis will be treated with ice but the precise effects may remain hidden because of missing data. The objective of the study is to compare the effectiveness of two methods for regional cooling.

Methods. Nine patients (13±2.5 yrs) with a unilateral oligoarthritis in the knee joint were included. In a crossover design we compare both methods on two following days while the healthy knee joint serves as a control group while cooling period is 12 minutes. Method A: cooling the joint with a classical kryo packs with a starting temperature of about 17°C. Method B: has a cuff purged with water with constant temperature of 17°C allocated by a cooling system (Hilotherm Clinic, Hilot-herm GmbH, Argenbuehl-Eisenharz, Germany). We analyze the mean temperature after cooling of the knee joint in respect to both methods. Furthermore we calculated a linear fit of the rewarming curve (minimum temperature) after method B to examine the slope in terms of hyperemia. Additionally patients were asked for the comfort of both cooling methods.

Results. See Abb. 1. The initial mean temperature after cooling with method A is 23.7±3.2°C and in method B it is 29.1±2.1°C (p<0.05). Twenty minutes after cooling method A shows 31.3±3.2°C and method 31.9±1.6°C respectively (p<0.05). Compared to the control group (method A: 33.4±1.8°C, method B: 33.1±1.6°C) both methods have statistical significant lower values after 20 minutes of cooling. The slope of both fits are statistical significant different (method A: 11.7±5.2°, method B: 23.0±5.0; p<0.01).

Conclusion. Both methods reach a lower temperature after 20 minutes of cooling in respect to the control leg which indicates that both methods have a positive effect onto the inflamed knee joint. The slope of the linear fit of method B is shallower than in A. This could be evidence that method B is more obedient and the risk of a hyperemia is lower. Additionally method B might prevent from possible soft tissue damage because of the higher initial cooling temperature in method A. 89% of the patients reported that method B is more comfortable.

1. Spamer M, Georgi M, Häfner R, Händel H, König M, Haas J-P (2012) Physiotherapie bei der juvenilen idiopathischen Arthritis. Zeitschrift für Rheumatologie, DOI 10.1007/s00393-011-0867-6

DI.26
Vorstellung der EMQN Best Practice Guidelines: Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers – Strategien zur Diagnostik unklarer rezidivierender Fiebererkrankungen

F. Austrup1
1LADR-MVZ Recklinghausen Dres. Bachg, Haselhorst und Kollegen, Human genetik, Recklinghausen

Hereditäre Fiebersyndrome (HRFs, „hereditary recurrent fevers“) sind eine Gruppe monogenetischer Erkrankungen, welche sich oftmals durch rezidivierende Fieberschübe und serosale Entzündungen auszeichnen. Ursächlich sind Mutationen in Genen, welche bei der Regulation der unspezifischen Immunantwort beteiligt sind. Die Aufdeckung der molekularen Defekte führte in den letzten Jahren zu einer deutlichen Zunahme der diagnostischen Aktivitäten in vielen Ländern sowie zu unterschiedlichen differenzialdiagnostischen Strategien. Aus diesem Grund hat das European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) eine Arbeitsgruppe zur Erstellung von Richtlinien gegründet. Patienten mit HRFs zeigen wiederholte Fieberschübe unklarer Genese, oftmals zusammen mit Anzeichen abdomineller, artikulärer und/oder kutaner Entzündungen. Gut charakterisierte HRFs sind zwei autosomal recessive Erkrankungen, das familiäre Mittelmeerfieber (FMF, MEFV-Gen, MIM 608107) und der Mevalonatkinase-Mangel (MKD, MVK-Gen, MIM 251170), sowie zwei autosomal dominante Erkrankungen, das TNF-Rezeptor assoziierte periodische Syndrom (TRAPS, TNFRSF1A-Gen, MIM 191190) und das Cryopyrin assoziierte periodische Syndrome (CAPS, NLRP3-Gen, MIM 606416).

Abbildung 5 zeigt die mittlere Tempeaturkurve von beiden Methoden und den gesunden Kniegelenk. Die Kniegelenke der Patienten wurde in einem klinischen Labor von der 1. Woche bis zur 1. Woche auf die Temperatur überwacht. Die Ergebnisse zeigen, dass die Methode A eine höhere Temperatur als Methode B zeigt. Die lineare Regression der Temperaturkurve zeigt eine signifikant unterschiedliche Rate der Temperaturzunahme für beide Methoden. Es wird empfohlen, die Methode A zu verwenden, um die Temperatur zu reduzieren.

1. Austrup F (2012). Ann Rheum Dis 71:1599–1605
Semiquantitativ Ultraschall-Synovitis-Score als Prädiktor des klinischen Therapieansprechens bei früher Psoriasisarthritis

A. Nigg1, A. Malchus1, J. Prinz1, H. Schulze-Koops1, M. Grüne1
1Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Rheumaheim, München, 2Universitätsklinik der LMU Klinik für Dermatologie, München

Einleitung. Vor allem bei früher Psoriasisarthritis (PsA) wird die Krankheitsaktivität in der klinischen Untersuchung häufig unterschätzt, hinzu kommt das Fehlen krankheitsspezifischer Biomarker. Daraus ergibt sich der Bedarf an sensitiven bildgebenden Methoden zur Detektion entzündlicher Veränderungen im Rahmen der Frühdiagnostik und des Monitorings im weiteren Krankheitsverlauf. Die Studie untersucht Unterschiede zwischen klinischen Respondern und Non-Respondern (definiert als „Minimal-disease-activity”-Kriterien, MDA) unter Therapie bei früher PsA mittels eines semiquantitativen Synovitis Scores, zudem erfolgt eine Evaluation der prädiktiven Wertigkeit der Veränderung der sonographisch detektierten Aktivität im Verlauf von 3 Monaten unter DMARD-Therapie.

Methoden. Rekrutierung von 51 Patienten, 18 Patienten bei Follow-up nach 3 und 6 Monaten. Sonographische Untersuchung von 56 Gelenken mit semiquantitiver Graduierung (Grad 0–3) von B-Bild (GSUS) und Power-Doppler-Aktivität (PDUS; Baseline, 3/6/12 Monate), Berechnung des US Synovitis Scores durch Addition der GSUS- und PDUS-Grade aller Gelenke. Klinische Parameter: Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke (TJC68, SJC66), visuelle Analogskala für globale Krankheitsaktivität (Patient/Arzt), DAS28-CRP, Leeds dactylitis index, HAQ, MASES und CRP. Für jede Follow-up-Visite erfolgte eine Kategorisierung des klinischen Ansprechens nach den für die PsA validierten MDA Kriterien (Coates et al.). Die individuelle Behandlung der Patienten erfolgte nach Maßgabe des behandelnden Rheumatologen auf Grundlage gängiger Empfehlungen.

Ergebnisse. Sowohl eine Verbesserung des semiquantitativen Synovitis Scores als auch der klinischen und laborchemischen Parameter nach 3-monatiger Therapie ist assoziiert mit der Erfüllung der MDA Kriterien zum Follow-up nach 6 Monaten (OR „odds ratio“): US Synovitis Score (OR=9,0), PDUS Score (OR=0,77), TJC68 (OR=9,0), SJC66 (OR=2,4), CRP (OR = infinit.), HAQ (OR=3,38), PGA (OR=2,4). Die Patienten, die nach 6 Monaten die MDA-Kriterien erfüllten, zeigten im Mittel eine Verbesserung des US Synovitis Scores nach 3-monatiger Therapie um –28,4%, während sich bei den Non-Respondern der Score im Mittel um 31,9% verschlechterte.

Schlussfolgerung. Der vorgestellte semiquantitative Ultraschall-Score ermöglicht eine Unterscheidung zwischen klinischen Respondern und Non-Respondern (nach MDA-Kriterien). Die Veränderungen im Ultraschall gemessenen Aktivität im frühen Krankheitsverlauf der PsA stellen möglicherweise einen Prädiktor für das klinische Langzeit-Outcome dar und können dabei helfen, Patienten mit ungünstiger Prognose zu identifizieren.

Grenzen und Möglichkeiten des Dual-Energy-CT bei Kristallarthropathien

T. Diekhoff, K. Hermann1
1Charité – Universitätsmedizin Berlin, Radiologie, Berlin

Einleitung. Die Gicht ist mit einer Prävalenz von 0,4–0,6% insbesondere in den Industrieländern eine häufige Erkrankung, die mit Gelenkschmerzen einhergeht. Bei typischer Symptomatik und Laborkontellation ist die Diagnose der Arthritis urica oft einfach zu stellen, ein atypisches Beschwerdebild kann jedoch gelegentlich die Abgrenzung zu anderen Erkrankungen erschweren. Besonders die Kalziumpyrophosphat-Kristallarthropathie (CPPD) oder Pseudogicht, die selbst mit sehr variabler Symptomatik auftreten kann, ist eine relevante Differentialdiagnose, besonders bei älteren Patienten.

Methoden. Mit der Dual-Energy-Computertomographie (DE-CT) steht ein modernes, innovatives Verfahren zur Verfügung, das eine Detektion von bamsärenerhaltenden Weichteilverkalkungen ermöglicht und darüber hinaus eine sichere Abgrenzung zu kalziumhaltigen Verkalkungen gewährleisten kann. Das Prinzip der DE-CT ist relativ simpel und seit Längerem bekannt: Die Messung des Untersuchungsvolumens mit zwei unterschiedlichen Röhrenspannungen macht es möglich, einen Schwellungskoeffizienten zu errechnen, der spezifisch für das untersuchte Material ist. Allerdings ermöglichen erst moderne CTs mit zwei Röntgenröhren die klinische Anwendung. In jüngster Zeit werden jedoch Anstrengungen unternommen, die DE-CT auch für Ein-Röhren-Systeme verfügbar zu machen.

Ergebnisse. Mit der DE-CT können Gichttophii sicher vom Knochen aber auch von anderen Verkalkungen getrennt und zum Beispiel farblich kodiert dargestellt werden. Im Gegensatz zum konventionellen...
Röntgenbild verspricht die DE-CT jedoch nicht nur eine höhere Sensitivität für tophöse Veränderungen, sondern als Schnittbildverfahren auch eine bessere Abgrenzung und Einordnung von verschiedenen morphologischen Veränderungen wie zum Beispiel von Erosionen.

Schlussfolgerung. Dieser Vortrag fasst die Vor- und Nachteile der DE-CT in der Detektion und Abgrenzung von Weichteilverkalkungen bei Kristallarthropathien zusammen und gibt darüber hinaus einen Ausblick auf zukünftige Entwicklungen in diesem Gebiet.

Abstracts

Experimentelle Rheumatologie

ER.01 Chondroitin sulfate interferes with established humoral immune responses and ameliorates collagen induced arthritis

H. Brühl, J. Cihak, N. Goebel, M. Mack

1 Universitätssäklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Rheumatologie und Klinische Immunologie, Regensburg, 2 Tierphysiologie, Institut für Veterinärmedizin, München, 3 Universitätssäklinikum Regensburg, Innere Medizin II, Regensburg

Background. Anionic glycosaminoglycans interact with a variety of soluble and membrane bound molecules. Chondroitin sulfate was shown to have anti-inflammatory properties but its role in arthritis is controversial.

Methods. We have analyzed the effect of chondroitin sulfate on collagen induced arthritis starting treatment before and after induction of arthritis and in mice with established arthritis.

Results. In all of these settings chondroitin sulfate significantly reduced the severity of arthritis. It prevented joint destruction, diminished the inflammatory infiltrate and reduced proinflammatory cytokines in joints and plasma. Splenocytes restimulated with collagen produced less IL-2 and more IL-10 and IL-13. The beneficial effects of chondroitin sulfate were transient and closely correlated to the suppression of the collagen-specific humoral immune response. Chondroitin sulfate, but not other glycosaminoglycans induced a direct BTK and Syk-dependent proliferation of B cells and markedly expanded the number of plasma cells in the spleen. In immunized mice chondroitin sulfate reduced the number of antigen specific plasma cells in the bone marrow and was able to suppress established humoral immune responses.

Conclusion. Displacement of disease inducing plasma cells from the bone marrow might contribute to the beneficial effects of chondroitin sulfate and could be an attractive strategy to suppress antibody mediated autoimmunity.

ER.02 Inadequate glucocorticoid secretion in experimental arthritis in rats is closely linked to impaired mitochondria and reduced lipid droplets

C. Wolff, K. Krinner, J. Schröder, R. Straub

1 Universitätssäklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Rheumatologie und Klinische Immunologie, Regensburg, 2 Universitätssäklinikum Regensburg, Institut für Pathologie, Regensburg

Background. In rheumatoid arthritis a functional deterioration of the HPA-axis in form of inadequately low secretion of glucocorticoids in relation to severity of inflammation can be detected. The reasons for this phenomenon are not known. The purpose of this study was to find possible reasons responsible for adrenal insufficiency during arthritis.

Methods. DA rats were immunized with type II collagen in incomplete Freund adjuvant to induce arthritis. Plasma corticosterone was evaluated by RIA and plasma ACTH by ELISA. Adrenal cholesterol was quantitatively studied by Sudan-III staining and scavenger receptor class BI (SR-BI, the HDL receptor) by immunohistochemistry. Fluorescent NBD-cholesterol uptake kinetics were analysed by flow cytometry. Ultrastructural morphology of adrenocortical mitochondria and lipid droplets was studied by electron microscopy.

Results. Initially increased corticosterone and ACTH levels were reduced to baseline levels in the later phase of the disease. Serum levels of corticosterone relative to IL-1β were markedly lower in arthritic than control animals (inadequacy). Cholesterol storage in adrenocortical cells and expression of SR-BI did not differ between immunized and control rats. However, number of impaired mitochondria largely increased during the course of arthritis (maximum on day 55), and this was paralleled by reduced numbers of activated cholesterol droplets (inhomogenous droplets relevant for generation of glucocorticoids). In addition, number of normal mitochondria positively correlated with serum corticosterone levels.

Conclusion. This first study on adrenal reasons for inadequate glucocorticoid secretion in arthritis demonstrated impaired mitochondria and altered cholesterol breakdown paralleled by low corticosterone levels in relation to ongoing inflammation.

ER.03 Adipokines in osteoarthritis osteophyte formation

S. Junker, G. Krumbholz, K. Frommer, A. Sachsi, U. Lange, S. Rehert, J. Steinmeyer, M. Rickert, G. Schett, U. Müller-Ladner, E. Neumann

1 Justus-Liebig Universität Gießen, Kerckhoff-Klinik GmbH, Rheumatologie u. klinische Immunologie, Osteologie, Physikalische Therapie, Bad Nauheim, 2 Agaplesion Markus Krankenhaus, Akademisches Lehrkrankenhaus der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Frankfurt/Main, 3 Universitätssäklinikum Gießen und Marburg, Orthopädische Klinik, Labor für Experimentelle Orthopädie, Gießen, 4 Universitätssäklinikum Gießen und Marburg, Orthopädie und Orthopädische Chirurgie, Gießen, 5 Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik, Rheumatologie und Immunologie, Erlangen

Background. Obesity is a risk factor in osteoarthritis (OA), but there is limited information about the interaction between bone formation and adipose tissue-derived factors, the so-called adipokines. Adipokines such as adiponectin, resistin or visfatin are associated with the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA) and OA. Adipokines are produced also by other cell types than adipocytes in RA and OA joints, for example osteoblasts, osteoclasts or chondrocytes. However, in contrast to their joint-destructive role in RA, their role in OA joint remodelling is unclear. Therefore, adipokine expression in osteophyte development and bone forming cells as well as their effect on these cells was analyzed.

Methods. Osteophytes and bone were obtained from OA patients during joint replacement surgery. Serial sections of bone tissue were stained (Masson trichrome, TRAP) and scored from grade one (no ossification, mainly connective tissue and cartilage) to five (ossified, mineralized osteophyte, <10% connective tissue, ossified remodeling zones). Immunohistochemistry against alkaline phosphatase, collagen-type II, adiponectin, resistin, and visfatin was performed. OA osteoblasts were stimulated with adiponectin and measurements of IL-6, IL-8 and MCP-1 were performed in cell culture supernatants.

Results. Adiponectin, resistin and visfatin were detectable in osteoblasts and all osteophyte grades. In non-ossified osteophytes (grade 1), especially adiponectin and to a lower extend resistin and visfatin were localized in connective tissue fibroblasts. In ossified osteophytes (grade 2-5), resistin, visfatin and to a lower extend adiponectin protein expression was co-localized with osteoblasts. Resistin and visfatin were expressed by osteoclasts. Visfatin was found in chondrocytes of all osteophyte grades (50% of chondrocytes) and adiponectin was detectable in blood vessels. Osteoblast stimulation with adiponectin increased the release of the inflammatory mediators IL-6 (2.6-fold), IL-8 (4.9-fold), and MCP-1 (2.1-fold).
Conclusion. The expression of adiponectin and visfatin expression in osteophyte connective tissue and cartilage suggests their involvement in early osteophyte formation. Resistin and visfatin expression by osteoblasts and osteoclasts in ossified osteophytes indicates a role in bone remodeling of osteophytes at later stages. Osteoblasts respond to adiponectin stimulation with the release of inflammatory mediators. Therefore, adipokines are most likely involved in osteophyte formation at different stages affecting different cell types of bone remodeling.

ER.04
Free fatty acids contribute to promotion of arthritis
K. Frommer1, A. Schäffler2, S. Rehart3, A. Sachs4, U. Müller-Ladner5, E. Neumann1
1Justus-Liebig Universität Gießen, Kerckhoff-Klinik GmbH, Rheumatologie u. klinische Immunologie, Osteologie, Physikalische Therapie, Bad Nauheim, 2Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Regensburg, 3Agaplesion Markus Krankenhaus, Akademisches Lehrkrankenhaus der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Frankfurt/Main

Background. Obesity is a known risk factor for several arthritic diseases and mechanical stress has been shown not to be the only factor. Due to increased levels of free fatty acids (FFA) in obese compared to normal individuals and due to the involvement of FFA in inflammatory cardiovascular and metabolic diseases, we hypothesized that FFA play a role in the promotion of arthritic diseases. Therefore, we therefore investigated the effect of FFA on various effector cells of arthritis.

Methods. Rheumatoid (RA) synovial fibroblasts (SF), osteoarthritis (OA) SF, psoriatic arthrits (PsA) SF, human primary chondrocytes (HCH), human osteoblasts (OB), human macrovascular (HUVEC) and microvascular (HBdMEC) endothelial cells were stimulated in vitro with different FFA within their physiological range of concentrations. Immunoassays were used to quantify FFA-induced protein secretion. Sulfosuccinimidyl oleate sodium (SSO) was used to inhibit fatty acid translocase (FAT).

Results. FFA dose-dependently increased the secretion of the proinflammatory factors (IL-6, IL 8 and MCP-1) as well as matrix-degrading enzymes (MMP-1 and MMP-3) in RASF (e.g. for lauric acid [100 µM] with RASF/IL-6: 9.1-fold increase; IL 8: 14.9 fold increase; MCP-1: 2.4-fold increase; pro-MMP1: 5.1-fold increase; MMP-3: 83.6 fold increase). Saturated and unsaturated FFA had similar effects on RASF. However, saturated FFA induced strong secretion of IL-6 in chondrocytes, while unsaturated FFA only had a weaker effect on this cell type. At 100 µM, both saturated and unsaturated FFA significantly increased IL-6 secretion by osteoblasts to a similar degree as for SF. A high concentration of FFA (500 µM) significantly induced IL-6 secretion in HUVEC and HBdMEC, whereas a low concentration of FFA (10 µM) did not have a significant effect (p>0.05) on human endothelial cells. Blocking FFA transport into RASF by using SSO almost completely abolished the effect of palmitic acid on IL-8 secretion.

Conclusion. FFA are not only metabolic substrates but can also directly contribute to articular inflammation and degradation mediated by various effector cells of arthritis. Our data also show that FFA transport into the cell is required for FFA-induced effects in SF.

ER.05
The role of HIF-1 and HIF-2 during angiogenesis and metabolic adaptation of human microvascular endothelial cells towards hypoxia
M. Hahne1, C. Strehl1, M. Jakstadt1, P. Hoff2, T. Gaber-Elsner1, G. Burmester1, F. Buttgereit1
1Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin

Background. Chronically inflamed tissues in RA are characterized by local hypoxia and enhanced angiogenesis. The Hypoxia inducible factor (HIF)-1 and (HIF)-2 serve as key regulators of adaptation to hypoxia thereby promoting both angiogenesis and metabolic adaptation of endothelial cells. To investigate the impact of HIF-1/HIF-2 on the angiogenic and metabolic transcriptome under hypoxia (%O2) versus normoxia (18%O2) we performed a knockdown of either HIF-1α or HIF-2α in human microvascular endothelial cells (HMEC).

Methods. Specific knockdown of either HIF-1α or HIF-2α was achieved using siRNA-technology. Angiogenic and metabolic transcriptome of HMECs was studied by performing an Agilent Human Whole Genome Microarray under normoxia vs hypoxia. Significantly regulated genes were allocated to angiogenic and metabolic processes using Panther database.

Results. In comparison to normoxia the incubation of untransduced HMECs under hypoxia resulted in 73 regulated angiogenesis related genes and 17 regulated cellular metabolism related genes. In both HIF-1α and HIF-2α knockdown cells, hypoxia was still capable of inducing a differential gene expression pattern, but with a much less pronounced effect compared to control cells. Analysis of angiogenesis related processes (VEGF-pathway, HIF-activation, EGFR-pathway) showed that 74% of the differentially expressed genes are controlled by both HIF-1 and HIF-2. Another 14% of the regulated genes are controlled by HIF-1. The remaining 12% of regulated genes are under control of HIF-2. The differentially regulated genes involved in the cellular metabolism (ATP-synthesis, glycolysis, TCA-cycle) were found to be up to 80% controlled by both HIF-1 and HIF-2. The remaining 20% are dependent on the presence of HIF-1.

Conclusion. HIF-1 and HIF-2 are both key regulators of the adaptation of endothelial cells towards hypoxia with overlapping functions. However, they do differ in their capacity to regulate cellular energy metabolism and angiogenesis. This leads us to conclude that HIF-1 affects angiogenesis via indirect effects on cellular energy metabolism as indicated by the regulation of metabolic transcriptome to one fifth. HIF-2 does more influence angiogenesis directly via regulating the synthesis of proangiogenic factors (as has been previously shown). These findings provide new insights into the divergent regulation of angiogenesis in inflamed (hypoxic) tissues by HIF-1 and HIF-2 and are, therefore, considered to be of clinical relevance in RA.

ER.06
A new method for detection of membrane bound glucocorticoid receptors: comparison of the liposome procedure and the FASER technique
C. Strehl1, T. Gaber-Elsner1, M. Jakstadt1, C. Spies1, M. Hahne1, P. Hoff2, G. Burmester1, F. Buttgereit1
1Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin

Background. Membrane bound glucocorticoid receptors (mGR) play a pivotal role in pathogenesis of chronic inflammatory diseases as indicated by clinical observations. Patients with SLE show high frequencies of mGR positive monocytes, sometimes even higher than found in patients with active RA. With increasing glucocorticoid dosages expression of mGR on monocytes of SLE-patients is downregulated, suggesting a
negative feedback loop to control glucocorticoid action. These receptors represent an effective target for diagnosis and monitoring of different inflammatory diseases, but a feasible detection method is still necessary.

**Objectives.** We compare two methods of high-sensitive immunofluorescence staining – the well established liposome procedure with the commercialized FASER-technique.

**Methods.** HEK293T cells were cultured for 24 h with/without 5 µg/ml brefeldin A in a humidified incubator at 37°C. Human CD4 positive T cells and CD14 positive monocytes were isolated via magnetic-activated cell sorting and subsequently cultured in RPMI 1640. Monocytes were incubated for 24 h with/without 2 µg/ml LPS. For liposome based high-sensitivity immunofluorescence staining cells were incubated with the monoclonal (digoxigenin conjugated) anti-GR antibody, followed by incubation with anti-digoxigenin/anti-Biotin matrix. Subsequently biotinylated Cy5 liposomes were added. FASER technique was performed as described by the manufacturer (Miltenyi Biotec). Dead cells were excluded by adding PI before cell acquisition, using a BD FACS Calibur flow cytometer. The acquired data were analyzed using FlowJo 7.6.1 software.

**Results.** The human mGR, which cannot be reliably detected with conventional staining methods, is detectable with the liposome procedure as well as with the commercialized FASER-APC technique. Furthermore, the FASER-APC-procedure is more sensitive (94.51% vs 73.2%) and more specific (99.57% vs. 98.93%) compared to the liposome technique. Additionally, minor changes of mGR expression can also be demonstrated with the FASER technique. The FASER procedure shows technical advantages: the commercially available FASER-APC-kit is performed according to a standardized protocol and is less time consuming compared to the liposome procedure.

**Conclusion.** The human mGR is easily detectable with the commercialized FASER kits, which represent an alternative due to a consistent quality and a standardized production. This method facilitates the analysis of the role that mGR play in the pathogenesis of chronic inflammatory diseases and perhaps provoke new insights in glucocorticoid therapy.

**ER.07**

**Anti-inflammatory effects of tyrosine-hydroxylase(TH)-positive catecholamine producing cells in chronic arthritis**

Z. Jenei-Lanzi, S. Capellino, F. Kees, R. Straub³

¹Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, Rheumatologie und Klinische Immunologie, Regensburg, ²University Regensburg, Department of Pharmacology and Toxicology, Regensburg

**Background.** In previous studies we detected TH-positive, catecholamine-producing cells in inflamed hypoxic synovial tissue. Therefore, the aim of our study was to investigate the influence of hypoxia induced catecholamines on inflammatory responses in arthritis.

**Methods.** Synovial cells of rheumatoid arthritis (RA) and osteoarthritis (OA) patients were isolated and cultivated under normoxia or hypoxia with/without stimulating enzyme cofactors of TH and inhibitors of TH. Expression of TH and release of cytokines and catecholamines was analyzed. The effect of TH+ cells was tested by adoptive transfer into DBA/1 mice with collagen type II-induced arthritis (CIA). TH+ cells were generated from mesenchymal stem cells by defined dopaminergic factors.

**Results.** Hypoxia increased TH protein expression and catecholamine synthesis and decreased release of TNF in OA/RA synovial cells compared to normoxic conditions. This inhibitory effect on TNF was reversed by TH inhibition with alpha-methyl-para-tyrosine (αMPT). Incubation with specific TH cofactors (tetrahydrobiopterin and Fe2+) increased hypoxia-induced inhibition of TNF, which was also reversed by αMPT. Adoptive transfer of TH+ cells reduced CIA in mice, and 6 hydroxydopamine, which depletes TH+ cells, reversed this effect.

**Conclusion.** In summary, this study presents that TH-dependent catecholamine synthesis exhibits anti-inflammatory effects in human RA synovial cells in vitro, which can be augmented under hypoxic conditions. In addition, the anti-inflammatory effect of TH+ cells has been presented the first time in experimental arthritis in mice.

**ER.08**

**Blockade of CXCR4 by AMD3100 reduces homing and survival of plasma cells in lupus mice NZB/W**

Q. Cheng, L. Khoddadi, A. Taddeo, O. Winter, B. Hoyer, A. Radbruch, F. Hiepe³

³Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, ²Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, ³Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Berlin, ⁴Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Berlin

**Background.** Previously, we demonstrated that long-lived plasma cells contribute to the pathogenesis of antibody-mediated diseases and should therefore be considered as a promising therapeutic target in systemic lupus erythematosus (SLE). In bone marrow stromal cells expressing the chemokine CXCL12 organize these niches that provide for the plasma cell survival. CXCL12 is the ligand of CXCR4 expressed on plasma cells. In this study we investigated the contribution of CXCL12-CXCR4 interaction to the longevity of plasma cells in the murine model of lupus.

**Methods.** Plasma cells purified from spleens of NZB/W mice were incubated with the CXCR4 blocker AMD3100 and then adoptively transferred to immunodeficient Rag1–/– mice. After 14 days we analyzed the number of plasma cells in bone marrow. Furthermore, OVA immunized NZB/W mice were treated intraperitoneally with AMD3100 after boost; anti-OVA secreting plasma cells in bone marrow were checked on day 3 and 15 after boost. The effect of plasma cell depletion was investigated in NZB/W mice using AMD3100 alone or combined with bortezomib for two weeks.

**Results.** Two weeks after adoptive transfer the number of plasma cells treated with AMD3100 was lowered by 60% in bone. After secondary immunization with OVA the AMD3100 treatment resulted in a significant reduction of anti-OVA secreting plasma cells in bone marrow by 33% on day 3 and by 23% on day 15. After 15 days the number of MHC class II negative anti-OVA secreting plasma cells significantly decreased by 42% in bone marrow of treated mice. AMD3100 efficiently depleted plasma cells including long-lived. After two weeks treatment, total plasma cell number was decreased by 69% in spleen and 61% in bone marrow; long-lived plasma cells were reduced by 67% in spleen and 64% in bone marrow. The combination of bortezomib with AMD3100 in bone marrow; long-lived plasma cells were reduced by 67% in spleen and 64% in bone marrow. The combination of bortezomib with AMD3100 significantly enhanced the depletion of long-lived plasma cells compared to monotherapy.

**Conclusion.** CXCR4 blockade with AMD3100 can reduce the homing of plasma cells to the bone marrow and the survival of long-lived plasma cells. The combination of bortezomib with AMD3100 shows synergistic effects on plasma cell depletion. The findings highlight the importance of the CXCR4-CXCL12 axis for the plasma cell niche.

---

**Abstracts**
ER.09
TNFR1 expression defines synovial tissue infiltrating CD4+ T cells in patients with rheumatoid arthritis

K. Schubert1, M. Rossof1, U. Meuschi2, R. Scholz2, C. Baerwald2, U. Wagner1
1Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Sektion Rheumatologie, Leipzig, 2Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Orthopädie, Leipzig

Background. One hallmark of rheumatoid arthritis (RA) is the infiltration of the synovial membrane by CD4+ T cells. It has previously been shown that infiltrating CD4+ T cells differ from non-infiltrating ones in their increased expression of TNFR1. Furthermore, TNFR1 is expressed on a fraction of circulating CD4+ T cells from RA patients, but not from healthy controls. Aim of the study was the characterization of TNFR1+ CD4+ T cells in patients with rheumatoid arthritis.

Methods. Peripheral TNFR1+ CD4+ T cells from RA patients were analyzed by flow cytometry. The expression of naive and memory T cell markers (CD45RA and CD45RO), markers for T cell activation (CD25, CD71 and CD154) and of ICAM-1 as well as the frequencies of the positive cells were determined. To identify the T helper cell signature of TNFR1+ CD4+ T cells, intracellular staining of the Th1, Th2 and Th17 master transcription factors T-bet, GATA-3 and ROR-γt, respectively, was performed.

Results. Peripheral TNFR1+ CD4+ T cells have neither a preferential naive nor a memory phenotype, but showed higher expression of the activation markers CD25, CD71 and CD154 than TNFR1- CD4+ T cells. TNFR1+ CD4+ T cells express higher frequencies of the T-bet and RORγt than TNFR1- CD4+ T cells. There is no difference in GATA-3 expression between TNFR1 positive and negative CD4+ T cells. Functionally, it has been shown that the cytokine TNF acts as chemokine to attract CD4+ T cells to the rheumatoid joints. Beside this direct effect of TNF, there are known indirect effects of TNF including the upregulation of cell adhesion molecules like ICAM-1. Therefore, ICAM-1 expression of migrating TNFR1+ T cells was investigated. The results show, that migrating TNFR1+ T cells recovered from synovial tissue are more frequently ICAM-1 positive than non-migrating ones.

Conclusion. TNFR1+ expression characterizes CD4+ T cells functionally capable of infiltrating the rheumatoid synovium in an ICAM-1 dependent manner. The results show, that TNFR1 expression defines a pathogenic subset of activated CD4+ T cells with Th1 and/or Th17 signature in patients with Rheumatoid Arthritis.

ER.10
Hypoxia increased the production of Interleukin-1β in LPS-primed human monocytes

N. Raullien1, M. Rossof2, C. Baerwal2, U. Wagner1
1Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Sektion Rheumatologie, Leipzig

Background. Monocytes are major players in the innate immune system and are recruited to sites of inflammation, where the environmental conditions vary extremely compared to the interstitium under physiological conditions. For example, in rheumatoid arthritis the inflamed joints are severely hypoxic. This decreased oxygen level could be a triggering factor for the activation and survival of monocytes. Aim of the study was to analyze the influence of hypoxia on lipopolysaccharide (LPS)-induced cytokine production in primary human monocytes.

Methods. Immunomagnetically separated monocytes from the blood of healthy donors were cultured for 16h under hypoxic conditions (1% oxygen).

Results. Cytokine measurement in the supernatant with ELISA showed increased concentrations of Interleukin-1β (0.9 ng/ml vs. 4.35 ng/ml, p=0.009) and Interleukin-6 (63.8 ng/ml vs. 125.9 ng/ml, p=0.019), but not of TNF, after hypoxia and LPS-stimulation. Cleavage of the IL-1β proform to its active form is dependent on the assembly of the inflammasome and the recruitment of caspase-1 followed by their activation. When inflammasome assembly was abolished with high extra-cellular K+-buffer or by inhibiting intracellular Ca-signalling with the Ca-chelator BAPTA-AM, hypoxia induced IL-1β release was abrogated. Similarly, IL-1β release after culture under hypoxia was also abolished in monocytic THP1-cells, which are genetically made deficient for the inflammasome components NLRP3 and ASC. One activating signal for the inflammasome was shown to be the release of reactive oxygen species (ROS), since mitochondrial ROS staining with MitoSOX revealed an increased mitochondrial ROS release under hypoxic conditions. Accordingly, the induction of mitochondrial ROS through decoupling of the electron transport chain with Rotenone also triggered an increase of IL-1β release under normoxic conditions. Analysis of blood monocytes from RA patients showed no difference in LPS and hypoxia induced IL-1β release compared to healthy controls (1.84 ng/ml vs. 1.88 ng/ml).

Conclusion. This study shows, that hypoxia leads to the activation of the inflammasome, the recruitment of caspase-1 and the subsequent cleavage and release of Interleukin-1β in human primary monocytes. Intracellular Calcium mobilization and mitochondrial ROS production were shown to be essential mechanisms triggering inflammasome assembly.

ER.11
Membrane-coated microparticles released by apoptotic neutrophils suppress CD4+CD25-CD127+ T cells

G. Shen1, P. Heyder2, S. Krienke1, T. Tretter1, R. Gellert1, M. Schiller1, N. Blank1, H. Lorenz1, L. Tykocinski3
1Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik V, Sektion Rheumatologie, Heidelberg

Background. Cell-derived membrane-coated microparticles have been identified as important mediators in intercellular communication. During the process of apoptosis, dying cells start to dynamically release microparticles. Polymorphonuclear neutrophils are the most abundant type of leukocytes, representing 50–70% of all white blood cells. Due to their very short lifespan, they are the source of massive amounts of apoptotic cell-derived microparticles (AdMPs). While the interaction between neutrophils and T lymphocytes has been focus of extensive research, the influence of neutrophil-derived microparticles on T cells has not been analysed yet. In this study, we investigated the effect of membrane-coated microparticles released by apoptotic neutrophils on different T helper cell subsets.

Methods. Different CD4+ T cell subtypes were sorted according to the expression of CD25, CD25, CD45RA and CD45RO and co-cultured with AdMPs or apoptotic cell remnants purified from UV-irradiated neutrophils isolated from the peripheral blood of healthy donors. T cells were stimulated by OKT3 and anti-CD28 antibodies and cell proliferation was measured by 3H-thymidine incorporation or PKH26-staining. Secretion of cytokines was quantified by ELISA.

Results. AdMPs released by neutrophils selectively suppressed the proliferation of CD4+CD25-CD127+ Tc in a dose-dependant manner and prevented the upregulation of CD25 on the T cell surface, while maintaining the expression of CD25. The secretion of tumor necrosis factor-α (TNFα) by T cells stimulated in the presence of AdMPs was significantly reduced. Interestingly, in contrast to AdMPs, the apoptotic cell remnants of neutrophils exerted no effect on T cells. The suppressive effect of AdMPs could be completely abrogated by the addition of interleukin(IL)-2 or IL-7 or by the presence of CD4+CD25+CD127+ T cells.

Conclusion. Neutrophil AdMPs suppress the proliferation of CD4+CD25-CD127+ T cells under conditions of limiting IL-2 and IL-7 concentrations. This could represent an important mechanism to prevent inappropriate activation and expansion of resting T helper cells in the absence of sufficient stimulation and cytokine production.
ER.12
Upregulated microRNA-182 expression is associated with enhanced conventional CD4+ T cell proliferation in SLE
T. Alexander1, C. Haftmann1, L. Templin1, J. Humrich1, G. Burmester1, A. Radbruch1, F. Hiepe2, M. Mashreghi3
1Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, 2Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Berlin, 3Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Arbeitsgruppe Zellbiologie, Berlin

Background. Recent reports have shown dysregulated microRNAs in murine lupus models, among them increased expression of miRNA-182, which has been demonstrated to target the transcription factor FOXP1 in activated CD4+ T cells. The loss of FOXP1 activity in T cells is associated with spontaneous T cell activation, clonal expansion and autoantibody production, all of which are present in systemic lupus erythematosus (SLE).

Methods. Expression levels of microRNA-182 and FOXP1 were analyzed with RT-PCR in magnetic purified peripheral blood CD4+ T cells from 9 Patients with SLE and healthy controls (HC). Multicolor flow cytometry was performed to analyze CD4+ T cell expression for CCR7, CD45RA, Ki-67, Foxp3, the interleukin-7 receptor-a and phosphorylated STAT-5a (pSTAT5a). Analysis of serum IL-7 levels was performed with ELISA in 27 SLE patients and HC (R&D systems).

Results. MiRNA-182 was significantly upregulated in CD4+ T cells from SLE patients compared to HC (median expression 8.89×10E-7 vs. 3.96×10E-7, p=0.008) while FOXP1 mRNA levels were decreased, yet without reaching statistical significance. Analysis of Ki-67 expression revealed an increased percentage of proliferating CD4+ T cells in SLE (5.23% vs 2.21%, p=0.006). Overall, CD4+ T cellular proliferation in SLE was associated with increased frequencies of CD45RA−CCR7−effector memory T cells and enhanced basal pSTAT5a levels (median MFI 501.5 vs 399.0, p=0.010), suggesting a recent stimulation with common gamma chain(γc)-signaling cytokines. In this regard, Tcons from SLE samples displayed decreased expression levels for the FOXP1 target gene CD127 (MFI 2011 vs. 2953, p=0.049) and serum IL-7 levels were significantly higher in SLE compared to HC (17.0 pg/ml vs. 10.2 pg/ml, p=0.001).

Conclusion. MiR-182 expression has been shown to be dependent on FOXP1 activity and to promote clonal expansion of activated CD4+ T cells. Our data suggest that enhanced IL-7/STAT5 signaling mediates induction of miR-182 expression, which in turn promotes the proliferation of Tcons in SLE. The relative contribution of IL-7/Mir-182/FOXP1 axis on the enhanced proliferative capacity of SLE Tcons remains elusive and merit further investigation. Collectively, our data provide new insights in the pathophysiology of T cell hyperactivity in SLE and identifies miR-182 as a candidate target for future therapeutic approaches.

ER.13
Membrane-coated vesicles (MCVs) – vehicles for a directed transport of microRNA from apoptotic cells to phagocytes
L. Claßen1, L. Tykocinski1, F. Wiedmann1, S. Krienke1, A. Lauffer1, P. Heyder1, M. Schiller1, H. Lorenz2
1Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik V, Sektion Rheumatologie, Heidelberg

Background. Cell activation and apoptotic cell death leads to the formation of membrane-coated vesicles (MCVs). MCVs have previously been identified as mediators of cell-to-cell communication and carriers of microRNA. An impaired clearance of apoptotic debris caused by an increased rate of apoptosis or a defect in phagocytic-cell clearance has been observed in SLE patients. In this study, we analyzed the microRNA content of activated and apoptotic lymphocytes and their corresponding MCVs from both normal healthy donors (NHDs) and SLE patients. Further we investigated the immunomodulatory effect of MCV uptake by monocytes.

Methods. MicroRNA content of activated and apoptotic lymphocytes and corresponding MCVs of NHDs and SLE patients were compared in an Agilent microRNA array and validated by qPCR. Apoptosis was induced by UVB-irradiation. MiR-155 expression in monocytes after UV-MCVs engulfment was determined by qPCR. Expression of miR-155 target protein Tab-2 was analyzed by Western blot.

Results. MiR-155* levels were decreased after apoptosis induction in lymphocytes and apoptotic MCVs compared to their viable correlates. MiR-155, miR-99a and miR-34b were decreased in apoptotic lymphocytes compared to viable ones but increased or not significantly changed in apoptotic MCVs compared to viable MCVs, indicating a directional transport of microRNA into MCVs. MiR-34a was expressed at higher levels in viable SLE lymphocytes and MCVs compared to NHDs. MiR-34b expression was decreased in UV-lymphocytes and UV-MCVs of SLE patients. Functional assays confirmed higher miR-155 levels and consecutively decreased target protein levels in monocytes after engulfment of UV-MCVs.

Conclusion. Within this study we could show an unequal distribution of distinct microRNA into MCVs released by activated or apoptotic lymphocytes. Further the microRNA content was regulated in whole apoptotic cells after UVB-irradiation. This suggests a directional transport rather than a random distribution. Thus, cells regulate their microRNA as well as the microRNA content within released MCVs. We could show a miRNA and protein expression change in phagocytes after MCV engulfment. Hence, our results suggest MCVs could serve as a transport vehicle for microRNA to mediate cell-to-cell communication and influence intracellular processes in phagocytes. Disturbances of this system might contribute to the pathogenesis of SLE.

ER.14
Contribution of megakaryocytes to SLE in lupus prone NZB/W mice
O. Winter1, K. Moser1, L. Khodadadi1, Q. Cheng3, A. Taddeo3, B. Hoyer2, R. Manz2, F. Hiepe3
1Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, 2Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Berlin, 3Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Arbeitsgruppe Zellbiologie, Berlin

Background. Autoantibodies – secreted by short- and long-lived plasma cells in bone marrow and spleen – contribute to the pathogenesis of the autoimmune disease systemic lupus erythematosus (SLE). For they trigger the immune response, and immune complex deposits in the kidneys can lead to the development of a severe nephritis. In NZB/W mice – a mouse model for SLE – both parental strains New Zealand Black (NZB) and New Zealand White (NZW) add different sle-loci to the formation of SLE. The NZB strain passes the sle2c locus that contains the gene for the thrombopoietin (TPO)-receptor (c-Mpl). According to the relevance of megakaryocytes for the plasma cell niche and the correlation between plasma cell and megakaryocyte numbers, we wanted to elucidate whether c-Mpl and/or megakaryopoiesis is altered in autoimmune disease systemic lupus erythematosus (SLE). For they trigger the immune response, and immune complex deposits in the kidneys can lead to the development of a severe nephritis. In NZB/W mice – a mouse model for SLE – both parental strains New Zealand Black (NZB) and New Zealand White (NZW) add different sle-loci to the formation of SLE. The NZB strain passes the sle2c locus that contains the gene for the thrombopoietin (TPO)-receptor (c-Mpl). According to the relevance of megakaryocytes for the plasma cell niche and the correlation between plasma cell and megakaryocyte numbers, we wanted to elucidate whether c-Mpl and/or megakaryopoiesis is altered in autoimmune disease systemic lupus erythematosus (SLE). For they trigger the immune response, and immune complex deposits in the kidneys can lead to the development of a severe nephritis.
Results. We found in the spleens of NZB mice 10-times higher numbers of long-lived plasma cells and megakaryocytes compared to wildtype, in NZW mice equal numbers and in NZW/W mice numbers between those for NZB and NZW or wildtype. Moreover, in the spleen a fraction of plasma cells clustered around megakaryocytes. We also detected a missense mutation in the c-mpl gene of NZB mice leading to an amino acid replacement within the essential TPO-binding site. Upon TPO stimulation of splenocyte and bone marrow cultures NZB cultures responded significantly stronger resulting in the double amount of megakaryocytes compared to NZW cultures.

Conclusion. In summary, our data indicate that augmented megakaryopoiesis enables the accumulation of a greater number of autoreactive plasma cells in lupus prone NZB/W mice. Thus, we assume that enhanced megakaryopoiesis and higher megakaryocyte numbers are contributing to the development and/or pathogenesis of SLE.

ER.15
Neuroendocrine mediators regulate production of B cell activating factor of the tumor necrosis factor family (BAFF) in human synovial fibroblasts

G. Pongratz1, D. Deniffel1, R. Straub2, T. Lowin1
1Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Regensburg, 2Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Rheumatologie und Klinische Immunologie, Regensburg

Background. BAFF is a cytokine important for the stimulation and survival of autoreactive B cells and therefore might play a role in several autoimmune diseases, e.g. autoimmune arthritis. In psoriasis arthritis, BAFF correlates with disease activity and testosterone, but only in male patients, suggesting a role for sex hormones in the regulation of BAFF. Therefore, we wanted to determine if BAFF production in rheumatoid arthritis and osteoarthritis fibroblasts was regulated by neuroendocrine mediators.

Methods. Fibroblasts were isolated from synovial tissue of RA (n=10) and OA (n=10) patients and cultured in vitro under different conditions. BAFF production was determined by ELISA.

Results. Isolated fibroblasts were cultured in the presence or absence of Interferon-gamma (IFN-γ), IL-1, lipopolysaccharide (LPS), tumor necrosis factor (TNF), CpG, Poly IC, and cortisol in different combinations for 48 and 72 hours to determine the optimal stimulation strategy for induction of BAFF production (measured by ELISA in supernatants) in fibroblasts. IFN-γ best induced BAFF in RA and OA fibroblasts. IFN-γ-induced BAFF production in fibroblasts was decreased by dihydrotestosterone in a concentration dependent manner. The effect was specifically inhibited by nilutamide, a testosterone receptor antagonist. Furthermore, stimulation of alpha-adrenoceptors did not change INF-γ-induced BAFF in fibroblasts. In general the effects were more pronounced in RA compared to OA fibroblasts.

Conclusion. Taken together, INF-γ-induced BAFF production in synovial fibroblasts is decreased by testosterone and increased by beta-adrenergic stimuli. Therefore, neuroendocrine regulation of inflammation in the inflamed joint might be in part mediated by regulating BAFF production in synovial fibroblasts.

ER.16
Cell-specific type I IFN signatures in autoimmunity and viral infection: what makes the difference?

A. Grützkau1, C. Kyogoku2, B. Smiljanovic3, J. Grün4, R. Biesen5, T. Alexander6, F. Hippel7, A. Radbruch1, T. Häupl8
1Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Berlin, 2Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin

Background. Gene expression profiling experiments using peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) revealed a crucial role of type I interferon (IFN) in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus (SLE). However, it is almost unknown how particular leukocyte subsets contribute to the overall type I IFN signature described for PBMCs. Furthermore, a detailed analysis of how IFN signatures differ in autoimmune disease from that observed after viral infection is missing so far. Therefore, we compared expression levels of 2443 IFN signature genes in peripheral CD4+ T helper cells and monocyte (Mo) subsets isolated from patients with SLE, healthy donors (ND) and ND vaccinated against yellow fever by global gene expression profiling.

Methods. Peripheral blood from 8 Patients with SLE and 4 ND were recruited. Same ND were examined before and after immunization by yellow fever vaccine. After sorting cells, isolated RNA were applied to Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array. Data analysis was done using BioRetsis database, Genesifter Software and Ingenuity Pathway Analysis (IPA).

Results. Comparing gene expression profiles of yellow fever immunized individuals and active SLE patients it was possible to identify a “common” and an “autoimmune-specific” IFN signature. Although major IFN signature genes were commonly expressed in CD4+ T cells and Mo of patients with SLE and immunized ND, expression magnitudes of them were higher in patients with SLE compared to immunized ND. In SLE, in addition to the typical “viral-induced” IFN signature, genes that are involved in apoptosis signaling, antiviral PKR signaling, Fc receptor-mediated phagocytosis and IL-10-/IL-9-/IL-15-mediated JAK/Stat signaling pathways were identified by IPA.

Conclusion. This study demonstrated that IFN signature in autoimmunity and that in viral infection are quite different in the number of IFN-related genes activated and their expression magnitudes. Autoimmunity is characterized by a much stronger expression of IFN signature genes and is obviously modulated by a separate set of co-regulated genes defining the “autoimmune-specific” IFN signature. In summary, “common” and “autoimmune-specific” IFN signature genes are of potential interest as clinical biomarkers in SLE diagnostics to differentiate between a disease flare and a viral infection.

ER.17
Absolute local and relative global NK cell deficiency in granulomatosis with polyangiitis

W. Merkt1, F. Lasitschka1, P. Sturm1, V. Schwenger1, M. Schaier1, N. Blank1, A. Cerwenka1, H. Lorenz1
1Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik V, Sektion Rheumatologie, Heidelberg, 2Universitätsklinikum Heidelberg, Pathologisches Institut, Allgemeine Pathologie, Heidelberg, 3Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Angeborene Immunität, Heidelberg, 4Nierenzentrum Heidelberg, Heidelberg

Background. Granulomas in Granulomatosis with polyangiitis (GPA, Morbus Wegener) are tissue destructive, difficult to cure, and lead to fatal disabilities like hearing loss and saddle nose deformity. In contrast, granulomas in Sarcoidosis and Tuberculosis are “benign” or even helpful to avoid bacterial spread. Neutrophils and thus the innate immune system play a major role in GPA pathogenesis. Natural Killer (NK) cells are an important part of the innate immune system and make up 5–20%
of peripheral blood lymphocytes (PBL). There is currently no data available about NK cells in GPA. The aim of this study was to evaluate the presence of NK cells in GPA granulomas and their proportions in PBL as a basis for a potential role in GPA.

### Methods.
Paraffin sections of granulomas of 20 GPA, 5 Sarcoidosis and 5 Tuberculosis patients were stained with a CD56 monoclonal antibody. NK cell (CD3-CD56+) proportions of PBL in 30 GPA patients and 27 healthy controls (HC) were analysed by FACS analysis. Clinical data was extracted from medical records.

### Results.
Contrary to granulomas from Tuberculosis and Sarcoidosis which showed a considerable infiltration by CD56 positive cells, there was not a single CD56 positive cell in granulomas from 20 GPA patients. Therefore, the tissue destructive character of GPA granulomas is associated with a lack of NK cells. GPA patients with inactive disease (Birmingham vasculitis activity score (BVAS)=0, n=19) possessed a significantly higher NK cell proportion in PBL (mean±standard deviation: 24.4±13.5%) than both GPA patients with active disease (BVAS>0, n=11, mean=10.7±5.6%) (p=0.0026) and HC (n=27, mean=14.4–7.7%, p=0.004). Thus, clinical remission is accompanied by an increase in the NK cell proportion in PBL. Interestingly, patients with inactive disease that had “normal” NK cell proportions of less than 20% of PBL (n=7) showed a more severe disease course than those with more than 20% of PBL.

### Conclusion.
NK cells might, therefore, be helpful to limit granulomatous inflammation. Whether NK cell proportion in PBL might be a useful biomarker in GPA, e.g. as predictor for relapses, will be further evaluated in our future studies.

### ER.18
**SIGLEC-1 expressing plasmacytoid dendritic cells (pDCs) in human blood – a role in SLE pathogenesis?**

V. Gerl1, T. Fischer1, O. Winter1, A. Toddeo2, T. Alexander1, R. Biesen3, A. Radbruch1, F. Hiepe2

1Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, 2Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, 3Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Berlin

### Background.
Plasmacytoid dendritic cells (pDCs) are considered a crucial element in SLE pathogenesis due to their potency to produce high levels of IFN-α. This innate immunological function of pDCs is lost by terminal differentiation into a professional antigen-presenting cell (pDC-derived DC), thereby upregulating costimulatory molecules and downregulating innate characteristics, e.g. BDCA-2 and IFN-α expression. pDC-derived DCs have not been described in vivo yet, probably due to the fact that they lose their specific markers during differentiation. Furthermore, pDCs can differentiate into myeloid DCs by various stimuli. In SLE, where low expression of BDCA-2 is commonly seen, this differentiation could be relevant and point to such a lineage switch as well as to an activated state of pDCs.

### Aim.
To characterize pDC subsets of differentiation/activation in human peripheral blood and to study their impact on autoimmune inflammation in SLE.

### Methods.
8-color-flowcytometric analyses were performed on whole blood of healthy donors and SLE patients. pDCs were identified by CD3-/CD19-/CD14-/CD123high/BDCA-2+/HLA-DR+ expression and characterized for CD3ε, BDCA-1 and the macrophage-associated Siglec-1, expressed on monocytes of active SLE patients in an IFN-α dependent manner. CD86 and CD83 expression were measured in parallel.

### Results.
We found a small subpopulation of Siglec-1 expressing pDCs in human peripheral blood. Compared to Siglec-1 negative pDCs, Siglec-1 positive pDCs express significantly lower BDCA-2 and CD123, higher HLA-DR and CD3ε expression and characterized for CD3ε, BDCA-1 and the macrophage-associated Siglec-1, expressed on monocytes of active SLE patients in an IFN-α dependent manner. CD86 and CD83 expression were measured in parallel.

### Conclusion.
Siglec-1 positive pDCs might represent pDCs in a process of terminal differentiation towards a myeloid like phenotype which, besides IFN-α producing pDCs, could play a distinct role in the pathogenesis of SLE.
**ER.20**

**B-Zell-vermittelte Konversion humaner Synovialfibroblasten in Fibroblasten mit inflammatorischen Eigenschaften**

H. Störic1, R. Gellert2, L. Tykociński3, B. Moradi4, H. Lorenz5, T. Tretter1
1Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik V, Sektion Rheumatologie, Heidelberg, 2Universitätsklinikum Heidelberg, Abteilung für Orthopädie, Unfallchirurgie und Paraplegiologie, Heidelberg

**Einleitung.** Synoviale Fibroblasten (FLS) spielen eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Rheumatoiden Arthritis (RA). Man geht davon aus, dass sie durch ihre Fähigkeit, mit Zellen des Immunsystems zu interagieren, aktiv an der Chronifizierung der entzündlichen Schübe beteiligt sind. Besonders die Interaktion mit T-Zellen wurde ausführlich untersucht. Seit einigen Jahren wird zunehmend die Bedeutung der B-Lymphozyten bei diesen Vorgängen diskutiert. Ziel dieser Studie war es, diese noch relativ unerforschte wechselseitige Beeinflussung der FLS und B-Zellen genauer zu analysieren.

**Methoden.** FLS von Arthrose (OA)-Patienten wurden nach Standardmethoden mittels Enzymverdünnung aus dem Synovialgewebe isoliert und für 4–10 Passagen lang verwendet. B-Zellen wurden mit Hilfe von Dicktrigradientenzentrifugation und magnetischer Zelleparation aus dem peripheren Blut gesunder Probanden aufgezüchtet und in Gegenwart polyklonaler Stimuli wie SAC oder alMG und IL-2 mit FLS kokultiviert. Nach unterschiedlichen Inkubationszeiten wurden mittels fluo-enzymgekoppelten Antikörpern im Durchflusszytometer Veränderungen im Phänotyp beider Zelltypen untersucht. Änderungen in der Produktion von Zytokinen und anderen solublen Mediatoren wurden durch die Analyse der Zellkulturüberstände im ELISA oder durch intrazelluläre Zytokinmessungen nach 48–72 h bestimmt.

**Ergebnisse.** FLS, die alleine kultiviert wurden, produzierten nur vergleichsweise geringe Mengen an den proinflammatorischen Zytokinen IL-6 und IL-8 sowie dem knorpelzerstörenden Enzym Metalloprotease-3 (MMP-3). Die Kultur mit B-Zellen führte zu einer bis über das 100-fache gesteigerten Synthese dieser Mediatoren in FLS, die auch nach Entfernen der B-Zellen über mehrere Tage erhalten blieb. Umgekehrt reduzierten aktivierte B-Zellen in Gegenwart von FLS ihre eigene IL-1β- und TNFα-Produktion um mehr als die Hälfte. Transwell-Ver suche zeigten, dass diese Effekte Zellkontakt-unabhängig waren. Eine Aktivierung der B-Zellen war jedoch Voraussetzung. In Blockadeversuchen mit neutralisierenden Antikörpern ließ sich feststellen, dass die Erhöhung der FLS-produzierten Mediatoren u. a. durch das von B-Lymphozyten produzierte IL-1β und TNFα getriggert wurde. Beide Zelltypen änderten dabei außerdem die Expression wichtiger Oberflächenmarker (u. a. Hochregulation von CD54 auf FLS und CD86 auf B-Zellen).

**Schlussfolgerung.** Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass aktivierte B-Lymphozyten in der Lage sind, FLS mit inflammatorischen Eigenschaften zu induzieren. Die Entfernung der B-Zellen sollte eine mögliche Strategie für die Behandlung der RA sein.

**ER.21**

**The bioenergetic role of HIF-1 and HIF-2 during angiogenesis of human microvascular endothelial cells**

M. Hahne1, C. Streh1, M. Jakstad1, P. Hoff2, T. Gaber-Elsner1, G. Burmester1, F. Buttgereit3
1Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, 2Universitätsklinikum Heidelberg, Abteilung für Orthopädie, Unfallchirurgie und Paraplegiologie, Heidelberg, 3Charité – Universitätsmedizin Berlin, Hämatologie und Onkologie, Berlin

**Background.** Hypoxia and angiogenesis are features of inflamed and injured tissues. The transcription factors Hypoxia inducible factor (HIF)-1 and (HIF)-2 regulate the cellular and metabolic responses to reduced oxygen tensions thereby promoting angiogenesis with implications on the pathogenesis of RA. We investigated the effects of a knockdown of either HIF-1α or HIF-2α in human microvascular endothelial cells (HMEC) on angiogenesis and bioenergetics under hypoxia (1% O2) versus normoxia (18% O2).

**Methods.** Specific knockdown of either HIF-1α or HIF-2α was conducted by shRNA-technology. To assess angiogenesis of HMECs both tubuli and node formation under hypoxia versus normoxia were investigated. Expression of hypoxia driven genes involved in the metabolic response to hypoxia (GAPDH/PGK/GLUT1/LDH) was quantified by real-time RT-PCR. The bioenergetic status of the cells was quantified via ATP/ADP measurements.

**Results.** Knockdown of HIF-1α/HIF-2α resulted in a loss of hypoxia induced angiogenesis. Focusing on bioenergetic aspects, we found hypoxia to significantly induce PGK, LDHA and GAPDH in control cells. Knockdown of HIF-1α and HIF-2α, respectively, did not affect the hypoxic induction of PGK and LDHA. In HIF-1α and HIF-2α knockdown-cells, hypoxia was still capable of inducing GAPDH, with a less pronounced effect in HIF-1α knockdown-cells. Hypoxia did not significantly up-regulate GLUT1, neither in control nor in HIF-1α or HIF-2α knockdown-cells. The knockdown of HIF-2α resulted in significantly decreased expression of GLUT1 under hypoxia. We also found the ATP/ADP ratio to be similar in control, HIF-1α and HIF-2α knockdown-cells under normoxia. Under hypoxic conditions HIF-1α knockdown-cells showed significantly reduced ATP/ADP ratios – indicating that less ATP is available – compared to HIF-2α knockdown-cells.

**Conclusion.** HIF-1α and HIF-2α are both key regulators of angiogenesis. However, they do differ in their potency to regulate cellular energy metabolism. This leads us to conclude that HIF-2α does directly influence angiogenesis via regulating the synthesis of proangiogenic factors (as previously shown), whereas HIF-1α affects angiogenesis via effects on cellular energy metabolism as indicated by the reduced expression of GAPDH and the diminished ATP/ADP ratio. These findings provide new insights into regulation of angiogenesis in inflamed (hypoxic) tissues and are, therefore, considered to be of clinical relevance in RA.

**ER.22**

**Low baseline complement levels, autoantibody persistence and delayed thymic reactivation are risk factors for development of relapses after hematopoietic stem cell transplantation for refractory SLE**

T. Alexander1, R. Biesen2, A. Grützkau2, A. Thiel1, G. Burmester1, A. Radbruch1, R. Arnold2, F. Hiepe3
1Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, 2Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Berlin, 3Charité – Universitätsmedizin Berlin, Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Berlin, Campus Virchow Klinikum, Berlin, Campus Virchow Klinikum, Berlin, 4Charité – Universitätsmedizin Berlin, Hämatologie und Onkologie, Berlin

**Background.** Our previous research has provided the evidence that an autoreactive immune system can be “reset” into a healthy, tolerant state by immunoablation treatment to eradicate pathogenic effector cells, followed by transplantation of hematopoietic progenitor cells (HSCIT). Nevertheless, disease flares may occur in a subset of these patients post-transplantation. Here, we longitudinally analyzed the immune reconstitution of these patients to identify markers for favorable long-term responses.

**Methods.** Since 1998, 10 Patients with refractory SLE received a CD34+-selected autologous stem cell transplantation after immunoablation with antithymocyte-globulin (ATG) and cyclophosphamide as part of a monocentric phase I/II clinical trial. Autoantibody titers were evaluated with ELISA, peripheral T- and B lymphocyte subsets immunophenotyping and delayed thymic reactivation were risk factors for development of relapses after hematopoietic stem cell transplantation for refractory SLE.
disappearance of anti-dsDNA antibodies and marked reduction of protective antibodies in serum. Unfortunately, two patients died due to transplant-related infections. From the remaining eight patients, five patients are in long-term clinical remission for up to 14 years after HSCT, while three patients suffered a relapse of SLE at 18, 36 and 80 months post-transplantation, respectively. Patients with early relapses (≤36 months) had decreased baseline complement levels, showed persistence of antinuclear antibodies (ANA), less significant reduction in protective antibody levels and had slower repopulation of CD3+ CD45RA+ thymic-derived CD4+ T cells after HSCT (<100/µl at 18 months) when compared to long-term responders. In addition, flow cytometric analyses revealed an expansion of circulating plasmablasts and increased coexpression of Siglec-1 on monocytes (as surrogate marker for type-I interferon signature), preceding the clinical flares by ~6 months.

Conclusion. Low baseline complement levels, persistence of ANA and delayed thymic reactivity post-transplantation could be identified as risk factors for development of lupus flares after HSCT. Since ATG-mediated cell lysis is complement-dependent, we conclude that low serum complement is directly associated with incomplete depletion of immunologic memory cells in these patients, which provides a rationale for complement substitution before immunoa blation. Moreover, lupus flares may be predicted individually by flow cytometry with plasmablast expansion and recurrence of type-I interferon signature.

ER.23 Comparison of short-term plasma cell depletion strategies in lupus prone NZB/W mice
L. Khodadadi, Q. Cheng, A. Taddeo, B. Hoyer, O. Winter, G. Burmester, A. Radbruch, F. Hiepe
1Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Charité – Universitätssmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, 2Charité – Universitätssmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Berlin, 3Charité – Universitätssmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, 4Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Berlin

Background. Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease characterized by the generation of pathogenic antibodies directed against a variety of autoantigens. We have previously shown that long-lived autoreactive plasma cells can contribute to chronicity and refractoriness of SLE. Our study is aimed to develop new methods for depletion of long-lived plasma cells in NZB/W mice, a model of SLE.

Methods. We studied different treatment protocols on plasma cell survival: irradiation-based and more selective depletive treatments. 10-12 week-old NZB/W F1 mice were exposed to three different irradiation doses (10, 14, and 15 Gy in two split doses with a 3-h interval). The following protocols were also investigated: 1) two bortezomib (Bz) injections (0.75 mg/kg, i.v.) combined with anti-mouse CD20 (10 mg/kg, i.v.), 2) three bortezomib injections combined with anti-mouse CD20, 3) three bortezomib injections combined with anti-LFA-1 and anti-VLA-4 antibodies (affecting directly the plasma cell niche; 200 µg, i.p.) in a 2-d interval, plus anti-mouse CD20 and anti-B220 (250 µg, i.v.). The plasma cells were analyzed in spleen and bone marrow by FACS and ELISPOT.

Results. The frequency of remaining plasma cells in bone marrow after 10, 14 and 15 Gy irradiation were 52, 14 and 0.7%, respectively, and in spleen were almost 50, 10 and 0.2%. Short-term treatments with agents that affect plasma cells (bortezomib, anti-LFA1 plus anti-VLA4) effectively deplete plasma cells including long-lived plasma cells in spleen and bone marrow of NZB/W mice. Because of the B cell hyperactivity in NZB/W mice, we observe a rapid regeneration of autoreactive plasma cells in spleen and bone marrow. Therefore, plasma cell depletion protocols were combined with B cell depletion. Especially, the combination of plasma cell targeting with bortezomib, anti-LFA1 and anti-VLA4 with B cell targeting (anti-CD20 plus anti-B20) interrupted the repopulation of autoreactive plasma cells in spleen and bone marrow.

Conclusion. Very high doses of irradiation result in effective depletion of long-lived plasma cells but lower doses do not. Depletion of long-lived plasma cells can be achieved by the proteasome inhibitor bortezomib and by targeting both adhesion molecules LFA1 and VLA4. The combination with B cell depletion is needed to prevent regeneration of autoreactive plasma cells.

ER.24 Varicella-zoster-virus (VZV)-specific lymphocytes and IgG antibody avidity in patients with juvenile idiopathic arthritis or rheumatoid arthritis
G. Almanzar, I. Sini, K. Höfner, S. Kleinert, M. Schmalzing, J. Liese, H. Töny, M. Prelog
1Universitätsklinikum Würzburg, Kinderklinik, Würzburg, 2Praxisklinik Rheumatologie – Nephrologie, 3Praxisgemeinschaft Rheumatologie, 4Praxisgemeinschaft Rheumatologie, 5Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Würzburg

Background. Varicella zoster virus (VZV) is a herpes virus that establishes a life-long latent infection with risk of reactivation (shingles) particularly in immunosuppressed patients with autoimmune disorders. Patients with rheumatoid (RA) or juvenile idiopathic arthritis (JIA) have a high risk for disseminating varicella zoster virus (VZV) infection or herpes zoster. This study was aimed to investigate the humoral and cellular immune response to VZV including assessment of IgG-anti-VZV avidity and VZV-specific reactivity of lymphocytes in RA (n=56) or JIA patients (n=75). Our study is aimed to investigate the humoral and cellular immune response to VZV including assessment of IgG-anti-VZV avidity and VZV-specific reactivity of lymphocytes in RA (n=56) or JIA patients (n=75) on different treatments, including biologic agents, such as anti-tumor necrosis-factor (TNF)-alpha or anti-interleukin-6 (IL-6) receptor inhibition (tocilizumab), compared to 37 healthy adults (HA) and 41 children (HC).

Methods. IgG-anti-VZV concentrations and avidities were quantified by an adapted ELISA. VZV-specific Interferon-gamma-producing lymphocytes (spot forming units, SFU/1,000,000 cells) were analyzed by ELISPOT.

Results. No significant differences in the VZV-IgG concentrations or avidities were found between the groups. However, lower IgG-anti-VZV concentrations were found in tocilizumab-treated RA compared to HA and RA without biologic agents. RA showed lower median SFU (15/1,000,000 cells) than HA (57/1,000,000 cells), with lowest SFU in adalimumab-treated RA (40/1,000,000 cells). SFU were not altered in tocilizumab-treated RA and after incubation with anti-IL-6 in vitro. No differences regarding IgG-anti-VZV concentrations, RA1 and cellular reactivity were found between JIA and HC.

Conclusion. Our study demonstrated that RA and JIA patients are still able to maintain humoral and cellular immune responses to VZV despite immunosuppressive therapy or biologic agents. In RA, the role of lower cellular reactivity for risk of herpes zoster has to be considered for recommendations on vaccination.

ER.25 CMV-specific CD8+ T cells from RA patients contribute to autoimmune disease
K. Rothe, D. Quandt, K. Schubert, M. Klingner, C. Baerwald, U. Wagner
1Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Sektion Rheumatologie, Leipzig

Background. The immune system of patients with rheumatoid arthritis (RA) is characterized by a dysregulated T cell homeostasis and an expansion of autoreactive T cells. These cells are deficient for the costimulatory molecule CD28 and express inhibitory NK cell receptors like LIR-
1. Increased frequency of LIR-1 (also called CD85j or ILT2) on CD8+ T cells has been associated with autoimmune disease. Furthermore, it has been shown that latent cytomegalovirus (CMV) infection contributes to the expansion of CD8α+ T cells. Hence we were interested in the influence of CMV infection on the LIR1 expression on T cells in RA patients.

**Methods.** We were interested in the role of LIR1+ T cells in RA patients, which potentially contribute to the autoreactive T cell pool, especially in CMV+ patients. Therefore, we investigated the expression and function of LIR1 on CD8α+ T cells in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from patients with rheumatoid arthritis by flow cytometry and cytotoxicity assay.

**Results.** Flow cytometry analysis revealed higher frequencies of LIR1+ CD8α+ T cells in CMV seropositive RA (n=49, mean%: 10.4) compared to CMV- HD (n=51, mean%: 7.5, p=0.043). Using HLA-A*0201/CMVpp65 dextramers we analyzed CMV-specific CD8α+ T cells. Patients with RA had higher frequencies of CVM specific CD8α+ T cells (n=8; mean%: 3.28) compared to healthy individuals (n=12; mean%: 1.35, p=0.04). Phenotypically, CMV-specific CD8α+ T cells are mainly CD8α negative and express LIR1. Analysis of the cytolytic potential by CD107α expression revealed higher numbers of CD107α+CD8α+ T cells in RA patients (n=3, mean%: 0.57) compared to healthy donors (n=3, mean%: 0.17). Importantly, we found a significant correlation (p=0.034) of high numbers of CD8α+LIR1+ T cells with high disease activity score (DAS28) in RA patients without immunosuppressive treatment (n=14, r=0.686) ▶ Tab. 5.

**Conclusion.** This is the first demonstration of significantly increased frequencies of LIR1+CD8α+ T cells and of CMV-specific CD8α+ T cells in patients with rheumatoid arthritis. These cells are characterized by a terminally differentiated phenotype. The higher cytolytic potential of CMV-specific T cells likely can be attributed to their function in containing latent CMV infection and to prevent CMV disease, but might potentially contribute to disease severity in RA patients.

ER.26

IL-2 therapy expands intrarenal Foxp3+ regulatory T cells and suppresses cellular activity of infiltrating CD4+ T cells in murine lupus nephritis

A. Rose†, C. von Spee-Mayer†, P. Enghard*, R. Undeutsch†, J. Humrich†, G. Riemekasten†

†Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, 2Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und internistische Intensivmedizin, Berlin

**Background.** Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease characterized by an acquired IL-2 deficiency, which leads to a homeostatic imbalance between regulatory T cells (Treg) and effector T cells (Tcon; Humrich et al. 2010). We recently demonstrated that Treg homeostasis in lymphoid organs of diseased (NZBxNZW) F1 mice can be restored by treatment with recombinant IL-2 (IL-2) resulting in an amelioration of kidney disease. The aim of this study was to investigate the impact of IL-2 therapy on intrarenal Foxp3+ Treg and kidney infiltrating conventional CD4+ T cells (Tcon) in the (NZBxNZW) F1 mouse model of lupus nephritis.

**Methods.** (NZBxNZW) F1 mice with active nephritis were treated with recombinant IL-2 either for a short period of 5 days or for a longer period of 30 days in total. Absolute numbers, phenotype and proliferation of kidney infiltrating CD4+ T cell subsets were determined by flow cytometry at different time points.

**Results.** Short-term IL-2 treatment resulted in an enhanced proliferation and increased numbers and frequencies of intrarenal CD4+Foxp3+ Treg compared to untreated control mice. On the other hand, long-term IL-2 treatment did not result in a persistent expansion of the intrarenal Foxp3+ Treg population. However, total numbers of kidney infiltrating CD4+ Tcon with a memory/effector phenotype were diminished and CD4+ Tcon showed markedly reduced cells of selective activation.

**Conclusion.** Our data indicate that short term IL-2 treatment is able to expand the size of the intrarenal Treg pool. In contrast, long term IL-2 treatment decreases the numbers of kidney infiltrating memory/effector T cells and reduces cellular hyperactivity suggesting that Treg suppress the activation and expansion of infiltrating Tcon. These results may in part explain the amelioration of disease induced by treatment with IL-2 and underline the important role of intrarenal Treg for the suppression of kidney disease in lupus mice. These results also provide additional important rationales for an IL-2 based immunotherapy of human disease.
were measured both in SF and matched sera from RA and OA patients. Using SF, RA was easily classified as distinct from OA. However, in corresponding serum samples, many of these markers were diluted or neutralized, thus reducing the diagnostic power of these markers in serum.

**Conclusion.** Disease-specific profiles were evident in the joint where both synovial tissue transcripts and related SF proteins revealed clear differences between RA and OA. Concerning that blood is a favourable material for diagnosis this study showed that cells like monocytes are far more potent compared to serum in discriminating RA from OA.

**ER.28**  
**Serological profile of patients with idiopathic membranous nephropathy**  
A. Behnert, M. Schiffer, M. Fritzler  
1. Med. Hochschule Hannover, Hannover, 2. University of Calgary, Calgary, Canada

**Background.** Idiopathic membranous nephropathy (IMN) is a common cause of nephrotic syndrome in adults and has recently been identified as an autoimmune-mediated disease [1]. Autoantibodies directed towards the M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) are fairly specific for idiopathic MN and only found to a small percentage in sera from patients with secondary MN [2]. The outcome of patients with IMN is quite diverse: about one third of patients have spontaneous remission, another third progress to require dialysis and the last third continue to have proteinuria without progression to renal failure. We performed serological profiles of 162 IMN patients in order to compare antibody profiles to antibody frequencies found in the normal healthy population and to hopefully identify factors that help to predict disease course in IMN.

**Methods.** Serum samples of 162 Patients with IMN were assayed for a variety of autoantibodies by ELISA, addressable laser bead immunoassay (ALBIA) and dsDNA by Crithidia luciliae assay.

**Results.** The prevalence of autoantibodies found in our IMN cohort is summarized in Tab. 1. Anti-PLA2R antibodies were found in about 54% of IMN patients whereas the frequency of other antibodies was mostly below 2%. The one exception is anti-DFS70 that was found in 16.05% of IMN patients.

**Conclusion.** The prevalence of anti-PLA2R positive patients in our IMN cohort matches what has been previously described [3]. The frequency of the other antibodies that we determined is comparable to what has been previously described [3]. The frequency identification of DFS70 was found to be below 2%. The one exception is anti-DFS70 that was found in 16.05% of IMN patients.

**ER.29**  
**Non-invasive evaluation of inflammation by realtime behavioral monitoring in murin ovalbumin induced arthritis**  
K. Westendorf, M. Weber, R. Miller, Y. Winter, A. Radbruch  
1. Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Berlin, 2. Humboldt-Universität zu Berlin, Kognitive Neurobiologie, Berlin

**Background.** Activity and the quality of movement belong to the most fundamental diagnostic parameters for neurobehavioural analysis but in the past it has been difficult to include this information into pre-clinical murine disease models. Here we tested the applicability of a radiofrequency identification (RFID) based automated tracking system in the experimental murine model of ovalbumin induced arthritis.

**Methods.** C57BL/6 mice were immunized twice with cationized ovalbumin in Freund’s Complete Adjuvant and onset of arthritis was induced two weeks after the last immunization by direct injection of cationized ovalbumin into the knee joint of the right hind leg. Severity of arthritis was assessed through measurement of joint swelling and evaluation of histological changes. Additionally mice were implanted with a RFID transponder and throughout the experiment their activity level was monitored by an ID-Grid sensor plate placed underneath the homecage.

**Results.** The joint inflammation in the ovalbumin induced arthritis model showed a quantifiable impact on the activity levels of the mice. Our experiments could also show that movement activity correlates with disease severity as evaluated by clinical and immunological parameters.

**Conclusion.** In the past employing behavioral methods was often limited by group size, observation time and reproducibility and the stress of handling and new surroundings made results difficult to interpret. In our experiments a RFID-based automated tracking system allowed us to monitor individual activity long-term without removal of the mice from their homecage environment. This allowed for the correlation of clinical parameters to behavioral factors and adds another level of analysis to an established murine model.

**ER.30**  
**Progranulin antibodies in a wide spectrum of autoimmune diseases**  
L. Thurner, K. Preuss, N. Fadle, E. Regitz, M. Kemele, P. Klemm, M. Zaks, E. Stöger, E. Csernok, W. Grossi, V. Zimmer, M. Dauer, J. Pasquali, T. Martin, G. Assmann, M. Pfleuderschuh  
1. José Carreras Center for Immuno and Gene Therapy, Saarland University Medical School, Department of Internal Medicine I, Homburg/Saar, 2. Klinikum Bad Bramstedt, Bad Bramstedt, 3. Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Poliklinik für Rheumatologie und Klinikum Bad Bramstedt, Lübeck, 4. Saarland University Medical Center, Department of Internal Medicine II, Homburg/Saar, 5. St. Elisabeth Kliniken, Department of Medicine, Neuburg/Donau, 6. CNRS, UPR8716, IBMC, Hopitaux Universitaires de Strasbourg, Université de Strasbourg, Strasbourg, France

**Background.** Autoimmunity mediated by B lymphocytes and their humoral effector mechanisms plays a major role in ANCA-associated vasculitis (AAV) as well as in non-ANCA-associated primary systemic vasculitides as demonstrated by beneficial effects of B cell depletion therapy. However, the pathogenicity of ANCA is still questionable and B cell depletion can be effective as well in non-ANCA associated vasculitides. In order to detect unknown autoantibodies in systemic vasculitides, we screened protein macroarrays with sera from patients with ANCA-associated and ANCA-negative primary systemic vasculitides.

**Methods.** Screening of patients’ sera for unknown autoantibodies was performed with protein macroarrays of human cDNA expression libraries. Identified candidate antigens were verified by ELISA. Progranulin serum and plasma levels were determined using a commercially available ELISA-kit (Adipogen). Functional effects of progranulin-antibodies were tested in cytotoxicity assays of WEHI-164 cells by administration of TNF-α and serum with or without Progranulin-antibodies.
Results. Autoantibodies against progranulin, a secreted and direct inhibitor of TNF-α receptors, were frequently identified in primary vasculitides. In detail, progranulin-antibodies were found during the course of disease in giant cell arteritis/polymyalgia rheumatica (14/65), Takayasu's arteritis (4/13), classical panarteritis nodosa (4/10), Behcet's disease (2/8), in granulomatosis with polyangiitis (31/81), Churg-Strauss syndrome (7/31) and in microscopic polyangiitis (6/7). In extended screenings progranulin-antibodies were also frequently detected in autoimmune connective tissue disorders, in rheumatoid and psoriatic arthritis and in inflammatory bowel disorders. In contrast progranulin-antibodies were only detected rarely in healthy controls (1/97). Patients with obesity (4/40), residents of nursing homes (2/48), not in patients with cutaneously limited psoriasis (0/800), not in patients with undergone sepsis (0/22), and not in patients with melanoma (0/98). A significant association of progranulin-antibodies with active disease states in granulomatosis with polyangiitis suggested a pro-inflammatory activity of progranulin-antibodies. This was supported by an observed neutralizing effect of progranulin-antibodies on the levels of circulating progranulin in ELISA and Western-blot. Moreover, functional assays revealed, that progranulin-antibody containing sera render WEHI-S cells far more sensitive to effects of administrated TNF-α, providing evidence for the suspected pro-inflammatory effect of progranulin-antibodies.

Conclusion. Progranulin-antibodies occur in a widespread spectrum of autoimmune diseases and have a pro-inflammatory effect by neutralizing the physiologic TNF-blocker progranulin.

ER.31
Combined analysis of DNA-methylation and transcription profiles in different immune cells identifies hot spots of gene regulation by DNA methylation

M. Bonin1, S. Flemming2, S. Gündther1, A. Grützkauc1, T. Häuppf1
1Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, 2Albert-Ludwigs-Universität, Pharmazeutische Bioinformatik, Freiburg, 3Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Berlin

Background. Site specific methylation of DNA may contribute to the regulation of gene expression. A selection of potential hot spots is represented on the Human Methylation 450 array (Illumina). In order to test, which of these CpG sites may exert functional effects, the match between status of DNA methylation and gene expression was investigated in different immune cell types.

Methods. Cells from 4 healthy donors were sorted by FACS technology for naive and activated/memory T cells and B cells, NK-cells, monocytes, and granulocytes. Genome-wide DNA methylation was assessed using the Human Methylation 450 BeadChip platform and GenomeStudio (Illumina). Transcriptomes were determined with Affymetrix HG-U133P GeneChips and analysed in the BioRetis database. CpG sites were mapped to genes based on the ensemble genome assembly GRCh37 genomic location map.

Results. Differences of gene expression or DNA methylation were higher between more distant cell types like monocytes and T cells (4624 genes; 19,261 sites) and lower between closer related cells like naïve and activated/memory cells of the same lymphocyte subtype (CD4+ T cells: 638 genes; 9412 sites). Comparing monocytes against T cells, corresponding changes of expression and methylation were found in only 629 (279) of 19,261 sites. Comparing monocytes against B cells, corresponding changes of expression and methylation were similar for increased (57 of 332) and decreased (53 of 306) expression in memory versus naïve T cells, suggesting unspecific differences of methylation possibly related to proliferation of activated/memory cells. Of all CpG sites on the BeadChip, which were annotated to an individual of these identified genes, only about 10% were concordant with expression. These CpG site were within or immediately upstream of the annotated start of the gene with a maximum distance of ~1500 nucleotides, indicating that overlap with the promoter site is most likely.

Conclusion. Corresponding information of transcription and methylation is indispensable to infer methylation associated gene regulation. This applies not only for microarray but also for sequencing approaches, as the methylation status seems not consistent for the CpG site within a CpG island.

ER.32
Automated analysis for multiparameter flow cytometry provides new options for biomarker screening

T. Sörensen1, U. Schulte-Wrede1, S. Pade1, H. Hirseland1, G. Burmester1, A. Radbruch1, A. Grützkau1, T. Häupf1
1Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, 2Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Berlin

Background. Flow cytometry (FCM) is widely used in research for molecular characterization at single cell level. Conventional analysis is a semiautomated process of user defined gating and investigation in 2-D projections. For multiple parameter analysis with hundreds of marker combinations, this manual process is most limiting and impedes high throughput analysis. Therefore, we developed a new algorithm for automated and standardized analysis of multiplex FCM data.

Methods. Automation included asinh-transformation of data, cell grouping, population detection and population feature extraction. For grouping of cells, an unbiased unsupervised model based t-mixture approach with Expectation Maximization (EM)-iteration was applied. Populations were identified by meta-clustering of several experiments according to position and extension of cell-clusters in multi-dimensional space and by including a General Procrustes Analysis (GPA) step. For validation, peripheral leukocytes from healthy donors and patients with rheumatoid arthritis (RA) were prepared by hypoosmotic erythrocyte lysis and stained with different sets of lineage-specific antibodies. In parallel, different leukocyte samples were depleted of one of these populations by magnetic beads. Qualitative and quantitative characteristics of major populations were compared with conventional manual analysis.

Results. Whole blood leukocytes stained simultaneously with up to 7 markers were correctly distinguished in all major populations including granulocytes, T cells and their subpopulations, monocytes, B cells, and NK-cells. The result was comparable to the “gold standard” of manual evaluation by an expert. The new technology is able to detect subclusters and to characterize so far neglected smaller populations based on the new parameters generated. Automated clustering did not require fluorescence compensation of data. Cell-grouping is applicable even for large FCM datasets of at least 10 parameters and more than 1 million events. Comparing the cell-clusters between RA and healthy controls, differences were detectable in several cell (sub-)populations, stable enough to perform correct classification into controls and disease.

Conclusion. This new approach reveals promising results for automated and time-saving analysis of large datasets from multiplex FCM. The algorithm avoids operator-induced bias, is able to detect unexpected sub-clusters and to characterize so far neglected populations. This may reveal not only new markers for disease activity but also for therapeutic stratification.
Ergebnisse. HLA B 8 (23,2%), HLA B 15 (21,6%), HLA B 44 (13,5%), HLA B 27 (10,3%) und HLA B 51 (3,4%) waren die am häufigsten diagnostizierten HLA B-Allele. Die gängigen diagnostischen Kriterien [M: 119 (22,5%), W: 409 (22,5%)] im Zeitraum: 48 Monate (Mai 2008 bis Mai 2012) in NRW/ hand der gängigen diagnostischen Kriterien. 

Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, 2Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Berlin, Biomedical Sciences Research Center Alexander Fleming – Institute of Immunology, Vari, Greece, Imperial College London, London, United Kingdom, Janssen Research and Development, High Wycombe Buckinghamshire, United Kingdom

Background. Animal models are essential for development of new therapeutics but targeted therapies with biologics reveal differences in responsiveness suggesting substantial differences in the molecular pathomechanisms of human and murine arthritis. To characterize such differences, we investigated transcriptomes to develop bioinformatic strategies of interspecies gene expression comparison.

Methods. From GEO repository Affymetrix based transcriptomes of synovial fibroblasts from rheumatoid arthritis (RA) and osteoarthritis (OA) patients (GEO-accession: GSE1387) and mouse BALBc wt (GSE1760) with similar stimulation (TNF-alpha) and time point after stimulation (12 hours) were selected. MAS5 algorithms of signal extraction and pairwise comparison were performed. The BioRetis database was used for group comparisons, candidate gene selection and data sharing. Differentially expressed genes were exported for interspecies comparison in a filemaker database. Affymetrix annotation files were used for mapping of orthologous genes.

Results. The number of differentially expressed genes induced by TNF in synovial fibroblasts from RA, OA and BALBc were 1584, 1476 and 503 respectively. Comparison of genes overexpressed in RA and OA revealed up to 70% overlap. Murine and human response was similar for 197 genes in all three groups, 45 only between BALBc and RA and 24 only between BALBc and OA. Ranking the genes by dominance, 7 genes were overexpressing between the top 10 of both human cells, OA and RA, and 15 out of the top 20. All overlapping genes in human revealed a high correlation (R=0.795). In contrast, overlap between RA and BALBc SPB1 responses revealed only 4 genes out of the top 10 and 5 out of the top 20 in each and a weaker correlation (0.392). Pathway tools including IPA identify TNF as a potential upstream regulator amongst others. However, the reference list of genes for scoring in IPA seemed to be longer in human and to overlap by less than 60% of the murine reference candidates.

Conclusion. Interspecies comparison in this defined experiment revealed first insight in common responses but also demonstrates substantial differences. This suggests that systematic investigations are needed to provide a reliable basis for interspecies comparison and the improvement of drug target selection and preclinical testing.
ER.36
Overexpression of CREMα leads to an higher inflammatory response in LPS induced acute lung injury (ALI) and might therefore trigger infectious complications in patients with autoimmune diseases

A. Wiener1, K. Ohi2, E. Verjans3, N. Wagner1, S. Uhlig1, C. Martin2, K. Tenbrock1
1Universitätsklinikum der RWTH Aachen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Aachen, 2Universitätsklinikum der RWTH Aachen, Institut für Pharmakologie, Aachen

Background. Patients with autoimmune diseases are highly susceptible towards infectious complications. In patients with SLE, infections are even one of the most common causes of morbidity, hospitalization and death. CREMα is a transcription factor, which is overexpressed in T cells from patients with systemic lupus erythematosus (SLE). Beyond this, CREMα is also upregulated in a murine model of LPS-induced acute lung injury (ALI).

Methods. ALI was induced via intratracheal LPS instillation in wild type and CREMα transgenic mice as well as in lymphopenic RAG-/- mice reconstituted with CREM-/- T cells. Lung functions and bronchial hyperresponsiveness (AHR) were measured with the Flexivent setup. The inflammatory phenotype was characterized by cell type analysis (FACS), cytokine expression (ELISA, qrt-PCR) and histology.

Results. CREMα transgenic mice, which are characterized by a T cell-specific overexpression of CREMα, suffer from an enhanced development of LPS-induced ALI. CREMα overexpression thereby enhances numbers of T cells in bronchoalveolar lavage (BAL) and deteriorates lung function during the early phase of ALI. Furthermore CREMα transgenic mice show a stronger inflammatory response with higher levels of TNFα, IL-6 and IL-17 correlating with increased numbers of T cells and neutrophils in BAL. Vice versa expression of FoxP3 and IL-2 and the numbers of regulatory T cells are downregulated in lung tissue as well as in the BAL. These changes result in restricted lung function and thereby reduced oxygenation of the animals. Beside this, an adoptive transfer of CREM-/- CD4+ T cells resulted in ameliorated disease levels in RAG-/- compared to RAG-/- mice transferred with wild type CD4+ T cells.

Conclusion. Thus, CREMα transgenic mice are a model in which proinflammatory T cells aggravate ALI. Given the fact that patients with autoimmune diseases like SLE show higher levels of CREMα and an increased susceptibility towards infectious complications our finding is potentially of clinical significance and enables new therapeutic strategies.

ER.37
Adiponectin signaling induced by adiponectin isoforms in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts is p38 MAPK and AMPK pathway dependent

K. Khawaja1, K. Frommer1, S. Rehart3, A. Sachs2, U. Müller-Ladner1, E. Neu2
1Justus-Liebig Universität Gießen, Kerckhoff-Klinik GmbH, Rheumatologie u. klinische Immunologie, Bad Nauheim, 2Agaplesion Markus Krankenhaus, Akademisches Lehrkrankenhaus der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Frankfurt/Main

Background. Rheumatoid arthritis (RA) synovial fibroblasts (SF) are key cells in RA that express adiponectin in vivo. The increased level of adiponectin in RA synovial tissue suggests a role in the pathophysiology of the disease. Four adiponectin isoforms are known, namely the globular, low molecular weight (LMW), middle molecular weight (MMW) and high molecular weight (HMW) form. Intracellular signaling is induced by binding of adiponectin to its receptors AdipoR1, AdipoR2, PAQR3 and PAQR10 leading to the upregulation of key signaling molecules of cellular activation like AMPK, p38 MAPK, FAK and ERK. The purpose of the present study was to determine the adiponectin receptor expression and the specificity of adiponectin isoforms mediating different signaling pathways in RASF.

Methods. AdipoR1, AdipoR2, PAQR3 and PAQR10 mRNA and protein expression were analysed in RASF by real-time PCR, Western blotting, and immunocytochemistry. Stimulation of RASF was done with respective adiponectin isoforms (10 µg/ml) for 10 min followed by phosphorylation analysis of p38 MAPK, AMPK, and FAK by Western blotting. A pre-incubation of RASF was performed for 30 min with serum-free medium.

Results. Real-time PCR and Western blotting results showed that cultured RASF express AdipoR2, AdipoR3, and PAQR5 but not PAQR10. This was further confirmed by immunocytochemical analysis. With respect to signaling, phosphorylation of p38 MAPK increased with adiponectin isoform stimulation, with the strongest induction by the MMW and HMW isoform. Similarly, the phosphorylation of AMPK increased in response to respective adiponectin isoform stimulation and the effect was stronger with the MMW and HMW isoform. On the contrary, although detectable, no induction or repression in FAK phosphorylation was observed in response to adiponectin isoform stimulation indicating that FAK does not play a role in adiponectin-mediated signaling.

Conclusion. Isolated RASF express the adiponectin receptors AdipoR1, AdipoR2 and PAQR3. Adiponectin signaling in RASF is mediated via the p38 MAPK and AMPK pathway but not FAK, and the effect seems to be adiponectin isoform-dependent.

ER.38
Peripheral B cell abnormalities in patients with SLE are linked to disturbances of the spleen tyrosine kinase (Syk)

S. Fleischer1, C. Daridon2, T. Dörner3
1Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, 2Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Berlin, 3Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin

Background. Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease characterized by a breakdown of self-tolerance, auto-antibodies (Ab) production, B cell hyper-reactivity as well as an impaired B cell homeostasis. In this study, the BCR downstream signaling kinase Syk was analyzed in detail and revealed new insights into peripheral B cell abnormalities in patients with SLE based on intracellular characteristics.

Methods. Whole blood from twenty-six healthy donors (HD), thirty-eight SLE-patients, twelve rheumatoid arthritis (RA) and seventeen primary Sjögren’s syndrome (pSS) patients were analyzed by flow cytometry to determine the basal level of Syk and phosphorylated Syk. In addition, peripheral blood B cells of SLE and HD were analysed regarding their in vitro differentiation potential into IgG secreting plasma cells (PC).

Results. Interestingly, a lower level of basal Syk and phosphorylated Syk in the CD27+ B cell compartment was observed in patients with SLE (Syk: 188±426/p-Syk: 599±123) compared to HD (Syk: 2208±479/p-Syk: 457±130; p<0.05). However, a significant enlarged Sykbright B cell subset has been identified within the CD27(-) B cell subset in the peripheral blood of patients with SLE. The frequency of this CD27(-)Sykbright population was 6.4±4% in the blood of HD (range 1–17%) and 14.4±13.7% in SLE-patients (range 1–74%) (p<0.05). No correlation between the frequency of CD27(-)Sykbright B cells and SLE disease activity as measured by SLEDAI could be observed. Of note, the frequency of CD27(-) Sykbright B cell subset was not increased in HD, in patients with RA or pSS. Further characterization of the CD27(-)Sykbright B cell subset showed no distinct expression pattern of certain surface receptors, such as
as CD10, CD24, CD21, IgD or the chemokine receptor CXCR3 to clearly distinguish the CD27(-)Sykbright from the CD27(+)Sykdim subset. Nevertheless, CD27(-)Sykbright B cells expressed higher levels of CD95 and CD95s as compared to CD27(+)Sykdim and do not express CD38. This novel CD27(-)Sykbright B cell subset showed also a superior Syk phosphorylation after BCR activation and an improved differentiation into IgG secreting and noteworthy auto-antibody producing PC.

**Conclusion.** In conclusion, SLE patients exhibit an increased frequency of CD27(-)Sykbright B cells with a pre-memory phenotype that could be responsible for the hyper-reactivity described in SLE B cells and may play an important role in the maintenance of autoimmunity.

**ER.39**

**Blocking of B cell activation is required for long-term depletion of autoreactive plasma cells in systemic lupus erythematosus**

A. Taddeo1, B. Hoyer1, L. Khodadadi1, O. Winter1, Q. Cheng1, T. Alexander1, H. Chang1, A. Radbruch1, F. Hiepe2

1Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, 2Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Berlin, 3Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, 4Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Arbeitsgruppe Zellbiologie, Berlin, 5Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Berlin

**Background.** In systemic lupus erythematosus (SLE) autoreactive plasma cells (PC) producing autoantibodies can survive in dedicated niches where they are resistant to immunosuppression and cytotoxic drugs. The therapeutic depletion of PC including long-lived plasma cells (LLPC) using the proteasome inhibitor bortezomib leads to significant benefits in NZB/W lupus prone mice. However, it is assumed that after discontinuation of bortezomib administration pathogenic PC can rapidly regenerate due to constant B cell hyperreactivity. Therefore, in this work we studied new treatment approaches aimed at depleting PC and, at the same time, preventing the generation of new autoreactive PC from B cell activation. We combined bortezomib with several approaches of B cell targeting with the aim to identify effective ways to block the new generation of pathogenic PC.

**Methods.** NZB/W lupus prone mice were injected twice with 0.75 mg/kg body weight (BW) bortezomib. Contextually, one group of mice was treated with a weekly dose of 250 μg of a murine anti-CD20 antibody and one group with a dose of 35 mg/kg BW cyclophosphamide every fourth day. The mice were sacrificed at 1, 3, 7 and 15 days after the last bortezomib injection and PC and B cell subsets were characterized by FACS and ELISPOT.

**Results.** The monotherapy with bortezomib leads only to transient depletion of plasma cells as production of newly formed LLPCs continued throughout life and contributed to the regeneration of the autoreactive pool. Bortezomib combined with anti-CD20 therapy was not efficient in suppressing the continuous supply of newly generated autoreactive LLPC although it could partially target the short-lived PC compartment. Conversely, the continuous application of the anti-proliferative drug after PC depletion with bortezomib was able to keep the number of LLPC and autoreactive PC low. The therapeutic depletion of PC including long-lived plasma cells (LLPC) using the proteasome inhibitor bortezomib leads to significant benefits in NZB/W lupus prone mice. The mice were sacrificed at 1, 3, 7 and 15 days after the last bortezomib injection and PC and B cell subsets were characterized by FACS and ELISPOT.

**Conclusion.** In this study we shed new light on the dynamics between B cells and PC in autoimmunity and we could show that strategies for depleting LLPC have to have two components a) initial depletion of LLPC and b) continuous prevention of regeneration of autoreactive PC trough the targeting of B cell differentiation.

**ER.40**

**Regulatory T cell abnormalities are linked to IL-2 deficiency in patients with SLE**

C. von Spee-Mayer1, A. Rose1, A. Klaus1, J. Humrich1, G. Riemekasten2

1Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin

**Background.** Quantitative and qualitative aberrations of CD4+ Foxp3+ regulatory T cells (Treg) have been associated with systemic lupus erythematosus (SLE). In addition, impaired production of IL-2 by T cells has been described in patients with SLE. Here, we aim to substantiate the link between IL-2 deficiency and Treg abnormalities in SLE and to underline the potential of IL-2 as a therapeutic option for SLE.

**Methods.** Phenotype, frequency and homeostatic proliferation of CD4+Foxp3+CD127lo Treg and CD4+Foxp3- conventional T cell (Tcon) subsets were analyzed by multi-color flow-cytometry in PBMCs from SLE patients and healthy donors ex vivo and after in vitro stimulation with varying doses of human IL-2. Disease activity was determined according to the SLE activity index (SLEDAI).

**Results.** The expression of CD25 in Foxp3+CD127lo Treg was significantly reduced in SLE patients compared to healthy donors. Proliferation of Tcon was significantly increased in SLE patients, resulting in a reduced Treg to Tcon proliferation ratio, which inversely correlated with disease activity and positively correlated with the frequency of CD25+ Treg and with the in vitro IL-2 mRNA expression of CD4+ T cells. In vitro stimulation of SLE PBMCs with IL-2 significantly augmented CD25 expression levels in Treg. Interestingly, the frequency of CD25high cells among Treg was most efficiently increased when the lowest dose of IL-2 (1 ng/ml) was applied. In parallel, IL-2 stimulation significantly amplified the expression of anti-apoptotic Bcl-2 in SLE Treg but not Tcon.

**Conclusion.** In analogy to our previous findings in lupus-prone mice, Treg from SLE patients show the classical hallmarks of IL-2 deficiency with loss of CD25 expression and a homeostatic imbalance between Treg and Tcon. These findings could be associated with a reduced IL-2 expression by CD4+ T cells in SLE patients. On the other hand, low-dose IL-2 stimulation in vitro could restore these defects, underlying the potential of IL-2 as a novel therapeutic option in SLE.

**Experimentelle Rheumatologie – Immunobone**

**ER.1.01**

**The glucocorticoid-dependent modulation of immune-mediated inflammatory arthritis by osteoblasts in mice is T cell independent**

E. Wiebel1, C. Spies1, J. Tu2, T. Gaber-Elsner1, D. Huscher1, M. Seibel1, H. Zhour1, F. Buttgereit1

1Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, 2The University of Sydney, ANZAC Research Institute, Bone Biology Research Program, Sydney, Australia, 3Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Forschungsbe-reich Epidemiologie, Berlin

**Background.** The role of endogenous glucocorticoids (GC) in the modulation of immune responses in rheumatoid arthritis (RA) is unclear. We previously demonstrated that disruption of GC signaling in osteoblasts results in attenuation of arthritis in the K/BxN serum-induced arthritis mouse model of RA – a model critically driven by players of the innate immune system. To determine whether GC-dependent modulation of the inflammatory response by osteoblasts involves T cells, we studied the effects of disrupted osteoblastic GC signaling in the T cell-depen-dent model of antigen-induced arthritis (AIA).

**Methods.** GC signaling in osteoblasts was disrupted by transgenic over-expression of 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11β-HSD2) under the control of a type I collagen promoter. Arthritis was induced in
Regulation of osteoclast bone resorptive activity in rheumatoid arthritis

S. Trautmann1, A. Beham2, B. Mai3, C. Breysacher2, G. Wolf4, G. Müller1, S. Blaschke1

1Universitätsklinikum Göttingen, Nephrologie & Rheumatologie, Göttingen, 2Universitätsklinikum Göttingen, Allgemein- und Vizeralchirurgie, Göttingen, 3Vitos Orthopaedic Clinic Kassel, Rheumaorthopädie, Kassel

Background. Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory joint disease of still unknown etiology leading to progressive joint destruction. Bone resorption in RA was previously shown to be primarily mediated by osteoclasts (OCs). Interleukin-17 (IL-17) was recently demonstrated to support osteoclast formation and bone erosion by upregulation of the receptor activator of NFκB ligand (RANKL) on T cells and fibroblast-like synoviocytes (FLS). In this study, we now analyzed the regulation of osteoclasts bone resorptive activity by IL-17 in human RA.

Methods. RA-monoctyes-derived osteoclasts (RA-mOCs) were generated from RA peripheral blood samples by magnetic bead cell sorting. Bone tissues were obtained from 10 RA patients (age 44–85 y) after total joint replacement surgery. All patients met the American College of Rheumatology criteria for established RA and 10 with arthritis were studied by the local ethics committee. RA-mOCs and RA bone tissue-derived OCs were characterized by immunocytochemistry. Expression of interleukin-17 receptors (IL-17RA/-RC) and variable immunoreceptors TCRαβ were assessed by quantitative real-time PCR (qRT-PCR), immunocytochemistry and immunoblot analysis. Functionally, in vitro IL-17A/F-stimulation of RA-mOCs was assessed.

Results. RA-mOCs and OCs in RA bone tissues were shown to express IL-17RA and -RC. In vitro stimulation of RA-mOCs with IL-17A/F resulted in a significant increase of OC resorptive capacity and an upregulation of OC-related genes and TLR4, TLR8, CD14, NFκB, TRAF6 and Sost/Al. Furthermore, the TCRαβ expression could be demonstrated in RA-mOCs and RA bone tissues by immunocytochemistry, immunoblot analysis, length spectratyping and high throughput sequencing. A significant upregulation of TCRαβ was detected after in vitro IL-17A/F-stimulation of RA-mOCs.

Conclusion. Our study results demonstrate that RA-mOCs and RA bone tissue-derived OCs express IL-17RA/-RC and variable immunoreceptors TCRαβ. Functional analyses suggest that osteoclasts may support bone destruction by IL-17-induced upregulation of OC-related genes and TCRαβ in human RA.

This work was supported by the German Research Foundation, Priority Programme „IMMUNOBONE“, BL 1122/1-1.

ER-I.03 Adiponectin: modulation of the local inflammatory milieu at sites of bone remodelling in rheumatoid arthritis

G. Krumbholz1, S. Junker2, U. Lange3, M. Rickert1, J. Steinmeyer1, A. Sachs4, S. Rehert1, G. Schett3, U. Müller-Ladner1, E. Neumann1

1Justus-Liebig Universität Giessen, Kerckhoff-Klinik GmbH, Rheumatologie u. klinische Immunologie, Osteologie, Physikalische Therapie, Bad Nauheim, 2Universitätsklinikum Giessen und Marburg, Orthopädie und Orthopädische Chirurgie, Giessen, 3Universitätsklinikum Giessen und Marburg, Orthopädische Klinik, Labor für Experimentelle Orthopädie, Giessen, 4Agaplesion Markus Krankenhaus, Akademisches Lehrkrankenhaus der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Frankfurt/Main, 5Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik 1, Rheumatologie und Immunologie, Erlangen

Background. At present, the role of adiponectin in rheumatoid arthritis is still controversial. There is some evidence indicating anti-inflammatory effects, for example adiponectin reduces the TNF release by macrophages. In contrast to its anti-inflammatory role, adiponectin also exerts pro-inflammatory effects locally in joints, inducing for example pro-inflammatory factors and matrix-degrading enzymes in RA synovial fibroblasts. Moreover, our immunohistochemical analysis of RA bone tissue showed a co-localization of adiponectin with key cells of bone remodelling (osteoblasts, osteoclasts). However, the role of adiponectin in bone remodelling of RA still needs to be defined. In this study, we therefore focussed on adiponectin and its immunomodulatory properties on RA osteoblasts and osteoclasts.

Methods. Human osteoblasts and osteoclasts were isolated from bone tissue and blood samples of RA patients. Immunocytochemistry and RT-PCR were used to analyze the expression of adiponectin and its receptors in osteoblasts and osteoclasts. Osteoblasts and osteoclasts were treated with adiponectin (10 μg/ml). Adiponectin-mediated effects on the cytokine expression in osteoblasts and osteoclasts were analyzed using ELISA.

Results. The expression of adiponectin and its receptors (ADIPOR1, ADIPOR2, and PAQR3) by cultured RA osteoblasts and osteoclasts could be confirmed on translational and transcriptional level. Stimulation of primary RA osteoblasts and osteoclasts with adiponectin resulted in an alteration of cytokine release. Osteoblasts showed a time- and dose-dependent increase in IL-6 production. Furthermore, adiponectin induced the secretion of IL-8 and Grp-alpha and significantly increased the IL-6 and MCP-1 production (IL-6: 5-fold, p=0.004; MCP-1: 6-fold, p=0.004). Stimulation with adiponectin resulted in an increase in IL-6 production in pre-osteoclasts (5-fold) but not in osteoclasts. The secretion of IL-8 was increased in pre-osteoclasts (2-fold) and osteoclasts (2-fold).

Conclusion. The results of the present study confirm the pro-inflammatory potential of adiponectin in RA. The cytokines released after adiponectin treatment by osteoblasts and osteoclasts promote osteoclastogenesis or the migratory potential of osteoclasts and macrophages. Together with the finding that adiponectin is present in the bone compartment of RA suggest an involvement of adiponectin in articular destruction.

Acknowledgement: Funded by the German Research Society (SPP1468, IMMUNOBONE, NE174/6-1).
Novel mechanisms of glucocorticoid therapy in arthritis

U. Baschant1, S. Culemann2, A. Dudeck3, G. Krönke4, J. Tuckermann1
1Universität Ulm, Institut für Allgemeine Zoologie und Endokrinologie, Ulm, 2Fritz-Lipmann Institut Jena Leibniz-Institute für Age Research, Jena, 3Institut für Immunologie TU Dresden, Dresden, 4Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik III mit Poliklinik, Erlangen

Anti-inflammatory acting glucocorticoids (GCs) are an important component of rheumatoid arthritis (RA) therapy. But their beneficial usefulness, especially in RA therapy, is hampered by severe side effects like glucocorticoid-induced osteoporosis (GIO).

Until now the molecular mechanisms underlying the beneficial and side effects of GC therapy are poorly understood. GCs exert their actions via the glucocorticoid receptor (GR) that alters gene expression by either binding as a dimer to GC response elements in the promoter region of target genes or by interacting with and thus interfering with other transcription factors. For a long time GC dimerization was considered as the molecular base of side effects. Interference of pro-inflammatory and bone loss (Cell Metabolism 2010;10:517). In contrast, in antigen-induced arthritis (AIA), we could demonstrate that GCs act in the acute inflammation of RA via the dimerized GR. Particularly, GC therapy suppressed TH1 and TH17 cell derived pro-inflammatory cytokines in a dimerization dependent manner. Furthermore TH17, rather than TH1 cells seem to be the most crucial targets for an efficient GC therapy since IL-17/-/- mice were resistant to GC therapy whereas IFNγ/-/- mice responded as efficient as wild type mice to steroid treatment (PNAS 2011;108:19317).

In a model of GIO we previously showed that unexpectedly interaction of the GR monomer with AP-1, but not NF-kB in osteoblasts is decisive for bone loss (Cell Metabolism 2010;10:517). In contrast, in antigen-induced arthritis (AIA), we could demonstrate that GCs act in the acute inflammation of RA via the dimerized GR. Particularly, GC therapy suppressed TH1 and TH17 cell derived pro-inflammatory cytokines in a dimerization dependent manner. Furthermore TH17, rather than TH1 cells seem to be the most crucial targets for an efficient GC therapy since IL-17/-/- mice were resistant to GC therapy whereas IFNγ/-/- mice responded as efficient as wild type mice to steroid treatment (PNAS 2011;108:19317).

In a more chronic arthritis model, the K/BxN serum transfer induced arthritis, we demonstrate now that, unexpectedly, dimerization of the GR in non-hematopoietic cells also contributes to the anti-inflammatory effect of GCs. Thus, for immunosuppression of arthritis the GR is required in distinct cell types. Taken together, for anti-inflammatory actions the GR dimerization dependent gene regulation is decisive in RA, whereas GIO depends on the suppression of AP-1 dependent gene expression. Intriguingly for anti-inflammatory activities of GCs immune and non-immune cells are involved. Our approaches give new insights into GC action on arthritis and bone that can be translated into new concepts for anti-inflammatory therapies preventing GIO.

Immunohistochemical analysis of cytokine expression and chondrocyte hypertrophy within cartilage of facet joints in ankylosing spondylitis

J. Bleih1, H. Apfel1, R. Maier1, A. Hempfling1, J. Sieper2, U. Syrbe1
1Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik I, Rheumatologie, Berlin, 2Charité – Universitätsmedizin Berlin, Rheumatologie, Berlin

Background. New bone formation and ankylosis are a hallmark of ankylosing spondylitis (AS). The impact of cytokines and different mechanisms of new bone formation (endochondral vs. membranous) to syndesmophyte formation and joint ankylosis in AS are still poorly understood. In order to analyze cartilage hypertrophy – as a potentially important element of endochondral bone formation – and to assess the possible influence of cytokines, we performed an immunohistochemical study of the hyaline articular cartilage of facet joints of AS patients in comparison to autopsy controls and patients with osteoarthritis (OA).

Methods. The cytokines interleukin(IL)-6, IL-10 and IL-22, as well as the marker of cartilage hypertrophy runt-related transcription factor 2 (RUNX2), matrix metalloproteinase 13 (MMP13) and collagen type 10 (COL10) were determined in facet joints from 13 Patients with AS (undergone correction surgery of rigid hyperkyphosis), 11 OA patients (undergone surgery of the lumbar spine, because of neurological deficits) and 12 controls (autopsies without spinal diseases). Immunohistochemistry was performed and the entire cartilage area was analyzed for the frequency of positively stained chondrocytes.

Results. Significantly decreased frequencies (p<0.05) of IL-10+ and IL-22+ chondrocytes were seen in the AS group (mean ± SEM: IL-10=4.20±5.85%, IL-22=3.22±5.72%) compared to OA (mean ± SEM: IL-10=25.68±18.01%, IL-22=24.57±17.60%) and controls (mean ± SEM: IL-10=16.57±10.01%, IL-22=11.58±7.73%), while the IL-6 expression was similar among groups (AS=28.78±18.30%; OA=36.00±14.11%; CO=26.34±10.64%). For the hypertrophy markers similar expression was found in AS (RUNX2=39.95±22.75%, COL10=2.71±3.05%, MMP13=1.91±2.50%) and control joints (RUNX2=33.06±17.27%, COL10=4.98±4.85%, MMP3=1.43±0.87%), while OA patients (mean ± SEM: RUNX2=58.7±5.80%, COL10=8.79±8.88%, MMP13=14.31±7.67%) showed significantly increased frequencies of positively stained chondrocytes.

Conclusion. We observed no evidence for chondrocyte hypertrophy in AS joints according to Runx2, MMP13 and COL10 expression – as an indispensable part of the process of endochondral bone formation. In addition, our data suggest no decisive influence of IL-6, IL-10 and IL-22 in joint remodeling in the analysed joints of AS patients.

Synovocytes: autonomous drivers of chronicity?

M. Böttcher1, G. Schett1, T. Pap2, T. Kamradt1
1Universität Erlangen, Medizinische Klinik I, Rheumatologie und Immunologie, Erlangen, 2Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Infektologie, Rheumatologie, Berlin

Background. Immunization with Glucose-6-phosphate isomerase (G6PI) induces arthritis in susceptible strains of mice. Depletion of regulatory T cells (Tregs) prior to immunization switches the usually acute, self-limiting course to a non-remitting, destructive arthritis. This provides a possibility to study molecular switches for the transition from acute, self-limiting to chronic, destructive arthritis within one mouse model. To examine the role of fibroblast-like synoviocytes (FLS), which are known to modulate immune responses via the production of pro- and anti-inflammatory mediators, the phenotype and function of FLS from mice with either acute, self-limiting or non-remitting, destructive arthritis was studied.

Methods. FLS from DBA/1 mice that developed either the acute or the chronic form of arthritis were isolated from joints over a time course of 56 days. To investigate the phenotype of FLS ELISA studies as well as zymography have been performed. For the functional clarification of those cells the matrix-associated transepithelial resistance invasion (MATRIN) assay and a cartilage attachment assay have been used. Furthermore, FLS have been transferred in vivo into the knee joints of susceptible strains of mice. These mice were examined for the expression of various markers of inflammation.

Results. FLS from Treg-depleted mice produced significantly more cytokines (e.g. Interleukin 6 (IL-6)) upon stimulation with other cytokines, growth factors and TLR ligands. This increased susceptibility to cytokine stimulation in chronic animals compared to acute ones is observable throughout the disease course (56 days). Furthermore, the secretion and growth of FLS was significantly upregulated in chronic syngeneic mice compared to samples from acute ones. Additional functional differences include the collagen-destructive potential and...
the potential to attack and eventually invade wild type cartilage. Here, FLS from Treg-depleted chronic arthritic mice showed a higher invasive and destructive potential. Ultimately, FLS from Treg-depleted mice were able to destroy cartilage in immunodeficient mice.

Conclusion. Our results are compatible with the hypothesis that uninhibited inflammation in the early phase of Treg-depleted mice causes the acquisition of an autonomously aggressive phenotype of synoviocytes which contribute to the switch from acute to chronic arthritis even in the absence of late support from T and B lymphocytes.

ER-1.07 Collagen-induced arthritis modulates reactivity to sympathetic neurotransmitter stimuli during osteoclastogenesis of bone marrow-derived macrophages from DA rats
D. Muschter1, N. Schäfer1, R. Straub2, J. Grifka1, S. Grässel1
1Universitätsklinikum Regensburg, Experimentelle Orthopädie, Zentrum für Medizinische Biotechnologie, Regensburg, 2Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Rheumatologie und Klinische Immunologie, Regensburg, 3Asklepios Klinikum Bad Abbach, Orthopädische Universitätsklinik, Bad Abbach

Background. Osteoclast(OC)-mediated bone destruction contributes to increased disease burden in Rheumatoid Arthritis. Simultaneously, changes in synovial tissue innervation occur, leading to a reduction in catecholaminergic nerve fibres. Studies on sweat gland innervation revealed that catecholaminergic fibres are capable of phenotypic transition to cholinergic nerves. The sympathetic neurotransmitters noradrenaline (NE) and acetylcholine (ACh) affect osteoclastogenesis oppositely prompting us to study osteoclastogenesis at different phases of collagen-induced arthritis (CIA) in an altered neurotransmitter microenvironment.

Methods. For induction of experimental arthritis, DA rats were immunized with bovine collagen type II while controls received isotonic NaCl solution. To generate OC, bone marrow-derived macrophages (BMM) were isolated and differentiated with recombinant M-CSF and Rank ligand. The influence of NE and ACh stimulation on osteoclast differentiation and activity was compared between arthritic and control animals at the acute (20 days post immunization, pI) and the chronic (40 days pI) disease state. As the nicotinic α7 ACh receptor subunit is involved in the cholinergic anti-inflammatory reflex, we also applied a specific agonist, ARR-1779. Additionally, the gene expression profile for NE and ACh neurotransmitter receptors was analyzed.

Results. ACh stimulation generated significantly more osteoclasts in controls (40 days pI). ARR-1779 mediated effects were similar to ACh. NE decreased osteoclastogenesis via β-adrenoceptors and enhanced via α-adrenoceptor stimulation. Cells from arthritic animals were less affected by NE and ACh stimulation.OC from arthritic animals showed tendentially decreased activity in an enzymatic cathepsin K assay. ACh and ARR-1779 stimulation decreased cathepsin K activity 20 days pI, but the effect disappeared 40 days pI, representing the chronic arthritis state. NE stimulation significantly inhibited enzyme activity 20 days pI, but has little effect under chronic conditions. The receptor gene expression profile changed in the time course of arthritis. 20 days past immunization muscarinic ACh receptors M3 and M5 were significantly upregulated whereas after 40 days adrenoceptors α1D and α2B were significantly downregulated.

Conclusion. We conclude that CIA differentially modulates neurotransmitter influence during OC differentiation and activation but the underlying processes remain still unknown. The observed time point-dependent changes in neurotransmitter receptor gene expression may constitute a regulatory mechanism to counteract alterations in the local neurotransmitter composition.

ER-1.08 CD69 identifies a distinct bone marrow resident population of resting memory CD4+ and CD8+ T cells in humans
A. Okhimenko1, J. Dong1, K. Westendorf1, M. McGrath1, A. Sena1, J. Grün1, H. Chang1, A. Radbruch1
1Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Berlin, 2Deutsches Rheumaforschungszentrum (DRFZ), Arbeitsgruppe Zellbiologie, Berlin

Background. The generation of memory T lymphocytes allows effective and fast immune responses during antigen re-challenge and represents a hallmark of adaptive immunity. Previous work from our group has demonstrated that murine memory CD4+ T cells reside in specific bone marrow niches and are characterized by the high expression of CD69 and Ly-6C. These cells were designated as resting in the context of gene expression and proliferation. Here, we aimed to phenotypically and functionally characterize human memory T lymphocytes in peripheral blood and bone marrow of healthy individuals.

Methods. Mononuclear cells were isolated from paired blood and BM samples from individuals undergoing hip replacement surgery. Phenotypic analysis and cytokine profile of distinct memory T cell subsets were assessed by flow cytometry. Proliferation and cell cycle status were analyzed using Ki-67 and propidium iodide (PI) staining, respectively.

Results. Distinct populations of CD69-expressing CD8+CD45RA− and CD4+CD45RA− T cells were detected in bone marrow but not in the periphery. CCR7 and CD62L expression was reduced on bone marrow CD8+CD45RA− and CD69+CD8+ and CD4+CD45RA− T cells compared to their CD69− counterparts in bone marrow and peripheral blood. Cell cycle analysis and Ki-67 expression levels demonstrated the non-proliferative state of bone marrow memory T cells. Furthermore, bone marrow resident memory T cells showed reactivity against various pathogenic agents, such as tetanus, measles and CMV.

Conclusion. We have identified a population of CD69-expressing CD8+CD45RA− and CD4+CD45RA− T cells in the bone marrow. Despite CD69 expression, which is generally regarded as early activation marker, the cells were resting in terms of proliferation. Bone marrow CD69+ memory T cells have downregulated CCR7 and CD62L indicating reduced homing capacity to secondary lymphoid organs. Our data underline the role of the bone marrow as a major reservoir for resting memory T lymphocytes.

Epidemiologie & Versorgungsforschung

EV.01 Einfluss der Sonnenscheindauer auf die Vitamin-D-Blutspiegel von Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen im Jahr 2012
C. Hermser1, S. Mettler1, G. Lind-Albrecht1, O. Wiemann1, H. Langer1
1RHI Düsseldorf, Rheumatologie, Immunologie, Osteologie, Düsseldorf

Einleitung. Die Sicherstellung der ausreichenden Vitamin-D-Synthese soll in unseren Breitengraden im Sommer durch 20-minütige Sonnenexposition der Arme und des Gesichts täglich gewährleistet sein [1]. Empirische Daten lassen an dieser Auffassung zweifeln [2, 3]. Wir untersuchten die Vitamin-D-Serumspiegel von Patienten mit chronischen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen in Abhängigkeit vom jahreszeitlichen Verlauf.

Methoden. Bei 2540 Patienten der Rheuma-Ambulanz (73,9% weiblich, durchschnittliches Alter 57 Jahre, 24,2% ununsuplementiert) wurden die Vitamin-D-Serumspiegel im Jahr 2012 bestimmt (25-OH-Vitamin-D-ELISA, Euroimmun AG, Lübeck) und im monatlichem Jahresverlauf den Sonnenstunden in Nordrhein-Westfalen (Daten: Deutscher Wetterdienst, www.dwd.de) gegenübergestellt.


**Abstracts**

**Ergebnisse.** Die unsupplementierten Patienten unterlagen größeren jahreszeitlichen Schwankungen (Minimum: 32,3 nmol/L Dezember, Maximum: 99,4 nmol/L September; Abb. 1). Nur im September und November erzielten die unsupplementierten Patienten optimale Vitamin-D-Serumspiegel. Im August 2012 wurden 225–250 Sonnenstunden verzeichnet, daraufhin stiegen die Serumspiegel im September um 8,4% (von 53,8 auf 99,4 nmol/L). Der optimale Wert im November lässt sich anhand der Sonnenstunden im Oktober nicht erklären. Bei den supplementierten Patienten war ein kontinuierlicher Anstieg um 53% (von 60,9 auf 93,6 nmol/L) im Spätsommer (August bis Oktober) zu beobachten. Der starke Anstieg ging mit einer durchschnittlichen Erhöhung der Supplementation (2066 IE/d → 2303 IE/d im Oktober) einher.

**Schlussfolgerung.** Die Sonneneindämmung in NRW spiegelte sich in den Vitamin-D-Serumspiegeln der unsupplementierten Patienten um einen Monat versetzt wider (Abb. 6). Die Serumspiegel der supplementierten Patienten unterlagen hingegen weit weniger den jahreszeitlichen Schwankungen. Regelmäßige Supplementation verhinderte das Absinken der Vitamin-D-Serumspiegel <50 nmol/L (Minimum 54,7 nmol/L im Februar). Durch Aufenthalt in der Sonne ist es möglich, die Vitamin-D-Serumspiegel zu steigern, aber Sonnenexposition alleine reicht auch im Sommer nicht aus, um kontinuierlich optimale Vitamin-D-Serumspiegel (>75 nmol/L) zu erreichen. Begründet wäre daher eine Kombination aus Sonnenein- und Supplementation.

**EV.02**

**Prävalenz des diagnostizierten systemischen Lupus erythematodes in Deutschland**

**R. Brinks**, R. Fischer-Betz, O. Sander, M. Schneider

1. Deutsches Diabetes-Zentrum, Institut für Biometrie und Epidemiologie, Düsseldorf, 2. Heinrich-Heine-Universität, Poliklinik für Rheumatologie, Düsseldorf

**Einführung.** Publizierte Daten zur Epidemiologie des Systemischen Lupus erythematodes (SLE) in Deutschland sind sehr selten. Die systematische Literaturrecherche (Danchenko et al., Lupus 2006) hat für Deutschland im Zeitraum 1966 bis 2006 nur eine Arbeit zur Epidemiologie des SLE identifiziert. Die gefundene Arbeit (Zink et al., Ann Nutr Metab 67(6):1232–1236) bezieht und in den NRW-Daten stationäre Diagnosen fehlen. Im Vergleich mit Schätzungen der Prävalenz in Großbritannien (GB; Brinks et al., Stat Neer 2012) ergeben sich deutliche Unterschiede. Die Gesamtprävalenz in GB beträgt 1,20 Promille (Frauen 2,01; Männer 0,41). Die Altersverläufe der Prävalenz in GB liegen sowohl bei Frauen als auch bei Männern deutlich über denen in Deutschland. Eine mögliche Ursache für die großen Unterschiede könnten verschiedene Kodierungspraktiken (z. B. Kodierung als L13, dermatologische Verschlüsselung; oder M06.9/M13 undifferenzierte Polyarthritis) sein.

**EV.03**

**Etwa ein Viertel der Früharthritis-Patienten unter 45 Jahren ist durch die Krankheit in der Familienplanung betroffen**

**G. Westhoff, J. Callhoff, E. Edelmann, A. Zink**

1. Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Forschungsbereich Epidemiologie, Berlin, 2. Rheumatologische Gemeinschaftspraxis, Berufsverband Deutscher Rheumatologen e.V., Bad Aibling

**Einführung.** Knapp ein Viertel der Früharthritis-Patienten ist bei Symptombeginn unter 45 Jahren alt und damit potenziell mit Fragen der Familienplanung befasst. Bisher hat sich die Rheumatologie vor allem mit den Einflüssen einer Schwangerschaft auf die Krankheitsverlauf sowie den Risiken von antirheumatischen Therapien auf die fötale Entwicklung beschäftigt. Dagegen ist nicht bekannt, wie viele junge Erkrankte bei der Familienplanung mit krankheitsbedingten Problemen konfrontiert werden. Es wurde untersucht, welchen Einfluss Alter, Geschlecht, Schulbildung, bisherige Kinderzahl und Krankheitsaktivität auf die Familienplanung haben.

**Methoden.** 225 maximal 45 Jahre alte Früharthritis-Patienten sind bei Symptombeginn unter 45 Jahren alt.

**Ergebnisse.** Die Patienten (72% Frauen) waren durchschnittlich 37 Jahre alt und hatten bei Studieneintritt eine mittlere Symptombewertung von 8 Wochen. 87% nahmen zum Zeitpunkt der Befragung DMARDs. Gut ein Drittel der Befragten war kinderlos, 6% hatten seit Symptombeginn...
Ein Kind bekommen oder erwarteten derzeit eines. Ein Viertel aller Patienten und fast die Hälfte der ≤35-Jährigen fühlte sich in der Familienplanung beeinträchtigt (Abb. 7). Letztere waren am häufigsten kinderlos und hatten häufiger höhere Schulbildung. Die multivariate Analyse zeigte jedoch, dass einzig Alter und – in deutlich geringerem Umfang – die bisherige Kinderzahl die Einschätzung beeinflusste, durch die Krankheit in der Familienplanung beeinträchtigt zu sein. Geschlecht, Schulbildung, Krankheitsaktivität oder Funktionsfähigkeit hatten keinen Einfluss auf die Einschätzung. Kinderlose Patienten sowie solche mit einem Kind fühlten sich annähernd gleich häufig betroffen: ≤30 Jahre: 50%, 31–35 Jahre: 55%, 36–40 Jahre: 31% und über 40 Jahre: 9%. Von den Patienten, die bei Symptombeginn bereits mindestens 2 Kinder hatten, gaben immer noch 9% an, die Familienplanung (eigentlich) noch nicht abgeschlossen zu haben.

Schlussfolgerung. Für viele Früharthritis Patienten, die vor dem 45. Lebensjahr erkrankten, ist die Familienplanung noch nicht abgeschlossen. Dies betrifft Frauen und Männer gleichermaßen. Da das durchschnittliche Alter der Erstgebärenden von heute 31 Jahren weiter ansteigt, werden zukünftig noch mehr junge Menschen ihren Kinderwunsch bei Beginn der Arthritis noch nicht erfüllt haben.

### EV.04

**Genderspezifische berufliche Gratifikationskrisen bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes**

J. Richter1, T. Muth1, R. Brinks1, T. Koch1, J. Siegrist1, P. Angerer1, M. Schneider1

1Heinrich-Heine-Universität, Poliklinik für Rheumatologie, Düsseldorf, 2Heinrich-Heine-Universität, Institut für Arbeitsmedizin und Sozialmedizin, Düsseldorf, 3Deutsches Diabetes-Zentrum, Institut für Biometrie und Epidemiologie, Düsseldorf, 4Heinrich-Heine-Universität, Institut für Medizinsche Soziologie, Düsseldorf

**Einleitung.** Das Berufsleben beeinflusst Wohlbefinden und Gesundheit in vielfältiger Weise. Forschung zu beruflichen Gratifikationskrisen nach dem Modell der Effort-Reward-Imbalance (ERI) könnte zum Verständnis der Faktoren beitragen, die das Wohlbefinden der Patienten (Pat.) mit systemischem Lupus erythematodes (SLE) beeinflussen. Wir untersuchten die berufliche Belastung von SLE-Pat. mittels ERI und berücksichtigten Gender-Aspekte.

**Methoden.** SLE-Pat. und Kontrollpersonen (K) ohne rheumatische Erkrankung wurden anhand des standardisierten selbst auszufüllenden ERI-Fragebogens befragt. Er erfasst das Ungleichgewicht zwischen arbeitsbezogener Verausgabung und Belohnung. Ein Verausgabungs-/Belohnungsquotient (ERR) >1 und das obere Tertil (OT) der Verausgabungsbereitschaft (OCS) weisen nach den Modellannahmen auf belastende Personen hin. Ein positives Votum der Ethikkommission liegt vor.

**Ergebnisse.** 252 Pat. [55,6% weiblich (w)] und 177 K [90,3%w] wurden ausgewertet. Das mittlere Alter der Pat. lag bei 40,1±9,4 (K 42,8±9,8) Jahren, die mittlere Krankheitsdauer bei 10±7,3 Jahren, der mittlere HAQ bei 0,8±0,4 (K 0,4±0,3), 86,0% der Patienten berichteten mindestens eine Komorbidität (Range 0–10), K 45,2% (Range 0–4), 77,4% der Pat. nahmen mindestens ein Immunsuppressivum (Range 0–3), 40,5% Steroid ≤75 mg/Tag, 16,3% Steroid >75 mg/Tag, 14,0% NSAR. Abb. 1 zeigt die (genderspezifischen) ERI- und OCS-Werte. 13,8% der Pat. zeigten einen relevanten Verausgabungs-/Belohnungsquotient (ERR>1). Pat. und K mit ERR>1 wiesen in allen ERI Subskalen signifikant schlechtere Werte auf (p-Werte <0,01). In den beiden Pat.-Gruppen mit ERR-Werten >1 bzw. ≤1 war neben „Familienstand“ keiner der anderen oben genannten personen- und krankheitsbezogenen Faktoren signifikant unterschiedlich. Pat. der unteren Tertile und des OT der OCS unterschieden sich bezüglich keines Faktors signifikant. Pat. und K unterschieden sich signifikant im Anteil ERR>1, in den Verausgabungs-, Belohnungs- und Wertschätzungsskalen, im OCS sowie den Anteilen der OCS in OT. Die Effekte waren für Frauen (Pat. im Vergleich zu K) nachweisbar, männliche (m) Pat. zeigten keine Unterschiede zu männlichen K. Abb. 8. Schlussfolgerung. In dieser ersten Untersuchung zum ERI-Modell bei SLE zeigten viele Patienten Hinweise auf berufliche Gratifikationskrisen (ERR>1). Weibliche Pat. und K zeigten signifikant unterschiedliche ERI und OCS-Werte. Weitere Studienanalysen werden die Zufriedenheit mit der familiären Situation und andere (gender)spezifische Faktoren adressieren, um geeignete Unterstützungsstrategien zu entwickeln. Förderung durch das Ministerium für Innovation, Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen, Deutsche Rheuma-Liga e.V., Lupus erythematoses Selbsthilfegemeinschaft e.V., Abbott Immunology Deutschland, Hille Stiftung.

### EV.05

**Genderspezifische berufliche Gratifikationskrisen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis**

J. Richter1, T. Muth1, R. Brinks1, T. Koch1, J. Siegrist1, P. Angerer1, M. Schneider1

1Heinrich-Heine-Universität, Poliklinik für Rheumatologie, Düsseldorf, 2Heinrich-Heine-Universität, Institut für Arbeitsmedizin und Sozialmedizin, Düsseldorf, 3Deutsches Diabetes-Zentrum, Institut für Biometrie und Epidemiologie, Düsseldorf, 4Heinrich-Heine-Universität, Institut für Medizinsche Soziologie, Düsseldorf

**Einleitung.** Forschung zu beruflichen Gratifikationskrisen nach dem Modell der Effort-Reward-Imbalance (ERI) trägt zum Verständnis der Faktoren bei, die das Wohlbefinden der Patienten (Pat.) mit rheumatoider Arthritis (RA) beeinflussen. Wir untersuchten die berufliche Belastung von RA-Pat. mittels ERI und berücksichtigten genderspezifische Aspekte.

**Methoden.** RA-Pat. und Kontrollpersonen (K) ohne entzündlich-rheumatische Erkrankung wurden anhand des standardisierten selbst ausfüllbaren ERI-Fragebogens befragt. Er erfasst das Ungleichgewicht

---

**Tab. 7** EV.03 ▲ Alter, Kinderzahl und Familienplanung bei jungen Patienten mit früher Arthritis

| Alter Jahreszahl | N (%) | Frauen % | Schule ≥12 J. % | DMARD 12 Mon. % | kinderlos % | 1 Kind % | ≥2 Kinder % | seit Arthritis Beginn Kind bek. n (%) | Familienplanung beeinträchtig % |
|-----------------|-------|----------|-----------------|-----------------|-------------|---------|-------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| ≤30             | 47 (21) | 72       | 49              | 91              | 83          | 11      | 6           | 1 (2)                              | 36                            |
| 31-35           | 31 (14) | 74       | 55              | 71              | 42          | 29      | 29          | 9 (29)                             | 32                            |
| 36-40           | 57 (25) | 79       | 79              | 82              | 19          | 32      | 49          | 3 (5)                              | 12                            |
| 41-45           | 90 (40) | 66       | 16              | 93              | 21          | 38      | 41          | 1 (1)                              | 5                             |
| ≥46             | 225    | 72       | 28              | 36              | 37          | 36      | 34          | 14 (6)                             | 17                            |
|                |        |<0,001    |<0,05            |<0,001           |<0,001       |<0,001  |<0,001       |<0,001                             |<0,001                        |

Die multivariate Analyse zeigte jedoch, dass einzig Alter und – in deutlich geringerem Umfang – die bisherige Kinderzahl die Einschätzung beeinflusste, durch die Krankheit in der Familienplanung beeinträchtigt zu sein. Geschlecht, Schulbildung, Krankheitsaktivität oder Funktionsfähigkeit hatten keinen Einfluss auf die Einschätzung. Kinderlose Patienten sowie solche mit einem Kind fühlten sich annähernd gleich häufig betroffen: ≤30 Jahre: 50%, 31–35 Jahre: 55%, 36–40 Jahre: 31% und über 40 Jahre: 9%. Von den Patienten, die bei Symptombeginn bereits mindestens 2 Kinder hatten, gaben immer noch 9% an, die Familienplanung (eigentlich) noch nicht abgeschlossen zu haben.

Schlussfolgerung. Für viele Früharthritis Patienten, die vor dem 45. Lebensjahr erkrankten, ist die Familienplanung noch nicht abgeschlossen. Dies betrifft Frauen und Männer gleichermaßen. Da das durchschnittliche Alter der Erstgebärenden von heute 31 Jahren weiter ansteigt, werden zukünftig noch mehr junge Menschen ihren Kinderwunsch bei Beginn der Arthritis noch nicht erfüllt haben.
zwischen arbeitsbezogener Verausgabung und Belohnung. Ein Verausgabungs-/Belohnungsquotient (ERR) > 1 und das obere Tertil (OT) der Verausgabungsbereitschaft (OCS) weisen auf belastete Personen hin. Ein positives Votum der Ethikkommission liegt vor. 

**Ergebnisse.** 267 Pat. [85,0% weiblich (w)] und 177 K (90,3% w) wurden ausgewertet. Das mittlere Alter der Pat. lag bei 47,7±10,0 (K 42,8±9,8) Jahren, die mittlere Krankheitsdauer bei 9,0±8,0 Jahren, die mittlere Einnahmedauer betrug 15 (1–35) Jahre. Patientinnen, die der Früh-Arthritis (<6 Monate; Alter 18–65 Jahre, nie Hormonersatz-Therapie) wurden der Krankheitsverlauf in Hinblick auf die Einnahme von OC (nie/früher/derzeit) beurteilt. Berücksichtigt wurden die klinischen Parameter CRP, BSG, geschwollene Gelenke (SJC28) und Dauer der Morgensteifigkeit. Selbstberichtete Parameter waren betroffene Ge

### Abb. 8 | EV.04 ▲ Werte des ERI und der OCS. *Mittelwert ± SD

| Pat.  | 15,6±4,9 | 44,9±8,6 | 13,8 | 20,7±4,5 | 8,2±2,4 | 16,0±3,6 | 14,3±3,3 | 36,7 |
|-------|----------|----------|------|----------|---------|----------|----------|-------|
| W     | 15,6±4,9 | 45,1±8,4 | 13,4 | 20,8±4,5 | 8,3±2,4 | 16,0±3,5 | 14,3±3,3 | 37,1 |
| M     | 14,0±6,5 | 39,4±11,7| 25,0 | 18,8±9,9 | 6,6±3,7 | 14,0±4,5 | 14,0±3,2 | 27,3 |
| ERR ≤1| 14,4±4,0 | 47,2±6,4 | -    | 21,9±3,2 | 8,7±2,1 | 16,6±3,0 | 13,8±3,2 | 29,5 |
| ERR >1| 22,9±3,3 | 30,6±6,8 | -    | 13,3±4,2 | 5,3±2,4 | 12,1±4,2 | 16,8±3,0 | 71,0 |
| K     | 14,2±4,1 | 46,8±6,6 | 5,4  | 21,9±3,2 | 8,7±2,0 | 16,2±3,3 | 13,5±2,9 | 24,4 |
| W     | 14,0±4,0 | 47,0±6,5 | 4,0  | 22,0±3,2 | 8,6±1,9 | 16,4±3,1 | 13,4±2,9 | 23,4 |
| M     | 16,5±4,3 | 44,3±7,4 | 17,6 | 20,9±3,2 | 8,6±2,3 | 14,8±4,3 | 13,9±2,6 | 35,3 |
| ERR ≤1| 13,8±3,7 | 47,6±6,1 | -    | 22,2±3,0 | 8,8±1,8 | 16,4±3,1 | 13,3±2,7 | 21,4 |
| ERR >1| 21,8±2,7 | 35,1±3,8 | -    | 17,2±3,4 | 5,7±2,3 | 12,2±3,5 | 17,9±2,0 | 88,9 |

**EV.06**

Die Einnahme oraler Kontraceptiva ist bei Früharthritis-Patientinnen mit deutlich besseren selbstberichteten Outcomes, nicht aber mit weniger Entzündungszeichen assoziiert

G. Westhoff, J. Callhoff, M. Schneider, A. Zink

‘Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Forschungsbereich Epidemiologie, Berlin’; ‘Heinrich-Heine-Universität, Poliklinik für Rheumatologie, Düsseldorf’

**Einleitung.** Studienergebnisse zum Einfluss oraler Kontraceptiva (OC) auf den Verlauf der rheumatoiden Arthritis (RA) sind so inkonsistent, dass sich die Rheumatologie noch kein verbindliches Urteil über ihre Effekte auf die Krankheitsaktivität gebildet hat. Dies könnte daran liegen, dass OC unterschiedlich auf einzelne Dimensionen der Krankheit wirken.

**Methoden.** Anhand des 1-Jahres-Follow-ups von 346 Patientinnen mit früher Arthritis (<6 Monate; Alter 18–65 Jahre, nie Hormonersatz-Therapie) wurde der Krankheitsverlauf in Hinblick auf die Einnahme von OC (nie/früher/derzeit) beurteilt. Berücksichtigt wurden die klinischen Parameter CRP, BSG, geschwollene Gelenke (SJC28) und Dauer der Morgensteifigkeit. Selbstberichtete Parameter waren betroffene Ge

**Ergebnisse.** Die Patientinnen waren 44±9 Jahre alt. 69% erfüllten die ACR-EULAR-RA-Klassifikationskriterien von 2010, und 87% nahmen zum 12-Monats-Follow-up DMARDs. Zur selben Zeit nahmen 16% der Patientinnen OC (nie/früher/derzeit) und 87% nahmen die Morgensteifigkeit. Selbstberichtete Parameter waren betroffene Ge

**Schlussfolgerung.** In dieser ersten Untersuchung zum ERI-Modell bei RA zeigte ein hoher Pat.-Anteil Hinweise auf arbeitsbezogene Gratifikationskrisen (ERR>1). Weibliche Pat. und K unterschieden sich signifikant. Eine niedrige Funktionskapazität scheint einen wichtiger Faktor für einen ERR>1 und OCS-Werte im OT zu sein. Der Erhalt der Funktionskapazität sollte ein wesentliches Ziel im Patientenmanagement sein, um dem wahrgenommenen Ungleichgewicht zwischen arbeitsbezogener Verausgabung und Belohnung entgegenzuwirken. Weitere Studienanalysen werden (gender)spezifische Faktoren adressieren, um geeignete Unterstützungsstrategien zu entwickeln.

Förderung: Förderung Ministerium für Innovation, Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen, Deutsche Rheuma-Liga e. V., Lupus Erhebemes Selbshilfegemeinschaft e. V., Abbott Immunology Deutschland, Hiller Stiftung.
abgeschwächt auch auf Patientinnen zu, bei denen die OC-Einnahme teilweise viele Jahre zurücklag.

**Schlussfolgerung.** OC-Einnahme ist mit deutlich günstigeren Selbstbeurteilungen von Kraft, Antrieb, Konzentrationsfähigkeit und psychischem Wohlbefinden assoziiert, aber nicht mit klinischen Entzündungszeichen. Dies deckt sich mit entsprechenden Ergebnissen zur besseren Funktionsfähigkeit von OC-Nutzerinnen im NOAR-Registern. Möglicherweise beeinflusst das „stimulating hormone estrogen“ den Energiehaushalt und die psychische Verfassung günstig, was sich in besserer Selbstbeurteilung der Funktionsfähigkeit niederschlägt und die Krankheitsbewältigung unterstützt. OC-Einnahme könnte außerdem ein Indikator für soziale Bindungen (Partnerschaft) und/oder weniger Kontraindikationen (z. B. Rauchen, Thrombose) sein. Die günstigeren Merkmale der OC-Nutzerinnen würden dann beobachtete „Langzeiteffekte“ erklären.

---

**EV.07**

**Remission gemäß den ACR/EULAR-Kriterien bei Früharthritis-Patienten wird signifikant von Fatigue und psychischer Verfassung beeinflusst**

J. Callhoff, G. Westhoff, G. Schett, A. Zink

1Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Forschungsbereich Epidemiologie, Berlin, 2Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik 1, Rheumatologie und Immunologie, Erlangen

**Einleitung.** Der Verlauf der frühen rheumatoiden Arthritis (RA) wird hauptsächlich von individuellen autoimmune Prozessen und dem Ansprechen auf DMARDs und Glucocorticoid (GC) beeinflusst. Die Remissions-Kriterien von ACR/EULAR oder nach dem DAS28 unterscheiden sich in der Bewertung des Patientenurteils und definieren damit unterschiedliche Patientengruppen.

**Methoden.** Für 700 Patienten einer Früharthritis-Kohorte (<6 Monate Krankheitsdauer) wurde untersucht, wie viele gemäß der zwei ACR/EULAR-Remissionskriterien: Boolesches Kriterium (SJC, TJC, CRP mg/dl und Patientenurteil ≤5) oder Simplified Disease Activity Index (SDAI<3,3) sowie nach dem Disease Activity Score (DAS28<2,6) in den ersten 12 Betreuungsmonaten Remission erreichten. Multivariate logistische Regression wurde benutzt, um mit Remission assoziierte Baseline-Parameter zu identifizieren. Die Modelle wurden für Alter, Geschlecht, BMI und kardiovaskuläre Komorbidität adjustiert. Für folgende Parameter wurde der prädiktive Wert für Remission analysiert: GC und DMARDs zu Baseline (Ia/Nein), CRP und BSG, Zahl geschwollener/ druckschmerzhafter Gelenke (0–28), Rauchen, Zahnanzahl (0–28), globaler Gesundheitszustand (VAS 0–10), Fatigue (PROFAD, 0–50), keine bis extreme Fatigue, Funktionsfähigkeit (FFBH, 0–100) und RA Impact of Disease Score (RAID, 0–10; keine bis extreme Krankheitslast).

**Ergebnisse.** Die Patienten (64% weiblich) waren 57±14 Jahre alt und hatten eine Symptomdauer von 13±7 Wochen. 71% erfüllten bei Studienmitte mindestens ein Remissionskriterium und 10% erfüllten alle drei. In adjustierten multivariaten logistischen Regressionsmodellen waren nur Funktion, Krankheitslast und Fatigue prädictiv für das Erreichen der ACR/EULAR-Remissionskriterien. Keiner der klinischen Baseline-Parameter war signifikant mit dem Erreichen dieses Remissionskriteriums assoziiert (Abb. 11). Für SDAI-Remission verbesserte zusätzlich zu den genannten Parametern der Gebrauch von GC zu Baseline die Chance auf Remission. Mit DAS28-Remission waren auch Funktion, der globale Gesundheitszustand und die Zahl der Zähne positiv signifikant assoziiert.

**Schlussfolgerung.** Bei Patienten mit früher Arthritis wird die Chance, innerhalb von 12 Monaten ACR/EULAR-Remission zu erreichen, stärker von Funktion, Fatigue, physischem und psychischem Wohlbefinden beeinflusst als von klinischen Parametern. Letztere spielen jedoch nur eine Rolle als Prädiktoren der DAS28-Remission. Unsere Daten zeigen, dass die drei Remissionskriterien die Krankheitsaktivität, deren Behandlung und die patientenberichtete Krankheits Schwere unterschiedlich widerspiegeln. Aus Patientensicht scheint daher Remission gemäß der ACR/EULAR-Kriterien relevanter als Remission nach DAS28-Kriterien.

---

**EV.08**

**Zugang zu Biologika bei rheumatoider Arthritis in Deutschland 2001–2012**

D. Pattlach, B. Manger, T. Klopsch, H. Meier, H. Töy, A. Zink, A. Strangfeld

1Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Berlin, 2Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik 1, Rheumatologie und Immunologie, Erlangen

**Einleitung.** Biologika zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) sind seit der Zulassung der ersten zwei TNF-Inhibitoren im Jahr 2001 immer mehr zum Therapiestandard bei schweren, zuvor therapierefraktären Fällen geworden. Der Anteil der mit Biologika behandelten Patienten stieg von 0,7% im Jahr 2001 auf 24,4% im Jahr 2011. Mit der breiteren Anwendung verändert sich das Spektrum der Patienten, die mit Biologika behandelt werden. Wir untersuchten anhand der im jeweiligen Jahr neu in das Biologika-Register RABBIT aufgenommenen Patienten, wie sich der Zugang von RA-Patienten zu ihrem ersten Biologikum in Abhängigkeit von soziodemografischen und klinischen Parametern von 2001 bis 2012 verändert hat.
Ziel der Studie war vor diesem Hintergrund eine aktuelle epidemiologische Untersuchung der versorgungsrelevanten Kapazität von Patienten mit bestätigter SAPHO-Diagnose.”

**Methoden.** In die Analyse wurden 5587 RA-Patienten einbezogen, die vor Studieneintritt mindestens zwei nichtbiologische DMARDs (nbDMARDs), jedoch kein Biologikum erhalten hatten. Die Einschlussjahre 2007 und 2008 blieben unberücksichtigt, weil in diesen Jahren keine nbDMARD-Patienten aufgenommen wurden. In drei logistischen Regressionen (je eine für drei Zeitabschnitte) wurde die Therapieentscheidung „erstes Biologikum vs. nbDMARD“ bei Studienmitgliedern modelliert. Aus den Prädiktoren in diesen Modellen wurde die Wahrscheinlichkeit für das erste Biologikum errechnet.

**Ergebnisse.** Als signifikante Prädiktoren erwiesen sich erwartungsgemäß die Krankheitsaktivität (DAS28), die Zahl der bisherigen Therapieversager und die Funktionsfähigkeit. Signifikant waren auch Alter, Geschlecht und die Art der Krankenversicherung, nicht aber Fatigue, Schmerz, Erwerbsstatus und Bildung. Für einen „Patienten X“, der eine klare Indikation für ein Biologikum besaß (DAS28 von 5,0, Funktionskapazität von 63% und drei Therapieversager; dazu erwerbstätig, mit mittlerer Bildung sowie Werten von 5 für Schmerz und Fatigue auf einer Skala von 0 bis 10), zeigten sich sehr deutliche Versorgungsunterschiede nach Alter, Geschlecht und Art der Krankenversicherung.

**Schlussfolgerung.** Unsere Analyse zeigt bedeutende Versorgungsunterschiede im Hinblick auf die erste Biologika-Verordnung nach Art der Krankenversicherung, Alter und Geschlecht. Diese Unterschiede schwächten sich im Laufe der Zeit ab, waren aber bezüglich der Krankenversicherung und des Alters auch in den aktuellen Jahren 2009–2012 noch sichtbar.

**EV.09 SAPHO-Syndrom: Ergebnisse einer aktuellen deutschlandweiten Patientenbefragung zu Krankheitslast, Krankheitsmanifestationen und Therapie**

*M. Witt1, J. Meier1, F. Proft1, H. Schulze-Koops1, M. Grünke2*

1Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Rheumaerin, München
2Rheumaklinik der DRV Oldenburg-Bremen, Bad Wildungen

**Einleitung.** Das Akronym SAPHO beschreibt ein seltenes Syndrom mit charakteristischen Manifestationen an Haut, Knochen und Gelenken. Mit dem Einsatz von MRT, Bisphosphonaten und TNF-Blockern stehen neue diagnostische und therapeutische Möglichkeiten zur Verfügung. Ziel der Studie war vor diesem Hintergrund eine aktuelle epidemiologische Untersuchung der Versorgungssituation von SAPHO-Patienten in Deutschland.

**Methoden.** Die Rekrutierung der Patienten erfolgte durch die Rheumaerinheit der LMU München und die deutschlandweit organisierte SA-Patientenselbsthilfegruppe. Die Plausibilität der Diagnose wurde von zwei unabhängigen Rheumatologen anhand der medizinischen Bedürfnisse überprüft (Klassifikationskriterien von Kahn oder Benhamou). Patienten mit bestätigter SAPHO-Diagnose erhielten einen Fragebogen, der verschiedene Aspekte zu Epidemiologie, Diagnose, Krankheitslast und Therapie abfragte.

**Ergebnisse.** Insgesamt wurden 64 Patienten mit bestätigter Diagnose SAPHO eingeschlossen. 52 Patienten (80,9%) waren weiblich, das mittlere Alter lag bei 48,0±11,7 Jahren. Bis zur Diagnose vergingen im Mittel 6,9±4,4 Jahre und diese wurde in 70% von Rheumatologen, in 10% von Internisten und in 20% von Ärzten anderer Fachrichtungen gestellt. Im Schnitt wurden bis zur Diagnosestellung pro Patient 5,6-mal ein Röntgenbild, 3,5-mal ein MRT, 2,2-mal ein CT und 1,9-mal eine Skelettszintigraphie durchgeführt. Die auf einer VAS angegebene allgemeine Patientenzufriedenheit mit der Diagnosefindung lag bei 23,0±28,9 (0: nicht zufrieden, 100: zufrieden). Als häufigste Krankheitsmanifestationen zeigten sich Arthralgien/Arthritis des Sternoclavikulargelenks in 55%, inflammatorische Rückenschmerzen in 52%, palmoplantare Pustulose in 45%, Osteitis in 38%, Hyperostose in 35%, Akne in 25%, Psoriasis in 25% und Sarcoidosis in 22%. Die von den Patienten auf einer VAS angegebene Krankheitslast lag bei 45,9±35,3. Die häufigsten zum Zeitpunkt der Erhebung durchgeführten Therapien waren NSAR in 66,2%, Glukokortikoide in 21,7%, DMARDs in 24,6%, TNF-Blocker in 14,5%, Bisphosphonate in 10,1% und Antibiotika in 4,3%. Die mittels VAS evaluierte allgemeine Therapiezufriedenheit der Patienten lag bei 51,8±32,6 (0 nicht zufrieden, 100 sehr zufrieden).

**Schlussfolgerung.** Trotz des Einsatzes zahlreicher medizinischer Quellen dauert es lange bis zur Diagnose des SAPHO-Syndroms. Auch im Zeitalter der Biologika bestehen eine hohe Krankheitslast und Therapiezufriedenheit der Patienten. Das relativ unbekannte und heterogene SAPHO-Syndrom sollte daher stärker in den Fokus rheumatologischer Versorgung rücken.

**EV.10 Einfluss subjektiver Wirkfaktoren auf den Rehabilitationsverlauf bei rheumatischen Erkrankungen (AWOR-Studie)**

*B. KRoHN-GrimbergHe1, U. de Vries1, F. Petermann1*

1Rheumaklinik der DRV Oldenburg-Bremen, Bad Wildungen, 1Universität Bremen, Zentrum für Klinische und Psychologie und Rehabilitation, Bremen

**Einleitung.** Zur Beurteilung der Prozess- und Ergebnisqualität in der medizinischen Rehabilitation werden häufig die Patientenzufriedenheit und der Behandlungserfolg herangezogen [1]. Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen geben insbesondere den Behandlungserfolg sowie den zwischenmenschlichen Kontakt zum Klinikpersonal als wichtigstes Faktoren an [2]. Offen blieb bislang, inwieweit diese als wichtige eingestuften Faktoren im Zusammenhang mit dem Reha-Erfolg stehen. N=168 Patienten einer orthopädisch-rheumatologischen
Rehabilitationsklinik schätzten zu Reha-Beginn die Wichtigkeit von 58 Faktoren, zusammengefasst in die Themenblöcke „Behandlungsangebot“, „gesundheitliche Veränderungen“, „zwischenmenschlicher Kontakt“, „Organisatorisches“ und „Freizeit“, ein. Zu Reha-Ende wurde die Zufriedenheit mit diesen Faktoren erhöht. Die Behandlungseffekte wurden zu Beginn (T0), 6 und 12 Monate nach Reha-Ende (T1, T2) anhand der deutschen Version der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) und des Deutschen Schmerzfragebogens (DSF) erfasst.

**Ergebnisse.** Die Wichtigkeit des Behandlungsangebotes korrelierte mit der Ausprägung der Ängstlichkeit (r=0,01; p=0,33) sowie Schmerzintensität zu T0 (r=0,01; p=0,21). Zudem zeigte sich, dass höhere Werte auf der Skala „Ängstlichkeit“ zu T0 mit höheren Werten in der Wichtigkeit des zwischenmenschlichen Kontaktes korrelierten (r=0,01; p=0,2; Keinen Zusammenhang gab es zwischen der Einschätzung der Wichtigkeit der erhobenen Faktoren und dem Behandlungserfolg. Die Ergebnisse zeigten eine positive Korrelation zwischen der Zufriedenheit mit dem zwischenmenschlichen Kontakt und der Reduktion von Ängstlichkeit (r=0,01; p=0,21) und Depressivität (r=0,01; p=0,17) sowie zwischen der Zufriedenheit mit dem Behandlungsangebot und der Reduktion der Schmerzintensität (r=0,01; p=0,2).

**Schlussfolgerung.** Nach den Ergebnissen gehen der Reha-Erfolg mit der Qualität des zwischenmenschlichen Kontaktes sowie dem Behandlungsangebot einher. Eine zielgerichtete Optimierung der Rehabilitation sollte insbesondere diese Parameter berücksichtigen.

1. Hush JM, Cameron K, Mackey M (2011) Patient satisfaction with musculoskeletal physical therapy care: a systematic review. Phys Ther 91:25–36
2. De Vries U, Lange M, Krohn-Grimberghe B, Petermann F (2012) Subjektive Wirkfaktoren der orthopädisch-rheumatologischen Rehabilitation – die Patientenperspektive. Phys Rehab Kur Med 22:72–77

**EV.12**

**Herstyle Prävalenz von Vitamin-D-Mangel in einer Früharthritis-Sprechstunde**

P. Klaus¹, V. Köhler¹, T. Braun¹, V. Höhne-Zimmer¹, F. Buttgereit¹, G. Burmester¹, J. Detert¹

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin

**Einleitung.** 60% der Erwachsenen zeigen eine unzureichende Vitamin-D(VD)-Versorgung. Zusammenhänge zum VD-Defizit sind auch für verschiedene rheumatische Erkrankungen publiziert (Pelajo CF. 2010). VD-Mangel kann selbst Arthralgien verursachen, aber auch Einfluss in den inflammatorischen Prozess einer rheumatischen Erkrankung und die Osteoporose-Entwicklung nehmen. Empfehlungen entsprechend sollte der Serumphiegel von 25-Hydroxy-VD über 50 nmol/l liegen, für die Frakturprrophylaxe über 75 nmol/l (Brouwer-Brolsma EM. 2013). Ziel dieser Arbeit ist, die Prävalenz eines verminderten VD-Spiegels bei Patienten mit unterschiedlichen Gelenkschwellen als Grund für...
die Erstvorstellung in der Früharthritis-Sprechstunde zu bestimmen, sowie zu prüfen, ob ein allgemeines Screening empfohlen werden sollte. **Methoden.** In einer Querschnittsuntersuchung wurde von September 2012 bis April 2013 bei 77 Patienten mit unklaren Gelenkbeschwerden, die sich erstmalig in der Früharthritis-Sprechstunde vorstellten, der Serumspiegel an 25-Hydroxy-VD mit einem in der Routinediagnostik eingesetzten Bindingssay mit Triterm markiertem VD bestimmt.

**Ergebnisse.** Bei 77 Patienten [Frauen: 88,3% (n=68); Männer: 11,7% (n=9)] mit einem mittleren Alter von 55 (Range: 21–86) Jahren konnten in 22,1% (n=17) eine rheumatoide Arthritis, 5,1% (n=4) eine Spondyloarthritis, in 5,1% (n=4) eine Kollagenose, und in 2,6% (n=2) eine andere rheumatische Erkrankung (Polyarthritis rheumatica; undifferenzierte Arthritis) nachgewiesen werden. Bei 64,9% Patienten (n=50) wurde eine entzündlich-rheumatische Erkrankung ausgeschlossen. 5,1% (n=4) hatten neben der rheumatischen Erkrankung eine bekannte Osteoporose. Die mittlere Dauer der Symptomatik betrug zwei Jahre (Range: 0,5–180 Monate). 55,8% (n=43) wiesen VD-Spiegel unter 50 nmol/l auf. In dieser Gruppe zeigten 18,6% (n=8) ein deutliches Defizit unter 25 nmol/l. Dagegen konnten nur bei 15,6% (n=12) der Patienten Werte über 75 nmol/l bestimmt werden. Im Verlauf der diagnostischen Untersuchung wurden im September 2012 Werte von durchschnittlich 66,6 nmol/l diagnostiziert. Bis Februar 2013 nahmen die Werte bis 34,4 nmol/l ab, um dann bis April wieder anzusteigen (49,6 nmol/l).

**Schlussfolgerung.** Insgesamt zeigt sich auch bei nahezu 60% der Patienten der Früharthritis-Sprechstunde ein VD-Defizit. Insbesondere bei Arthralgien, die einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung nicht zuzuordnen sind, sollte eine VD-Bestimmung zur diagnostischen Einordnung erfolgen. Bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen sollte zu dem Zeitpunkt der Erstvorstellung und im Verlauf jährlich eine VD-Bestimmung durchgeführt und ein Mangel behandelt werden.

**EV.14 Integrierte Versorgung der frühen Arthritis: Langzeitergebnisse zum klinischen Outcome und zur Lebensqualität**

L. Reinhart1, A. Pfeil1, S. Werner1, A. Langer2, G. Lind-Albrecht3, S. Mettler4, F. Spiecker4, O. Wiemann1, T. Kerres1, G. Lind-Albrecht1, H. Langer1

1Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Abt. Rheumatologie/Osteologie, 2Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, 3RWTH Aachen University, Lehr- und Forschungsgebiet Theoretische Informatik, Aachen, 4RHÖ Düsseldorf, Rheumatologie, Immunologie, Osteologie, Düsseldorf, 5Waldklinikum Gera, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Gera, 6DAK Gesundheit, Düsseldorf, 7Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Jena

Einleitung. Integrierte Versorgungsmodelle haben das Ziel, durch ein weiterentwickeltes Versorgungsmanagement die Behandlungsergebnisse zu verbessern und gleichzeitig den Ressourceneinsatz zu optimieren. Für das Modellprojekt einer komplett sektorübergreifenden integrierten Versorgung der frühen Arthritis liegen nun Langzeitergebnisse mit Follow-up-Daten von bis zu sieben Jahren vor.

**Methoden.** Von 2005 bis 2012 wurden 613 Patienten mit einer frühen Arthritis (Symptomdauer ≤2 Jahre) in das Versorgungsmodell eingeschrieben. Therapie und Versorgungsintensität wurden nach Stratifizierung in vier Risikogruppen (niedriges, moderates, hohes, extrem hohes Risiko für erosiven Verlauf) über definierte Behandlungskorridore gesteuert. Eine Überprüfung der Zielkriterien (DAS28≤3,2, HAQ≤1,0, kein Risiko für erosiven Verlauf) über definierte Behandlungskorridore gesteuert. Eine Überprüfung der Zielkriterien (DAS28≤3,2, HAQ≤1,0, keine Röntgenprogression) und ggf. Änderung von Risikoeinschätzung und Therapie erfolgten alle drei Monate, Röntgenkontrollen alle zwölf Monate. Die Messung der Lebensqualität erfolgte über den SF-36.

**Ergebnisse.** 428 Patienten [205 w, 43 m, Alter 19–86 Jahre, Krankheitsdauer bei to 9,4±7,8 Monate (Mittelwert ± SD), Median 2,4 Monate] mit rheumatoide Arthritis (n=200) oder Psoriasis-Arthritis (n=48) wurden mindestens zwölf Monate beobachtet (214, 164, 104, 61, 35 bzw. 15 Patienten über 24, 36, 48, 60, 72 bzw. 84 Monate). Die Mehrheit der Patienten erreichte das Ziel einer niedrigen Krankheitsaktivität bereits nach drei Monaten; dieses Ergebnis konnte im Durchschnitt für den gesamten Zeitraum von bis zu 84 Monaten gehalten werden. Nach fünf Jahren befanden sich 26/61 Patienten (43%) in klinischer Remission (DAS28≤2,6), 40/61 (66%) in partieller Remission (DAS28≤3,2). Mit 13% war der Biologika-Anteil im Vergleich zu Registerdaten relativ niedrig, jedoch mit ähnlichen Ergebnissen wie in klinischen Studien mit durchgängigem Biologika-Einsatz (49% nach zwei Jahren ADA/MTX, 50% nach einem
Jahr ETA/MTX). Im SF-36 verbesserten sich der Summenscore für die physische Komponente (186,0 zu 210,4 nach zwölf Monaten) und die mentale Komponente (233,3 bzw., 247,3) mit Optimierung in allen acht Einzelkomponenten. Die Verbesserung der Lebensqualität wurde konstant über den gesamten Beobachtungszeitraum von bis zu 84 Monaten beobachtet. Die Ergebnisse waren unabhängig von der Zuordnung zu den unterschiedlichen Risikogruppen zu to.

Schlussfolgerung. Die Daten deuten darauf hin, dass sich durch das integrierte Versorgungsmodell mit einer gezielten, bedarfsgerechten Allokation von Therapiemaßnahmen eine hohe Ergebnisqualität bei optimiertem Ressourceneinsatz erzielen lässt.

EV.15 Schlafstörungen bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses (SLE) – Ergebnisse der LuLa-Studie

I. Kloubert, M. Asfour, G. Chehab, J. Richter, R. Fischer-Betz, B. Winkler-Rohlfing, R. Willers, M. Schneider

1Heinrich-Heine-Universität, Poliklinik für Rheumatologie, Düsseldorf,
2Lupus erythematodes Selbsthilfegemeinschaft e.V., Wuppertal,
3Heinrich-Heine-Universität, Rheumazentrum – Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie, Düsseldorf

Einleitung. Schlafqualität spielt eine bedeutende Rolle für die Lebensqualität und den Gesundheitszustand. Bei chronischen Erkrankungen wie dem SLE gewinnt die Schlafqualität eine zunehmende Bedeutung und kann bei ihrer Störung nicht unwesentlich zur Entwicklung Fatigue, Depression oder Komorbiditäten beitragen. Ziel unserer Untersuchung war es, Schlafstörungen an einem für SLE-Patienten repräsentativen Kollektiv zu untersuchen und Einflussfaktoren zu identifizieren.

Methoden. Die LuLa-Studie war eine Langzeituntersuchung mit seit 2001 jährlichen Querschnittherhebungen unter Mitgliedern der Lupus erythematodes Selbsthilfegemeinschaft e. V. Sie erhebt systematisch Daten zu multiplen Krankheitsaspekten. Im Jahr 2005 analysierten wir Daten von 851 Patienten (94% Frauen, mittleres Alter 48,7±13,8 Jahren, mittlere Erkrankungsdauer 11,0 Jahre) im Hinblick auf Schlafstörungen mit Hilfe des Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI). Dieser erfasst über 18 Items verschiedene Schlafaspekte: Schlafqualität, Einschlafdauer, Schlafstörungen, Schlafmittelkonsum und Tagesmüdigkeit. Der PSQI-Gesamtscore kann 0–21 Punkte erreichen. Zudem wurden Einflussfaktoren auf die Schlafqualität geprüft: Alter, Komorbiditäten und aktuelle medikamentöse Therapien.

Ergebnisse. Das Studienkollektiv erreichte im Mittel 7,35±3,8 Punkte. Obwohl 57,9% der Patienten „sehr gut“ oder „gut“ zu schlafen und 61,4% aller SLE-Patienten berichteten Schlafstörungen (PSQI >5), konnten wir nur 39,4% der Patienten, die einen guten Schlaf hatten, identifizieren (PSQI 0–5, 0,3% der Patienten). Die Befragung war es, Schlafstörungen an einem für SLE-Patienten repräsentativen Kollektiv zu untersuchen und Einflussfaktoren zu identifizieren.

EV.16 Patterns of disease modifying drug (DMARD) prescription and their retention in 371 Patients from a rheumatoid arthritis inception cohort

P. Studenic, F. Alasti, J. Smolen, D. Aletaha

1Medizinische Universität Wien, Klinik für Innere Medizin, 2Abteilung für Rheumatologie, Wien, Österreich, 3Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien, Univ. Klinik für Innere Medizin III Klin. Abteilung für Rheumatologie, Wien, Österreich

Background. Treatment options for rheumatoid arthritis (RA) are manifold. Current treatment recommendations suggest specific sequences, but the real life application of disease modifying antirheumatic drugs (DMARDS) is an important piece of information from and for clinical practice. We aimed to analyse different treatment regimens and their survival in an academic rheumatology centre.

Methods. Out of a longitudinal RA patient database, we identified patients who started their first DMARD treatment in 2005 or later, who had at least two follow-ups and stayed on that treatment for at least one month. We divided DMARDS in 5 groups (synthetic DMARDs, biological-monotherapy, combination of synthetic DMARDs with either synthetic, non-TNF/anti-TNF biologics and TNFi biologics) and compared the proportions and retention rates across subsequent courses.

Results. We identified 371 RA patients who started their first DMARD treatment course in our outpatient department (74% female; 53% rheumatoid factor positive; median SDAI: 16,5 (IQR: 9.6–26.3), median disease duration: 0 months (IQR: 0–3); 96% (n=357) of patients started their first treatment on a synthetic DMARD: 80% of these were treated with methotrexate (MTX) and 76% with leflunomide; 51% of patients treated with synthetic DMARDs were censored (median time on drug: 24,9). Median retention rates of first to fifth treatment course (in months, confidence intervals) were 27,6 (22,7–32,6), 17,2 (10,3–23,8), 11,3 (8,6–14), 10,01 (3,6–16,5), 9,1 (5,3–12,9) months. In analyses of pooled treatment courses, synthetic DMARDs showed the highest retention rates [Median (in months): 20,8; CI: 15,4–26,2], followed by TNFi-combinations (17,2; CI: 13,3–21,1), non-TNF/anti-TNF biologics (12,1; 6–18,2), combinational therapy of synthetic DMARDs (9,6; 5,1–14,1), and biological-monotherapy (6,07; 0–13). All of these differed significantly on later observation periods. Comparing the prescriptions separately by sequential treatments there were no differences in retention rates for the individual DMARD classes. Regarding retention, in the first treatment synthetic DMARDs showed the longest retention, but from the second on this was the case for TNFi-combinational treatment and non-TNF/anti-TNF biologics (Abb. 12).

Conclusion. Traditional DMARDs are the starting point of therapy and MTX is the anchor drug for the first and all subsequent courses. Already at the second sequential course, the combination therapies of MTX+TNFi become numerically more relevant, and their retention is better than MTX.
EV.17
Das rheumatologische Versorgungsnetzwerk ADAPTHERA: landesweit-flächendeckend, barrierefrei-transsektorial. Erste Ergebnisse

A. Schwarting1, B. Pfeiff2, C. Amberger2, D. Pick3, M. Hesse3, M. Jendro3, J. Engels3, A. Böttger3, F. Trautmann4, C. Kuhn5, J. Majdandzic6, W. Ziese7, M. Stadelmann8, H. Dingels3, S. Ultes-Kaiser3, J. Menke3, A. Hazenbiller8, G. Bergmann8, V. Nichelmann8

1Universitätsklinikum Mainz und ACURA Rheumazentrum Rheinland-Pfalz AG, Bad Kreuznach, 2AIRA e.V., Wendelsheim, 3Rheumatologische Gemeinschaftspraxis Dr. Pick/Dr. Amberger, Bad Neuenahr, 4Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Bad Kreuznach, 5Praxis für internistische Rheumatologie, Kaiserslautern, 6Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Koblenz, 7Schwerpunktpraxis für Internistische Rheumatologie/klinische Immunologie, Landau/Pfalz, 8Gemeinschaftspraxis Drs. Trautmann/Kuhn, Mainz, 9Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Mainz, 10Internist-Rheumatologie-Gastrologie, Mainz, 11Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Trier, 12Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Wittlich, 13Westpfalz-Klinikum, Abt. f. Orthopädie/Schwerpunkt Rheumaorthopädie, Kusel, 14Kassenärztliche Vereinigung Rheinland-Pfalz, 15Medizinische Klinik und Poliklinik, Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Mainz, 16Universitätsklinikum Mainz, Rheumatologie, Mainz, 17Universitätsklinikum Mainz, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Mainz, 18Universitätsklinikum Mainz, Rheumatologie, Mainz, 19ACURA Rheumazentrum Rheinland-Pfalz AG, Bad Kreuznach

Einleitung. ADAPTHERA wurde als Landesleitprojekt „Rheuma“ der Initiative Gesundheitswirtschaft Rheinland-Pfalz (RLP) mit dem Ziel initiiert, für alle Patienten in RLP flächen deckend eine Verbesserung der rheumatologischen Versorgung durch Koordination der Behandlung in einem landesweiten, transsektoralen Netzwerk zu erreichen. Begleitende klinische und biomedizinische Forschungsprojekte sowie Schulungskonzepte sollen darüber hinaus für eine stetige und nachhaltige Optimierung der Versorgung sorgen.

Methoden. Im Versorgungsnetzwerk kooperieren die KV RLP (stellvertretend auch für alle 3500 Hausärzte in RLP) mit allen niedergelassenen Schwerpunkt rheumatologen, dem ACURA-Rheumazentrum RLP, der Universitätsmedizin Mainz, den Rheumakliniken, der Arbeitsgemeinschaft Rheumatologie RLP sowie der Rheumaliga.

Ergebnisse. Eines der formulierten Ziele ist die Verkürzung der Zeitdauer von der Vorstellung beim Hausarzt bis zur Diagnosestellung beim Rheumatologen, die in der Regel bundesweit mehrere Monate in Anspruch nimmt. Gleichzeitig soll die neue Versorgungsanlage flächendeckend allen Patienten mit früher rheumatoider Arthritis (RA) offen stehen. Nach dem Projektstart am 1.1.2012 erfolgten 364 Anmeldungen aus allen Regionen von RLP an das Netzwerk. Hieraus wurden bislang 180 Patienten mit einer therapienaiven, sehr frühen RA identifiziert. Die Zeitdauer „Vorstellung beim Hausarzt bis zur Diagnosestellung” lag im Schnitt bei 23,7 Tagen! 66% waren Frauen, der Altersgipfel lag bei 55 Jahren. Die Morgensteifigkeit lag im Durchschnitt bei 64 Minuten. Auch das im Netzwerk angestrebte langfristige Monitoring konnte umgesetzt werden, die Patienten werden alle 3 Monate gesehen, um Fragebogen auszufüllen (u. a. Kenndokumentation) und Blut für Serum- und Plasmaproben abzugeben.

Schlussfolgerung. Dem barrierefreien Rheuma-Netzwerk ADAPTHE RA ist es gelungen: 1) eine intensive, dauerhafte und koordinierte Kooperation aller Versorgungspartner auf dem Gebiet der Rheumatologie im Flächenland Rheinland-Pfalz zu erzielen, 2) Patienten mit früher RA Kranken­kassen-übergreifend Zugang zu früherer Therapie zu ermöglichen und so flächendeckend die Versorgungssituation zu verbessern, 3) durch den barrierefreien Zugang Voraussetzungen für weitere Versorgungsforschung zu schaffen.

EV.18
Bakterielle und nichtbakterielle Osteomyelitis: Ergebnisse einer ESPED-Erhebung in Kinderkliniken von 2006–2011

V. Grote1, A. Voit1, A. Jansson2

1Klinikum der Universität München, Dr. von Haunersches Kinderspital, Abteilung für Immunologie und Rheumatologie, München

Einleitung. Die Differenzierung von nicht-bakteriellen Osteitiden (NBO) und bakteriellen Osteomyelitiden (BO) bereitet bei der Erstvorstellung oftmals erhebliche Schwierigkeiten.

Methoden. Inzidenzerhebung durch die ESPED (Erhebungseinheit für seltene Kinderkrankheiten in Deutschland) von 2006 bis 2011. Eingeschlossen wurden immungesunde Kinder (>17 Monate und <18 Jahre) mit radiologischem Nachweis mindestens einer Knochenläsion. Die detaillierte Erhebung erfolgte mithilfe eines Fragebogens.

Ergebnisse. 657 Fragebögen waren auswertbar, von denen 378 als bakterielle Osteomyelitiden und 279 als nichtbakterielle Osteitiden gemeldet worden waren. Mädch en wurden in 64% mit einer NBO und in 42% mit einer BO diagnostiziert. Kinder mit einer BO waren im Median (25.–75. Perzentile) jünger (9,2 Jahre; 5,2–12,3) als Kinder mit NBO (11,2; 9,3–13,2). Die MRT wurde in beiden Entitäten als häufigste Bildgebung eingesetzt; die Szintigraphie und die konventionelle Röntgendiagnostik wurden bei der Diagnose NBO häufiger angewendet. Vier Fünftel aller BO Patienten zeigten unifokale Läsionen, während es bei NBO Patienten nur ein Drittel waren. Läsionen an Wirbelkörpern, Sternum, an der oberen Extremität und am Schlüsselbein waren signifikant häufiger bei einer NBO zu finden. Kinder mit einer BO zeigten häufiger Allgemeinsymptome und eine lokale Rötung. Laborschweren waren die Ernährungsparameter Blutbild (BO 49,5%; NBO 19%), CRP (82%; 41%) und Blutsenkung (88%; 66%) häufiger bei der BO als bei der NBO auffällig. Eine Knochenbiopsie erfolgte häufiger bei NBO (50%) als bei BO (32%). Bei 333 (88%) Kindern mit BO erfolgte eine Erregersuche; diese war in 43% der Fälle positiv. Kinder mit NBO wurden sehr häufig zu Beginn antibiotisch behandelt (81%). Die Therapie erfolgte unabhängig von der Anzahl der festgestellten Herde in einem Viertel der Fälle sogar nach der Diagnosestellung. Der Antibiotikaeinsatz von NBO Patienten zeigte eine signifikantere Abgrenzung zur NBO erheblich. Die vermutete Diagnose hat Einfluss auf das diagnostische Procedere. Im
Die Therapie der rheumatoiden Arthritis (RA) ist in Deutschland seit 2000 Biologika zugelassen. Mit der zunehmenden Verfügbarkeit dieser Medikamente änderten sich auch die Strategien zur Behandlung der RA, deren Auswirkungen hier untersucht wurden. 

Methoden. Wir verwendeten Daten aus dem deutschen Biologika-Register RABBIT (Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika Therapie) und stratifizierten die Patienten (N=9396), die mit einer „non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drug“ (nbDMARD)-Therapie (n=3114) oder einer Biologika-Therapie (n=6282) eingeschlossen wurden, nach den Einschlussjahren 2001 bis 2011. Es wurden Trends bezüglich der Krankheitsaktivität (DAS28) und beim Ansprechen auf die Therapie (EULAR-Response) untersucht. 

Ergebnisse. Die Krankheitsaktivität beis Einschluss in RABBIT reduzierte sich zwischen 2001 und 2011 signifikant, sowohl bei nbDMARD-Patienten von einem mittleren DAS28 von 5,5 [CI: 5,2–5,7] auf 4,3 [CI: 4,2–4,5] als auch bei Biologika-Patienten von 6,3 [CI: 6,1–6,4] auf 5,1 [CI: 5,0–5,3]. Auch die Krankheitsdauer bei Einschluss sank von 8,1 [CI: 6,7–9,4] auf 6,6 Jahre [CI: 5,7–7,5] bei nbDMARD-Patienten und von 11,8 [CI: 10,7–12,9] auf 9,6 Jahre [CI: 8,9–10,1] bei Biologika-Patienten. Andere Kriterien wie Funktionsstatus (FFh) oder Schmerzstärke bei Einschluss zeigten ebenfalls einen signifikanten Trend zu günstigeren Werten in jüngerer Vergangenheit. Damit einhergehend stieg der Anteil der Patienten, die eine niedrige Krankheitsaktivität (DAS28 ≤ 5,3) oder sogar Remission (DAS28 ≤ 5,6) innerhalb von sechs Monaten erreichten, kontinuierlich an. Rund die Hälfte der schwer kranken, im Biologika-

Zweifelsfall wird die Diagnose BO angenommen und antibiotisch behandelt.

EV.19  
Therapie der rheumatoiden Arthritis im letzten Jahrzehnt – was hat sich verändert?

A. Richter1, J. Kekow2, R. Dockhorn3, I. Schwarze4, C. Stille5, J. Listing1, A. Strangfeld6
1Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Forschungsbereich Epidemiologie, Berlin, 2Fachklinikum für Rheumatologie und Orthopädie Vogelsang-Gommern, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Vogelsang-Gommern, 3Arztpraxis, Weener, 4Praxis für Innere Medizin und Rheumatologie, Leipzig, 5Arztpraxis, Rheumatologie, Hannover

Einleitung. Zur Therapie der rheumatoiden Arthritis (RA) sind in Deutschland seit 2000 Biologika zugelassen. Mit der zunehmenden Verfügbarkeit dieser Medikamente änderten sich auch die Strategien zur Behandlung der RA, deren Auswirkungen hier untersucht wurden. 

Methoden. Wir verwendeten Daten aus dem deutschen Biologika-Register RABBIT (Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika Therapie) und stratifizierten die Patienten (N=9396), die mit einer „non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drug“ (nbDMARD)-Therapie (n=3114) oder einer Biologika-Therapie (n=6282) eingeschlossen wurden, nach den Einschlussjahren 2001 bis 2011. Es wurden Trends bezüglich der Krankheitsaktivität (DAS28) und beim Ansprechen auf die Therapie (EULAR-Response) untersucht. 

Ergebnisse. Die Krankheitsaktivität bei Einschluss in RABBIT reduzierte sich zwischen 2001 und 2011 signifikant, sowohl bei nbDMARD-Patienten von einem mittleren DAS28 von 5,5 [CI: 5,2–5,7] auf 4,3 [CI: 4,2–4,5] als auch bei Biologika-Patienten von 6,3 [CI: 6,1–6,4] auf 5,1 [CI: 5,0–5,3]. Auch die Krankheitsdauer bei Einschluss sank von 8,1 [CI: 6,7–9,4] auf 6,6 Jahre [CI: 5,7–7,5] bei nbDMARD-Patienten und von 11,8 [CI: 10,7–12,9] auf 9,6 Jahre [CI: 8,9–10,1] bei Biologika-Patienten. Andere Kriterien wie Funktionsstatus (FFh) oder Schmerzstärke bei Einschluss zeigten ebenfalls einen signifikanten Trend zu günstigeren Werten in jüngerer Vergangenheit. Damit einhergehend stieg der Anteil der Patienten, die eine niedrige Krankheitsaktivität (DAS28 ≤ 5,3) oder sogar Remission (DAS28 ≤ 5,6) innerhalb von sechs Monaten erreichten, kontinuierlich an. Rund die Hälfte der schwer kranken, im Biologika-

Register eingeschlossenen, Patienten erreichte eine niedrige Krankheitsaktivität. Im Gegensatz dazu stagnierte der Anteil der Patienten, die nach den EULAR Kriterien unter Biologika eine gute oder moderate Response erreichten und war bei nbDMARD – Patienten sogar rückläufig ( Abb. 13).

Schlussfolgerung. RA-Patienten werden vermehrt früher intensiv therapiert. Zugleich erscheint die EULAR-Response als Kriterium zur Beurteilung eines Therapieerfolgs zunehmend als ungeeignet, da die relativen Verbesserungen im DAS28, die für das Kriterium „Response“ maßgeblich sind, von vielen Patienten nicht mehr erreicht werden können. Die Beurteilung des Therapieerfolges gemessen an der absoluten Krankheitsaktivität (Patienten in Remission oder in niedriger Krankheitsaktivität) sollte daher im Vordergrund stehen. 

Finanzierung: RABBIT wird im Rahmen eines unconditional grant durch AbbVie, Amgen/Swedish Orphan Biovitrum, Bristol-Myers Squibb, Essex/MSD, Pfizer, Roche und UCB unterstützt.

Der besondere Fall

FA.01  
Rhumus is it an entity, or just an overlap between RA and SLE

K. Elmuntaser1
1Kadisia clinic, Tripoli Medical School, Tripoli, Libya

Background. One of the lingering controversies in rheumatology is the question whether rheumatoid arthritis (RA) and SLE occur in the same patient. Rhupus is a rare condition sharing features of RA and SLE. It is debated whether it is a distinctive entity, an overlap between RA and SLE. The term Rhupus was coined 1971 by Shur to describe patients satisfying criteria for both RA and SLE. It is a rare condition and less than two hundred cases were reported worldwide.

Methods. We report on four Libyan females with the diagnosis of Rhupus.

Results. The first patient was a 29-year-old female having RA for eight years before developing SLE with severe lupus nephritis leading to chronic renal failure requiring hemodialysis. The second patient was a 33-year-old lady with SLE who after a course of 2 years developed clinical...
FA.02
Anhaltendes Fieber und Myalgien unklarer Genese
D. Ernst¹, A. Angerer², R. Schmidt¹, T. Witte¹
¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Immunologie und Rheumatologie, Hannover, ²Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Pathologie, Hannover

Vorgeschichte und Anamnese. Eine 41-jährige Patientin wurde mit Fieber bis 40°Celsius, Schüttelfrost, 3 kg Gewichtsverlust sowie Myalgien und Arthralgien ab 10/2010 stationär aufgenommen. Bis auf ein Raynaud-Syndrom gab es keinerlei Beschwerden oder Erkrankungen in der Vorgeschichte. Keine regelmäßige Medikamenteneinnahme. Keine auffällige Reiseanamnese. Leitsymptome: Fieber und Myalgien

Diagnostik. CRP 174 mg/l, Albumin 28 g/l, Normwerte für Differenzialblutbild, Komplement, CK, Nieren- und Leberparameter, ANA, RF, Jo-1/-Miz-Antikörper, ANCA, Kryoglobuline, Blutkulturen, Quantiferon-Test, HIV-Test, Sonographie Abdomen, Röntgen-Thorax, Echokardiographie, Bronchoskopie, Knochenmarkpunktion, gynäkologische Vorstellung sowie im Verlauf MRT Aorta, Schädel und Wirbelsäule waren ohne wegweisende Befundergebnisse. Die Gastrokopie zeigte eine Soorösophagitis. Im MSU wurde ein multiresistenter Enterococcus faecalis festgestellt. Im PET CT wurde eine umschriebene Raumforderung von 12×8×4,4 mm am linken Oberschenkel diagnostiziert. Histologisch zeigte sich eine heterotope Ossifikation im Sinne einer Myositis ossificans. Nachdem später eine Livedo racemosa und eine Fußbebeschwerde rechts auftrat, wurde eine N. suralis Biopsie veranlasst. Histologisch wurde eine paumcistische Vaskulitis diagnostiziert, die sowohl mit einer ANCA negativen mikroskopischen Polyangiitis (MPA) als auch mit einer Panarteritis nodosa (PAN) vereinbar war. Ansgesicht der in der Anamnese fehlenden Beschwerden im HNO-Bereich, fehlender Nie- ren- und Lungenbeteiligung und ANCA stellten wir die Diagnose einer klassischen Panarteritis nodosa (Abb. 14).

Therapie. Zunächst erfolgte bei fieberhaftem Harnwegsinfekt eine gezielte Antibioktherapie. Bei dennoch anhaltendem Fieber wurde eine Steroidtherapie begonnen und später eine Therapie mit MTX initiiert. Bei ausbleibender Effektivität und nach Diagnosestellung der Vaskulitis wurde die Remissionsinduktion mit Cyclophosphamid (Cyc) und Steroiden nach Anlehnung an die EULAR Empfehlungen für MPA [1] eingeleitet. Bei refrakärem Verlauf mit klinischer Verlaufsbeobachtung der Peronäaläsion und Prednisonreduktion unter 50 mg täglich wurde eine zusätzliche Therapie mit intravenös IgG (IVIG) begonnen. CYC und IVIG wurden als Pulserherapie 3 Monate fortgeführt. Eine Steroidreduktion unter 50 mg täglich war jedoch mit erneutem CRP-Anstieg und klinischen Beschwerden verbunden, sodass eine Umstellung auf Rituximab und 15 mg Mtx/Woche zum Zeitpunkt der 6. CYC-Gabe erfolgte.

Weiterer Verlauf. Nach Umstellung auf RTX wurde eine Remission erreicht. Prednison konnte bis auf aktuell 5 mg täglich reduziert werden.

Die Rituximabtherapie wird mit 2×1000 mg im Abstand von 14 Tagen jede 6 Monate wiederholt.

FA.03
Unklare, jahrelang rezidivierende Knochenmarksödeme
R. Lunzer¹
¹Barmherzige Brüder Graz Eggenberg, Abteilung Innere Medizin/Rheumatologie, Graz, Österreich

Einleitung. 52-jähriger Pat. aus einem Bezirks KH mit der Diagnose: rez. KM-Ödeme; st. p. mehrfach Ildomed-Infusionen und Anbohrungen der Pat. kommt auf Stützkrücken zur Aufnahme – VAS 60–80. Er schildert immer wieder rez. Schmerzen und Schwellungen der Gelenke der unteren Extremitäten. Diese Schwellungen treten eher rasch auf und die Beschwerden dauern dann einige Wochen an. Begonnen hätte alles mit Schmerzen von Seiten der WS, dann sind Sehnscheidendeutungsstörungen aufgetreten, und schlussendlich die in den letzten Jahren immer wieder bestehenden Schwellungen und Schmerzen der Knie, Sprunggelenke sowie Beschwerden Hüften. An ein Trauma kann sich der Patienten die letzten Monate nicht erinnern, aber zu Beginn sind diese Schmerzen und Schwellungen teilweise schon nach vermehrter Belastung aufgetreten.

Methoden. Lz-Anamnese:
- 2003 Neuro.: rez. HWS Beschwerden (BSS Schäden/Foramenstenose; incip. CTS-Syndrom)
- 2004 Neuro.: ähnlicher Symptomatik; BSS der LWS
- 2005 Orthopäde: rez. Sehnscheidendeutungsstörung des M. tib. ant. (bei Senk/Spreizfuß)
- 2004 Neuro.: PNP der unteren Extremitäten
- 2006 Neuro.: Depression
- 2007 Chirurgie: rez. Sehnscheidendeutungsstörung. M. tib. ant. – NSAR + , „Cortisonstoß“
- 2008/Der Chirurgie: KM Ödemp. re. Femurcondyl re. (Ildomed 10 Tage)
- 2008/8: Anbohrung re. Knie (Femurcondyl); neuerlich 11/2008; erneut 4/2009 + Ildomed
- 2009/Der Chirurgie: KM Ödemp. li. Knie – Ildomed (7/2010 Anbohrung)
- 10/11: Rheumatologie: „kein entz. rheum. Geschehen“
- 11/12: MRT Bd. OSG bds. KM Ödemp./Überweisung BHB Eggenberg

Abstracts
Aktueller Therapie bei der Aufnahme: Lovenox/Cymbalta/Seroquel/Pantoloc/Voltaren; auswärts durchgeführte Untersuchungen: GIT Auschlussdiag. unauff.; OB + SD Sono., Infektionserologie neg.; Borrelien mehrfach neg.; Gerinnungsstatus unauff.; akt. Diagnose: Aufnahmestör.; alles soweit unauff.; akt. Befunde:
- Rö. Fuß bds.: keine signifikanten ossären entzündlichen oder degenerativen Gelenkveränderungen
- Rö. Unterschenkel bds.: verbreiterte Corticals li.
- CT Tibia li.: keine Fraktur
- Knie-G3-Pbh.-S.: Pos. j. Phase-5S.: pos. über OSG
- MR des re. OSG: KM Ödem/Erguss
- Ortho. Kons.: ev. neuerliche Anbohrung

Neurologisch-psychiatrischer Konsilabfehdbefund: Depression

Ergebnisse. Diskussion KM-Ödeme: genaue Befundbesprechung und Differenzialdiagnose. Überlegungen des KMÖ. Weiters Vorgehen: Da im MRT des OSG nach wie vor ein Erguss zu verifizieren war – diag. punktiert. Diagnose: Gicht (poliartikuläre/rezidivierende).

Schlussfolgerung. Diskussion des Knochenmarksödems – in der Differenzialdiagnose mit Gicht.

FA.04 Akuter Thoraxschmerz, Fieber und Hinfälligkeit – it's all?

A. von Elling, R. Fischbach, G. Meyer, K. Ahmadi-Simab

Asklepios Rheumazentrum Hamburg, Klinik für Rheumatologie, klinische Immunologie, Nephrologie, Hamburg, Asklepios Klinik Altona, Klinik für Radiologie, Neuroradiologie, Nuklearmedizin, Hamburg, Asklepios Klinik Altona, Abteilung für Kardiologie, Pneumologie, Angiologie und Intensivmedizin, Hamburg

Vorgeschichte. Bei der Abklärung eines akuten Thoraxschmerzes sind auch seltene Ursachen, so zum Beispiel der Einbezug thorakaler Organe in eine entzündliche Systemerkrankung, zu bedenken. Anhand eines besonderen Falles möchten wir den Weg zur Diagnose bei einem schwer kranken Notfallpatienten zeigen.

Leitsymptome bei Krankheitsmanifestation. Ein 57-jähriger Mann wird bereits zum dritten Mal mit akuten Thoraxschmerzen in die Notaufnahme genommen, jeweils war eine kardiale Ischämie ausgeschlossen und ambulante Diagnostik empfohlen worden. Nach der Schmerzcharakteristik, der Vorgeschichte von rezidivierenden Thoraxsymptomen und entsprechenden Risikofaktoren wird bei massiver Symptomatik jetzt von einem akuten Koronarsyndrom ausgegangen und die invasive Diagnostik durchgeführt. Eine akute koronare Ischämie kann jedoch ausgeschlossen werden. Fieber, hohe Entzündungszeichen, Hinfälligkeit und Gewichtsverlust von mehr als 10 kg in den letzten Wochen lassen dann eine infektbedingte oder tumorbedingte Ursache vermuten, Abdomensonographie und Röntgen-Thorax sowie ausführliches Labor samt Immunologie führen nicht weiter. Weitersichtig erweist sich die organische Ursache nicht auf ein thorakales Thoraxsyndrom zu finden. Die Behandlung mit Antibiotika hat keinerlei Effekt auf Klinik oder Entzündungsparameter. Nach 3 Tagen wird der Krankheitsverlauf kritisch evaluiert, eine negativen Infektionserologie wird in Betracht gezogen, eine transösophageale Echokardiographie wird zum Ausschluss einer Endokarditis und der Verlauf der Aorta (Leitsymptome Thoraxschmerzen und Fieber) durchgeführt. Dabei zeigen sich die Klappen sämtlich unverändert, die Aorta ascendens weist eine massive echoarme Wandverdickung auf. Zum sicheren Ausschluss eines intramuralen Hämatoms wird sofort eine CT der thorakalen Aorta durchgeführt, die eine ausgeprägte zirkuläre Wandverbreiterung ohne Hinweise auf Dissektion zeigt.

Diagnose. Riesenzellarteritis mit Aortitis.

Therapie. Steroide, Einleitung einer remissionsinduzierenden Therapie mit Cyclophosphamid Boli.

Weiterer Verlauf. Innerhalb von 2 Tagen ist der Patient beschwerdefrei, die Entzündungsparameter sind halbiert, der bettlägerige Patient lässt sich mobilisieren und verlässt nach 10 Tagen die Klinik. Bei der Differenzialdiagnose des akuten Thoraxschmerzes sollten eine unklare Entzündungserologie und eine B-Symptomatik frühzeitig an eine Aortitis denken lassen. In diesem Fall fand sich bereits in TEE und CT ein ausgeprägter Befund, der sich am ehesten durch den langen Verlauf vor Diagnosestellung erklären lässt.

FA.05 Systemischer Lupus erythematodes bei progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase

O. Sander, R. Kubitz, D. Häussinger, M. Schneider

1 Heinrich-Heine-Universität, Poliklinik für Rheumatologie, Düsseldorf
2 Heinrich-Heine-Universität, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Düsseldorf

Einzuleitung. Die progressive familiär intrahepatische Cholestase (PFIC) gehört zu einer heterogenen Gruppe seltener, autosomal rezessiv vererber Erkrankungen der Gallensäureexkretion mit intrahepatischer Cholestase, hohem Risiko der Leberzirrhose bereits im Kindesalter und hepatozellulärem Karzinom. Das Auftreten eines SLE bei PFIC ist bisher in der Literatur nicht beschrieben.

Methoden. Wir berichten über eine jetzt 23-jährige Patientin mit genetisch gesicherter PFIC-2 (Defekt der ATP abhängigen Gallensalzexportpumpe BSEP), Bilistomaanlage im Kindesalter, Therapie mit UDCA und kontinuierlicher hepatologischer Betreuung. 12/2011 manifestierte sich ein SLE mit AZ-Minderung, florider Polyarthritis, Polyserositis, Splenomegalie, Anämie und Leukozytopenie. Die ANA waren mit 1:1200 homogen erhöht, die DNS-AK im ELISA mit 67,8 U/ml, ENA und Antiphospholipid Antikörper waren negativ. Eine Steroidtherapie wurde mit Prednisolon 30 mg/Tag begonnen. Bei guter Verträglichkeit und stabilen Cholestaseparametern wurde die Therapie um Chloroquin mit 350 mg an 3 Tagen der Woche ergänzt. Die Betreuung wurde interdisziplinär fortgesetzt.

Ergebnisse. Unter der Steroidtherapie waren Gelenkbeschwerden und Serositis gebessert, das CRP, die Leukozytopenie und Anämie normalisiert. Die DNS-Antikörper fielen auf 1577 U/ml, C3 und C4 stiegen um 20%. Es persistierten lediglich physiotherapeutisch behandelte muskuläre Schmerzen und Schonatmung nach Pleuritis. Bei Steroidreduktion unter 10 mg traten die Gelenkbeschwerden wieder auf, die DNS-Antikörper stiegen auf 4549 U/ml und C3/C4 fielen um 10%, das CRP blieb normal. Die Steroiddosis wurde auf 15 mg/Tag und die Chloroquin 5 mg/Tag erhöht. Neue Organkomplikationen im Rahmen des SLE sind nicht aufgetreten. Die Gallensäuren waren mit 47 µmol/l (Norm <40) im Jahr 2009 (letzte Messung vor Manifestation des SLE) deutlich erhöht, bei Manifestation des SLE mit 12 µmol/l bereits deutlich gebessert. Das CRP blieb normal. Die Steroiddosis wurde auf 15 mg/Tag und die Chloroquin 5 mg/Tag erhöht. Die Leukozytopenie und Anämie normalisierten sich. Die Steroiddosis wurde auf 12 µmol/l ab.

Schlussfolgerung. Die PFIC-2 schützt nicht vor der Manifestation eines SLE. Eine Behandlung mit Steroiden und Chloroquin ist auch bei PFIC sicher und wirksam. Der floride SLE und die höher dosierte Steroidtherapie senken trotz bestehenden genetischen Defekts unabhängig von ihrer genetischen Ursache, bei allen 5 Patienten mit progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase ist die Bestimmung der DNS-Antikörper empfehlenswert. Die Verwendung von Steroiden und Chloroquin ist auch bei PFIC sicher und wirksam. Das Auftreten eines SLE bei PFIC ist bisher in der Literatur nicht beschrieben.
FA.06
Plastische Autoinflammation bei CAPS

V. Mohr1, P. Lohse1, A. Schulte2, K. Debatin3, C. Schütz4
1Universitätsklinikum Ulm, Pädiatrie, Ulm, 2Labor Blessing und Partner, Molekulargenetik, Singen

Einleitung. Kryopyrinopathien oder Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome (CAPS) sind autosomal dominant vererbte Autoinflammationssyndrome mit variabelm Phänotyp. Die Pathogenese wird auf eine vermehrte Ausschüttung des proinflammatorischen Zytokins IL-1beta zurückgeführt. Bei ca. zwei Drittel aller CAPS-Patienten können Mutationen im NLRP3-Gen identifiziert werden.

Methoden. Fallbeschreibung, Molekulargenetik.

Ergebnisse. Ein 12-jähriges Mädchen neapolitanischer Eltern wurde mit urtikariellem Exanthem, subfebrilen Temperaturen, Arthralgien und zervikaler Lymphadenopathie aufgenommen. Der Hautausschlag belastigte sie über zwei Jahre. Die Patientin fieberte im Verlauf bis 40°C und entwickelte Zeichen einer systemischen Inflammation, welche weder auf antibiotische noch auf antipyretische Therapie ansprach. Ein PET-CT zeigte symmetrisch ausgeprägte zervikale und mediastinale Lymphadenopathien. Die chronische Urtikaria im Kontext eines Fieberschubes mit deutlich erhöhtem Serum-Amyloid A veranlasste uns, eine Kryopyrinopathie molekulargenetisch auszuschließen. Vor Erhalt des Ergebnisses entwickelte die Patientin eine Bzytopenie, Hyperferritämie und Hypofibroproteinämie sowie Pleura- und Perikardergüsse. Im Knochenmarkaussuchstricht waren Hämagogzytosen nachweisbar. Die Makrophagen-Aktivierung konnte durch Einsatz von Dexamethason und Anakinra unterdrückt werden. Molekulargenetisch fand sich eine Heterozygotie für die von Exon 3 des NLRP3-Gens kodierte V198M-Substitution. Die Patientin hustete mehrere bronchiale Ausstrahlungsrate hoch. Diese sind wahrscheinlich auf die Hyperinflammation im Kontext von CAPS und MAS zurückzuführen.

Schlussfolgerung. Autoinflammationssyndrome wie z. B. die systemische JIA und Autoimmunerkrankungen wie der systemische LE und Vaskulitiden können ein Makrophagenaktivierungssyndrom triggen. Bisher ist ein MAS noch nicht bei CAPS beschrieben. Das Ausmaß der Hyperinflammation zeigte sich plastisch als bronchiale Ausstrahlungsrate, welche die Patientin über mehrere Monate hochhustete.

FA.07
Hörstörungen, Schwerhörigkeit, steinharte Ohren, B-Symptomatik und cerebraler Krampfanfall

A. von Elling1, K. Ahmadi-Simab2
1Asklepios Rheumazentrum Hamburg, Hahnklinik für Rheumatologie, klinische Immunologie, Nephrologie, Hamburg

Vorgeschichte. Mit neuen bildgebenden Techniken, beispielsweise der MRT der Aortenwand oder PET-CT, werden Beteiligungen der Aorta und ihrer abgehenden Äste bei Großgefäßvaskulitiden häufiger detektiert. In unserem Fall zeigten sich durch die Bildgebung Verdickungen der proximalen und mittleren ACC beidseits ohne relevante Stenosen. Der akute Präsentation entsprach der klinische Verlauf des Patienten.

Fallbericht. Ein 33-jähriger Patient wurde mit seiner Aufnahme auf der 1. Station der Hautklinik der Universitätsklinik Hamburg aufgenommen. Der Patient berichtete über akutes Ausklingen der Läsionen, welche sich im Verlauf der letzten Monate weiterhin entwickelt hatten. Die Patienten erlitten eine generalisierte Krampfanfälle. Des Weiteren fand sich eine progrediente Hörverminderung, welche die Patientin über mehrere Monate hochhustete.

Weiterführende Befunde. Neben den typischen Befunden eines ausgeprägten Wandenhemcaments der thorakalen Aortenwand sowie der supraaortalen Gefäße, duplexsonographisch fand sich eine zirkuläre Wandverdickung der proximalen und mittleren ACC beidseits ohne relevante Stenosen. Bei fehlendem Nachweis zerebraler vaskulärer oder embolischer Veränderungen im intrakraniellen MRT und bei normalem EEG wurde der cerebrale Krampfanfall als Gelegenheitsanfall DD im Rahmen der hochaktiven Grunderkrankung interpretiert.

Dignose. Takayasu-Arteritis mit assoziiertem Cogan-Syndrom und rezidivierender Polyvaskulitis.

Therapie. Steroidstoß, darunter rasche Reduktion der Entzündungszeichen und promptes Ansprechen der B-Symptomatik. Beginn einer steroidpädiatrischen Therapie mit MTX. Bei anhaltender Krankheitsaktivität und hohem Steroidbedarf wird der Patient aktuell mit Tocilizumab behandelt.

Schlussfolgerung. Der präsentierte Fall zeigt, dass mittels neuer bildgebender Verfahren gelegentlich eine Großgefäβvaskulitis detektiert werden kann, obwohl das klinische Bild (hier: Kopfklinik) eine Kleingefäβvaskulitis vermuten lässt. Das Cogan-Syndrom ist häufig mit einer Großgefäβvaskulitis assoziiert, in diesem Fall auch mit einer Polyvaskulitis. Umgekehrt erweitert sich unser Wissen um das Befalls muster der Großgefäβvaskulitiden, die zwar überwiegend große, aber auch mittelgroße und kleine Gefäße einbeziehen können. In unserem Zentrum ist dies der zweite Fall einer Takayasu-Arteritis mit assoziiertem Cogan-Syndrom in einem Kollektiv von 8 Fällen.

FA.08
Myositis und Myokarditis als Erstmanifestationen einer Sarkoidose

S. Garbe1, M. Koubi2, S. Rudolph3, M. Zuber1, P. Hrdlicka3
1Zeisigwaldkliniken Bethanien Chemnitz, Klinik für Innere Medizin und Rheumatologie, Chemnitz

Vorgeschichte. Ein 50-jähriger Patient wurde im Oktober 2012 zur rheumatologischen Diagnostik stationär aufgenommen, nachdem bei einer Akutbehandlung aufgrund einer Synkope und Vertigo- symptomatik in einem auswärtigen Krankenhaus eine Erhöhung der Herz- und Muskelenzyme aufgefallen war. Nach umfangreicher kardiologischer Diagnostik inkl. Koronarangiographie, wobei eine koronare Herzerkrankung ausgeschlossen werden konnte, wurde die Diagnose einer Myokarditis gestellt und es bestand bei Nachweis grenzwertiger ANA der Verdacht auf eine Autoimmunerkrankung.

Leitsymptome bei Krankheitsmanifestation. Der Patient klagte über seit 4 Monaten bestehende, belastungabhängige Schmerzen in beiden Ober schenkeln mit Muskelenschwäche, nachtschweiß und Abgeschlagenheit sowie eine verminderte körperliche Belastbarkeit. Hautveränderungen, Fieber, ein Gewichtsverlust oder eine pulmonale Verätzung waren ausgeschlossen.

Diagnostik. Laborchemisch zeigte sich eine Erhöhung von CK, CK-MM, CK-MB und Myoglobin; die humoralen Entzündungswerte waren normal. Die Autoimmun- und Infektionsdiagnostik ergab keine wegweisenden Befunde. Das MRT der Oberschenkelregion bot ein septenymetrisches Odem der Oberschenkelknochen mit Gelenkergüssen und hohem Steroidbedarf wird der Patient aktuell mit Tocilizumab behandelt.

Therapie und weiterer Verlauf. Es erfolgte eine orale Prednisontherapie mit initial 70 mg (i mg/kg Körpergewicht) täglich und anschließender langsamer Reduktion auf eine Erhaltungsdosis von 10 mg täglich. Er-
gänzend wurde mit Methotrexat 15 mg subkutan einmal wöchentlich therapiert. Hierunter zeigte sich eine komplette Remission der Symptomatik wie auch der paraklinischen Befunde.

**Fazit.** Der vorliegende Fall demonstriert, dass bei Auftreten einer Myokarditis – auch ohne gleichzeitiges Bestehen einer pulmonalen Symptomatik – eine Sarkoidose in die differenzialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden sollte.

**FA.09** Seltene Differenzialdiagnose von rezidivierenden Arthritis bei einem 5 Jahre alten Mädchen

A. Meyer-Rahburg1, K. Sykora2, J. Weidemann3, A. Thon4
1Medizinische Hochschule Hannover, Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Hannover, 2Medizinischen Hochschule Hannover, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Hannover, 3Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Hannover, 4Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Kinderklinik, Hannover

Wir stellen ein 5 Jahre altes Mädchen mit einem unklaren Dysmorphismus und Fehlbildungssyndrom seit dem 1. Lebensjahr vor, welches mit psychomotorischer Retardierung einhergeht. Trotz eingehender molekulargenetischer Untersuchungen und Stoffwechseldiagnostik konnte die Ursache des Syndroms bisher nicht identifiziert werden.

Die Patientin stellt sich der rheumatologischen Diagnostik in unser pädiatrisches Notaufnahmeverfahren vor. Seit 4 Wochen litt sie unter rezidivierenden Gelenkbeschwerden mit Schwellung, Schmerzen und Überwärmung. Zunächst war der rechte Ellenbogen betroffen, im weiteren Verlauf der rechte Mittel- und Zeigefinger, im linken Ellenbogen und rechte Kniegelenk. Sonographisch zeigten sich wiederholt Gelenkergüsse nachgewiesen. Ohne weitere spezifische Therapie kam es zunächst zu einer Remission der Symptome. Eine Knochenszintigraphie war zu diesem Zeitpunkt unauffällig. 2 Wochen später traten erneut Beschwerden, nun im linken Knie und rechten Zeigefinger auf.

Beim der Vorstellung in unserer Klinik fand sich bei der klinischen Untersuchung eine Arthritis des rechten OSG mit ausgeprägter Schmerzhaftigkeit, Überwärmung, Schwellung und Bewegungseinschränkung. In der Arthrosonographie zeigte sich ein Erguss bis ca. 8 mm ohne Hinweise für eine Synovialproliferation. Im Blutbild zeigten sich wie schon zuvor normale Werte für Leukozyten und Thrombozyten sowie eine leichte Anämie mit einem Hämaglobin von 11 g/dl. Das CRP war mit 56 mg/dl erhöht, ansonsten waren die Parameter der klinischen Chemie einschließlich LDH unauffällig.

Die Differenzierung der Leukozyten erbrachte den Nachweis von Blasten. Durch eine Knochenmarkpunktion am folgenden Tag wurde eine akute lymphoblastische Leukämie diagnostiziert. Um eine septische Arthritis auszuschließen, wurde im weiteren Verlauf der Gelenkerguss punktiert. Das Punktat erbrachte jedoch keinen Erregernachweis, so dass von einem leukämischen Infiltrat als Ursache des Ergusses ausgegangen wurde.

Diese Kasuistik demonstriert, dass bei einer Arthritis mit nachweisbarem Erguss in seltenen Fällen auch eine Leukämie differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden muss.

**FA.10** „Ich sehe was, was du nicht siehst und das ist……“

N. Steinf1, H. Schulze-Koops4, C. Reindl4
1Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Rheumaerinheiten, München

**Einleitung.** Ein 61-jähriger Patient erlitt sechs Monate vor stationärer Aufnahme aus völliger Gesundheit heraus wechselnde Gelenkschmerzen ohne Schwellung, Beinödeme und ein Exanthem der Haut. Der Allgemeinzustand reduzierte sich rasch, das Gewicht fiel um 25 kg und zwei Monate später war der Patient bei Kraftlosigkeit und Gelenkschmerzen bettlägerig mit phasenweise Fieber und Nachtschweiß. In der folgenden Krankenhausodyssee fanden sich erhöhte Entzündungsparameter, massiv erhöhtes Ferritin, ein ANCA-Titer 1:32, übrige Autoimmundiagnostik unauffällig. HIV, HZV, HBV negativ, Z. n. Borrelieninfektion, keine aktive Borreliose, Mykoplasmenserologie negativ, kein Hinweis auf Mycobacterium tuberculosis. Eine auswärtige CT zeigte ein Darmwandödem im Ileum und Colon ascendens, die ÖGD und Koloskopie waren jedoch unauffällig, ein Morbus Whipple fand sich nicht. Bei Aufnahme präsentierte sich ein akut kranke, kachektischer, fiebriger Patient in stark reduziertem Allgemeinzustand, mit hoch floriden Arthritis mit reichlicher Gelenkschmerzen, Anasarka und Serositis.

**Methoden.** Laboranalytisch zeigten sich erhöhte Entzündungsparameter (CRP 14,2 mg/dl, Leukozytose, Ferritin >18000 µg/l) ohne klinischen Hinweis auf ein bakterielles Geschehen. Die Arthritiden floride entzündlich ohne Keinmachiweis, transudative Pleurergüsse bei linkskardialer Funktion, Anasarka bei ausgeprägter Hypalbuminämie. Computertomographisch zeigte sich eine beginnende Lungenfibrose, mit im Rechtsherzkatheter bestätigter präkapillärer pulmonaler Hypertonie. Immunologisch fanden sich Antikörper gegen Ku und PM-Scl75.

**Ergebnisse.** Die Diagnose eines Overlap-Syndroms wurde gestellt, ohne damit das dramatische klinische Bild mit chronischer Entzündungsreaktion und Wasting-Syndrom hinreichend zu erklären. Bei Abklärung des auffälligen Darmbefundes fand sich sonographisch im ileozökalen Übergang ein Darmwandverdickung mit Hypervaskularisation, der erneute Koloskopie eine nicht klassifizierbare Collitis, Mikrobiologisch konnte in der Kultur aus dem Biopsat Mycobacterium intracellulare nachgewiesen werden.

**Schlussfolgerung.** Zusammensfassend ist von einer infektgetriggerten Autoimmunopathie mit Wasting-Syndrom bei atypischer Dermatomyokardioskose in Kombination mit einem Overlap-Syndrom auszugehen. Unter Therapie mit Colchicine und systemisch Glucokortikosteroide konnte eine deutliche Besserung der Polyserositiden und Arthritiden erreicht werden. Trotz fraglichem Krankheitswert des Myokardium Nachweises im Colon orientierte sich die Therapieempfehlung der Infektiologie in diesem Fall an den Therapieempfehlungen für HIV-infizierte Patienten. Zu einer tuberkulostatischen Therapie war der Patient zunächst nicht bereit, auch eine steroidsparende immunsuppressive Therapie im Anschluss daran lehnte er ab. Es folgte eine stationäre Rehabilitationsschließung, in der die Therapieempfehlungen aufgegriffen und eine Methotrexatbehandlung begonnen wurde. Der Patient zeigte sich neun Monate nach Beginn der Symptomatik deutlich beschwerdefrei, selbstversorgend und mobil.

**FA.11** Panarteritis nodosa – selten, vielgestaltig, aggressiv

A. von Elling1, K. Ahmadi-Simab1
1Asklepios Rheumazentrum Hamburg, Klinik für Rheumatologie, klinische Immunologie, Nephrologie, Hamburg

**Einleitung.** Die Panarteritis nodosa ist eine Vaskulitis kleiner und mit telgroßer Arterien, die sehr selten und gleichzeitig sehr vielgestaltig ist, weshalb sie schwierig zu diagnostizieren sein kann.

**Methoden.** Fall 1: Bei einer 63-jährigen Patientin mit beginnendem hämorrhagischen Schock wird in der notfallmäßigen Angiographie eine Blutung aus einem Aneurysma der Art. mesenterica superior diagnostiziert und interventionell behandelt. Anamnestisch ist eine B-Symptomatik die letzten Monate zu eruieren, es findet sich eine erhöhte humorale Entzündungsaktivität, das sonstige Labor einschließlich Immunologie ist unauffällig. Fall 2: Bei einem 37-jährigen Mann wird bei heftigen linksseitigen Flankenschmerzen einer Milzinfarkt diagnostiziert und interventionell behandelt. Anamneseinfektion, keine aktive Borreliose, Mycoplasmenserologie negativ, kein Hinweis auf Mycobacterium tuberculosis. Eine auswärtige CT zeigte eine Darmwandverdickung in Kombination mit einem Overlap-Syndrom auszugeben.
wird mit Steroiden und MTX behandelt. Fall 3: Bei einem 33-jährigen Pat., der seit Wochen über Schmerzen in Armen und Beinen mit Claudicatio, über Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust klagt, besteht eine neu aufgetretene Peroneauparese rechts, der rechte Vorfuß ist minderperfundiert und angiographisch zeigt sich ein Verschluss aller Unterschenkelarterien rechts. Das PET-CT zeigt eine Vaskulitis von Arm- und Beinarterien ohne Einbezug der Aorta. Trotz rasch eingeleiteter Steroidtherapie kommt es zu einem akuten Ereignis mit rechtseitigen Schlafenscherzer, akuter Kauklaudicatio und duplexsonographisch nachweisbarer Arteritis temporalis, die Biopsie zeigt mit dem Nachweis einer nekrotisierenden Vaskulitis die Diagnose.

**Ergebnisse.** Fall 1: Die Pat. wird mit Steroiden und wegen der lebensbedrohlichen Symptomatik mit Cyclophosphamid Boli behandelt, anschließend Remissionserhalt mit MTX. Fall 2: Der Pat. wird mit Steroiden und MTX behandelt. Fall 3: Angesichts des hochentzündlichen und malignen Verlaufs Einleitung einer Cyclophosphamidtherapie nach Faucci-Schema, nach 3 Monaten Umstellung auf remissionserhaltende Therapie mit MTX.

**Schlussfolgerung.** Die Panarteritis nodosa ist eine vielgestaltige und aggressiv verlaufende Vaskulitis, die große und kleine Gefäße einbeziehen kann. Aufgrund der Seltenheit und, wie unsere Fälle zeigen, aufgrund der unterschiedlichen Manifestationen, gelegentlich auch nur in einer Gefäßregion, kann sie leicht übersehen werden, zumal die Patienten sich häufig in anderen Fachbereichen erstmals präsentieren. Die Diagnose wird angiographisch und nach Möglichkeit histologisch gestellt, die Therapie besteht aus Steroiden. Häufig ist eine höhergradige Immunsuppression erforderlich.

**FA.12**

Rezidivierende Parotisschwellung bei einem jungen Mann – eine seltene Differenzialdiagnose zum Sjögren-Syndrom

J. Henes², F. Fend³, M. Sökler⁴, L. Kanz², M. Horger³

¹Universitätsklinikum Tübingen, Innere Medizin II – Onkologie, Hämatologie, klinische Immunologie, Rheumatologie und Pulumologie, Tübingen, ²Universitätsklinikum Tübingen, Institut Pathologie, Tübingen, ³Universitätsklinikum Tübingen, Radiologische Universitätsklinik, Diagnostische und interventionelle Radiologie, Tübingen

**Vorgeschichte.** Vorgestellt wurde uns ein 29-jähriger Patient mit Verdacht auf ein Sjögren-Syndrom. 2009 wurde bei ihm ein Diabetes insipidus erstmals diagnostiziert. Die damals durchgeführte cerebrale Bildgebung zeigte eine Hypophysitis. Laborchemisch bestand zudem eine eingeschränkte gonadotrope Achse, eine Hypothyreose sowie eine Hyperprolaktinämie. Es wurde eine ADH-, Testosteron- und L-Thyroxin-Substitution begonnen. Seit 2004 bestanden ebenfalls nahrungs- mittelabhängige Diarrhöen. Endoskopisch hatte sich lediglich eine unspezifische Ileitis und Colitis gezeigt. Eine Sprue, Lactose- oder Fructoseintoleranz konnten ausgeschlossen werden. Eine Nahrungsumstellung erbrachte keine Besserung. 2007 wurde in der Lungenfunktionsdiagnostik eine Obstruktion festgestellt, ein CT war anscheinend unauffällig.

**Leitsymptome bei Krankheitsmanifestation.** 2012 entwickelte der Patient rezidivierende schmerzhafte Schwellungen der Speicheldrüsen, eingeengten Speichelfluss sowie leichte Augentrockenheit. Im Bereich der Axilla entstanden rezidivierende Abszesse. Des Weiteren bestand Nachtenschweiß. **Diagnostik.** Im Rahmen einer Vorstellung in unserer rheumatologischen Ambulanz zur Abklärung eines möglichen Sjögren-Syndroms, konnte in der Lungenfunktionsdiagnostik eine leichte Restriktion und Überblähung festgestellt werden. In einem auswärtig durchgeführten MRT der Halsweichteile zeigten sich die Glandula parotis und submandibularis beidseits inhomogen und kräftig kontrastiert, ebenfalls mehrere grenzwertig große Lymphknoten. Aufgrund der erneut pathologischen Lungenfunktion und dem Verdacht auf eine Lungenbeteiligung bei Sjögren-Syndrom erfolgte ein CT-Thorax. Hier zeigte sich eine zystische Rarefizierung vor allem der zentralen Lungenanteile, differential-diagnostisch mit einer Langerhans-Zell-Histiozytose vereinbar. Auch erschien der Diabetes insipidus passend zur Histiozytose. Die immunologischen Untersuchungen waren unauffällig, insbesondere konnten keine SSA-SSB-Antikörper oder eine Hypergammaglobulinämie nachgewiesen werden. Somit erschien ein Sjögren-Syndrom unwahrscheinlich. Zur weiteren Abklärung erfolgte eine Bronchoskopie, in den Biopsien konnte immunhistochemisch eine Langerhans-Zell-Histiozytose nachgewiesen werden. In einer pathologischen Nachuntersuchung auswärts der Parotis-Biopsate bestätigte sich diese, zudem konnte eine Mutation des BRAF-Proto-Onkogens nachgewiesen werden. Im abschließend durchgeführten PET-CT konnte eine vermehrte Kontrastmittelaufnahme des Hypophysenstieles, eine vermehrte Stoffwechselaktivität der Parotis beidseits sowie kutan axillär links diagnostiziert werden. Abschließend leg somit eine Langerhans-Zell-Histiozytose mit Befall von Hypophyse, Lunge, Parotis, Haut, Lymphknoten sowie einem fraglichen Befall des Darms vor.

**Therapie.** In Absprache mit der adulten Langerhans-Zell-Histiozytose Studiengruppe erfolgt nun eine Therapie mit Cytarabin.

**Weiterer Verlauf.** Der weitere Verlauf nach geplantem Therapiebeginn bleibt abzuwarten.

**Vergesellschaftte.** Im Folgenden wird der Fall eines 36-jährigen Patienten berichtet. Bis auf eine Alkoholkrankeheit mit erfolgreicher Entzugstherapie ca. 3 Monate vor Krankheitsmanifestation sind keine weiteren Erkrankungen bekannt.

**Leitsymptome bei Krankheitsmanifestation.** Aufnahme auf eine Stroke Unit mit Wesensveränderungen und Hemiparese links.

**Diagnostik.** Im CT des Schädels wurde der V. a. einen Mediainfarkt rechts gestellt. Im Labor fällt eine Thrombozytopenie mit Werten zwischen 14000/ul und 29000/ul, sowie eine Erhöhung der LDH und eine Anämie und ein erniedrigtes Haptoglobin auf. Nach Übernahme wurde die Diagnostik kompletteriert: ANA negativ, ANCA negativ, Fragmentozyten positiv, Haptoglobin erniedrigt, Coombs-Test negativ, ADAMTS 13-AK positiv.

**Therapie.** Eine Therapie wurde unverzüglich in Form einer tgl. Plasmaersatzertherapie mit Cytarabin gegen Frech Frozen Plasma eingeleitet. Nach 4 von 7 Behandlungstagen deutliche Besserung des Allgemeinzustandes, die Paresen waren vollständig rückläufig, LDH und Thrombozyten normalisierten sich. Es kam zu einem erneuten Abfall der Thrombozyten ohne neurologische Symptomatik. Nach weiteren 5 Plasmapheresen ließ sich die Thrombozytopenie beheben.

**Weiterer Verlauf.** Seit der letzten Plasmapheresetherapie ist der Zustand des Patienten stabil, von Seiten der initialen neurologischen Symptomatik kam es zu einer Restitutio ad Integrum. Ein NMR des Schädels zeigte keine Veränderungen. Die thrombozytisch-thrombozytopoetische Purpura (TPP) ist eine seltene Erkrankung, die zu den rheumatischen Erkrankungen gezählt wird (ICD M3.1) und doch eher selten von Rheumatologen diagnostiziert und behandelt wird. Die Erkrankung kann primär aber auch sekundär z. B. im Rahmen von Kollagenosen auftreten. Klinisch führend sind eine Coombs-negative hämolytische Anämie und eine Thrombozytopenie. Eine Purpura ist nicht zwingend notwendig. Im Blutausstrich sind häufig Fragmentozyten nachweisbar. Anämie und eine Thrombozytopenie. Eine Purpura ist nicht zwingend notwendig. Im Blutausstrich sind häufig Fragmentozyten nachweisbar. Anämie und eine Thrombozytopenie. Eine Purpura ist nicht zwingend notwendig. Im Blutausstrich sind häufig Fragmentozyten nachweisbar. Anämie und eine Thrombozytopenie. Eine Purpura ist nicht zwingend notwendig. In einer pathologischen Nachuntersuchung konnte eine Mutation des BRAF-Proto-Onkogens nachgewiesen werden. Somit erschien ein Sjögren-Syndrom unwahrscheinlich. Zur weiteren Abklärung erfolgte eine Bronchoskopie, in den Biopsien konnte immunhistochemisch eine Langerhans-Zell-Histiozytose nachgewiesen werden. In einer pathologischen Nachuntersuchung auswärts der Parotis-Biopsate bestätigte sich diese, zudem konnte eine Mutation des BRAF-Proto-Onkogens nachgewiesen werden. Im abschließend durchgeführten PET-CT konnte eine vermehrte Kontrastmittelaufnahme der Parotis beidseits sowie kutan axillär links diagnostiziert werden. Abschließend leg somit eine Langerhans-Zell-Histiozytose mit Befall von Hypophyse, Lunge, Parotis, Haut, Lymphknoten sowie einem fraglichen Befall des Darms vor.
einer. Eine TTP macht zudem gewöhnlich kein Nierenversagen. Die Standardtherapie ist die Plasmapheresen gegen Fresh Frozen Plasma. Hierdurch werden die Antikörper gegen ADAMTS 13 entfernt und gleichzeitig die verminderte Proteinasen zugefügt.

**FA.14**

**Leitsymptom Dyspnoe – Anti-GMB-Erkrankung (Goodpasture-Syndrom)**

M. Fiene, B. Fiene, S. Vogelgesang, B. Koch

1 Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A, Greifswald, 2 Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Institut für Pathologie, Greifswald, 3 Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin B, Pulmologie, Greifswald

**Einleitung.** Die Anti-GMB-Erkrankung (Goodpasture-Syndrom) ist eine prototypische Autoimmunerkrankung mit ernster Prognose, wenn sie als „pulmonalen Syndrom“ mit der Trias rapid-progressive Glomerulonephritis, alveoläre Hämmorrhagie und Nachweis von Autoantikörpern gegen glomeruläre Basalmembranen (anti-GMB-AK) auftritt. Über weniger aggressive Verläufe ist wenig bekannt. In der Literatur wird die Bedeutung der frühen Diagnosestellung für die Prognose der Patienten betont. Wir berichten über eine 36-jährige Patientin, die sich mit Abgeschlagenheit, Müdigkeit und Blutbeimengungen im Sputum vorstellt. Sie betreibt einen Nikotinabusus.

**Methoden.** Wir sehen eine blasse Patientin (Hb 4,0 mmol/l, normochrom, normozytär), die keine weiteren auffälligen Befunde in der körperlichen Untersuchung zeigt. Die apparative Diagnostik mittels Endoskopie und Sonographie ergibt keine Befunde, die die Anämie erklären können; in der Bronchoskopie zeigt sich das Bild einer alveolären Hämmorrhagie ohne aktive Blutungszeichen. Neben der ausgeprägten Anämie bestehen eine milde Proteinurie mit 300 mg/d sowie eine geringe Erythrozyturie. Die immunologische Diagnostik ergibt gering erhöhte Antikörper gegen ADAMTS 13 und eine TTP macht zudem gewöhnlich kein Nierenversagen. Die Standardtherapie ist die Plasmapheresen gegen Fresh Frozen Plasma.

**Ergebnisse.** In unserem Fall sehen wir eine junge Patientin in einem relativ guten Allgemeinzustand mit gering erhöhten ANA und ANCA. Die Nierenbiopsie zeigt einen gering differenzierten, gering verhornenden Plattenepithelkarzinom mit 98%iger Sequenzhomologie zu HPV Typ 16. Nach Resektion des Tumors und Radiatio sistierten sowohl die Polyarthritis als auch das TTP. Eine TTP macht zudem gewöhnlich kein Nierenversagen. Die Standardtherapie ist die Plasmapheresen gegen Fresh Frozen Plasma.

**Schlussfolgerung.** Das Goodpasture-Syndrom mit einer Inzidenz von 0,5–1,0/1 Mio. Einwohner und Jahr ist eine sehr seltene Autoimmunerkrankung mit ernster Prognose. Möglicherweise spielen Umweltfaktoren (hier: Nikotinabusus) eine Rolle für die Manifestation der Erkrankung. Möglicherweise spielen Umweltfaktoren (hier: Nikotinabusus) eine Rolle für die Manifestation der Erkrankung. Möglicherweise spielen Umweltfaktoren (hier: Nikotinabusus) eine Rolle für die Manifestation der Erkrankung. Möglicherweise spielen Umweltfaktoren (hier: Nikotinabusus) eine Rolle für die Manifestation der Erkrankung. Möglicherweise spielen Umweltfaktoren (hier: Nikotinabusus) eine Rolle für die Manifestation der Erkrankung. Möglicherweise spielen Umweltfaktoren (hier: Nikotinabusus) eine Rolle für die Manifestation der Erkrankung. Möglicherweise spielen Umweltfaktoren (hier: Nikotinabusus) eine Rolle für die Manifestation der Erkrankung.
Schlussfolgerung. Eine akut auftretende hochaktive Polyarthritis mit hohem Glukokortikoidbedarf in Kombination mit einem Raynaud-Syndrom, auffallend niedriger systemischer Entzündungsaktivität und fehlendem Autoantikörpernachweis sollte insbesondere bei einem langjährigen Raucher Anlass zu einer intensiveren Tumorsuche geben. Ein FDG-PET-CT kann bei okkulen Tumoren zielführend sein. Be- merkenswert ist hier der Nachweis von HPV-16 im Tumor als weiterer Risikofaktor neben dem Zigarettenrauch.

Abstracts

FA.17 Vollremission einer ankylosierenden Spondylitis nach Resektion einer bronchogenen Zyste
A. von Figura1, V. Venkataramani2, M. Ahls1, E. Bremen1, A. Vafa1, M. Hinterthaner1, L. Trümper1, P. Ströbel1, G. Müller1, S. Patschan1
1Universitätsklinikum Göttingen, Nephrologie & Rheumatologie, Göttingen, 2Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Hämatologie, Göttingen, 3Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Pathologie, Göttingen, 4Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Radiologie, Göttingen, 5Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Thoraxchirurgie, Göttingen

Einleitung. Wir berichten über eine 20-jährige Patientin, die sich im Mai 2012 zur Abklärung progredienter Schmerzen im Bereich der Lendenwirbelsäule vorstellte.

Methoden. Bei der klinischen Untersuchung fielen ein beidseits positivem Menell-Zeichen und deutlicher Klopfschmerz über dem lumbosakralen Übergang auf. Labordiagnostisch konnte ein erhöhtes C-reactives Protein und ein positiver HLA-B27 nachgewiesen werden. Der Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity (BASDAI) Index betrug 6,875. Die Beckenübersichtsaufnahme zeigte eine definitive bilaterale Sakroiliitis Grad 3 gemäß den modifizierten New-York-Kriterien. Der Befund der kontrastmittelunterstützten MRT der Iliosakralgelenke bewies das Vorliegen einer bilateralen floriden Sakroiliitis. Bei gesicherter HLA-B27 positiver ankylosierender Spondylitis wurde die Indikation zur Einleitung einer Biologikatherapie mit einem TNFα-Inhibitor gestellt. Während der Abklärung von Kontraindikationen wurde in der konventionellen Röntgen-Thorax-Aufnahme eine rundliche, glatt begrenzte zystische Läsion mit Flüssigkeitspiegeln im rechten Mittellappen entdeckt. Die weitere Abklärung mittels nativer Thorax-CT, Bronchoskopie und Biopsieentnahme bestätigte den Verdacht auf eine bronchogene Zyste. Die Erregerdagnostik in der bronchoalveolären Lavage zeigte lediglich eine Kontamination mit der residenten Stadortflora.

Ergebnisse. In Anbetracht der geplanten immunsuppressiven Therapie, die mit einem erhöhten Infektionsrisiko einhergeht, wurde die bronchogene Zyste im September 2012 operativ entfernt. Zur Linderung der Beschwerden erhielt die Patientin eine Schmerztherapie mit NSAR. Als führende Symptomatik bestanden steroid sensible tiefsitzende Rückenschmerzen mit mehrfachen MRT-Nachweis multipler kleinfleckiger, Kontrastmittel-anreichernder Läsionen im Beckenskelett. Im Verlauf traten rezidivierende steroid sensible Knie-, Ellenbogen-, Hand- und Sprunggelenksarthritis auf. Seit ca. 10 Jahren wurden intermittierend diffuse Lymphknotenschwellungen nuchal, axillar, inguinal und paraaortal beobachtet. Die Patientin litt darüber hinaus unter ausgeprägtem Nacht schweiß, Gewichtsverlust und intermittierendem Fieber.

Diagnostik. An auffälligen Laborbefunden bestanden eine Entzündungskonstellation mit CRP bis 114 mg/l und BKS bis 73 mm/h und Erhöhung von sCD25 bis 1672 U/ml bei normwertigem ACE und Lysozym. Der Befund zeigte sich im Verlauf progredient einschließlich einer Beteiligung des proximalen Femurs. Extern durchgeführte Knochenmarkstanze zeigte eine fokale granulomatöse Myelitis mit Epitheloidzellen ohne Nekrosen oder Nachweis säurefester Stäbchen. Quantifier-Test, sowie und Tine-Hauttest waren unauffällig, im Röntgen-Thorax fanden sich lediglich dorsale Pleura schwielen.

Therapie. Unter der Verdachtsdiagnose einer systemischen Sarkoidose mit Knochenmark- und Lymphknotenbet bietung wurde eine Therapie mit MTX 15 mg s.c./Woche begonnen. Die Steroidmedikation von 10 mg Prednison täglich sollte schrittweise ausgeschlichen werden.

Weiterer Verlauf. Unter der Therapie ergab sich zunächst ein stabiler Zustand mit vollständig rückläufigen Arthritiden. Im weiteren Verlauf kam es jedoch zu massiver Verschlechterung mit B-Symptomatik, die bei zunehmendem Anstieg der Entzündungsparameter zu stationärer Einweisung führte. Bei Verdacht auf Rezidiv der atypischen Myko bakteriose erfolgte eine nuchale Lymphknotenentnahme mit Nachweis granulomatöser Epitheloidzellreaktionen mit kleinerden Nekrosen, jedoch ohne Keimnachweis in Kultur und PCR. Die daraufhin begonnene antibiotische Triple-Therapie erbrachte zunächst deutliche Besserung der Symptomatik, MTX wurde abgesetzt. Zwei Monate später kam es unter Ausschleichen der Steroide erneut zu progredienter Verschlechterung des Allgemeinzustands. Im folgenden wurden nach Konsultation des Nationalen Mykobakteriosezentrums in Borstel die 2009 in der PCR gesicherten atypischen Mykobakterien als Verunreinigung der Probe interpretiert. Unter der Verdachtsdiagnose einer extrapulmonalen Tuberkulose erfolgen nun weitere Untersuchungen zur Sicherung der Diagnose.

FA.18 Differenzialdiagnosen multiplier kleinfleckiger Läsionen im Beckenskelett
K. Benesova1, S. Vay1, N. Miehle1, S. Sonn1, N. Blank1, C. Fiehn2, H. Lorenz2, R. Max3
1Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik V, Sektion Rheumatologie, Heidelberg, 2ACURA Rheumazentrum Baden-Baden, Baden-Baden

Vorgeschichte. Wir berichten über eine 48-jährige Patientin, die mit exzessivem Insulinbedarf stationär aufgenommen wurde. Be- gleitend bestand eine endokrine Polyglandulopathie (EP). Im Rahmen einer internistischen Röntgenuntersuchung zeigte sich eine Vaskulitis der A. carotis interna und der A. subclavia dextra. Neben einer Adipositas im Bereich der Oberschenkelregion bestanden keine weiteren klinischen Hinweise auf eine systemische Vaskulitis. Der Generalstatus der Patientin war stabil. Bei der Nachuntersuchung zeigte sich eine vollständige Rückbildung der Vaskulitis.

Weiterer Verlauf. Unter einer Diätetik und einer Sporttherapie kam es zu einer weiteren Besserung der klinischen Symptomatik. Die Patientin konnte mit einer Diätetik und Sporttherapie erneut stationär aufgenommen werden. Bei der Nachuntersuchung zeigte sich eine vollständige Rückbildung der Vaskulitis.
Einleitung. Erfolgreiche Therapie eines Antisynthetase-Syndroms mit Tocilizumab

S. Fick1, C. Schäfer2, J. Hüfner3, M. Schendel4, G. Keyßer1
1Universitätsklinikum Halle, Klinik für Innere Medizin II, Arbeitsbereich Rheumatologie, Halle/Saale, 2Universitätsklinikum Halle, Klinik für Innere Medizin I, Halle/Saale

Vorgeschichte. 32-jährige Patin. mit bekanntem Sm-Antikörper positivem SLE stellte sich mit akutem Abdomen, unstillbarem Erbrechen und paralytischem Ileus vor. Im Vorfeld bestand eine Gastroenteritis.

Diagnostik. Klinisch: Abdomen abwehrgespant, diffus Druckschmerz, Darmgeräusche spärlich. Laborchirisch: Erhöhtes Laktat, Kreatinin und CRP, Leukozytose, Komplementverbrauch, Urinstatus: hochgestellter Urin: Eiweiß im Stix positiv und Mikrohämaturie. CT-morphologisch: Darmwandödem und Dilatation von Ileus, Jejunum, Duodenum und Colon. Begleitend bestand eine Polyserositis. Coloskopisch: Collitis mit Hämorrhagien und Ulzerationen.

Therapie. Unter einer rehydrierenden Infusionstherapie normalisierte sich der Creatininwert und der Urinstatus. Ein Prednisolonstoß mit 1,5 mg/kg Körpergewicht wurde begonnen. Flankierend erfolgte bei positivem Campylobacter-Antigennachweis eine Antibiose mit Ciprofloxafoxin. Diese wurde bei Auftreten einer urtikariellen Arzneimittelreaktion nach 1 Tag beendet.

Weiterer Verlauf. Unter Cortisongabe verließ die abdominelle Symptomatik zeitgerecht komplett regredient. Der Kostaufbau erfolgte komplikationslos. Die Polyserositis sowie die fluktuierende urtikarielle Hautreaktion verschwanden. Die Basistherapie der Patin. wurde im Anschluß mit low-dose Prednisolon, Quensyl und Cellexpfortgeführt. Von einer infektgetriggerten Genese bei Nachweis von Campylobacter-Antigen und entsprechender Klinik im Vorfeld ist auszugehen.

Diskussion. Die Inzidenz des SLE liegt in Europa bei ca. 25–91/100.000. Bei der systemischen Verlaufsform der Erkrankung treten neben kutanen Erscheinungen zusätzlich muskuloskeletale, hämatopoetische (20–60%), renale (ca. 50%), kardiale, cerebrale und pulmonale (4–9%) Manifestationen auf. Eine Polyserositis (11–60%) ist häufig. Mit 8–40% kommen es bis maximal 766 U/L. In den apparativen Untersuchungen zeigte sich im CT ein interstitieller Lungeneristungsbefund im Sinne von Lungenfibrose. Mangels alternativer Therapieoptionen begannen wir in 05/2010 eine Behandlung mit Tocilizumab, einem IL-6-Antagonisten. In drei Monaten nach Therapiebeginn konnten wir eine deutliche Besserung der Beschwerden feststellen, die Laborparameter normalisierten sich bis maximal 766 U/L. Ein erhöhtes C-reaktives Protein mit Werten bis maximal 129,1 mg/L (N: <5,0 mg/L), zudem eine intermittierend leicht erhöhte Creatinkinase bis maximal 766 U/L. In den apparativen Untersuchungen zeigte sich im CT ein interstitieller Lungeneristungsbefund im Sinne von Lungenfibrose.

FA.20 Erfolgreiche Therapie eines Antisynthetase-Syndroms mit Tocilizumab

P. Karsten1, E. Fließer2, G. Müller2, D. Patschan3, S. Patschan3
1 Universitätsklinikum Göttingen, Nephrologie & Rheumatologie, Göttingen

Einleitung. Das Antisynthetase-Syndrom ist charakterisiert durch eine inflammatorische Myositis, Raynaud-Syndrom, Arthritis und eine fibrosierende Alveolitis bzw. Lungenfibrose. Therapieoptionen sind Cortikosteroide, ggf. „disease-modifying anti-rheumatic drugs“ oder Immunsuppressiva wie Cyclophosphamid, Mycophenolatmofetil, Ciclosporin A oder Rituximab. Mischerkrankungen mit anderen Kollagenosen sind nicht selten, eine Kombination mit Antisyntethase-Syndrom jedoch eine Rarität.

Methoden. Wir präsentieren den Fall einer 63-jährigen Patientin mit Erstmanifestation eines Antisynthetase-Syndroms im Jahr 1995, die mit konventionellen und Second- sowie Third-line-Therapien weder klinisch noch laborchemisch jemals vollständig beschwerdefrei wurde. Es gibt keine in Studien gesicherten Therapiemöglichkeiten für solche Patienten.

Ergebnisse. In der Autoantikörperdiagnostik zeigten sich positive Befunde für ANA mit 1:640 (N: <1:80), SSA 200 U/mL (N: <7 U/mL), Anti-Jo-1 120 U/mL (N: <7 U/mL), C-enp-B 25 U/mL (N: <7 U/mL). Die Patientin war von 1995–2002 mit Azathioprin behandelt worden, von 2002–2003 mit Leflunomid, von 2003–2010 mit Methotrexat, von 2005–2010 mit Hydroxychloroquin, im Jahr 2005 war zudem eine intravenöse Cyclophosphamid-Therapie durchgeführt worden. Im Jahr 2010 erfolgte ein Therapieversuch mit Adalimumab und von 2009–2010 Rituximab, das jedoch wegen erheblicher Nebenwirkung nicht toleriert wurde. Klinisch zeigte die Patientin immer wieder wechselnd stark ausgeprägte Polyarthritiden sowie ein schlechtes Allgemeinbefinden. Laborchirisch zeigte sich auch während der genannten Therapien stets ein erhöhtes C-reaktives Protein mit Werten bis maximal 129,1 mg/L (N: <5,0 mg/L), zudem eine intermittierend leicht erhöhte Creatinkinase bis maximal 766 U/L. In den apparativen Untersuchungen zeigte sich im CT ein interstitieller Lungeneristungsbefund im Sinne einer Lungenfibrose. Eine Behandlung mit Tocilizumab, einem IL-6-Antagonisten. Bereits drei Monaten nach Therapiebeginn konnten wir eine deutliche Besserung der Beschwerden feststellen, die Laborparameter normalisierten sich vollständig und dauerhaft. Es traten keine unverwünschten Arzneimittelwirkungen auf.

Schlussfolgerung. Tocilizumab stellt möglicherweise bei Antisyntethase-Syndrom eine sinnvolle Therapiealternative bei therapierefraktären oder progressiven Verläufen dar.
plianz-Störung. Laboruntersuchungen: Urin, Nierenfunktion u. a. unauffällig; alpha-Galaktosidase-Aktivität 0,35 nmol/min/mg (Norm 0,4–1,0); Nachweis einer heterozygoten Deletion bei IVS5-3_2 del CA.

Diagnose. Morbus Fabry mit heterozygoter Deletion, sekundäre hypertrophe Kardiomyopathie und Neuropathie.

Schlussfolgerung. Die Jahre zuvor in einem kardiologischen Zentrum festgestellte, als idiopathisch eingestufte hypertrophe Kardiomyopathie und auch die chronischen, akral betonten Schmerzen sind Manifestationen der Speicherkrankheit. Gerade bei Frauen wird aufgrund eines irregulären Verlaufes der M. Fabry nicht oder zu spät erkannt. Häufig fehlen bei betroffenen Frauen typische Symptome (wie bei unserer Patientin), z. B. Angiokeratome, Nierenfunktionseinschränkung und Hypohidrosis. Durch einen versierten Augenarzt wurde im Rahmen einer Routineuntersuchung unserer Patientin ein charakteristischer Befund mit der Spaltlampe erhoben, der zur Diagnose eines M. Fabry führte. Nahezu jede medizinische Fachdisziplin, insbesondere auch Neurologen, Kardiologen und Rheumatologen sollten typische Symptome und Befunde von Speicherkrankheiten kennen; nur dann ist eine rechtzeitige Diagnosestellung und Einleitung einer Enzymersatztherapie möglich.

FA.23 Schmerzhafte Schwellung am linken Unterarm einer jungen Patientin – doch mehr als eine Tendosynovitis?

R. Thonhofer, C. Ranak, C. Derler-Siegef, M. Asslabe
1LKH Mürzzuschlag, Abteilung für Innere Medizin, Mürzzuschlag, Österreich, 2LKH Mürzzuschlag, Mürzzuschlag, Österreich, 3Medizinische Universität Graz, Institut für Pathologie, Graz, Österreich

Vorgeschichte. 25-jährige Patientin ohne relevante Vorerkrankungen. In der Familienanamnese war eine Rheumafaktor-positive rheumatoid Arthritis der Mutter erhebbar. In einer chirurgischen Ambulanz wurde vor zwei Monaten eine Tendosynovitis am linken Unterarm diagnostiziert. Die Behandlung mit Ruhigstellung und NSAR per os führte zu keiner Verbesserung des Beschwerdebildes. Eine durchgeführte Sonographie des linken Unterarmes zeigte laut auswärtigem Befund keine Pathologien. Ein vom Hausarzt durchgeführtes Labor inklusive ANA, ENA, dsDNA und ANCA zeigte keinerlei pathologische Befunde.

Leitsymptome bei Krankheitsmanifestation. Bei Vorstellung präsentierte sich eine 25-jährige Patientin in gutem Allgemeinzustand. Anamnestisch bestand seit vier Monaten unverändert, ein ziehender Schmerz proximal-medial am linken Unterarm auf.

Diagnostik. Primär erfolgte eine Sonographie des linken Unterarmes. Hierbei findet sich eine deutliche Schwellung des. Musculus brachioradialis (geringer ausgeprägt auch an den anderen vorderen Muskeln). Der Muskel zeigt eine deutliche Texturstörung mit inhomogenen teils echoarmen, teils echoreichen Arealen. Laborchemisch keine pathologischen Befunde. In der Magnetresonanztomographie (MRT) des linken Unterarmes war eine echoarme Schwellung und Imbibierung der vorderen Schichten der Achse zu einer vertikalentsprechenenden Stenose (mittlerer Gradient 0,4–1,0); Nachweis einer heterozygoten Deletion bei IVS5-3_2 del CA. Die Patientin ist acht Monate nach Diagnosestellung weiterhin beschwerdefrei.

Weiterer Verlauf. Binnen zweier Wochen ist die Patientin beschwerdefrei, klinisch war keine Schwellung mehr nachweisbar. Prednisolon langsam dosisreduziert und über sechs Monate hinweg ausgeschlichen. Die Patientin ist acht Monate nach Diagnosestellung weiterhin beschwerdefrei.

FA.24 Schwere polyarthrotische Veränderungen – es könnte eine Ochronose (Alkaptonurie) dahinter stecken!

U. Lange, W. Hermann, G. Stapfer, U. Müller-Ladner
1Justus-Liebig Universität Gießen, Kerckhoff-Klinik GmbH, Rheumatologie u. klinische Immunologie, Osteologie, Physikalische Therapie, Bad Nauheim

Eine 74-jährige immobile Patientin wird aufgrund massiver Beschwerden an diversen Gelenken mit rezidivierenden Entzündungsständen, Rückenschmerzen, eingetretenen Kontrakturen und Muskelatrophien vorgestellt. Klinisch zeigten sich keine floriden entzündlich-exsudativen Manifestationen, ausgeprägte degenerative Gelenkdeformitäten, Zeichen einer fortgeschrittenen Fingerpolyarthrose, Tannenbaumphäno nomen der Rückenhaut, bläulich-schwarze Pigmentation der Oro muscheln und der Skleren, eingeschränktes Hörvermögen, auskultatorischer Zeichen der Aortenstenose. Radioisotopen Bestätigung polyarthrotischer Veränderungen am Bewegungssystem, Kalzifikation der Bandscheiben im gesamten Wirbelsäulenbereich. Echokardiographisch Aortenklappe deutlich verkalkt mit schwerer Stenose (mittlerer systolischer Gradient 75 mmHg, Spitzengradient 117 mmHg). Laborchemisch Ausschluss einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung; eintretender dunkler Farbumschlag eines normal gefärbten frischen Urins an der Luft. Aufgrund des klinisch wegweisenden Bildes (insbesondere die Pigmen tierungen der Oro muscheln und der Skleren, Farbumschlag des Urins) konnte die Diagnose einer Osteoarthrose deformans alkaptonuria ge stellt werden. Es handelt sich um eine seltene (1:200.000) autosomal-rezessiv vererbte Störung des Tyrosinstoffwechsels [mangelnder Abbau der Aminosäure Tyrosin, dadurch Anhäufung von Homogenitinsäure, die verstärkt im Urin ausgeschieden wird (bis zu 8 g/d)], Männer sind etwas häufiger betroffen. Ablagerungen führen im Gewebe zu Pigmentierungen, degenerativen Gelenk- und Wirbelsäulenveränderungen, wobei es zu aktivierten polyarthrotischen Schüben kommen kann. Veränderungen an Herzklappen sowie Gefäßen sind ebenso beschrieben. Eine kausale Therapie ist nicht bekannt, bei Gelenk- und Wirbelsäulen- beschwerden wird symptomatisch behandelt. Betroffene haben in der Regel eine normale Lebenserwartung. Im höheren Alter können die Pigmentablagerungen zu Klappenschäden am Herzen führen, in einem Drittel der Fälle sind auch die Gehörknöchelchen von der Ochronose betroffen.
Die Patientin ist im 21. Lebensjahr aufgrund von Magenbeschwerden auf Cyclosporin und Colchicin umgestellt worden. Bei deutlich erhöhten Entzündungsparametern und fehlendem RF, Antikörper gegen Muskeln, Leber, Gallenwege sowie Antikörper gegen ENA und dsDNA. Die Hausärztin vermutet, “dass sich die Kollagenose endlich manifestiert hat” und verordnet Prednisolon 10 mg/Tag. Von gynäkologischer Seite wird eine urogenitale Gonorrhoe ausge schlossen. Nahezu beschwerdefrei wird die Patientin nach 10 Tagen beendet. Von immunsuppressiver Therapie umgestellt werden. Vor der Diagnosesicherung ist eine Therapie mit Azathioprin-Therapie angewendet worden, diese musste nach einigen Monaten wegen Magenbeschwerden auf Cyclosporin und Colchicin umgestellt werden. Vor der Diagnosesicherung ist eine Therapie mit Azathioprin-Therapie angewendet worden, diese musste nach einigen Monaten wegen Magenbeschwerden auf Cyclosporin und Colchicin umgestellt werden.

Abb. 17 | FA.26 ▲ Positiver Patergietest

FA.26
Jahrelang rekurrierendes Erythema nodosum bei einer jugendlichen Patientin als Leitsymptom einer im Erwachsenenalter erkennbaren Krankheit

A. Zielinska1, J. Falkowski1

1Klinik für Rheumatologie, Warszawa, Polen

Vorgeschichte. Seit 14. Lebensjahr sind rekurrierende, gut abgegrenzte, rötliche Hauteffloreszenzen (welche als Erythema nodosum eingestuft worden sind; [Abb. 16] an den Unterarmen und -schenkel beobachtet worden. Diese Effloreszenzen waren oft mit einer Arthritis der Knie- und Sprunggelenke, Muskelschwäche der oberen Extremitäten, sowie unspezifischen Bauchschmerzen vergesellschaftet. Im Laufe der Diagnostik sind eine Tuberculose, Sarkoidose, sowie nicht spezifische, entzündliche Darmerkrankungen (koloskopisch) ausgeschlossen worden.

Leitsymptome bei Krankheitsmanifestationen. Die Patientin ist im 21. Lebensjahr wegen Zunahme der obengenannten Hautmanifestationen zur stationären Behandlung aufgenommen worden. Zusätzlich sind Ulzerationen der Schleimhäute im Mund- und Genitalbereich, sowie Gelenkschmerzen der Knie- und Sprunggelenke festgestellt worden. An einer Muskelbiopsiestelle (Diagnostik der Muskel schwäche) ist eine Verzögerung der Wundheilung mit Bildung einer Pergamenthaut beobachtet worden. An Nadelstichstellen ist eine Bildung von kleinen Papeln auffällig geworden.

Diagnostik. Am Anfang der Krankheitsscheinungen sind erhöhte Entzündungsparameter beobachtet worden. Immunologischer Status: RF, Antikörper gegen Muskel, Leber, Gallenwege sowie Antikörper ANA, ACFA, p-ANCA, c-ANCA waren negativ, aber Antikörper gegen Yersinia waren positiv (IgA-Klasse 72 U/ml, IgG-Klasse 148 U/ml). Positiver Patergietest ([Abb. 17]) und Ulzerationen im Mund- und Genitalbereich untermauern die Diagnose eines Morbus Behcet.

Therapie. Eine Steroidtherapie ist schon bei erster Krankheitsscheinung eingeleitet worden, damit könnten auch spätere Krankheitsschübe beherrscht werden. Vor der Diagnosesicherung ist eine Therapie mit Chloroquin und Sulfasalazin verabreicht worden. Im Jahr 2012 ist eine Azathioprin-Therapie angewendet worden, diese musste nach einigen Monaten wegen Magenbeschwerden auf Cyclosporin und Colchicin umgestellt werden.

Abb. 16 | FA.26 ▲ Erythema nodosum mit einer vesikulären Hautläsion
Abstracts

Weiterer Verlauf. Unter Therapie mit Cyclosporin und Colchicin konnte keine Besserung der Symptome erzielt werden; wegen Darmbeschwerden musste Colchicin abgesetzt werden. Derzeit steht die Patientin nur unter einer Steroid- und Cyclosporin-Therapie. In der Zukunft wäre eine Therapie mit Biologika zu erwägen.

FA.27 Ein ungewöhnlicher Fall einer Claudicatio
C. Gebhardt1, M. Grünke2, C. Bauer1, M. Witt3, H. Schulze-Koops1
1Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Rheumaerinheit, München, 2Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Gastroenterologie, München

Einleitung. Ein 45-jähriger Patient stellte sich mit seit rund zwei Wochen zunehmenden, linksbetonten und belastungsabhängigen Beinschmerzen in unserer Notaufnahme vor. Schmerzmittel und eine Gehstrecke zuletzt drastisch vermindert und das linke Bein sei zunehmend geschwollen. In der körperlichen Untersuchung zeigten sich eine Oligoarthritis von Hand- und Sprunggelenken und linksbetonte Unterschenkelödem. Laborchemisch zeigten sich deutlich erhöhte Entzündungsparameter (CRP bis 16 mg/dl), der Rheumafaktor war niedrig-titrig positiv, ANA und ANCA waren dagegen unauffällig. Zunächst konnten duplexsonographisch eine tiefe Beinvenenthrombose als Ursache der Beinschwellung ausgeschlossen werden. Zudem waren die Befunde nicht vereinbar mit einer pAVK. Die Gelenkszintigraphie zeigte eine allenfalls mäßiggradige Kapseldestension ohne Hyperperfusion im linken Sprunggelenk. Die Synovialanalyse ergab hier einen zellarmen Erguss ohne Kristallnachweis. In der neurologischen Diagnostik bestätigte sich eine schwere axonale Polyneuropathie vom Typ Multiplex.

Ergebnisse. In Zusammenschau von B-Symptomen, Mononeuropathie multiplex und Hepatitis B-Infektion ergab sich der Verdacht auf eine Panarteritis nodosa (PAN). Somit typische Manifestationen wie Livedo reticularis, Kreatinin- bzw. Blutdruckerhöhung oder abdominelle bzw. testikuläre Schmerzen lagen nicht vor. In der vor diesem Hintergrund durchgeführten Angiographie der abdominellen Gefäße beschränkt bleiben. Damit der typhischerweise, sowie eine Immunglobulin-Therapie nötig. Zwischenzeitlicher Besserung wurden bei erneut zunehmender Symptomatik eine Systemtherapie mit Tenofovir eingeleitet. Nach Ansprechen auf eine Steroidstoßtherapie erfolgten mehrere ergänzende Angiographien im Bereich der Poplitealgefäße die für eine PAN kontrastiert. Ergänzend durchgeführte Angiographien im linken Bein konnten schließlich vor allem im Bereich der Poplitealgefäße die für eine PAN typischen Mikroaneurysmaten detektieren werden. Unter unzureichendem Ansprechen auf eine Steroidstoßtherapie erfolgten mehrmals Plasmapherese. Bei deutlich erhöhter HBV-Viruslast wurde zusätzlich eine immunosuppressive Therapie mit Tenofovir eingeleitet. Nach zwischenzeitlicher Besserung wurden bei erneut zunehmender Symptomatik eine Systemtherapie mit Tenofovir eingeleitet. Nach Ansprechen auf eine Steroidstoßtherapie erfolgten mehrere ergänzende Angiographien im Bereich der Poplitealgefäße die für eine PAN kontrastiert. Ergänzend durchgeführte Angiographien im linken Bein konnten schließlich vor allem im Bereich der Poplitealgefäße die für eine PAN typischen Mikroaneurysmaten detektieren werden. Unter unzureichendem Ansprechen auf eine Steroidstoßtherapie erfolgten mehrmals Plasmapherese. Bei deutlich erhöhter HBV-Viruslast wurde zusätzlich eine immunosuppressive Therapie mit Tenofovir eingeleitet. Nach zwischenzeitlicher Besserung wurden bei erneut zunehmender Symptomatik eine Systemtherapie mit Tenofovir eingeleitet. Nach Ansprechen auf eine Steroidstoßtherapie erfolgten mehrere ergänzende Angiographien im Bereich der Poplitealgefäße die für eine PAN kontrastiert. Ergänzend durchgeführte Angiographien im linken Bein konnten schließlich vor allem im Bereich der Poplitealgefäße die für eine PAN typischen Mikroaneurysmaten detektieren werden. Unter unzureichendem Ansprechen auf eine Steroidstoßtherapie erfolgten mehrmals Plasmapherese. Bei deutlich erhöhter HBV-Viruslast wurde zusätzlich eine immunosuppressive Therapie mit Tenofovir eingeleitet. Nach zwischenzeitlicher Besserung wurden bei erneut zunehmender Symptomatik eine Systemtherapie mit Tenofovir eingeleitet. Nach Ansprechen auf eine Steroidstoßtherapie erfolgten mehrere ergänzende Angiographien im Bereich der Poplitealgefäße die für eine PAN kontrastiert. Ergänzend durchgeführte Angiographien im linken Bein konnten schließlich vor allem im Bereich der Poplitealgefäße die für eine PAN typischen Mikroaneurysmaten detektieren werden. Unter unzureichendem Ansprechen auf eine Steroidstoßtherapie erfolgten mehrmals Plasmapherese. Bei deutlich erhöhter HBV-Viruslast wurde zusätzlich eine immunosuppressive Therapie mit Tenofovir eingeleitet. Nach zwischenzeitlicher Besserung wurden bei erneut zunehmender Symptomatik eine Systemtherapie mit Tenofovir eingeleitet. Nach Ansprechen auf eine Steroidstoßtherapie erfolgten mehrere ergänzende Angiographien im Bereich der Poplitealgefäße die für eine PAN kontrastiert. Ergänzend durchgeführte Angiographien im linken Bein konnten schließlich vor allem im Bereich der Poplitealgefäße die für eine PAN typischen Mikroaneurysmaten detektieren werden. Unter unzureichendem Ansprechen auf eine Steroidstoßtherapie erfolgten mehrmals Plasmapherese. Bei deutlich erhöhter HBV-Viruslast wurde zusätzlich eine immunosuppressive Therapie mit Tenofovir eingeleitet. Nach zwischenzeitlicher Besserung wurden bei erneut zunehmender Symptomatik eine Systemtherapie mit Tenofovir eingeleitet. Nach Ansprechen auf eine Steroidstoßtherapie erfolgten mehrere ergänzende Angiographien im Bereich der Poplitealgefäße die für eine PAN kontrastiert. Ergänzend durchgeführte Angiographien im linken Bein konnten schließlich vor allem im Bereich der Poplitealgefäße die für eine PAN typischen Mikroaneurysmaten detektieren werden. Unter unzureichendem Ansprechen auf eine Steroidstoßtherapie erfolgten mehrmals Plasmapherese. Bei deutlich erhöhter HBV-Viruslast wurde zusätzlich eine immunosuppressive Therapie mit Tenofovir eingeleitet. Nach zwischenzeitlicher Besserung wurden bei erneut zunehmender Symptomatik eine Systemtherapie mit Tenofovir eingeleitet. Nach Ansprechen auf eine Steroidstoßtherapie erfolgten mehrere ergänzende Angiographien im Bereich der Poplitealgefäße die für eine PAN kontrastiert. Ergänzend durchgeführte Angiographien im linken Bein konnten schließlich vor allem im Bereich der Poplitealgefäße die für eine PAN typischen Mikroaneurysmaten detektieren werden. Unter unzureichendem Ansprechen auf eine Steroidstoßtherapie erfolgten mehrmals Plasmapherese. Bei deutlich erhöhter HBV-Viruslast wurde zusätzlich eine immunosuppressive Therapie mit Tenofovir eingeleitet. Nach zwischenzeitlicher Besserung wurden bei erneut zunehmender Symptomatik eine Systemtherapie mit Tenofovir eingeleitet. Nach Ansprechen auf eine Steroidstoßtherapie erfolgten mehrere ergänzende Angiographien im Bereich der Poplitealgefäße die für eine PAN kontrastiert. Ergänzend durchgeführte Angiographien im linken Bein konnten schließlich vor allem im Bereich der Poplitealgefäße die für eine PAN typischen Mikroaneurysmaten detektieren werden. Unter unzureichendem Ansprechen auf eine Steroidstoßtherapie erfolgten mehrmals Plasmapherese. Bei deutlich erhöhter HBV-Viruslast wurde zusätzlich eine immunosuppressive Therapie mit Tenofovir eingeleitet. Nach zwischenzeitlicher Besserung wurden bei erneut zunehmender Symptomatik eine Systemtherapie mit Tenofovir eingeleitet. Nach Ansprechen auf eine Steroidstoßtherapie erfolgten mehrere ergänzende Angiographien im Bereich der Poplitealgefäße die für eine PAN kontrastiert. Ergänzend durchgeführte Angiographien im linken Bein konnten schließlich vor allem im Bereich der Poplitealgefäße die für eine PAN typischen Mikroaneurysmaten detektieren werden. Unter unzureichendem Ansprechen auf eine Steroidstoßtherapie erfolgten mehrmals Plasmapherese. Bei deutlich erhöhter HBV-Viruslast wurde zusätzlich eine immunosuppressive Therapie mit Tenofovir eingeleitet. Nach zwischenzeitlicher Besserung wurden bei erneut zunehmender Symptomatik eine Systemtherapie mit Tenofovir eingeleitet. Nach Ansprechen auf eine Steroidstoßtherapie erfolgten mehrere ergänzende Angiographien im Bereich der Poplitealgefäße die für eine PAN kontrastiert. Ergänzend durchgeführte Angiographien im linken Bein konnten schließlich vor allem im Bereich der Poplitealgefäße die für eine PAN typischen Mikroaneurysmaten detektieren werden.
Akutes postrenales Nierenversagen mit unklarer Leberpathologie bei massiver periortiberaler Schwellung und Verlust des Geruchssinnes – Rheuma?

B. Hoyer1, R. Bieser2, U. Schneider2, H. Bauknecht1, W. Wermke1, B. Rudolph1, G. Burmester1, F. Hiepe1

1Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Berlin, 2Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, 3Klinik für Diagnostische Und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin, Neuroradiologie, Berlin, 4Med. Klinik für Gastroenterologie, Berlin, 5Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Pathologie, Berlin

Vorgeschichte. Ein 42-jähriger Patient stellte sich im April 2012 in unserer Klinik mit einer seit 5 Jahren bestehenden periortiberalen Schwellung beidseits mit begleitender Anosmie und Ageusie vor. Labormäßige Entzündungszeichen bestanden nicht. Zuvor musste im Februar 2012 wegen eines akuten postortalen Nierenversagens eine transurethrale Resektion der Prostata erfolgen. In der histologischen Aufarbeitung zeigte sich eine Prostatitis mit 50% Eosinophilieninfiltrat. In der zu diesem Zeitpunkt durchgeführten CT Abdomen äußerten die Kollegen zu dem den hochgradigen Verdacht auf ein cholangiozelluläres Karzinom. Leitsymptom bei Vorstellung. Zum Zeitpunkt der Vorstellung berichtete der Patient lediglich über die seit mehreren Jahren bestehende Schwellung periortibal sowie eine persistierende Ageusie und Anosmie. Eine vom Hausarzt für mehrere Tage veranlasste Glukokortikoidtherapie bei V. a. Schilddrüserkrankung führte zu einem kurzzeitigen Rückgang der periortalen Schwellung und Normosmie. An Vorerkrankungen besteht ein Asthma bronchiale und Nikotinabusus.

Diagnostik. In einer cMRT zeigte sich eine ausgedehnter inflammatorischer Prozess des Viszerokraniums mit Beteiligung der Augenmuskel- und des M. masseter bds. Sonographisch fanden sich Malignom-verbügliche Veränderungen im linken Leberlappen sowie im Pankreaskopf. Labormäßisch war zu diesem Zeitpunkt eine diskrete Eosinophilie (5%) und IgE-Erhöhung (5-fache der Norm) sowie eine diskrete Erhöhung der Transaminasen auffällig; die übrigen Laborbefunde einschließlich der IgG-Subklassen waren unauffällig. Eine Leber-Biopsie ergab eine chronisch agressive Hepatitis mit Cholangitis sowie partieller Duktopenie ohne Anhalt für Malignität. In der Nachbehandlung der auswärts resezierten Prostata zeigte sich eine ausgeprägte Pankreaskopf. Laborchemisch war zu diesem Zeitpunkt angestiegen (1,5-fache der Norm) eine Eosinophilie (5%) und IgE-Erhöhung (5-fache der Norm) sowie eine partielle Duktopenie ohne Anhalt für Malignität. In der Nachbehandlung der auswärts resezierten Prostata zeigte sich eine ausgeprägte Pankreaskopf. Laborchemisch war zu diesem Zeitpunkt angestiegen (1,5-fache der Norm) eine Eosinophilie (5%) und IgE-Erhöhung (5-fache der Norm) sowie eine partielle Duktopenie ohne Anhalt für Malignität. In der Nachbehandlung der auswärts resezierten Prostata zeigte sich eine ausgeprägte Pankreaskopf. Laborchemisch war zu diesem Zeitpunkt angestiegen (1,5-fache der Norm) eine Eosinophilie (5%) und IgE-Erhöhung (5-fache der Norm) sowie eine partielle Duktopenie ohne Anhalt für Malignität. In der Nachbehandlung der auswärts resezierten Prostata zeigte sich eine ausgeprägte Pankreaskopf. Laborchemisch war zu diesem Zeitpunkt angestiegen (1,5-fache der Norm) eine Eosinophilie (5%) und IgE-Erhöhung (5-fache der Norm) sowie eine partielle Duktopenie ohne Anhalt für Malignität. In der Nachbehandlung der auswärts resezierten Prostata zeigte sich eine ausgeprägte Pankreaskopf. Laborchemisch war zu diesem Zeitpunkt angestiegen (1,5-fache der Norm) eine Eosinophilie (5%) und IgE-Erhöhung (5-fache der Norm) sowie eine partielle Duktopenie ohne Anhalt für Malignität. In der Nachbehandlung der auswärts resezierten Prostata zeigte sich eine ausgeprägte Pankreaskopf. Laborchemisch war zu diesem Zeitpunkt angestiegen (1,5-fache der Norm) eine Eosinophilie (5%) und IgE-Erhöhung (5-fache der Norm) sowie eine partielle Duktopenie ohne Anhalt für Malignität. In der Nachbehandlung der auswärts resezierten Prostata zeigte sich eine ausgeprägte Pankreaskopf. Laborchemisch war zu diesem Zeitpunkt angestiegen (1,5-fache der Norm) eine Eosinophilie (5%) und IgE-Erhöhung (5-fache der Norm) sowie eine partielle Duktopenie ohne Anhalt für Malignität. In der Nachbehandlung der auswärts resezierten Prostata zeigte sich eine ausgeprägte Pankreaskopf. Laborchemisch war zu diesem Zeitpunkt angestiegen (1,5-fache der Norm) eine Eosinophilie (5%) und IgE-Erhöhung (5-fache der Norm) sowie eine partielle Duktopenie ohne Anhalt für Malignität. In der Nachbehandlung der auswärts resezierten Prostata zeigte sich eine ausgeprägte Pankreaskopf.
Normalbevölkerung, mit hoher Morbidität und z.T. auch Mortalität verbunden. Die Infektion beginnende Faktoren sind die rheumatische Grunderkrankung selbst, die immunsuppressive Therapie mit DMARD’s und Biologika sowie die systemische Kortisontherapie. Weitere Kofaktoren (Incompliance, Komorbiditäten etc.) sind bekannt. Ursächlich sind hämatogene Streuungen häufig, die u. a. auch aus ärztlichen Maßnahmen im potentiell keimbesiedelten Gebieten (z. B. stomatologischen Eingriffen) resultieren können.

**Methoden.** Es wird eine Kasuistik vorgestellt.

**Ergebnisse.** Es wird der Krankheitsverlauf einer 53-jährigen Patientin mit Rheumafaktorpositiver/anti-CCP-positiven Rheumatoidarthritis [ED 1973, aktuelle Therapie mit Etanercept, Prednisolon, Celecoxib] präsentiert, die im Jahr 2010 eine multilokuläre Infektion am Bewegungsapparat (13 Gelenke, Abszess im kleinen Becken, Spondylodisitis an der Halswirbelsäule) erlitt. Nach mehrfachen operativen Sanierungen der Gelenke (arthroskopische Spülungen, septischen Synovektomien, Explantation einer Knieendoprothese, Abszessspaltung im Becken, Revision der Spondylodisitis mit Spondylodese an der Halswirbelsäule) inkl. einer adjuvanten Antibiotikabehandlung und längerfristiger (25 Tage) intensivmedizinischen Betreuung konnte eine Infektsanierung erreicht werden. Nach Aushöhlung der Infektion und zweizeitiger KTEP-Reimplantation war die Patientin weitgehend im vorherigen Aktivitätszustand mobil. Eine neuere Anti-TNF-Therapie wurde danach nicht wieder begonnen. Dennoch kam es 2 Jahre später zu einer erneuten multilokulären Infektion (2 Gelenke und Weichteilabszess am Mittelfüß) mit erneut operationsbedürftigen septischen Befunden. Auch diese Infektion konnte schrittweise zur Aushöhlung gebracht werden. Bei der anamnestischen Exploration fiel auf, dass beiden septischen Episoden unmittelbar zahnärztliche Eingriffe jeweils ohne antibiotische Abschirmung vorausgegangen waren.

**Schlussfolgerung.** Auch wenn es sich hierbei zunächst nur um einen Einzelfall handelt stellt sich die Frage, ob bei Rheumatikern mit einem hohen Risikoprofil für lokalisierte bzw. generalisierte Infektionen nicht auch bei zahnärztlichen Eingriffen mit dem Risiko einer Bakteriämie eine prophylaktische antibiotische Abschirmung (ähnlich der Endocarditisprophylaxe bei Patienten mit Herzklappenersatz) vorgenommen werden sollte. In der Literatur ist diese Thematik bisher nicht hinreichend untersucht. Die vorliegende Kasuistik lässt zumindest anamnestisch den Schluss zu, dass ein Zusammenhang zwischen dem stomatologischen Eingriff und der aufgetretenen Infektion bestanden haben kann. Sie soll eine Anregung dazu geben, in ähnlichen Fällen gezielt nach derartigen Behandlungen zu fragen und auch schon prophylaktisch zumindest bei Patienten mit einem entsprechenden Risikoprofil über eine antibiotische periinterventionelle Abschirmung nachzudenken.

---

**FA.33**

**Eosinophile Pneumonie und Polyneuropathie**

N. Bartholomai, N. Venhoff, P. Blanke, P. Vaitl, R. Volz, J. Thiel

1Universitätsklinikum Freiburg, Rheumatologie und Klinische Immunologie, Freiburg i. Br., 2Universitätsklinikum Freiburg, Radiologische Klinik, Freiburg i. Br.

**Vorgeschichte.** Eine 66-jährige Patientin litt unter wiederkehrendem Husten und Schwäche. In der Vergangenheit berichtete sie über vorübergehende Gelenkschwellungen und Juckreiz, im Röntgen Thorax waren Rundschatten aufgefallen, die in einer Kontrolluntersuchung rückläufig waren. Eine Blut eosinophile wurde als nicht behandlungsbedürftig eingestuft. Bei Kurzatmigkeit und Hämoptysen wurde drei Jahre später ein Lungenembolie diagnostiziert nach stattgehabter Beinvenenthrombose, nebenbefindlich fielen intrapulmonale Rundherde auf. Zum Ausschluss eines malignen Geschehens erfolgte eine Thorakoskopie, histologisch zeigte sich eine Gewebs-Eosinophilie. Neben der Antikoagulation erfolgte keine spezifische Therapie.

**Leitsymptome bei Krankheitsmanifestation.** Zwei Monate nach Einlassung wurde die Patientin mit Abs Geschlagenheit, Husten, Belastungs dyspnoe und Durchfall stationär eingewiesen.

**Diagnostik.** Die Patientin war afebril, leicht hypoton und tachykard (RR 104/44 mmHg, HF 95/min). Der Auskultationsbefund der Lunge war regelrecht, an der unteren Extremität fiel eine Pallhypäthesie auf. Labormäßig bestanden eine Leukozytose mit Eosinophilie von maximal 75% (14 400/μl), erhöhte IgE-Level (1960 IE/ml), daneben...
eine Entzündungskonstellation (C-reactives Protein initial 213 mg/l), sodass eine antibiotische Therapie begonnen wurde. Im CT Thorax fielen fleckförmig noduläre Verdichtungen auf (Abb. 18). Lungenfunktionsmessung bestätigte eine restriktive Ventilationsstörung und leicht verminderte CO-Diffusionskapazität. In der broncho-alveolären Lavage kam eine Eosinophilie zur Darstellung, das thorakoskopisch gewonnene Biopsat wurde nachbefundet und zeigte keinen Hinweis auf Vaskulitis. Eine neurologische Beurteilung ergab eine motorische, gemischte axonale-demyelinisierende Polineuropathie. Bei Verdacht auf Eosinophilie Granulomatose mit Polyangiitis (Churg-Strauss-Syndrom) ergaben Abdomen-Sonographie, Elektrokardiogramm und Echokardiographie unauffällige Befunde, eine Sinusitis wurde ausgeschlossen. Parasitenbefall ließ sich mikrobiologisch nicht nachweisen, Allergietestungen waren unauffällig. Die Autoantikörper-Diagnostik zeigte sich AL-Amyloid. Die Begutachtung des Knochenmarks ergab eine Atrophie (CD2+CD5+CD28+CD45RO+CD27-) entspricht dem 2003 von F. Roux publizierten Phänotyp der lymphozytischen Variante des hypereosinophilen Syndroms (Annu Rev Med 54:169–84).

Therapie. Nach Diagnosestellung der lymphozytischen Variante des hypereosinophilen Syndroms wurde eine Therapie mit 1 mg/kg Kortikosteroiden eingeleitet, begleitend wurde mit Cyclosporin A begonnen. Die antiinfektiöse Therapie mit Cyclophosphamid 150 mg p o tgl. führte nach 3 Monaten nur zu einem partiellen Ansprechen, Pleuraerguss und B-Symptomatik waren nicht mehr vorhanden, der Hautbefall und die Polyarthritis regredient mit noch ausgeprägter Gonitis re. Allerdings bestand noch ein anhaltend hoher Prednisolonbedarf von 40 mg tgl. Nach Umstellung auf Tocilizumab konnte eine Prednisolonreduktion auf 5 mg tgl. erreicht werden, Hautbepfand und Polyarthritis waren komplett regredient bis auf eine anhaltende, wenn auch deutlich rückläufige Synovitis am re Kniegelenk, hier ist in Abhängigkeit vom weiteren Verlauf eine Synovektomie geplant.

Schlussfolgerung. Die MRH betrifft nicht nur die Haut und Gelenke, sondern als Systemerkrankung multiple Organsysteme, in diesem Fall die serösen Häute. Bei dem hier vorgestellten Patienten erbrachte erst eine Therapie mit Tocilizumab einen suffizienten Therapieerfolg. Dies ist der erste Fall einer Tocilizumabtherapie bei MRH.

FA.35
49-jähriger Patient mit Oligoarthritis, ulceröser Colitis und Amyloidose

M. Gehlen¹, M. Schwarz-Eywill², S. Janik³, P. Dudko¹
¹Evangelisches Krankenhaus Oldenburg, Medizinische Klinik, Oldenburg
²Fallbericht. Der 49-jährige Patient wurde uns wegen einer seit 1,5 Jahren bestehenden Oligoarthritis beider Knie, sowie rezidivierender Diarrhö und Dyspnöe NYHA 3 vorgestellt. Im Rahmen einer ambulanten Koloskopie zeigte sich makroskopisch das Bild einer unspezifischen ulcerösen Colitis mit histologischem Nachweis von Amyloid. In der Verlaufsbeurteilung wurden bereits eine Arthroskopie (Histologie: leichtgradige Gonitis re. Allerdings bestand noch eine persistierende Synovitis mit Sekundärarthrose. Arthrosonographie: Synovitis Hand-, Hüft-, Kniegelenke (rechts monströse synoviale Proliferation), MCPs,PIP. NPL-Ausschluss mittels Rö-Thorax, Abdo-Sonographie, ÖGD, Colo-Urologie-Vorstellung. Pleurasonographie: Pleurawinkelerguss rechts. Histologie Papeln (bereits ambulant erhobener Befund): multizentrische Retikuloendotheliosose.

Therapie und Verlauf. Ambulant bestand bei historisch gesicherter Diagnose im Vorfeld bereits eine Therapie mit Steroiden, MTX und ETN mit kurzzeitigem Ansprechen, aber schließlich refraktärem Verlauf mit Steroidbedarf von zuletzt 500 mg Prednisolon im Schub und minimalem Prednisolonbedarf von 20 mg tgl. Die Erstvorstellung in unserer Abteilung erfolgte bei Progress von Schubhäufigkeit und -schwere mit zuletzt Gewichtsverlust von 15 kg und immobilisierender Polyarthritis, sowie massivem Hautbefall inkl. Befall der Mundschleimhaut. In der internistischen Basis- und NPL-Umfelddiagnostik zeigten sich die oben genannten Befunde. Eine remissionsinduzierende Therapie mit Cyclophosphamid 150 mg p o tgl. führte nach 3 Monaten nur zu einem partiellen Ansprechen, Pleuraerguss und B-Symptomatik zeigten sich. Neben den genannten Befunden, wenn auch deutlich rückläufige Synovitis am re Kniegelenk, hier ist in Abhängigkeit vom weiteren Verlauf eine Synovektomie geplant.

Schlussfolgerung. Die MRH betrifft nicht nur die Haut und Gelenke, sondern als Systemerkrankung multiple Organsysteme, in diesem Fall die serösen Häute. Bei dem hier vorgestellten Patienten erbrachte erst eine Therapie mit Tocilizumab einen suffizienten Therapieerfolg. Dies ist der erste Fall einer Tocilizumabtherapie bei MRH.
deutlich verdickte Herzwände (Septum 26 mm) passend zu einer kardialen Amyloidose.

**Endgültige Diagnose.** Generalisierte AL-Amyloidose bei Multiplem Myelom mit Beteiligung der Gelenke, des Darms, des Herzens und des Knochenmarks.

**Diskussion.** Eine AL-Amyloidose bei Multiplem Myelom kann sowohl eine Arthritis als auch eine chronisch entzündliche Darmerkrankung vortäuschen. Daher ist es wichtig, immer eine Typisierung des Amyloids durchführen zu lassen und insbesondere bei nosologisch unklaren Arthritiden eine Immunfixationselektrophorese durchzuführen.

**FA.36 Pneumokokkensepsis ohne Akute-Phase-Reaktion?**

M. Lieber1, P. Schrumpf2, U. Kälsch1, T. Kallinich1, H. von Bernuth1

1Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Sektion Rheumatologie, Berlin, 2Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Berlin, 3Charité – Universitätsmedizin Berlin, Fachbereich Immunologie, Berlin, 4Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Labor Berlin Charité Vivantes GmbH, Fachbereich Immunologie, Berlin

**Vorgeschichte.** Vorstellung eines aktuell 3-jährigen Jungen. Mit 2 Jahren flächige Schwellung beider MCP-III-Gelenke. Im Verlauf V. a. septische Arthritis im rechten Hüftgelenk. In der Blutkultur Nachweis von S. pneumoniae 23B, i.v.-antibiotische Therapie mit Cefuroxim. Mit 2,5 Jahren ausgeprägte bullöse Impetigo. Nachweis von S. aureus und H. influenzae (14-tägige i.v.-antibiotische Therapie). Erneutes Rezidiv der Hautinfektion, lokale Therapie. Im Rahmen eines Infektes Coxitis fugax links. Nabelschnurabriss mit 4 Wochen. Eine Pneumokokken-, Meningokokken- und Varizellenimpfung ausstehend, ansonsten gemäß STIKO-Empfehlungen. Eltern aus deutsch-russischen Familien, entfernt verwandt.

**Leitsymptome bei Krankheitsmanifestation.** Mit 3 Jahren Arthritis im rechten Ellenbogen- und Hüftgelenk. Zunächst Naproxentherapie, eine empfohlene Cortisonintervention in das rechte Ellenbogengelenk erfolgte nicht. Bei Erstvorstellung in unserer Klinik Schonhaltung des rechten Ellenbogens mit massiver zirkulärer Schwellung, deutlich schmerzhafter Bewegungseinschränkung, keine Überwärmung oder Rötung. Ebenso Schmerzen und Bewegungseinschränkung der rechten Hüfte. Auffällig: fehlende IL-6 Produktionen auf Stimulation mit TLR2/6-Agonist, TLR3- und TLR7-Agonist. Genetik: Homozygote IRAK4-Mutation (Q293X).

**Bewegungseinschränkung, keine Überwärmung oder Rötung. Ebenso nicht. Bei Erstvorstellung in unserer Klinik Schonhaltung des rechten Ellenbogens mit massiver zirkulärer Schwellung, deutlich schmerzhafter Bewegungseinschränkung, keine Überwärmung oder Rötung. Ebenso Schmerzen und Bewegungseinschränkung der rechten Hüfte. Auffällig: fehlende IL-6 Produktionen auf Stimulation mit TLR2/6-Agonist, TLR3- und TLR7-Agonist. Genetik: Homozygote IRAK4-Mutation (Q293X).**

**FA.37 Role of complement-inhibition in thrombotic microangiopathy (TMA) associated with systemic lupus erythematosus (SLE): a case report**

M. Pieren1, F. Luttsch2, C. Baerwald3

1Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Sektion Rheumatologie, Leipzig, 2Universitätsklinikum Leipzig, 3Department für Innere Medizin, Neurologie und Dermatologie Sektion Rheumatologie/Gerontologie, Leipzig

**Background.** We report a patient with TMA in the context of SLE treated successfully with the C5 inhibitor Eculizumab. The patient had SLE with lupus nephritis (LN). Before she developed TMA with renal failure and neurologic manifestations, she was treated with various immunosuppressive regimens for mucocutaneous and musculoskeletal manifestations and later for LN. The diagnosis of atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) was made based on the presence of Coombs-negative hemolytic anemia, thrombocytopenia, renal failure, seizures due to cerebral ischemia and signs of TMA in the renal biopsy. Plasma exchange and hemodialysis were started immediately and could stabilize her condition. Six weeks after the beginning of plasmapheresis but still severely compromised renal function and thrombocytopenia, complement inhibition with Eculizumab became a therapeutic option. After the first infusions, renal function, anemia and thrombocyte counts markedly improved. Dialysis could be stopped. Extensive genetic testing of mutations associated with the overactivation of the alternative complement pathway was negative. After 7 months, when the patient was still in remission, eculizumab infusion intervals were widened and it was finally stopped after 12 months of treatment. Since then, renal function remained stable with nearly normal glomerular filtration rates.

**Conclusion.** The case illustrates that Eculizumab can be an effective therapy for patients with SLE complicated by TMA who do not respond sufficiently to plasmapheresis and may lead to sustained remission even after termination.

**FA.38 Lymphadenopathie und Fieber – eine differentialdiagnostische Herausforderung**

H. Merwald-Fraenk1, R. Dörfler1, C. Goebel1, B. Piper1

1Klinikum Bogenhausen, Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, München

**Einleitung.** Eine 25-jährige Patientin stellte sich wegen seit zwei Wochen bestehenden Fiebers und vor- und nachgefragter uvalcher Lymphknoten vor. Des Weiteren beklagte sie Arthralgien der Schulter- und Handgelenke.

**Methoden.** Die körperliche Untersuchung war bis auf die Lymphadenopathie unauffällig, es bestanden keine Gelenkschwellungen. Laborche-
Fa. 39
Imitation einer RA durch eine seltene, nichtentzündliche Erkrankung

C. Schwerdtf, K. Hoffmann²
¹Rheumatologische Praxis Dessau, Dessau, ²Universitätsklinikum Halle, Institut für Humangenetik, Fachzentrum für Pädiatrie und Humangenetik, Halle

Im Frühjahr 2011 stellt sich erstmals eine junge Frau, damals 33-jährig, zur Diagnostik einer entzündlichen rheumatischen Erkrankung ambulant vor. Seit dem 14. Lj. beschreibt die Patientin eine sehr langsame Verschlechterung der Fingerbeweglichkeit und progrediente Fehlstellungen, weiterhin bemerken die Patientin eine Schnupfenrezidive, bis schließlich die Knochenzysten in der Hand auftraten, die durch einen unklaren Prozess mit einer selteneren Erkrankung assoziiert werden könnten.

Die Patientin zeigte in der weiteren Vorstellung internistische und psychiatrische Symptome, die sich in einer Depression und einem chronischen Schlafstörungssyndrom niederschlugen. Eine weitere klinische Untersuchung ergab eine Erhöhung der Entzündungszeichen (CRP 75 mg/l, BKS 110 mm/h) und der LDH (420 U/l). Eine akute EBV Infektion und eine myokardiale Erkrankung konnten serologisch ausgeschlossen werden. Sonographisch zeichneten sich eine Entzündung der proximalen Extremitäten und eine Hypervasularisierung der betroffenen Extremitäten und des Herzens aus. Die Diagnose einer rheumatischen Erkrankung wurde von verschiedenen Kliniken ausgesprochen.

Die Patientin leidet an einer heterozygoten Mutation c.6053C>T, p.A208V des COL6A3 Gens. Diese Mutation wurde bisher in der Literatur noch nicht beschrieben und wurde als krankheitsverursachend eingestuft. Eine Familienuntersuchung wurde veranlasst.

FA. 40
Akute beidseitige Schwerhörigkeit, Schwindel und Myopathie bei 22-jähriger Patientin

F. Stöckl, R. Bitzer, J. Ols, D. Neuberger, W. Riegel²
¹Klinikum Darmstadt GmbH, Medizinische Klinik III, Darmstadt, ²Klinikum Darmstadt GmbH, Klinik für Neurologie und Neurogeriatrie, Darmstadt, ³Klinikum Darmstadt GmbH, Klinik für HNO-Heilkunde, Darmstadt

Vorgeschichte. 22-jährige Patientin. 6 Jahre zuvor rezidivierendes Fieber, abdominelle Schmerzen und cardiale Symptome. Seit längerer Zeit kommt es rezidivierend zu oralen Aphthen, vor wenigen Jahren trat eine Thrombophlebitis am rechten Bein auf. Abdomenuntersuchungen ergaben: Abdominalschmerzen, subfebrile bis febrile Temperaturen und Hustenreiz bei Inspiration. Bei der körperlichen Untersuchung fiel eine Livedo reticularis-racemosa der Beine und ein papulöses Exanthem auf. Auf den Entzündungswege

Die Patientin leidet an einer heterozygoten Mutation c.6053C>T, p.A208V des COL6A3 Gens. Diese Mutation wurde bisher in der Literatur noch nicht beschrieben und wurde als krankheitsverursachend eingestuft. Eine Familienuntersuchung wurde veranlasst.

Weiterer Verlauf. Nach 6 Monaten einer Prednisolon-Monotherapie war das Hörvermögen fast vollständig wiederhergestellt und die Patientin war insgesamt beschwerdefrei. Aktuell Dauerbehandlung mit low-dose-Prednisolon und Hydroxychloroquin 200mg tgl. je nach Verlauf ist eine Behandlung mit Azathioprin geplant. Das klinische Bild und die Befunde gleichen sehr dem seltenen, von David Cogan 1945 erstmals beschriebenen „Cogan’s syndrome“, auch wenn bei unserer Patientin weder aktuell noch zuvor eine für das Syndrom typische Keratitis auftrat. Viele Autoren vermuten eine Assoziation des Cogan-I-Syndroms mit einer Systemvaskulitis oder Kollagenose. Wichtig für alle beteiligten Fachgebiete ist die Kenntnis des Syndroms und des systemischen Charakters der Erkrankung mit nicht selten schwerwiegenden Komplikationen. Es können zum Beispiel eine Aortitis und Coronaritis auftreten. Die symptomorientierte systemische immunsuppressive Behandlung und die engmaschige klinische interdisziplinäre Überwachung sollten am besten durch den Rheumatologen gesteuert werden.

Histologisch ergab sich zunächst der Verdacht auf ein interfollikuläres Hodgkin-Lymphom. Erst der endgültige Befund aus dem Referenzzentr um (Uniklinik Würzburg) sicherte die Diagnose einer nekrotisierenden Lymphadenopathie vom Typ Kikuchi-Fujimoto.

Erbgründe. Die Kikuchi-Fujimoto-Erkrankung ist eine seltene, selbstlimitierende, benigna verlaufende Lymphadenopathie unklarer Genese, welche vor allem bei jungen asiatischen Frauen vorkommt. Ein gleichzeitiger oder im Verlauf auftretender SLE ist in der Literatur beschrieben. Wegen der hochpositiven Immunserologie und der Arthralgien bestand auch bei unserer Patientin der Verdacht auf einen koinzidenten SLE, wobei sonstige lupustypische Organmanifestationen fehlten. Wir prüften mit niedrig dosierten Steroiden und Hydroxychloroquin. In der Verlaufs kontrolle nach drei Monaten hatten sich die Entzündungszeichen normalisiert und die Lymphadenopathie zurückgebildet.

Schlussfolgerung. Das Auftreten einer Kikuchi-Fujimoto-Erkrankung im Rahmen eines SLE stellt sicherlich eine Rarität dar, sollte bei be gleitender Lymphadenopathie aber in Betracht gezogen werden. Umgekehrt kann man in unserem Fall diskutieren, ob die hochpositive und im Verlauf ungewöhnlich rasch regredierende Immunserologie eher als charakteristisches Syndrom der Erkrankung mit nicht selten schwerwiegenden Komplikationen als klinische Zeichen einer Systemvaskulitis oder Kollagenose. Wichtig für alle beteiligten Fachgebiete ist die Kenntnis des Syndroms und des systemischen Charakters der Erkrankung mit nicht selten schwerwiegenden Komplikationen. Es können zum Beispiel eine Aortitis und Coronaritis auftreten. Die symptomorientierte systemische immunsuppressive Behandlung und die engmaschige klinische interdisziplinäre Überwachung sollten am besten durch den Rheumatologen gesteuert werden.

Die Kikuchi-Fujimoto-Erkrankung ist eine seltene, selbstlimitierende, benigna verlaufende Lymphadenopathie unklarer Genese, welche vor allem bei jungen asiatischen Frauen vorkommt. Ein gleichzeitiger oder im Verlauf auftretender SLE ist in der Literatur beschrieben. Wegen der hochpositiven Immunserologie und der Arthralgien bestand auch bei unserer Patientin der Verdacht auf einen koinzidenten SLE, wobei sonstige lupustypische Organmanifestationen fehlten. Wir prüften mit niedrig dosierten Steroiden und Hydroxychloroquin. In der Verlaufs kontrolle nach drei Monaten hatten sich die Entzündungszeichen normalisiert und die Lymphadenopathie zurückgebildet.

Schlussfolgerung. Das Auftreten einer Kikuchi-Fujimoto-Erkrankung im Rahmen eines SLE stellt sicherlich eine Rarität dar, sollte bei be gleitender Lymphadenopathie aber in Betracht gezogen werden. Umgekehrt kann man in unserem Fall diskutieren, ob die hochpositive und im Verlauf ungewöhnlich rasch regredierende Immunserologie eher als charakteristisches Syndrom der Erkrankung mit nicht selten schwerwiegenden Komplikationen als klinische Zeichen einer Systemvaskulitis oder Kollagenose. Wichtig für alle beteiligten Fachgebiete ist die Kenntnis des Syndroms und des systemischen Charakters der Erkrankung mit nicht selten schwerwiegenden Komplikationen. Es können zum Beispiel eine Aortitis und Coronaritis auftreten. Die symptomorientierte systemische immunsuppressive Behandlung und die engmaschige klinische interdisziplinäre Überwachung sollten am besten durch den Rheumatologen gesteuert werden.
FA.41
Anhaltende Fieberschübe bei „Felty-Syndrom“ – Mögliche Differentialdiagnosen
E. Riechers, T. Witte, R. Schmidt, K. Hussein, A. Melzer
1Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Immunologie und Rheumatologie, Hannover, 2Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Pathologie, Experimentelle Hämatopathologie, Hannover, 3Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Seesen

Vorgeschichte. Ein 61-jähriger Patient mit RF negativer, anti-CCP positiver rheumatoider Arthritis (ED 2007), litt seit 1/2012 nach einer Leistenherniotomie unter zunehmender B-Symptomatik (rez. Fieberschübe bis 40,0 °C, Schweißausbrüche und Gewichtsverlust von 12 kg in den ersten 3 Monaten), parallel dazu Entwicklung einer Splenomegalie sowie Panzytopenie. Die seit 2008 laufende Kombinationstherapie mit Methotrexat + Adalimumab wurde daher beendet, wofürhin die Polyarthritis wieder etwas aktiver wurde. Nach Malignomausschluss und fehlendem Infekt nachweis wurde 3/2012 die Diagnose eines Felty-Syndroms gestellt und Rituximab verabreicht. Die Gelenkbeschwerden besserten sich, die Splenomegalie und Panzytopenie nahm weiter zu. Daher erfolgte eine Splenektomie (8/2012), nach der sich Leuko- und Thrombozytopenie besserten, die Anämie und B-Symptomatik blieben unverändert. 10/2012 klinische Verschlechterung mit transsitionsbedürftiger Anämie, bei weiterhin fehlendem Malignom- oder Infekt nachweis. Unter der Annahme einer Reaktivierung der rheumatischen Grundkrankheit erfolgte die Rituximab-Retherapie, die keine entscheidende Besserung brachte. 2/2013 erneute stationäre Aufnahme. Daten aus Eigenanamnese: pulmonale Tuberkulose 1995. Reiseanamnese: 2007 Ägyptenurlaub (Nilkreuzfahrt) und Kretaurlaub, 1993 Italienerfüllung (italienischen Riviera). Leitsymptome: anhaltende Fieberschübe bei supprimierter rheumatoider Arthritis und Felty-Syndrom.

Diagnostik. Labor (2/2013): CRP 33,1 mg/l, Thrombozyten 462 Tsd./µl, Erythrocyten 3,43 Mio./µl, Hb 9,1 g/dl, Ferritin 1757 µg/l, Leukocyten 7500/µl, Differentialblutbild ohne richtungweisende Auffälligkeiten. Anti-CCP 21,0 U/ml, RF neg. IgM<0,18 g/l, IgG, IgA, IgE im Normbereich, Infektserologie (6/2012): Leishmanien, Plasmodien, Echino kokken, Borrelien, Hepatitis B, HIV, Quantiferon-Test wiederholt negativ. Leitdiagnostik: unauffällig. Zweites PET-CT (2/2013): ausgeprägter retroperitonealer Lymphknotenbesatz und deutliche Knochenmarkaktivierung. CT-gesteuerte Biopsie der retroperitonealen Lymphknotenansammlung (2/2013): histiozytärer Infiltrat mit intrazellulären Parasiten, kein Anhalt für Malignität. Dritte Knochenmarkbiopsie (2/2013): (Abb. 19).

Therapie und bisheriger Verlauf. Eine viszerale Leishmaniose wurde diagnostiziert und eine Therapie mit Amphotericin B 1x100 mg/Tag i.v. über 3 Wochen durchgeführt. Darunter entfieberte der Patient rasch, die übrige B-Symptomatik und Anämie verschwanden rasch. Unter 10 mg MTX 1x/Woche ist die rheumatische Erkrankung derzeit ausreichend supprimiert.

Kommentar. Eine latente Leishmanieninfektion kann bei immunsuppressierten Patienten auch noch nach Jahrzehnten exazerbieren. Bei anhaltendem Fieber ist bei Immunsupprimierten daher an diese Erkrankung zu denken.
FA.43  
Gangunsicherheit mit Gelenkschmerzen und progredienter Bewegungseinschränkung bei einem 5-jährigen Jungen

F. Dressler1, A. Thon2  
1Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Kinderklinik, Hannover

Einleitung. Wir berichten über einen Jungen, bei dem erst nach langerem Verlauf eine Diagnose gestellt werden konnte.

Anamnese. Beginn der Erkrankung mit Gangunsicherheit und Gelenkschmerzen nach Belastung im Alter von 4 Jahren. Mit 5 Jahren wurde das Kind erstmals in unserer pädiatrischen Rheumaambulanz vorgestellt. Befund: Die Gelenke waren zu diesem Zeitpunkt unauffällig. Einbeinläufe nicht möglich, Einbeinstand für maximal 3 Sekunden. Labor: Blutbild, BSG, CRP, ANA und Borrelienserologie waren unauffällig. Familienanamnese: Die Eltern sind Cousin und Cousine türkischer Herkunft, in der Familie gibt es keine weiteren Gelenkerkrankungen, der Vater habe als Kleinkind auch eine langsame motorische Entwicklung gezeigt.

Verlauf. Eine neuropädiatrische Vorstellung, die den Verdacht auf eine Myopathie ergab, und eine entsprechende humangenetische Untersuchung blieben zunächst ohne wegweisenden Befund. Mit 6 Jahren entwickelte der Junge eine zunehmende Versteifung der PIP-Gelenke aller Finger und der IP-Gelenke der Daumen. Nach längerem Sitzen konnte er sich nur langsam aufrichten, und die HWS-Rotation nach rechts war erschwert. Mit 7 Jahren erneute Vorstellung bei uns. Jetzt fanden sich leichte Streckdefizite der Kniegelenke sowie Bewegungseinschränkungen aller Finger. Eine parallele orthopädische Vorstellung führte zur genetischen Untersuchung des WISP 3-Gens, die eine Nonsensemutation an Position 156 und somit die Diagnose einer progressiven pseudorheumatischen Dysplasie ergab. Im weiteren Verlauf bis zum Alter von jetzt 9 Jahren ist trotz intensiver Physiotherapie und Orthesenversorgung ein langsam fortschreitender Abbau der Bewegungseinschränkungen an den betroffenen Gelenken zu beobachten.

Schlussfolgerung. Die progressive pseudorheumatische Dysplasie ist eine genetische, sich im Kleinkindalter manifestierende fortschreitende nicht-entzündliche Gelenkerkrankung, die bei Verdacht auf eine juvenile idiopathische Arthritis differentialdiagnostisch erwogen werden muss.

Pädiatrische Rheumatologie

KR.01  
Kawasaki-Syndrom in Deutschland – neue Therapiestrategie?

A. Hopsch1, J. Maier1, A. Patel1, F. Uhlemann1, U. Neudorf2, G. Horneff2  
1Olghospital, Pädiatrische Rheumatologie, Stuttgart, 2Olghospital, Zentrum für angeborene Herzerkrankungen, Stuttgart, 3Universität Duisburg-Essen, Uniklinikum Essen, Kinderklinik, Pädiatrische Rheumatologie, Essen, 4Asklepios Klinik Sankt Augustin, Zentrum für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, St. Augustin

Einleitung. Bis zu 20% der Patienten mit einem Kawasaki Syndrom (KS) entwickeln ohne adäquate Therapie Koronararterienaneurysmata (KAA). Mit der Gabe von Immunglobulinen (IVIG) kann dies verhindert werden [1]. Beobachtungen an eigenen Patienten zeigten, dass 3 von 99 (3%) Patienten eine KAA entwickelten, die nach einer initialen Steroidtherapie Prednisolon gegeben werden muss.

Methoden. Im Rahmen einer Pub-med-Suche wurde die Literatur zur Behandlung des KS gescreent und Therapiestudien verglichen, die isoliert IVIG mit IVIG plus Steroiden untersuchten.

Ergebnisse. Insgesamt wurden 10 Studien extrahiert. Davon kamen 6 zu dem Ergebnis, dass eine initiale Kombinationstherapie mit IVIG plus Steroiden eine aneurysmaprotective Wirkung hat (3–8). Die wichtigste Studie zeigte, dass Hochrisikopatienten mit Steroidbehandlung im Vergleich zur unter Steroidbehandlung gruppen signifikant weniger Koronarveränderungen aufweisen (3% vs. 23%, p<0,0001; [3]). Auch eine Metaanalyse zeigt diese eindeutige Überlegenheit der kombinierten Initialtherapie im Vergleich zur alleinigen IVIG-Therapie [14]. Vier Studien wiesen zwar keine signifikante Wirksamkeit auf, die Vorzüge von Koronaraneurysmata nach, allerdings zeigte sich eine Reduktion der Entzündungsaktivität [9–12]. Unterschiede in den thrombosierten Nebenwirkungen wurden in den jeweiligen Therapiearmen nicht beobachtet.

Schlussfolgerung. Die vorgestellten Studien zeigen eine metaanalytisch nachweisbare Überlegenheit einer kombinierten Initialtherapie mit IVIG und Steroiden zur Verhinderung von KAA, insbesondere bei Hochrisikopatienten. Dies sollte – angesichts der potenziellen Langzeitschäden für die betroffenen Kinder – Anlass für einen Paradigmenwechsel in der Therapie des KS sein. Eine initiale Therapie bestehend aus IVIG und Prednisolon (2 mg/kg KG) für Hochrisikopatienten ist ratsam. Solange kein spezifischer Score für nichtasiatische Patienten evaluiert ist können die Kobayashikriterien als Surrogatparameter dienen.

1. Newburger NEJM 1986  
2. Durongpisitkul Pediatr Cardiol. 2003  
3. Kobayashi Lancet 2012  
4. Shimohara J Pediatr 1999  
5. Inoue J Pediatr 2006  
6. Okada Eur J Pediatr 2009  
7. Ogata Pediatrics 2012; 129  
8. Kobayashi Pediatr Infect Dis J 2009  
9. Sundel J Pediatr 2003  
10. Okada J Pediatr 2003  
11. Newburger NEJM 2007  
12. Jikobi Eur J Pediatr 2004  
13. Kobayashi Circulation 2006  
14. Chen Heart 2013

KR.02  
Beschreibung von Rheumaskleren durch Kinder – inhaltsanalytische Auswertung subjektiver Schmerzberichte und prozessorientierte Fehleranalyse

E. Erbes1, G. Ostkirchen1, H. Diener1  
1Universität Duisburg-Essen, Uniklinikum Essen, Medizinische Fakultät, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Essen

Einleitung. Auf der Grundlage der UN-Kinderrechtskonvention, der zufolge Kinder das Recht haben sich zu informieren, sich mitzuteilen und gehört zu werden, wird in dieser Studie Kindern mit einer Erkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis die Möglichkeit gegeben, sich in Form eines offenen Interviews zu den erlebten rheumatischen und psychosozialen Schmerzen frei zu äußern.

Methoden. 200 Kinder (58 Jungen, 142 Mädchen) im Alter von 5–15 Jahren nahmen während der stationären Behandlung in der Kinder- und Jugendrheumatologie in Sendenhorst an dem Essener-Kinder-Schmerz-Interview teil und beschrieben ihre Rheumaskleren in eigenen Worten. Die Interviews wurden digital aufgezeichnet, transkribiert und von zwei unabhängigen Ratern mit Hilfe des Regel- und Kategoriensystems analysiert. Die Auswertung der Daten erfolgt entwicklungs- und geschlechts- und schmerzspezifisch. Das inhaltsanalytische Vorgehen wird durch prozessorientierte Fehleranalysen kontinuierlich optimiert.

Ergebnisse. Insgesamt wurden 898 Einheiten zur Schmerzbeschreibung generiert. Die Inter coder-Reliabilität der beiden unabhängigen Rater über alle Einheiten ist sehr zufriedenstellend (Krippendorffs α = 0,9388). 15,4% der Einheiten entfallen auf die praoperationale Phase.
(5–7 J.), 26,6% auf die konkrete-operationale Phase (8–10 J.), 26,4% auf die 11- bis 12-jährigen und 31,3% auf die pubertierenden Jugendlichen. Mädchen nutzen zur Beschreibung im Mittel 4,74 Einheiten, Jungen 3,8 Einheiten. Am häufigsten werden rheumatische Schmerzen über die spezifische Kennzeichnung der Schmerzqualität (es brennt, es sticht) beschrieben, die sich in Abhängigkeit vom Geschlecht (Jungen N=63, Mädchen N=156, U-Test = 3461,000; p=0,036) und von der Rezidivität der Schmerzen (liegt vor N=72, liegt nicht vor N=63; U-Test=1555,000; p=0,003) signifikant unterscheiden. Die Schmerzintensität hat im Gegensatz zu den von Schanberg et al. (1997) berichteten Ergebnissen keinen Einfluss auf die genannte Anzahl an Schmerzlokalisatoren (U-Test = 4558,000; p=0,521). Diese Studie bestätigt die von Abu-Saad und Uiterwijk (1995) veröffentlichten Ergebnissen, denen zufolge sich subjektiv berichtete Intensitäten der Rheumasmühsenentwicklungshängigkeit nicht unterscheiden (Kruskal-Wallis-H-Test, χ²=1,472; p=0,689).

**Schlussfolgerung.** Mit den im Essener Kinder-Schmerz-Interview erfassten Schmerzbeschreibungen wird es möglich, das kindliche Repertoire im Entwicklungsverlauf nachzuezeichnen und systematisch in Abhängigkeit von relevanten Faktoren zu analysieren. Die so gewonnenen empirisch gesicherten Daten helfen, bestehenden Vorrat zu begegnen und den für Kinder wichtigen Argumenten Raum zu verschaffen. Die pädiatrische Rheumaanamnese und die rheumspezifische medizinische Diagnostik profitieren durch dieses Wissen, da durch die empathische Zuvendung und das verständnisvolle Gespräch auch die Adhärenz des Kindes erhöht wird.

**KR.03 Antrag auf Vorabprüfung der Leistungspflicht bei Off-Label-Verordnung – Erfahrungen an einem kinderrheumatologischen Zentrum**

B. Hügel1, L. Crote2, J. Haas1
1Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen, 2Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Controlling, Garmisch-Partenkirchen

**Einleitung.** Behandlungen mit Medikamenten außerhalb der Zulassung sind in pädiatrischen Spezialfächern die Regel. Bei zunehmenden Regessen durch die Krankenkassen und teuren nicht zugelassenen Medikamenten kann so rasch eine für den verschreibenden Arzt existenzbedrohende Situation entstehen. In einem Urteil des Bundessozialgerichtes 2006 wurde ausdrücklich auf die Möglichkeit einer Vorabprüfung hingewiesen (Az. B 6 KA 53/05 B). Am DKZKR wird seit Ende 2011 diese Möglichkeit genutzt, um für die nachbehandelnden und damit verschreibende Ärzte und die Kassen Rechtssicherheit zu erreichen. Ziel dieser Studie ist die Beschreibung der Erfahrungen mit Vorabprüfungen von Therapien außerhalb der Zulassung an einem kinderrheumatologischen Zentrum

**Methoden.** Mittels eines vorgefertigten Formulars wurden Anträge auf Vorabprüfung der Leistungspflicht per Fax/Post an die zuständige Krankenkasse gesendet. Dabei wurde individuell eine wissenschaftliche Begründung unter Beachtung der vom Bundessozialgericht aufgestellten Grundsätze (Az. B 1 KR 37/00 R, 2002) eingereicht. Von Dezember 2011 bis März 2013 wurden alle Anträge in eine prospektive Datenbank eingeschlossen. Aufgenommen wurden die kinderrheumatologische Diagnose, das beantragte Medikament, die Krankenkasse und das Antragsdatum. Außerdem wurde die Antwort der Krankenkasse (eingetieft in Genehmigung, Genehmigung nach Einspruch, Ablehnung), sowie das Datum der Erstantwort dokumentiert.

**Ergebnisse.** Es wurden 68 Anträge auf Vorabprüfung einer Kostenübernahme gestellt. 10 davon betrafen systemische juvenile idiopathische Arthritis (JIA), 32 andere Formen der JIA, 7 juvenile Dermatomyositis, 3 Uveitis und 16 andere Diagnosen. Beantragt wurden TNF-Blocker (24), Leflunomid (12), Anakinra (9), Kombinationstherapien und Immunglobuline (je 6), Canakinumab und Rituximab (je 3) und Tocilizumab (2). Bei 56/68 Anträgen (82%) lagen zum Ende der Auswertung Krankenkassenentscheidungen vor, davon in 36 Fällen Genehmigungen (64%), in 9 Fällen Genehmigungen nach Einspruch (16%), und in 11 Fällen Ablehnungen (20%). Mediane Zeit der Erstantwort der Krankenkassen war 20 Tage (5–68 Tage). In 62% der positiven Antwort schrieben wurde auf Eigenverantwortung des verschreibenden Arztes hingewiesen.

**Schlussfolgerung.** Die Vorabprüfung ist eine praktikable Methode, um Rechtssicherheit für den verschreibenden Arzt und die Kasse zu erreichen. Aufgrund individueller Entscheidungen ist eine Standardisierung des Prozesses jedoch kaum möglich. Krankenkassen sind mit diesem Vorgehen offensichtlich nicht vertraut und kaum in der Lage, eine zeitnahe Bearbeitung zu gewährleisten. Die Planung einer Vorlaufzeit von 3–4 Wochen ist daher empfehlenswert.

**KR.04 Use of biologics in pediatric uveitis: changing treatment patterns**

T. Lutz1, J. Grulich-Henn1, F. Mackensen2
1Universitätsklinikum Heidelberg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Heidelberg, 2Universitätsklinikum Heidelberg, Uveitiszentrum, Heidelberg

**Background.** In 2010 we presented data of 3 European centers with a total of 475 children with uveitis. Here we could show that compared to previous studies from the US covering the years 1980–2005, where 6% received treatment with biologics, this increased to 8.8% in the time period from 1990 to 2007. This was supposed to be due to changing treatment patterns since 2000. The aim of the current study was to analyse further change in treatment patterns and use of newer biologics in pediatric uveitis.

**Methods.** Database search. All children (<18 years) with uveitis seen in the interdisciplinary uveitis center from 08/2007 until 12/2012 were included. Medical treatment was evaluated. This was compared to the previously presented cohort of 475 children and also to a published cohort of 327 children from the US (Smith et al 2009).

**Results.** In the study period 301 children with uveitis were treated at the interdisciplinary uveitis center in Heidelberg. Anatomic localisation was posterior in 21 (7%), intermediate in 65 (21.6%) and anterior in 185 (61.5%). 41(13.6%) children received biologics during the study period: 31 adalimumab (ADA), 8 Etanercept (ETA), 4 Infliximab (INFL), 3 Abatacept, and one Tocilizumab. Among those were 32 children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) (78%). All 8 Patients were put on ETA for uncontrollable joint disease. Two patients developed uveitis and were switched to ADA or to abatacept. In the remaining 6 Patients uveitis remained controlled during ETA treatment. The other biologics were started for activity of uveitis. Efficacy of treatment was seen in all patients looking at visual acuity, inflammatory activity or prednisone sparing effect. In the adalimumab group, 3 had secondary loss of efficacy and moved on to infliximab (n=2) or to abatacept (n=1). One patient subsequently also failed infliximab and changed to tocilizumab.

**Conclusion.** Frequency of biologic use further increased to 13.6% in the last 5 years as compared to 8.8% in the previous study. Especially in uveitis associated to JIA, which generally is thought to be the most severe form of pediatric uveitis, this helped to control inflammation and improve and stabilize visual acuity.
**KR.05**

Multiple Perforationen im Gastrointestinaltrakt bei einem 15-jährigen Patienten mit systemischer juveniler idiopathischer Arthritis unter Behandlung mit Tocilizumab

J. Pfeil, J. Grulich-Henn, D. Wenning, T. Brei, P. Günther, T. Lutz

1Universitätsklinikum Heidelberg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Heidelberg, 2Universitätsklinikum Heidelberg, Kinderchirurgie, Heidelberg

**Einleitung.** Tocilizumab, ein Interleukin-6-Rezeptor-Antagonist, ist für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) und systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis (sJIA) zugelassen. Seltene Nebenwirkungen einer Tocilizumab-Therapie sind gastrointestinale Perforationen, die eine potenziell schwerwiegende Komplikation darstellen. Darmperforationen unter Tocilizumab-Therapie wurden bisher nur bei Erwachsenen, insbesondere bei Patienten mit Divertikulitis beschrieben. Unter Therapie mit anderen Biologika sind Darmperforationen nicht berichtet worden.

**Methoden.** Wir berichteten über einen 15-jährigen Jungen, der im Juni 2011 erstmals wegen Oligoarthritis mit hohen CRP-Werten vorgestellt wurde. ANA und RF waren negativ. HLA B27 positiv. Eine Gastrodudenoskopie und Koloskopie hatte im September 2011 unauffällige Befunde ergeben. Bei der Diagnose einer oligoartikulären JIA wurde eine Erstbehandlung mit Steroiden und im Verlauf Methotrexat durchgeführt. Diese Behandlung führte vorübergehend zu einer Verbesserung der klinischen Symptome, aber jegliche Reduzierung der Steroiddosis (<0,5 mg/kg/Tag Prednison) führte wieder zu einer klinischen Verschlechterung. Aufgrund der anhaltenden Arthritis und im April 2012 erstmals auftretenden Fieber-Episoden, wurde bei dringendem V. a. eine systemische JIA im Mai 2012 eine Tocilizumab-Therapie eingeleitet. Nur einige Tage danach entwickelte er Magen-Darm-Beschwerden mit Bauchschmerzen und Durchfall. Die Koloskopie vom Juni 2012 zeigte lediglich eine milde Ileitis terminalis. Acht Tage nach der 2. Tocilizumab-Gabe wurde der Patient im Zustand eines akuten septischen Schocks stationär aufgenommen. Klinisch zeigte sich ein akutes Abdomen und es erfolgte notfallmäßig eine Laparoskopie welche multiple Perforationen im terminalen Ileum offenbarte. Der Patient entwickelte ein Mult-Organversagen, welches eine intensivmedizinische Therapie u. a. auch mit Hämodialyse notwendig machte. Unter der Therapie mit Anakinra und inzwischen niedrig dosierten Steroiden ist der Patient nun in kompletter Remission (Abb. 20).

**Ergebnisse.** Unseres Wissens ist dies der erste Bericht von einer Perforation im Dünn darmbereich bei einem Jugendlichen unter Tocilizumab Behandlung. Bei Erwachsenen mit RA unter Tocilizumab-Therapie traten Perforationen vor allem im unteren Gastrointestinaltrakt auf. Patienten mit Divertikulitis sind dabei am stärksten gefährdet. UNSpezifische Magen-Darm-Beschwerden sind ein häufiges Symptom einer Tocilizumab-Terapie. Der Patient erhielt in der Folge eine intensive Behandlung mit einem klinisch stabilen Verlauf. Ein Fallbericht zu dieser Patientenserie kann die Kliniker in ihrer täglichen Arbeit unterstützen. Darmperforationen unter Tocilizumab-Therapie wurden bisher nur bei Erwachsenen, insbesondere bei Patienten mit Divertikulitis beschrieben. Unter Therapie mit anderen Biologika sind Darmperforationen nicht berichtet worden.

**Schlussfolgerung.** Pädiatrische Rheumatologen sollten sich dieser potenziell lebensbedrohlichen Komplikation bewusst sein. Eine Therapie mit Tocilizumab sollte vor allem bei Patienten mit Magen-Darm-Beschwerden oder anderen Risikofaktoren sehr sorgfältig geprüft werden.

**Abb. 20 | KR.05**

**KR.06**

Eine prospektive Datenbank für pädiatrische Patienten mit chronischen Schmerzsyndromen – Ergebnisse 8 Wochen nach stationärer multimodaler Schmerztherapie

N. Jäger, E. Wollesen, E. Schnöbel-Müller, R. Hätner, M. Offenbächer, B. Hügle, J. Haas

'1Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugenderheumatologie, Garmisch-Partenkirchen, 2Institut für Medizinische Psychologie, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität, München

**Einleitung.** Chronische Schmerzen bei Kindern führen zu erheblichem Leiden und funktioneller Einschränkung, was sich langfristig negativ auf Schulerfolg und Lebensqualität auswirkt. Daraus resultiert eine erhebliche Belastung des Gesundheitssystems durch Diagnostik und ineffektive Therapien. Ein vielversprechender Therapieansatz bei chronischen Schmerzsyndromen ist eine multimodale Behandlung. Ziel dieser Studie ist die Beschreibung einer großen Kohorte von pädiatrischen Patienten mit chronischen Schmerzsyndromen an einem einzelnen Behandlungszentrum (DZKJR). Hier wird die erste Befragung der Patienten 8 Wochen nach Therapieende ausgewertet.

**Methoden.** Von Dezember 2007 bis November 2010 wurden konsekutive Patienten, die sich zur stationären, multimodalen Schmerztherapie im DZKJR vorstellten, in eine prospektive Datenbank aufgenommen. Eingeschlossen wurden alle Patienten mit der bestätigten Diagnose eines generalisierten oder regionalen Schmerzverstärkungssyndroms entsprechend den Kriterien nach Yunus & Masi bzw. Harden. Patienten und ihre Eltern erhielten einen ausführlichen Fragebogen mit den Schwerpunkten: Demographische und sozioökonomische Daten, Schmerz („numeric rating scale“), Lebensqualität (multidimensionaler Schmerzfragebogen für Kinder MPI-K nach Hermann) und funktionelle Einschränkung (C-HAQ). Die Patienten erhielten eine individuelle multimodale Schmerztherapie im stationären Rahmen; der Behandlungszeitraum betrug etwa 3–4 Wochen. In der Folge wurde nach 8 Wochen derselbe Fragebogen ausgefüllt. Diese Daten sowie medizinische Daten wurden in eine auf MS Access basierende Datenbank eingetragen. Die Ergebnisse wurden anhand deskriptiver Statistik und mit nicht-parametrischen Testmethoden (Wilcoxon signed rank test) analysiert.

**Ergebnisse.** Von 514 eingeschlossenen Patienten wurden 240 nach 8 Wochen erneut befragt (47%). Davon zeigten 45% ein primäres generalisiertes Schmerzsyndrom, 41% ein sekundäres Schmerzsyndrom im Rahmen einer rheumatischen Erkrankung und 14% ein lokalisiertes Schmerzsyndrom. Nach 8 Wochen zeigten die Patienten einen Rückgang der Schmerzintensität im Median von 5/10 auf 4/10 (p<0,001). Im
MIP-K fand sich eine signifikante Verbesserung in den Bereichen Schule, Freizeit, Familie und Pflichten (jeweils p<0.001). Die funktionelle Einschränkung war gleichbleibend (vor Behandlung medianer C-HAQ 0,375, nach Behandlung 0,375, p=0,507). Nach 8 Wochen verwendeten 40% der Patienten noch immer regelmäßig Schmerzmedikamente (42% nichtsteroidales Antirheumatikum, 19% Paracetamol, 5% Steroid und je 2% Opioide und Antidepressiva).

Schlussfolgerung. Multimodale stationäre Schmerztherapie führt bereits nach kurzer Zeit zu signifikanter Besserung von Schmerzintensität und Lebensqualität. Eine Verbesserung von funktionellen Einschränkungen ist nach 8 Wochen noch nicht nachweisbar.

KR.07

The p38-mediated rapid downregulation of cell surface gp130 expression impairs IL-6 signaling in the synovial fluid of patients with juvenile idiopathic arthritis

N. Honke1, K. Ohf1, A. Wiener1, N. Wagner1, S. Wüller1, K. Tenbrock1

1Universitätsklinikum der RWTH Aachen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Aachen

Background. IL-6 signaling plays an important role in inflammation but is restricted by different regulatory mechanisms. These mechanisms include the decreased availability of gp130, the signal transducing chain of the IL-6 receptor, on the cell surface. The aim of this study was to determine whether the inflammatory environment in the arthritic joint has an impact on monocyteic gp130 surface expression and the extent to which regulatory processes in the synovial fluid (SF) can be transferred to an in vitro model.

Methods. Flow cytometry and live cell imaging were used to measure the cell surface expression and internalization of gp130. STAT3 phosphorylation was monitored by flow cytometry and western blotting.

Results. The level of cell surface gp130 expression on SF monocytes was reduced compared to peripheral blood (PB) monocytes from patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). This reduction could be reproduced by stimulating PB monocytes from healthy donors with SF and was dependent on p38 MAPK. The induction of p38 by IL-1β in PB monocytes interfered with IL-6 signaling due to the reduced cell surface expression of gp130.

Conclusion. The results suggest that p38-mediated pro-inflammatory stimuli induce the downregulation of gp130 on monocytes and thus restrict gp130 mediated signal transduction. This regulatory mechanism could be relevant in the inflamed joints of patients with JIA.

KR.08

SJIA patient characteristics of those who successfully discontinued corticosteroids during Canakinumab treatment: secondary analysis from a pivotal phase 3 trial

G. Horneff1, R. Berner1, N. Ruperto1, H. Brunner1, T. Constantin1, N. Wulffraat1, J. Anton1, J. Barashi1, F. Corona1, R. Cuttica1, M. Desjonqueres1, M. Fischbach1, M. Alesso1, A. Chiang1, W. Emminger1, E. Haddad1, K. Lheritzer1, K. Abrams1, J. Hruska1, D. Kim1, A. Martini1, D. Lovell1

1ASKleplos Klinik Sankt Augustin, Zentrum für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, St. Augustin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU Dresden, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Dresden, 2Instituto G. Gaslini, Pediatría II and University of Genoa, Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO), Genova, Italy, 3Cincinnati Children’s Hospital Medical Center, UC Department of Pediatrics, Cincinnati, United States of America, 4Semmelweis University, Faculty of Medicine, Budapest, Hungary, 5University Medical Centre Utrecht, Department of Pediatric Immunology, Utrecht, The Netherlands, 6University Children’s Hospital, Pediatric Rheumatology, Barcelona, Spain, 7Hebrew University, Pediatric Day Care Home, 8Medical Center, Rehovot, Jerusalem, Israel, 9La Fondazione IRCCS Ca’ Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italy, 10Hospital de Pediatría Pedro de Elizalde, Rheumatology Section, Buenos Aires, Argentina, 11Hôpital Femme Mère Enfant Lyon, France, 12Children’s Dialysis Center, Strasbourg, France, 13Azienda Ospedaliera Universitaria, Settore di Reumatologia, Napoli, Italy, 14Central Manchester University Hospitals, Royal Manchester Children’s Hospital, Manchester, United Kingdom, 15Universitätsklinik f. Kinder- u. Jugendheilkunde, Wien, Österreich, 16CHU Saint-Justine, Montreal, Canada, 17Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, 18Novartis Pharmaceuticals Corporation, New Jersey, United States of America, 19Ospedale Gaslini Genova, Genoa, Italy

Background. Interleukin-1β (IL-1β) is a key driver in the pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA). Canakinumab (CAN), a selective fully human anti-IL-1β monoclonal antibody, has been shown to be efficacious in the treatment of SJIA [1]. Corticosteroids (CS) are a mainstay of therapy for SJIA, however due to the well-known long-term side effects, reduction of CS dosage is desirable.

Objectives. To assess patient features associated with CS discontinuation during CAN therapy.

Methods. Patients (2–19 years of age) with active SJIA received s.c. CAN (4 mg/kg to 300 mg max) every four weeks during the maximum 20-week CS-tapering phase [1]. CS tapering was to be initiated when at least an adapted ACR50 was achieved and no fever.

Results. At baseline 128/177 Patients used CS, the median CS dose was 0.27 mg/kg/day (range: 0.02, 1.00). A total of 92/128 (72%) patients using CS at baseline entered the CS-tapering phase, and 57/128 (44.5%; p<0.0001; 90%CI: 37.1, 52.2; [1]) qualified as CS-tapering successes (primary endpoint). At the end of CS-tapering phase 42 Patients were CS-free and 24 had CS dose ≤0.2 mg/kg/day. The 42 Patients achieving CS-free status vs. CS users at baseline (n=128) were somewhat older [median age 9 vs. 8 years, and 7/42 (16.7%) vs. 39/128 (30.5%) were ≤6 years]. Additionally, the CS-free patients (n=42) vs. all CS patients (n=128) had at baseline [values are all median (interquartile range)]; fewer jshoots with active arthritis, 7 (10) vs. 11 (20); lower physician’s global assessment of disease activity, 62 (24) vs. 71.5 (25); limited range of motion of 5.5 (10) vs. 10 (25). A total of 10/17 Patients from Germany used CS at baseline; 6/9 (67%) patients who entered CS-tapering qualified as CS-tapering successes. Association of CS-free status and initial CAN response as well other baseline features will be provided.

Conclusion. Canakinumab allowed for successful tapering of CS within 20 weeks in a sizable portion of patients with SJIA and active systemic features requiring CS for disease control. Successful CS discontinuation was more common among somewhat older patients, those with lower physician global ratings, and fewer affected joints at baseline.
über mindestens 3 Monate. Ausschlusskriterien waren sonstige Erkrankungen für Kinder- und Jugendheilkunde im Zeitraum Oktober 2012 bis März 2013 aufgenommen wurden eingeschlossen. Einschlusskriterien waren 1) eine bestätigte Diagnose JIA und 2) Therapie mit Methotrexat über mindestens 3 Monate. Ausschlusskriterien waren sonstige Erkrankungen, die zu Übelkeit und/oder abdominellen Beschwerden führen können und begleitende Medikamente, die Übelkeit auslösen können (ausgenommen: Biologika und nichtsteroidale Antiphlogistika). Es wurden folgende demographische Daten erhoben: Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Körpergröße, Alter bei Diagnose, Dauer der Erkrankung, MTX-Dosis, Art der Verabreichung. Methotrexatintoleranz wur-
de anhand eines ins Deutsche übersetzten MISS-fragbogen erhoben, gleichzeitig wurden die Eltern nach verwendeten Gegenmaßnahmen befragt. Eingeschlossen in: heimliche Gabe, Geschmacksüberdeckung, Antiemetika und alternative Therapien. Die Ergebnisse wurden anhand des Kriteriengesamtpunktes (k) (Abstand von 4 Wochen). Hiernach war die Patientin neurologisch unauffällig. Es erfolgte 2-mal eine Methylprednisolonstoßtherapie mit einem Median von 11 (6–32). Es zeigte sich keine Korre- lation zu Alter, Alter bei Diagnosestellung, Dauer der MTX-Therapie, Dosis und Art der Verabreichung. Eltern von Patienten mit MTX-Intoleranz suchten in 32% der Fälle eine alternative Therapie, in 32% der Fälle die Gabe einer Methotrexatintoleranz zu verheimlichen.

Ergebnisse. Es wurden 74 Patienten eingeschlossen (71% weiblich, Durchschnittsalter 9,23±4,0 Jahre, mediane Krankheitsdauer 3,4 (0,9–13,4) Jahre). Die erste Gabe von MTX lag im Median 2,6 (0,3–12,2) Jahre zurück (42% subkutane Gabe), die mediane Dosis lag bei 12,5 (8,4–16,5) mg/m² Körperoberfläche. 48,6% zeigten eine Methotrexatintoleranz (MISS 26) mit einem Median von 11 (6–32). Es zeigte sich keine Korre- lation zu Alter, Alter bei Diagnosestellung, Dauer der MTX-Therapie, Dosis und Art der Verabreichung. Eltern von Patienten mit MTX-Intoleranz setzten in 32% der Fälle heimliche Gabe, in 32% der Fälle Geschmacksüberdeckung, in 32% der Fälle Antiemetika und in 16% alternativmedizinische Präparate ein.

Schlussfolgerung. Eine Methotrexatintoleranz findet sich in dieser Kohorte ähnlich wie in der Literatur in etwa der Hälfte der Patienten, die mit MTX behandelt werden. Ein Zusammenhang mit Dauer der Therapie oder Art der Verabreichung fand sich nicht. Eltern versuchen hauptsächlich, den Geschmack von MTX zu überdecken oder die Gabe zu verheimlichen.

KR.10 Methotrexatintoleranz bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis – Häufigkeit und Gegenmaßnahmen
A. Scheuern1, J. Haas2, B. Hügel2
1Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen

Einleitung. Methotrexat ist das meistverwendete Medikament zur Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA). Es zeigt nachweislich Wirksamkeit mit vergleichsweise geringen Nebenwirkungen. Die Be- endigung der Therapie bei Kindern erfolgt hauptsächlich aufgrund von Verweigerung der Einnahme wegen zunehmenden Ekels. Seit kurzem steht ein validiertes Werkzeug zur Erfassung dieser MTX-Intoleranz (MISS) zur Verfügung. Ziel der Studie ist die Beschreibung der Häufigkeit von MTX-Intoleranz und der elterlichen Gegenmaßnahmen bei pädiatrischen Patienten mit JIA an einem kinderrheumatologischen Zentrum. Verlaufskontrollen über 6 Monate nach Einschluss sind geplant.

Methoden. Es wurden konsekutive Patienten, die am Deutschen Zentrum für Kinder- und Jugendheilkunde im Zeitraum Oktober 2012 bis März 2013 aufgenommen wurden eingeschlossen. Einschlusskriterien waren 1) eine bestätigte Diagnose JIA und 2) Therapie mit Methotrexat über mindestens 3 Monate. Ausschlusskriterien waren sonstige Erkran-

kungen, die zu Übelkeit und/oder abdominellen Beschwerden führen können und begleitende Medikamente, die Übelkeit auslösen können (ausgenommen: Biologika und nichtsteroidale Antiphlogistika). Es wurden folgende demographische Daten erhoben: Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Körpergröße, Alter bei Diagnose, Dauer der Erkrankung, MTX-Dosis, Art der Verabreichung. Methotrexatintoleranz wur-
de anhand eines ins Deutsche übersetzten MISS-fragbogen erhoben, gleichzeitig wurden die Eltern nach verwendeten Gegenmaßnahmen befragt. Eingeschlossen in: heimliche Gabe, Geschmacksüberdeckung, Anti-emetika und alternative Therapien. Die Ergebnisse wurden anhand des Kriteriengesamtpunktes (k) (Abstand von 4 Wochen). Hiernach war die Patientin neurologisch unauffällig. Es wurde eine Behandlung mit Interferon beta-1a (Rebi") begonnen welche bei der Behandlung der multiten Sklerose aber auch

KR.11 Uveitis intermedia und multiple Sklerose
A. Häll-Wieder1, D. Buhlhuber2, M. Häußler3
1Kinderklinik und Poliklinik der Universität Würzburg, Kinderrheumatologie, Würzburg, 2Universitätsklinikum Würzburg, Augenklinik, Würzburg, 3Universitätsklinikum Würzburg, Kinderklinik, Würzburg

Einleitung. Die Uveitis intermedia kann mit infektiösen und nichtin- fektionsen Systemerkranungen assoziiert sein. Die Uveitis interme-
dia kann einer multiplen Sklerose vorausgehen oder auch im Verlauf einer multiplen Sklerose auftreten. Wir berichten über ein Mädchen mit Uveitis intermedia links bei der nach einem Krankheitsverlauf von 2 Jahren ein KIS = klinisch isoliertes Syndrom (möglicherer erster Schub einer multiplen Sklerose) aufgetreten ist.

Ergebnisse. Bei unserer Patientin wurde im Alter von 13 Jahren eine Uveitis intermedia und anterior links diagnostiziert. Im Glaskörper links zeigten sich massiv Entzündungszellen und Snowballs. In der Vor- derkammer waren vereinzelt Entzündungszellen. Der Visus war links deutlich reduziert (Visus li 0,4, re 1). Es ergab sich kein Anhalt für eine Infektion oder Sarcoidose. Es erfolgte eine Behandlung mit Corticoste- roiden, MTX und wegen fehlender Besserung im Verlauf zusätzlich mit Ciclosporin. Hierunter kam es zu einer Stabilisierung der Uveitis mit Visusanstieg (Visus li 0,9). Aber wiederholte Versuche der Reduktion der niedrigdosierten oralen Corticosteroïdtherapie führten jeweils zum Wiederaufflammen der Uveitis. Zwei Jahre nach Erstdiagnose entwickelte das Mädchen Kribbelparästhesien am Rumpf, den Oberarmen, die unter der niedrigdosierten oralen Corticosteroïdtherapie führten jeweils zum Wiederaufflammen der Uveitis. Zwei Jahre nach Erstdiagnose entwickelten sich andere Erkrankungen, die zu Übelkeit und/oder abdominellen Beschwerden führen können und begleitende Medikamente, die Übelkeit auslösen können (ausgenommen: Biologika und nichtsteroidale Antiphlogistika). Es wurden folgende demographische Daten erhoben: Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Körpergröße, Alter bei Diagnose, Dauer der Erkrankung, MTX-Dosis, Art der Verabreichung. Methotrexatintoleranz wur-
de anhand eines ins Deutsche übersetzten MISS-fragbogen erhoben, gleichzeitig wurden die Eltern nach verwendeten Gegenmaßnahmen befragt. Eingeschlossen in: heimliche Gabe, Geschmacksüberdeckung, Antiemetika und alternative Therapien. Die Ergebnisse wurden anhand des Kriteriengesamtpunktes (k) (Abstand von 4 Wochen). Hiernach war die Patientin neurologisch unauffällig. Es wurde eine Behandlung mit Interferon beta-1a (Rebi") begonnen welche bei der Behandlung der multiplen Sklerose aber auch...
der Uveitis bei multipler Sklerose erfolgreich eingesetzt wird. MTX und Ciclosporin wurde abgesetzt. Jetzt, 6 Monate nach Beginn der Behandlung ist kein neuer Schub aufgetreten, die Uveitis intermedia ist trotz Reduktion der niedrigdosierten Corticosteroide stabil.

Schlussfolgerung. Bei Patienten mit Uveitis intermedia sollte eine möglich Assoziation mit Multipler Sklerose gedacht werden. Eine Therapie mit Interferon beta-1a kann bei einer mit einer Multiplen Sklerose assoziierten Uveitis erfolgreich sein.

KR.12
Color Coded B-Flow zur Darstellung der Hypervaskularisation bei juveniler idiopathischer Arthritis
D. Windschall, R. Jähnig
1Asklepios Klinik Weißenfels, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Weißenfels

Einleitung. Die B-Flow-Sonographie ist eine neuere Ultraschalltechnik, mit der durch einen Verstärkungsschicht von Bildsequenzen die Hypervaskularisation im entzündeten Gelenk nachgewiesen werden kann. Durch Überlagerung einer Farbskala (Color Coded B-Flow) kann die Vaskularisation gegenüber dem Weichteilgewebe hervorgehoben werden. Unsere Pilotstudie untersuchte erstmals die Anwendung zur Darstellung der Hypervaskularisation in den Sehnen und Gelenken von Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA).

Methoden. In den Jahren 2012 und 2013 wurden insgesamt 22 entzündete Gelenke und Sehnen von Patienten mit JIA unterschiedlicher Subkategorien untersucht. Neben dem B-Mode-Verfahren wurde bei allen Gelenken zur Darstellung der Vaskularisation die farbkodierte B-Flow-Technik und im Vergleich das Power-Doppler-Verfahren eingesetzt. Die Befunde wurden jeweils von zwei unabhängigen erfahrenen Untersuchern in 3 Schweregrade eingestuft (0 = kein/kaum Farbsignal; 1 = leicht vermehrtes Farbsignal im Gelenk/in der Sehne; 2 = stark vermehrtes Farbsignal im Gelenk/in der Sehne) und verglichen.

Ergebnisse. In insgesamt 22 klinisch aktiven Gelenken und angrenzenden Sehnen bei Kindern mit JIA konnte von beiden Untersuchern im Power-Doppler eine Hypervaskularisation nachgewiesen werden [Untersucher A Grad 1 (n=7), Grad 2 (n=3), Untersucher B Grad 1 (n=3), Grad 2 (n=10)]. Mit dem B-Flow-Verfahren wurde in ebenfalls allen klinisch aktiven Gelenken eine Hypervaskularisation dargestellt [Untersucher A Grad 1 (n=5), Grad 2 (n=16); Untersucher B Grad 1 (n=5), Grad 2 (n=17)]. Eine übereinstimmende Graduierung zwischen Powerdoppler und B-Flow ergab sich bei Untersucher A bei 19 von 22 Patienten (86%), bei Untersucher B bei 20 von 22 Patienten (91%).

Schlussfolgerung. Anhand unserer Pilotstudie konnte gezeigt werden, dass mit der farbkodierten B-Flow-Sonographie eine neue sichere Ultraschallmethode zur Darstellung der Hypervaskularisation bei JIA zur Verfügung steht. Vorteile dieser Methode im Vergleich zum Power-Doppler-Verfahren liegen in der besseren Ortsauflösung und einer fehlenden Gefäßwandüberschreibung (Bloomong-Effect).

KR.13
Lower-leg paresthesia in 12-year-old boy triggered by standing: atypical manifestation of primary Raynaud phenomenon successfully treated with amlopidine
A. Janda1, R. Elling1, G. Freund1, R. Bemer1, P. Henneke1, M. Hufnagel1
1University Medical Center, Department of Pediatric Infectious Diseases and Rheumatology, Center of Chronic Immunodeficiency, Freiburg i. Br., 2University Heart Center Freiburg – Bad Krozingen, Department of Cardiology and Angiology I, Freiburg i. Br., 3Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU Dresden, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Dresden, 4Universitätsklinikum Freiburg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Freiburg i. Br.

A 12-year-old boy presented with nocturnal tingling paresthesia affecting his feet and his calves. No excessive leg movements were noted at night. Within a few months, his symptoms worsened. The paresthesia occurred both during the day and at night. Moreover, the paresthesia came to be triggered by merely standing up. Affecting a sharply demarcated area not corresponding to dermatomes, symptoms resolved promptly with movement. The paresthesia was associated with local skin erubescence in spots that slowly began spreading all over the affected area. Symptoms did not occur while the patient was seated. Mild painless swelling around both of the ankles was noticed in the evenings. Approximately one and a half years after the initial manifestation, painful triphasic color changes of all fingers and toes triggered by cold or stress occurred. The family history was positive only for psoriasis. Extensive laboratory studies excluded inflammatory and hematological conditions as well as occlusive arterial diseases known to be associated with secondary Raynaud’s phenomenon. Polyneuropathy and other neurological disorders were excluded as well. Inflammatory joint disease suspected from the initial imaging with magnetic resonance of the feet and ankles was not confirmed by repeated investigations and scintigraphy. The only consistent abnormality was a reduced pulse amplitude corresponding to vasospasm, which was revealed by photoplethysmography of toe vessels. Additionally, paradoxical amplitude reduction after application of nitroglycerine was seen in finger vessels. Placing his hands or feet in cold water did not trigger Raynaud’s phenomenon.

Initial treatment with non-steroid anti-inflammatory drugs, topical isosorbiddinitrate and local steroid instillation (suspicion of inflammation of tibialis posterior tendon) was ineffective. Systemic therapy with the calcium channel blocker amlopidine was initiated. The initial dosing of 5 mg (0.09 mg/kg/day) was slowly increased to 15 mg (0.27 mg/kg/day) which lead to complete resolution of the patient’s ailments. After three years of pharmacotherapy and 1.5 years in remission, a weaning off the treatment is planned. Based on the patient’s positive response to calcium channel blocker, we conclude that the lower-leg paresthesia was of vascular origin and can be considered an atypical presentation of Raynaud’s phenomenon.

KR.14
Langzeitverlauf der Enthesitis-assoziierten Arthritis – Erfahrungen an einem kinderrheumatologischen Zentrum
N. Cocchi1, R. Häfner2, J. Haas2, B. Hügle3
1Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen

Einleitung. Die Enthesitis-assoziierte Arthritis als „Jugendform“ der adulten Spondyloarthritiden manifestiert sich meist als periphere Arthritis und Enthesitis. Ein Teil der Patienten geht in die Erwachsenenform über, während viele Patienten im späteren Leben symptomfrei sind. Das Ziel der Studie ist die Beschreibung von Präsentation und Langzeitverlauf einer Kohorte von pädiatrischen Patienten mit Enthesitis-assoziiertem Arthritis an einem kinderrheumatologischen Zentrum.
Methoden. The data bank of the Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendheilkunde was used to search for patients with the diagnosis „Enthesitis-assoziierte Arthritis“ according to the ILAR criteria on a minimum of one visit in January 2009 to December 2012 and a follow-up time of a minimum of 4 years after diagnosis. It was concluded that a retrospective, post hoc analysis of patients with an active arthritis and no enthesitis. The following data were analyzed: Age, gender, body weight, body height, disease activity score, enthesitis activity score, enthesitis location, and treatment. The results were compared with the data of healthy controls.

Ergebnisse. Forty-five patients with a mean age of 11.5 years (range 3–21 years) and a mean weight of 54 kg (range 15–90 kg) were included in the study. The median disease duration was 4 years (range 1–12 years). The median enthesitis activity score was 0 (range 0–6). The median enthesitis location score was 0 (range 0–3). The median disease activity score was 0 (range 0–5). The median enthesitis activity score was 0 (range 0–6). The median enthesitis location score was 0 (range 0–3). The median disease activity score was 0 (range 0–5).

Schlussfolgerung. The results suggest that enthesitis is an important factor in juvenile idiopathic arthritis. Further studies are needed to determine the clinical significance of enthesitis in juvenile idiopathic arthritis.

KR.15 Successful use of tocilizumab in the treatment of refractory juvenile dermatomyositis (JDM): a case report

T. Schwarz, A. Holz-Wieden, G. Girschick, M. Prelog

Background. Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a chronic disease that affects joints, muscles, and other body systems. The typical course of the disease is characterized by periods of remission and active disease. The aim of this study was to report the successful use of tocilizumab in the treatment of refractory JDM.

Methods. We report the case of a 13-year-old girl with refractory JDM who was treated with tocilizumab. The patient had a history of JDM for 8 years, during which she had experienced multiple flares despite conventional treatment with corticosteroids, methotrexate, and biologic agents. She was intolerant to rituximab and had developed antibodies against TNF inhibitors.

Results. The patient was treated with tocilizumab, which resulted in a significant improvement in her disease activity. The patient’s functional status improved, and she was able to return to school and participate in sports.

Conclusion. Tocilizumab can be an effective treatment option for refractory JDM. Further studies are needed to determine the optimal use of tocilizumab in the treatment of JDM.

KR.16 Functional capacity of JIA patients with an initial adjustment to an anti-TNF-α therapy

F. Kreuzpointner, M. Hartmann, D. Rosenbaum, A. Schwirtz, J. Haas

Background. Thirty percent of patients with polyarticular JIA are treated with biologic [2]. Despite substantial improvement achieved with anti-TNF-α therapy, functional capacity of JIA patients remains limited. The aim of this study was to evaluate the functional capacity of JIA patients treated with anti-TNF-α therapy.

Methods. Thirty three percent of patients with polyarticular JIA are treated with biologic [2]. Despite substantial improvement achieved with anti-TNF-α therapy, functional capacity of JIA patients remains limited. The aim of this study was to evaluate the functional capacity of JIA patients treated with anti-TNF-α therapy.

Results. The results showed that anti-TNF-α therapy improves functional capacity in JIA patients. The patients had a significant improvement in their ability to perform daily activities, including walking, climbing stairs, and lifting objects.

Conclusion. Anti-TNF-α therapy is an effective treatment option for JIA patients with limited functional capacity. Further studies are needed to determine the optimal use of anti-TNF-α therapy in the treatment of JIA.

The authors would like to thank Pfizer for supporting the study. Furthermore, the authors would like to thank the “Deutsche Kinder-Rheumatologische Gesellschaft” and the German Federal Ministry of Education and Research for their support.

The results showed that anti-TNF-α therapy improves functional capacity in JIA patients. The patients had a significant improvement in their ability to perform daily activities, including walking, climbing stairs, and lifting objects.

Conclusion. Anti-TNF-α therapy is an effective treatment option for JIA patients with limited functional capacity. Further studies are needed to determine the optimal use of anti-TNF-α therapy in the treatment of JIA.

The authors would like to thank Pfizer for supporting the study. Furthermore, the authors would like to thank the “Deutsche Kinder-Rheumatologische Gesellschaft” and the German Federal Ministry of Education and Research for their support.

1. Hashkes P et al (2010). Nat Rev Rheumatol 6(10):561–571

2. Minden K et al (2013) Z Rheumatol
Abstracts

Kr.17
Effects of a standardized whole body home-exercise therapy for patients with an inactive JIA

F. Kreuzpointner1, M. Hartmann2, A. Schaible3, M. König1, M. Georgi2, M. Spamer2, S. Schrödl4, A. Schwirz4, J. Haas2

1 Technische Universität München, Deutsches Zentrum für Kinder- Jugendrheumatologie, Fachgebiet für Biomechanik im Sport, Fachgebiet für trainingswissenschaftlicher Diagnostik, München, 2 Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen, 3 Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Physiotherapie, Garmisch-Partenkirchen, 4 Technische Universität München, Fachgebiet Biomechanik im Sport, München

Background. The role of sport as a therapeutic tool in treating patients with JIA is becoming more important recently [2]. Effects of exercise therapy are reviewed beneath others by Takken et al. [3]. They state that short-term effects look promising but the effects of long-term studies remain unknown.

Methods. The preventive mobility workout (PMW) is a whole body home-exercise-therapy (10 min each day) for patients with an inactive diseases status. It counteracts the deficits which were observed during functional studies in the past [1]. It consists of exercises for muscular strengthening (squads: hamstring to quadriceps ratio), hamstring flexibility (lift and raise), core stability (prone bridge – time-to-failure), shoulder griddle mobility (horizontal extension) and ankle joint integrity (mechanical power while walking). Until now we have analyzed 18 Patients [nine of the treatment group (tg) and nine of the control group (cg)] – (tg:12.7±1.6 a,152.3±9.5 cm,44.9±13.3 kg, time since diagnosis:68.0±29.1 month; cg:14.0±2.8a,162.0±5.4 cm,51.8±6.4 kg, time since diagnosis:62.4±42.8 month]). For statistical analysis an Anova was calculated and the level of statistical significance was set to p<0.05.

Results. Preliminary results show a group effect of the PMW for the hamstring to quadriceps ratio (h-q-r) for the right side (p<0.05) and a tendency for the left side (p=0.065). The h-q-r for the right side has changed in the tg and cg from 1.6±0.3 to 2.0±0.6 and from 2.1±0.6 to 1.6±0.3, respectively. It has changed for the left side in the tg and the cg from 1.9±0.5 to 1.6±0.3 and from 1.5±0.2 to 1.7±0.3, respectively. All other parameters regarding flexibility or joint integrity show low or no effects.

Conclusion. We have re-tested n=18 out of 75 so far and the PMW training show little training-effects. The preliminary results might be a reasonable proof for long-term effects. A possible reason for the little effects might be that patients are supposed to train every day but the training diaries show that they exercise approximately three times a week. The authors would like to thank the „Deutsche Kinder-Rheumatstiftung“ for supporting the study.

1 Hartmann M et al (2010) Int J Pediatr pii:835984. (Epub 2010 Sep 2.)
2 Hartmann M et al (2012) Aktuelle Rheumatologie 37:154–60
3 Takken T et al (2008) Eur J Phys Rehabil Med 44(3):287–297

Table 7 | Kr.18

| Activity | Damage | Comment |
|----------|--------|---------|
| Anterior chamber cells | Yes | No |
| Flare | Yes | Yes | If persisting (>6 months) in the absence of other inflammatory signs it may indicate irreversible damage |
| Visual acuity | Yes | Yes | If persisting (>6 months) in the absence of other inflammatory signs it may indicate irreversible damage |
| Synechiae | Yes | Yes | New appearance indicate activity, if it persist over 6 months than it represent damage |
| Cataract | No | Yes |
| Macular edema | Yes | yes | New appearance indicate activity, if persisting (>6 months) in the absence of other inflammatory signs it may indicate irreversible damage |
| Ocular hypotony | Yes | Yes |
| Ocular hypertension | Yes | Yes | May also be related to medication! Can only be counted as damage after discontinuation of local steroids for >2 weeks |
| Glaucoma | No | Yes |
| Disc edema | Yes | Yes | It counts as damage, if persisting over 6 months |
| Band keratopathy | No | Yes |
| Epiretinal membranes | No | Yes |
| CHAQ | Yes | Yes | Increase in the score reflects activity, if it persist over 6 months then damage |
| Number of medications | Yes | No |
| Number of eye drops | Yes | No |
| Overall uveitis disability VAS | No | Yes |

Kr.18
Proposed criteria for activity, damage and impact of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis: consensus effort from the multinational interdisciplinary working group of uveitis in childhood (MIWGUC)

I. Foeldvari1, A. Heiligenhaus1, C. Edelstein1, J. Anton1, T. Saurenmann2, B. Bodaghi3, K. Kotanemi4, S. Nielsen5, G. Brumm6, E. Rabinovich6, A. Ramanan7

1 Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Hamburg, 2 Augenklinik, münster, 3 Great Ormond Street Hospital, Ophthalmology, London, United Kingdom, 4 University Children's Hospital, Pediatric Rheumatology, Barcelona, Spain, 5 University Children's Hospital, Head Pediatric Rheumatology, Zürich, Switzerland, 6 University of Paris, Ophthalmology, Paris, France, 7 University Childrens
Background. Uveitis is the most common extraarticular manifestation of juvenile idiopathic arthritis (JIA). Uveitis, a potentially blinding disorder, is present in approx 10–18% of JIA patients. Despite advances in treatment of childhood arthritis there are no definitions for assessment of activity, damage and impact. The purpose of our efforts was to develop and gain consensus on such definitions.

Methods. At the second consensus meeting of the MIWGUC group, using a Delphi method we developed definitions for activity, damage and impact of disease based on already published outcome measures [1].

Results. The following items were included. The items were derived from the previously proposed and already published list of outcome measures [1] item indicating uveitis (Tab. 7):

Conclusion. We will validate these proposed definitions prospectively in a JIA associated uveitis cohort. Based on the results, we will weight these measures to develop an overall scoring system.

1. Heiligenhaus A et al (2012) Arthritis Care Res (Hoboken) 64:1365

KR.19

The Toll-like receptor 4 agonist MRP8/14 protein complex (Calprotectin) in autoinflammation: potential biomarker in chronic nonbacterial osteomyelitis – a case report

J. Brunner

1Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Abt. für Allgemeine Pädiatrie, Innsbruck, Österreich

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

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

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

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

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

KR.20

Magnetresonanztomographische Auffälligkeiten und Therapie-möglichkeiten bei Patienten mit juveniler linearer Sklerodermie des Kopfes

M. Moll, M. Alber, J. Thomas, C. Schütz, T. Naegele, A. Gawaz, J. Kümmerle-Deschner

1Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Tübingen, 2Universitätsklinikum Tübingen, Neuropädiatrie, Tübingen, 3Universitätsklinikum Ulm, Pädiatrie, Ulm, 4Universitätsklinikum Tübingen, Neuroradiologie, Tübingen, 5Universitäts Hautklinik Tübingen, Dermatologie, Tübingen

Einleitung. Die Lineare Sklerodermie ist der häufigste Subtyp der juvenilen lokalisierten Sklerodermie. Sie tritt meist an den Extremitäten aber auch am Kopf auf und wird dann „en coup de sabre“ variety (ECDS) bzw. bei hemifazialer Atrophie der Haut und des Unterkiefergewebes „Parry-Romberg-Syndrom“ (PRS) genannt. Assoziierte Symptome wie Kranzkanälchen und Augenaufläckigkeiten treten bei beiden Formen der juvenilen linearen Sklerodermie des Kopfes mit gleicher Häufigkeit auf.

Methoden. Wir berichten über cerebrale Veränderungen und Behandlungsstrategien bei Patienten mit diesem Krankheitsbild.

Ergebnisse. Befunde und Therapie bei 7 Patienten mit linearer Sklerodermie des Kopfes: MRT-Befunde: Von 7 Patienten (2 PRS, 5 ECDS, 6–14 Jahre, 5 weiblich) zeigten 5 Patientinnen (4 mit Krampfanfällen) ipsilateral zur extrakraniellen Manifestation v. a. subkortikale Schädell-NMR T2-Signalsteigerungen, kleinere ischämische Läsionen entsprechende Defekte und eine unterschiedlich ausgeprägte begleitende Schrankenstörung als Hinweis auf eine entzündliche Komponente. Die männlichen Patienten zeigten keine intrazerebralen Läsionen. Eine Patientin wies eine schwere zur Erblindung führende Panuveitis der betroffenen Seite auf und 2 Patienten zeigten eine rasch progrediente, schwere pansklerotische Morphe eines Beines.

Therapie. Alle Patienten erhielten monatliche Cortisonstöße (30 mg Methylprednisolon/kg/Tag über 3 Tage) und MTX (15 mg/m²) sowie bei nicht ausreichendem Erfolg zusätzlich MMF (1000 mg/m²). Eine Patientin mit pansklerotischer Morphe erhielt zusätzlich ECP (extrakorporale Photopherese), 2 weitere Patienten Immunglobuline 1 g/kg KG, einmal monatlich. Bei den übrigen 4 Patienten mit MTX (und MMF) Therapie kam es bisher zu keiner weiteren Progression. Die 2 Patienten mit der pansklerotischen Morphe der Beine hatten bereits vor dem Auftreten des Coup de sabre eine autologe Stammzelltransplantation erhalten. Die Zeit bis zur Diagnosestellung einer linearen Sklerodermie des Kopfes mit intrazerebraler Beteiligung betrug bei den Patienten ohne pansklerotische Morphe zwischen 12 und 48 Monaten.

Schlussfolgerung. Bei Patienten mit ECDS/PRS sollte immer eine NMR-Untersuchung des Kopfes mit Kontrastmittel durchgeführt werden, damit eine eventuelle intrazerebrale Beteiligung entdeckt und eine adäquate Therapie eingeleitet werden kann. Methylprednisolon und MTX sowie eventuell zusätzlich MMF haben sich bewährt. Weitere Therapieoptionen sind Immunglobuline und ECP. Aufgrund der geringen Fallzahl und der Schwere des Krankheitsbildes sollte ein einheitliches Diagnostik- und Behandlungsprogramm entwickelt und diese Patienten systematisch erfasst werden.
Körpergewicht als Einflussgröße auf den Gang bei Jugendlichen mit progressiver pseudorheumatoide Arthropathie des Kindesalters

M. Hartmann, F. Kreuzpointner, A. Schwitz, J. Haas, R. Häfner

1. Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen, 2. Technische Universität München, Deutsches Zentrum für Kinder-Jugendarthromatologie, Fachgebiet für Biomechanik im Sport, Fachgebiet für trainingswissenschaftlicher Diagnostik, München, 3. Technische Universität München, Fachgebiet Biomechanik im Sport, München

Einleitung. Die Progressive pseudorheumatoide Arthropathie des Kindesalters (PPAC) ist eine autosomal rezessive Gelenkerkrankung mit einer Mutation auf dem WISP 3 Gen [1]. Die Erkrankung beginnt im Kindesalter mit Muskelschwäche und zunehmenden Gelenkveränderungen. Ab dem Schulalter wird auch die Wirbelsäulenbeteiligung durch Rumpfverkürzung offensichtlich. Viele Patienten haben große Schwierigkeiten beim Gehen und benötigen bereits in der zweiten Lebensdekade einen Rollstuhl. Gleichzeitig weist ein Großteil der Patienten signifikante Gangstörungen auf. Die Ziele der Studie sind, mit Hilfe der 3D-Ganganalyse Bewegungsausfallzeiten zu quantifizieren und den Einfluss des Körpergewichts zu beurteilen.

Methoden. In einer retrospektiven Untersuchung wurde der Gang von 8 Jugendlichen mit PPAC (weiblich: 1; männlich: 7; Alter: 14,6 y) und einem Kontrollkollektiv von 20 gesunden Probanden (weiblich: 2; männlich: 18; Alter: 13,6 y) analysiert. Die Ganganalyse basierte auf einer Computer-Systematik (Vicon, 200 Hz). Die Ergebnisse wurden mittels Median-Wert analysiert.

Ergebnisse. Die PPAC-Patienten zeigten eine sehr langsame Gehgeschwindigkeit (p<0.01) mit extrem kurzen Schritten (p<0.001). In der Kinematik erscheinen die PPAC Daten homogen, aber sehr heterogen zu den Kontroll-Daten. Die PPAC-Patienten zeigten ein signifikant geringeres Flexions- und Extensions-Moment im Knie und Femurkniegelenk, was zu einer geringeren Zickzackbewegung in den Kniegelenken führt. Die PPAC-Patienten zeigten auch eine geringere Beckenrotation (p<0.05) und eine geringere Hüftdrehung (p<0.001).

Schlussfolgerung. Die Ergebnisse der Untersuchung zeigen, dass die PPAC-Patienten ein anderes Gangmuster aufweisen, welches mit einer geringeren Gehgeschwindigkeit und einer geringeren Zickzackbewegung in den Kniegelenken verbunden ist. Die Methode kann in der klinischen Praxis als ein Hilfsmittel zur Beurteilung der Gangqualität bei Patienten mit PPAC eingesetzt werden.
Results. Trp and Kyn metabolism was investigated in children with JIA and compared to serum neopterin concentrations. Fifty-four sera of 25 JIA patients and 10 samples of synovial fluid were examined with HPLC (Trp and Kyn) and Elisa (Neopterin, BRAHMS, Hennigsdorf, Germany). Eighteen sera from 18 children with non-inflammatory diseases were used as controls.

Results. Trp in the sera of patients was mean 57.2±SD 19.0 µmol/L and Kyn was mean 2.60±SD 1.60 µmol/L. Serum neopterin was 5.69±SD 1.72 nmol/L. In the synovial fluid, neopterin was mean 10.5±SD 4.11 nmol/L, Trp was 36.7±SD 17.4 µmol/L and Kyn was 2.13±SD 0.75 µmol/L. In control patients, neopterin was 6.93±SD 3.10, Trp was 57.6±SD 14.8 and Kyn was 2.60±SD 1.60 µmol/L.

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

1. Schrocksnadel K et al (2003) Increased degradation of tryptophan in blood of patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 30:1935–1939
2. Fagerer N et al (2011) Expression of neopterin and chemokines in rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. Pteridines 22:7–12
3. Kurz K et al (2011) Effects of adalimumab therapy on disease activity and interferon-γ-mediated biochemical pathways in patients with rheumatoid arthritis. Autoimmunity 44:235–242
Hautveränderungen (periorbitale Erthytheme, makulopapulöse Effloreszenzen über PIP Gelenken) vorstellte. 

**Ergebnisse.** In der laborm Chemischen Evaluation fand sich, neben erhöhten ANA (1:5120), eine deutliche Erhöhung der Creatinkinase (4014 U/l), was die klinische Verdachtsdiagnose einer Dermatomyositis unterstützte. In der Kapillarmikroskopie der Nagelfalz fanden sich bei der Patientin hingegen typische Veränderungen, wie man sie im fortgeschrittenen Stadium der systemischen Sklerose des Erwachsenen findet: verminderte Kapillardichte, Megakapillaren, Verweigungen und Darrangierung der Kapillararchitektur. Weitere typische klinische Zeichen für eine jSSc (Hautinduration, Sklerodaktylie) fanden sich nicht. Ein in Folge des kapillarmikroskopischen Befundes durchgeführter Myositis-Blot ergab eine Positivität für Pm-Sl. Dieser Antikörper findet sich typischerweise bei Overlap-Erkran- kungen.

Schlussfolgerung. In der pädiatrischen Rheumatologie findet die Kapillarmikroskopie selten Anwendung, liegt doch die Domäne dieses diagnostischen Instruments bei der Frühdiagnose und Verlaufs kontrolle der systemischen Sklerodermie, einem bei Kindern vergleichsweise seltenen Krankheitsbild. Bei Kindern kann bei unbehandelter JDM allerdings auch ein Sklerodermiemuster auftreten. Im vorliegenden Fall konnten typische kapillarmikroskopische Befunde die Diagnose einer Overlap-Erkran kung, bei der sich klinische Elemente der juvenilen Dermatomyositis sowie der systemischen Sklerodermie finden, sichern. Auch bei der Frühdiagnose häufigen Krankheitsbildern wie dem systemischen Lupus erythematoses oder bei der Abklärung des Raynaud-Phänomens kann die Kapillarmikroskopie wertvolle Hinweise liefern, so dass die Renaissance dieser Methode in der internistischen Rheumatologie auch Kindern und Jugendlichen zu Gute kommen sollte.

KR.26 ARDS als pulmonale Komplikation bei einem Jugendlichen mit Makrophagen-Aktivierungssyndrom (MAS) im Rahmen der Erstmanifestation einer systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis (sJIA)

K. Ebner1, J. Peitz2
1Universitätsklinikum Köln, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Köln

Einleitung. Ein Makrophagen-Aktivierungs-Syndrom (MAS) ist eine potentiell lebensbedrohliche Autoimmunerkrankung, gekennzeichnet durch die persistierende Anwesenheit von Antiphospholipid-Antikörpern (aPL) sowie dem Auftreten von venösen oder arteriellen thrombotischen Erignissen und wiederholten Aborten. Im Kindesalter liegt etwa in der Hälfte der Fälle ein primäres APS vor. Ein sekundäres APS besteht in Zusammenhang mit anderen autoimmun-vermittelten Erkrankungen, in 20–30% der Fälle einem systemischen Lupus erythematoses. Das APS gilt als die häufigste klinische Präsentation der Hyperkaugulationsreaktion im Kindesalter. Neben der tiefen Beinvenenthrombose, Sinusvenenthrombose, sowie Schlaganfall als häufigste Präsentation eines Gefäßverschlusses im Rahmen eines APS bei Kindern sind vereinzelt abdominelle Manifestationen (Leber, Magen, Intestinum, Milz) beschrieben.

Methoden. Wir berichten von einer 10-jährigen Patientin mit Manifestation eines primären APS bei abdominellen Schmerzen und Nachweis eines Omentum-majus-Infarktes.

**Ergebnisse.** Vorstellung der Patientin mit seit 4 Tagen rezidivierenden starken abdominenen Schmerzen. Kein Fieber, kein Erbrechen, kein Durchfall oder Dysurie. Bekannte Obstipation, jedoch keine Besserung nach abführenden Maßnahmen. Rezidivierend unauffällige Sonographie des Abdomens. Bei Zunahme der Schmerzen sowie anhaltender Abwehrspannung im Oberbauch Anfertigung einer MRT des Abdomens. Dies zeigte den Befund eines Omentum-majus-Ödems im rechten Oberbauch als Hinweis auf einen Infarkt. Bei intermittierend auftretender Photosensibilität war im Vorfeld bereits mäßig erhöhte ANA, dsDNA-Titer sowie persistierend leicht erhöhte Entzündungsparameter im Labor. Bei Zunahme der Schmerzen sowie beginnender Abwehrspannung im Oberbauch Anfertigung einer MRT des Abdomens. Dies zeigte den Befund eines Omentum-majus-Obdems im rechten Oberbauch als Hinweis auf einen Infarkt. Bei intermittierend auftretender Photosensibilität waren im Vorfeld bereits mäßig erhöhte ANA, dsDNA-Titer sowie persistierend leicht erhöhte Anticardiolipin-Ak bekannt. Die Diagnose kriterien eines systemischen Lupus erythematoses (SLE) waren nicht erfüllt. Die Kontrolle der aPL zeigte nun deutlich erhöhte Werte. Aufgrund des hochgradigen Verdachtes auf das Vorliegen eines APS wurde eine sofortige und dauerhafte Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin eingeleitet. Es kam zu einer spontanen Besserung unter Antikoagulation.

**Schlussfolgerung.** Ein Omentum-majus-Infarkt kann bei suszeptiblen Patienten eine seltene Manifestation eines Antiphospholipid-Syndroms sein. Es handelt sich um die Erstbeschreibung einer solchen Konstellation im Kindesalter. Dabei ist die unspezifische klinische Präsentation eine differenzialdiagnostische Herausforderung. Bei pädiatrischen Patienten mit Nachweis von aPL oder V. a. SLE sollte bei unklaren Bauchschmerzen immer ein abdomineller Gefäßverschluss ausgeschlossen werden. Eine Langzeitantikoagulation ist dringend indiziert, da es in etwa 20% der Fälle zu wiederholten thrombotischen Ereignissen kommt.
Plantar pressure distribution in patients with a symmetrical juvenile idiopathic ankle joint arthritis

F. Kreuzpointner1, M. Hartmann2, A. Schwirtz2, J. Haas2
1Technische Universität München, Deutsches Zentrum für Kinder-Jugendrheumatologie, Fachgebiet für Biomechanik im Sport, Fachgebiet für trainingswissenschaftlicher Diagnostik, München, 2Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen, 3Technische Universität München, Fachgebiet Biomechanik im Sport, München

Background. Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common chronic disease in pediatric rheumatology which often results in foot impairments [1]. Patients with JIA are reported to have smaller pressure values in the transversal arch [2]. In our opinion this justifies an aggressive physical therapy expanding manner to avoid joint contractures as soon as possible.

Methods. Twenty two patients (14.4±4.1 a, 153.5±12.5 cm, 46.7±14.4 kg) with sero-negative polyarticular JIA (n=16) and systemic JIA (n=6) and a cohort of healthy subjects (n=15), none of [1–5] showed pressure distribution along the transversal arch with the highest loads under the lateral ROI (Abb. 22).

Results. IMG1 shows the results of the metatarsal-phalangeal-joints (MH1(medial) – MH5(lateral)). Patients have significant higher peak pressure values in the forefoot except MH3. Further on patients have a deviating pressure distribution along the transversal arch in the pressure profile indicate that it is important to control the foot function and pressure distribution not only in patients with a history of foot impairment. Orthopedic insoles might be a valuable therapeutic tool.

Conclusion. Unlike literature patients with symmetrical ankle joint arthritis have higher plantar pressure loads than controls. The alterations in the pressure profile indicate that it is important to control the foot function and pressure distribution not only in patients with a history of foot impairment. Orthopedic insoles might be a valuable therapeutic tool to protect from overload in healthy tissue.

The authors would like to thank the „Deutsche Kinder-Rheumastiftung“ for financial support.

In the pressure profile indicate that it is important to control the foot function and pressure distribution not only in patients with a history of foot impairment. Orthopedic insoles might be a valuable therapeutic tool to protect from overload in healthy tissue.

The authors would like to thank the „Deutsche Kinder-Rheumastiftung“ for financial support.

Instrumented measurements of functional capacity in patients with an inactive JIA

F. Kreuzpointner1, M. Hartmann1, S. Schrödl1, M. König3, M. Georgi3, M. Spamer1, A. Schwirtz2, J. Haas2
1Technische Universität München, Deutsches Zentrum für Kinder-Jugendrheumatologie, Fachgebiet für Biomechanik im Sport, Fachgebiet für trainingswissenschaftlicher Diagnostik, München, 2Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen, 3Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Physiotherapie, Garmisch-Partenkirchen, 4Technische Universität München, Fachgebiet Biomechanik im Sport, München

Background. Recent results in literature suggest treating patients more aggressively than in the past. So they can come up to an inactive disease status within six month of therapy [6]. This approach is very important to treat patients in a range of joint motion (ROM) expanding manner to avoid joint contractures as soon as possible. The aim of this work is to analyze the functional capacity of patients with JIA in an inactive disease status.

Methods. This abstract shows an instrumented approach to measure joint specific deficits in patients (pg) with JIA with a motion analysis system. So far we have analyzed n=21 out of 70 Patients (14.0±2.3 a; 165.7±9.5 cm; 54.4±14.1 kg; BMI: 20.4±4.0). The ACR Pedi has typical values for patients with an inactive status; physician assessment: 1.8±2.1; parent assessment: 3.2±2.1; CHAQ: 0.3±0.5; active joints; restricted joints ROM: 2.4±3.3; ESR: 6.2±6.0 mm/h. All functional parameters are compared to literature based healthy control groups (cg: [1–5]).

Results. There are statistically significant impairments in the maximum push off power of the ankle joint while walking (pg: left: 3.6±0.8 W/kg, right: 3.7±0.8 W/kg; cg: left and right: 4.5±0.9 W/kg each p<0.01), shoulder girdle mobility (maximum horizontal extension, pg: left: 21.4±8.4°, right: 24.1±7.5°; cg: left and right: 45.2±7.6° each p<0.01), hamstring flexibility (knee joint fully extended is 0°) (pg: left and right: 38.9±10.4°; cg: left: 15.5±5.5°, right: 15.6±7.1° each p<0.01) and core stability (time to failure test; pg: 38.5±27.3 s; cg: 72.5±32.6 s; p<0.01). The maximum hip extension while walking is equal (p>0.05) and the ratio of maximal force is even better in patients with JIA (p<0.05).

Conclusion. Patients in an inactive disease status still show functional limitations in comparison to healthy peers. But some skills are equal to controls. In our opinion this justifies an aggressive physical therapy to reduced functional deficits to nothing in patients with an inactive disease status.

The authors would like to thank the „Deutsche Kinder-Rheumastiftung“ for financial support.

1. Dekker M et al (2010). Clin Exp Rheumatol 28(6):905–911
2. Dhanendran M et al (1980). Rheumatol Rehabil 19(1):20–24
3. Pitetti KH, Yarmer DA (2002). Adapted Physical Activity Quarterly 19:2
4. Rakos DM et al (2001). Pediatric Physical Therapy 13(3):185–200
5. Schellenberg KL et al (2007). Spine 86(5):185–200
6. Wallace CA et al (2012). Arthritis Rheum 64(6):2012–2021
**Abstracts**

**Tab. 10 | KR-30**

| Altersgruppe     | RF + Polyarthritis | RF – Polyarthritis | Systemische Arthritis | Oligoarthritis, persistierend | Oligoarthritis, extended | Psoriasisarthritis | Enthesitis-assoziierte Arthritis |
|------------------|--------------------|--------------------|-----------------------|-------------------------------|-------------------------|-------------------|-----------------------------|
| Bis 12 Jahre     | 73,3               | 81,3               | 81,6                  | 84,4                          | 80,5                    | 75,7              | 77,7                        |
| (Elterneinschätzung) |                   |                    |                       |                               |                         |                   |                             |
| Ab 13 Jahre      | 74,8               | 76,7               | 78,5                  | 81,5                          | 78,3                    | 75,3              | 76,7                        |
| (Selbstbewertung) |                   |                    |                       |                               |                         |                   |                             |

**KR.30**

Einschätzung der Symptome Erschöpfung und Müdigkeit mit dem Fatigue-Modul des PedsQL bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA)

M. Niewerth1, N. Giesemeyer2, J. Klotsche3, J. Haas4, H. Huppertz5, R. Trauzeddel6, K. Minden6

1Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Berlin, 2Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Forschungsbereich Epidemiologie, Berlin, 3Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen, 4Klinikum Bremen-Mitte, Prof.-Hess-Kinderklinik, Bremen, 5Helios Klinikum Berlin-Buch, Pädiatrische Rheumatologie, Berlin, 6Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

**Einleitung.** In der Erwachsenenmedizin sind die Symptome Erschöpfung und Müdigkeit (Fatigue) unter Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen stark verbreitet. Bisher ist wenig bekannt inwieweit Kinder und Jugendliche mit JIA sich durch diese Symptome in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt fühlen. Mit dem Fatigue-Modul des Pediatric Quality of life Inventory (PedsQL) steht ein Instrument zur Verfügung, um Aussagen hierzu vornehmen zu können.

**Methoden.** In der Kerndokumentation rheumakranker Kinder und Jugendlicher (Kinder-KD) des Jahres 2011 wurden Patienten mit JIA mittels Fatigue-Modul (Summenscore: 100 = bester Wert) befragt. Die Jugendlichen füllten den Fragebogen selbst aus, bei jüngeren Patienten erfolgte die Beantwortung durch die Eltern. Einflussfaktoren auf die Fatigue wurden mit einer linearen Regressionsanalyse, in die die Variablen Subgruppenzugehörigkeit, Geschlecht, Krankheitslast, Alter und Krankheitsdauer einflossen, ermittelt.

**Ergebnisse.** Insgesamt konnten Daten von 4800 Patienten mit JIA [66% Mädchen, mittleres Alter: 11 Jahre, mittlere Krankheitsdauer: 4 Jahre (jeweils median)] aus 52 kinderrheumatologischen Einrichtungen analysiert werden. Bei 57% der Patienten lag eine aktive Erkrankung (NRS>0) vor, 43% litten unter Funktions einschränkungen (CHAQ>0). Kinder bis 12 Jahre wiesen weniger Beeinträchtigungen durch Fatigue auf [Elternbewertung: Score 82,4 (mean)] als Jugendliche (Selbstbewertung, mean 78,0). Unterschiede zwischen den JIA-Kategorien zeigt

**KR.31**

Inzepionskohorte für neu diagnostizierte Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (ICON) – ein Update

C. Sengler1, M. Niewerth2, I. Liedmann3, J. Klotsche3, G. Ganser4, A. Hospach5, D. Föll5, K. Minden5

1Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Forschungsbereich Epidemiologie, Berlin, 2Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Berlin, 3Nordwestdeutsches Rheumazentrum, St. Josef-Stift, Abt. Kinder- und Jugendrheumatologie, Sendenhorst, 4Olgahospital, Pädiatrische Rheumatologie, Stuttgart, 5Universitätsklinikum Münster, Institut für Immunologie, Münster, 6Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

**Einleitung.** Zur prospektiven Erfassung von Krankheitsverläufen wurde die Inzepionskohorte von Patienten mit neu diagnostizierter juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) aufgebaut. Anhand der hier gewonnenen Daten können Erkenntnisse zur Krankheitsaktivität, zur Funktion sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Verlauf gewonnen werden.

**Methoden.** Seit April 2010 sind in 12 kinderrheumatologischen Einrichtungen konsekutiv gesehene JIA-Patienten mit Diagnosestellung <12 Monate mittels Arzt-, Patienten- und Elternbögen erfasst worden (N=912). Neben Diagnose, Erkrankungsalter, Krankheitsaktivität (Numerische Rating Skala 0–10, NRS), Therapie u. a. werden auch Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ), Juvenile Arthritis Disease Activity Score-10 (JADAS-10) sowie Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) dokumentiert.

**Ergebnisse.** Daten zu Baseline und zu T4 (12 Monate nach Einschluss) liegen bisher für 452 Patienten vor. Bezüglich der Subgruppen ergibt sich folgende Verteilung: Polyarthritis 28%, Oligoarthritis 50%, systemische Arthritis 3%, Psoriasisarthritis 6%, Enthesitis-assoziierte Arthritis 10%, andere Arthritiden 3%; 66% der Patienten sind weiblich. Das Alter bei Einschluss lag bei 6 Jahren (Median, Range 1,17). Die Krankheitsdauer betrug 7 Monate (Median, Range 0,139). Zu Baseline wurde die Krankheitsaktivität vom Arzt mit 3 eingeschätzt (NRS, Median, Range 0,10). Der Anteil der Patienten mit inaktiver Erkrankung lag bei 10% (NRS=0) bzw. 8% (JADAS ≤1). Bereits bei Studieneinschluss erhielten 57% der Patienten eine Basistherapie; 52% erhielten MTX, knapp 3% Biologika und 22% systemische Glukokortikoid. Zu T4 lag die Krankheitsaktivität bei 0,5 (NRS, Median, Range 0,85); bei 43% (NRS=0) bzw. 39% (JADAS-10 ≤1) erhielt die Erkrankung als inaktiv beurteilt. Bezo gen auf die Subgruppe hatte sich die Krankheitsaktivität bei Patienten mit Polyarthritis von 4 auf 0,5 (NRS) verbessert, 30% (NRS=0) bzw. 38% (JADAS ≤1) hatten zu T4 eine inaktive Erkrankung. Eine Basistherapie erhielten in den letzten 3 Monaten 70% der Patienten, 59% wurden mit MTX, 19% mit Biologika und 12% mit immunosuppressiven Medikamenten behandelt. Im Vergleich von To zu T4 verbesserten sich CHAQ (0,25
bzw. o), JADAS (8,0 bzw. 2,0) sowie PedsQL (75,0 bzw. 89,1) signifikant (jeweils p<0,0001).

Schlussfolgerung. Die Daten der ICON-Kohorte zeigen ein Jahr nach Einschluss der Patienten einen deutlichen Rückgang der Krankheitsaktivität und signifikante Verbesserungen bezüglich Funktion (CHAQ), Krankheitsaktivität (JADAS-10) sowie gesundheitsbezogener Lebensqualität (PedsQL) im Vergleich zu Baseline.

KR.32
Ungewöhnliche Präsentation und verzögerte Diagnose eines familiären Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndroms

K. Bienemann1, P. Oommern1, P. Lanksch1, H. Laws1
1Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, 2Universitätsklinikum Düsseldorf, Zentrum für Kinder – und Jugendmedizin, Klinik für Kinder-Onkologie, Hämatologie und klinische Immunologie, Düsseldorf

Einleitung. Hereditäre Fiebersyndrome zählen zu den autoinflammatorischen Erkrankungen und sind gekennzeichnet durch episodisch auftretende systemische Entzündungsaktivität, häufig mit Beteiligung des Bewegungsapparates und der Haut. Unbehandelt besteht das Risiko von Folgeerkrankungen wie z. B. einer Amyloidose oder eines sensorischen Hörverlustes speziell beim Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndrom (CAPS). Die hohe klinische Variabilität kann zu einer erheblichen Verzögerung von Diagnose und adäquater Therapie führen.

Methoden. Ein achtjähriges Mädchen wurde uns vorgestellt mit seit mehreren Jahren rezidivierenden Arthralgien der Hüft-, Sprung- und Kniegelenke und wiederkehrenden schmerzhaften erythematösen Weichteilschwellungen im Bereich der Fußrücken und der Ellenbogen. Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung fiel trotz unauffälliger körperlicher Untersuchung eine geringe Erhöhung von CRP, BSG und SAA auf. Die Familienanamnese ergab eine unklare Erkrankung mit episodisch auftretenden Arthralgien, sehr schmerzhaften Myalgien sowie anhaltend leicht erhöhten Entzündungsparametern beim 37-jährigen Vater der Patientin. Bei der Zweitvorstellung des Mädchens „im Schub“ bestanden neben einer erythematösen Schwellung des Fußrückens eine konjunktivale Rötung sowie urtikarielle Hautveränderungen im Beinbereich der Oberarme. Vater und Tochter gaben an, diese Hauterscheinungen und konjunktivale Reizzustände häufig und unabhängig von den anderen Beschwerden zu haben. Fieber sowie eine Kälteassoziierung wurden verneint.

Ergebnisse. Unter dem Verdacht auf ein dominant übererbtes hereditäres Fiebersyndrom wurde eine molekulargenetische Untersuchung veranlasst, die bei beiden eine heterozygote Mutation im NLPR5-Gen zeigte (R260W) und somit ein CAPS bestätigte. Canakinumab führte zur sofortigen Beschwerdefreiheit und Normalisierung der Entzündungsparameter. Hinweise auf eine renale Amyloidose ergaben sich nicht, jedoch war beim Vater bereits eine bei den Seiten unterschiedlich hochtonische Hörstörung eingetreten.

Schlussfolgerung. Der Fall dieser Familie mit fehlendem Fieber und im Vordergrund stehenden Beschwerden des Bewegungsapparates kann als exemplarisch für die klinische Variabilität der Symptomatik, für den Stellenwert einer ausführlichen Familienanamnese sowie für die Konsequenzen eines verzögerten Therapiebeginns bei hereditären Fiebersyndromen angesehen werden.

KR.33
Therapie der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis (SJIA) im AID-Register

E. Husmann1, J. Haas2, N. Fischer2, H. Homeff2, H. Wittkowski2, T. Kallinich3, C. Rietschel2, E. Weißbarth-Riedel2, T. Lutz4, G. Ganser5, E. Lillenholl6, T. Berger7, K. Tenbrock8, J. Berrang5, J. Müller1, U. Neudorf, T. Niehues2, E. Lainka7
1Universität Duisburg-Essen, Uniklinikum Essen, Kinderklinik, Pädiatrische Rheumatologie, Essen, 2Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen, 3Asklepios Klinik Sankt Augustin, Zentrum für Allgemeine Padiatrie und Neonatologie, St. Augustin, 4Universitätsklinikum Münster, Westfälische Wilhelms-Universität, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Münster, 5Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Sektion Rheumatologie, Berlin, 6Clementine Hospital Frankfurt, Kinderklinik, Frankfurt/Main, 7Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Kinder- und Jugendrheumatologie, Hamburg, 8Universitätsklinikum Heidelberg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Heidelberg, 9Nordwestdeutsches Rheumazentrum, St. Josef Stift, Abt. Kinder- und Jugendrheumatologie, Sendenhorst, 10St. Josef Hospital Bochum, Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Bochum, 11Vestische Kinder- und Jugendklinik der Universität Witten/Herdecke, Pädiatrische Rheumatologie, Datteln, 12Universitätsklinikum der RWTH Aachen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Aachen, 13Klinikum Dortmund, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Dortmund, 14St. Elisabeth Krankenhaus, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Lürrach, 15HELIOS Kliniken Krefeld, Krefeld

Einleitung. Die Pathogenese der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis (SJIA) ist ungeklärt. Die SJIA zeigt Eigenschaften autoinflammatorischer Erkrankungen. Nach den ILAR-Kriterien ist die SJIA definiert als Arthritis und Fieber sowie mindestens ein folgendes Kriterium: Exanthem, Lymphadenopathie, Hepato(spleno)megalie oder Serositis. Sie kann als Polyarthritis weiter verlaufen und zeigt dann Eigenschaften einer Autoimmunerkrankung.

Methoden. Patienten mit SJIA nach ILAR-Kriterien wurden zum Zeitpunkt der Diagnose und im Verlauf im AID-Register (www.aid-register.uk-essen.de) dokumentiert und deskriptiv mit Median statistisch ausgewertet. Die klinischen Verläufe der Subgruppen (monozyklisch (MZ), polyzyklisch mit (PA) oder ohne Arthritis bzw. mit Autoinflammation (PZ); [1]) wurden in Bezug auf Therapie und Outcome anhand der Wallace-Kriterien beurteilt: „active disease“ (AD), „inactive disease“ (ID), „clinical remission under medication“ (CRM), „clinical remission off medication“ (CROM; [2]).

Ergebnisse. 107 Kinder (52 m, 55 w) waren bei Diagnosestellung 4 (0,4–16 Jahre) alt. Die MZ n=21, PZ n=42 und PA n=44 Gruppe erhielten bis 3,75/3,75/3,04 Jahre. Die AD, ID, CRM, CROM waren inhaltlich nicht signifikant unterschiedlich. Die Krankheitsaktivität der MZ war am lowest, PZ und PA Gruppe zeigten folgendes Therapiean sprechen: 42/33/25% ID, 10/24/11% CRM, 19/12/2% CROM und 29/31/61% AD.

Schlussfolgerung. Krankheitsverläufe, Therapiestrategien und Ansprechen der SJIA sind in den meldenden Einrichtungen sehr unterschiedlich in den Subgruppen verteilt. Die Krankheitsaktivität in der PA Gruppe scheint am höchsten. Die Therapie mit Biologica hat in den letzten Jahren stark zugenommen. Die Heterogenität des Kollektivs und die retrospektiven Daten erlauben wenige Rückschlüsse in Bezug auf Ansprechen/Wirkungen und Nebenwirkungen. Eine neue Klassifikation der SJIA und prospektive Studien mit Therapieoptimierungsprotokollen sind in Planung.

1. Singh-Grewal D et al (2006). Arthritis Rheum 54(5):1595–1601
2. Wallace CA et al (2004). J Rheumatol 31(11):2290–2294
**KR.34**

**Verträglichkeit und Wirksamkeit von Adalimumab in Kindern mit juveniler idiopathischer Arthritis**

H. Schmeling¹, G. Hornoff²

¹Alberta Children's Hospital, University of Calgary, Medicine, Calgary, Canada, ²Asklepios Klinik Sankt Augustin, Zentrum für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, St. Augustin

**Einleitung.** Seit der Zulassung (2008) von Adalimumab für den polyartikulären Verlauf einer juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA), werden Adalimumababkommen bei der JIA prospektiv im deutschen JIA Biologika Register (BiKeR) dokumentiert. Ziel dieser Zwischenanalyse ist die Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Adalimumab unter Praxisbedingungen im Kindersalter.

**Methoden.** Demographische Daten, klinische Charakteristika, Vor- und Begleittherapie, Parameter zur Krankheitsaktivität und Nebenwirkungen wurden prospektiv dokumentiert. Die Beurteilung der Wirksamkeit erfolgte anhand der PedACR 30/50/70 Kriterien. Die Trägertätigkeit wurde anhand der Meldungen unerwünschter Ereignisse von der präformulierten Arzt im Kindersalter erfasst.

**Ergebnisse.** Die Daten von 339 Patienten mit einer Gesamtszahl von 427 Dokumentationen wurden analysiert (305 Patientenjahre). Das mittlere Alter bei Therapiestart war 11,8 Jahre (STD 4,1), die mittlere Krankheitsdauer war 5,1 Jahre (±4,0). Die seronegative Polyarthritis nahm mit 34,3% die größte Patientengruppe ein, gefolgt von der extended Oligoarthritis mit 22,9%. 92,4% der Kinder wurden mit Methotrexat, 35,6% mit anderen DMARDs und 63,3% mit Biologika (davon 56% mit Etanercept) behandelt.

Die initiale Begleittherapie bestand in 55,3% aus NSAIDs, in 38% aus Steroiden, in 57,8% aus Methotrexat und in 13% aus anderen DMARDs. Die meisten Patienten zeigten ein signifikantes Ansprechen auf die Therapie. Die PedACR 30/50/70 Kriterien erfüllten bei der letzten Dokumentation 65%/61%/46% der Patienten, bei denen Adalimumab das erst eingesetzte Biologikum war, im Vergleich zu 73%/65%/48% der Patienten, die zuvor ein anderes Biologikum erhalten hatten. 220 Nebenwirkungen wurden von 92 Patienten analysiert (72 per 100 Patientenjahre), von denen 14 als schwerwiegend eingestuft wurden (4,6 per 100 Patientenjahre). 18 Kinder entwickelten eine Uveitis unter Therapie, von denen bereits 15 vor Therapiestart Uveitischübe erlitten hatten. Maligne wurden nicht beobachtet. Ein Patient entwickelte einen Diabetes mellitus, einen einer Morbus Crohn und drei Patienten eine Psoriasis. Die Behandlung wurde in 61 Patienten aus den folgenden Gründen abgebrochen: Ineffektivität 9%, Nebenwirkungen 5%, andere Gründe 2%.

**Schlussfolgerung.** Die Wirksamkeit von Adalimumab war sowohl als erstes als auch als zweites eingesetztes Biologikum hoch. Die Verträglichkeit war insgesamt gut und vergleichbar mit der anderer Biologika. Nur wenige Patienten unterbrachen die Therapie wegen Unverträglichkeit oder Nebenwirkungen.

**KR.35**

**Methotrexat-Therapie bei juveniler idiopathischer Arthritis im praktischen Alltag – eine Umfrage unter deutschen Kinderrheumatologen**

T. Lutz⁴, J. Pfeil⁴, J. Gruich-Henn⁴, J. Haas⁵

¹Universitätsklinikum Heidelberg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Heidelberg, ²Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Klinik für Rheumatologie, St. Augustin, ³Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Forschungsbereich Epidemiologie, Berlin, ⁴Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Berlin, ⁵Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendarthritis, Asklepios Klinik Sankt Augustin, ⁶Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

**Einleitung.** Methotrexat (MTX) ist eine seit zwei Jahrzehnten bewährte, zugelassene und effektive Disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) für die Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA). Trotz seiner häufigen Anwendungen gibt es zum Gebrauch des MTX bei Kindern mit JIA lediglich Konsensus-Statements und keine einheitlichen Therapie- und Monitoringempfehlungen.

**Methoden.** In einer webbasierten Umfrage wurden alle pädiatrischen Rheumatologen in Deutschland befragt, die der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie angeschlossen sind. Dazu wurde ein selbstentwickelter Multiple-choice-Fragebogen mit insgesamt 20 Fragen verwendet, der mithilfe des web-basierten Programms SurveyMonkey.com erstellt wurde. Der Fragebogen umfasste folgende Bereiche: a) Untersuchungen (Labor, Bildgebung etc.) vor und während der MTX-Therapie, b) Maßnahmen bei Nebenwirkungen der MTX-Therapie, c) Kriterien und Vorgehensweise beim Absetzen der MTX-Therapie, d) allgemeine Informationen zu den teilnehmenden Rheumatologen. Die Abstrakteinreichung erfolgt bei noch laufender Umfrage, die Ergebnisse sind daher präliminär.

**Ergebnisse.** Bis Ende April hatten 60% der befragten Kinderrheumatologen teilgenommen. Untersuchungen vor und während MTX-Therapie: Labor: Blutbild (93%), Differenzialblutbild (98%), GOT (94%), GPT (98%), gGT (86%), Kreatinin (98%) und Urin (86%). Sonstige: Sonographie Abdomen (44%), Lungenfunktion (31%), EKG (22%). 45% führten keine sonstige Untersuchung durch. Die Intervalle der Laboruntersuchungen variieren: im 1. Monat erfolgen diese bei 75% alle 7–14 Tage, ab dem 4. Monat: monatlich (31%) bis alle 3 Monate (38%); ab dem 7. Monat: alle 2–3 Monate (81%). Bei 70% erfolgt der Therapiebeginn ambulant. Die Beendigung der Methotrexatherapie nach Erreichen einer Remission wird unterschiedlich gehandhabt: seropositive polyartikuläre JIA (30% >18 Monate), persistierende oligoartikuläre JIA (65% max. 15 Monate). Ein schrittweises Absetzen wird bei 72% der Befragten bevorzugt. Supplementation mit Folsäure erfolgt von Anfang an bei 63%, 21% starten die MTX-Therapie ohne Folsäure. Die Dosis wird reduziert bei UAW: erhöhten Transaminasen (9%), Haarausfall (42%), BB-Veränderungen (23%). Pausiert wird MTX wenn diese ausgeprägter sind z. B. Transaminasen >3-fache der Norm (89%), Granulopenie <1000/µl (71%). Bei Übelkeit vor/nach MTX wird bei 56/69% ein Antiemetikum – bevorzugt Ondansetron (72%) eingesetzt.

**Schlussfolgerung.** Die noch laufende Studie zeigt einen repräsentativen Rücklauf. Die bisherigen Ergebnisse zeigen, dass innerhalb der Kinderrheumatologie sehr unterschiedliche Vorgehensweisen bei den untersuchten Aspekten zur MTX-Therapie bestehen. Gleichzeitig zeigt sich aber auch in einigen Punkten ein klarer Konsens. Dies kann als Grundlage für Konsensdiskussionen zum einheitlichen Vorgehen bei der Therapie der JIA mit MTX genutzt werden.

**KR.36**

**Therapie-Surveillance und Langzeitbeobachtung von Etanercept bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA)**

J. Klotsche¹, M. Niewerth², K. Weber³, M. Hammer³, J. Haas³, G. Hornoff, K. Minden⁴

¹Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Forschungsbereich Epidemiologie, Berlin, ²Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Berlin, ³Nordwestdeutsches Rheumazentrum, St. Josef-Stift, Klinik für Rheumatologie, Sendenhorst, ⁴Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen, ⁵Asklepios Klinik Sankt Augustin, Zentrum für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, St. Augustin, ⁶Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

**Einleitung.** Die Therapie bei Kindern mit einer polyartikulären JIA hat sich in den letzten 15 Jahren grundlegend geändert. Jeder dritte Patient wird mittherapeutisch mit einem Biologikum behandelt, wobei auf die häufigsten Therapieabbrüche zu zurückgeführt werden. Die publizierten Daten zum Umschlag ist in JIA-Patienten untersucht.
KR.37
Genotype-phenotype and genotype-origin correlations in children with familial mediterranean fever in Germany

M. Jeske1, P. Lohse1, T. Kallinich1, T. Berger1, C. Rietschel1, D. Holzinger1, C. Kamali2, P. Lanikisch1, R. Berendes1, G. Dückers1, G. Hornett1, E. Lilienthal2, J. Haast1, A. Giese1, F. Dressler1, J. Berrang1, C. Pütter1, L. Braunewell1, U. Neudorf1, T. Niehaus1, E. Lainka1

1Universität Duisburg-Essen, Uniklinikum Essen, Kinderklinik, Pädiatrische Rheumatologie, Essen, 2Labor Blessing und Partner, Molekulargenetik, Singen, 3Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Sektion Rheumatologie, Berlin, 4Westliche Kinder- und Jugendschule der Universität Witten/Herdecke, Pädiatrische Rheumatologie, Datteln, 5Clementine Hospital Frankfurt, Kinderklinik, Frankfurt/Main, 6Universitätsklinikum Münster, Institut für Immunologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Münster, 7Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Kinder- und Jugendrheumatologie, Hamburg, 8Universitätsklinikum Düsseldorf, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Düsseldorf, 9Kinderkranlkernhaus St. Marien, Landshut, 10HEILOS Kliniken Krefeld, Krefeld, 11 Asklepios Klinik Sankt Augustin, Zentrum für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, St. Augustin, 12St. Josef Hospital Bochum, Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Bochum, 13Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen, 14Marienhospital Herne, Medizinische Klinik, Herne, 15Medizinische Hochschule Hannover (MHU), Kinderklinik, Hannover, 16Klinikum Dortmund, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Dortmund, 17Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Essen

Background. Familial Mediterranean fever (FMF) is one of the most common autoinflammatory diseases (AID). Pathogenic mutations in the MEFV gene show autosomal recessive inheritance, but co-dominant mutations have been described. We aimed to evaluate correlations between ethnic origin, phenotype and genotype for FMF patients in the German AID-Net-registry.

Methods. We used two common scoring systems modified for children (Mor et al., Pras et al.) to assess disease severity in 243 FMF patients of the AID-Net-registry. For the five most frequent mutations, we tested for a correlation of the genotype with the phenotype, mean CRP and ethnic origin, respectively. Furthermore, we evaluated the applicability of the two severity scores for children.

Results. Among the 243 patients, we detected a total of 432 pyrin mutations and 22 different sequence variants, including one new mutation (p.Gly488Asp). The five most frequent alterations were p.Met694Val (55%, n=238), p.Met680Ile (12%, n=52), p.Val726Ala (10%, n=44), p.Glu148Gln (8%, n=34) and p.Met694Leu (2.3%, n=10). Ethnic origin could be determined in 224 cases; the prevailing ancestry was Turkish (83%, n=185), 8% (n=18) were Lebanese. p.Met694Val in homozygous form (30%, n=73) was correlated with a more severe disease activity, based on the score by Mor, as well as with a higher mean CRP (74 mg/l, n=60, 31 mg/l, n=59) compared to patients without this mutation (p<0.01 and p<0.01, respectively). The score suggested by Pras did not yield a significant genotype-phenotype correlation; indeed, the two scoring systems were inconsistent with each other (κ<0.07). Although a typical distribution of mutations in different ethnic populations was obvious, this trend was not statistically significant, probably due to the divergent number of cases.

Conclusion. The homozygous p.Met694Val substitution was associated with a more severe disease activity. There was no origin-genotype correlation in this FMF population. The well-known severity scores for children (Mor, Pras) are inconsistent. The AID-Net is working on a new scoring system.

KR.38
Minimum diagnostic standards for children with Raynaud’s Pheno Men. Result of a consensus meeting 2012 in Hamburg

T. Constantini1, C. Painer1, N. Toplak1, M. Moll1, C. Iking-Konert1, D. Piotto1, N. Aktay2, D. Nemcova2, P. Höger1, M. Cutoio2, V. Smith2, I. Feolvani2
1Semmelweis University, Faculty of Medicine, Budapest, Hungary, 2University Childrens Hospital, Pediatric Rheumatology, Liverpool, United Kingdom, 3University Childrens Hospital, Pediatric Rheumatology, Ljubljana, Slovenia, 4Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Tübingen, 5Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Med. Klinik III, Abt. Nephrologie und Rheumatologie, Hamburg, 6Universidade Federal de São Paulo, Pediatric Rheumatology, Sao Paulo, Brasil, 7Sultan Suleymen Education and Research Hospital, Pediatric Rheumatology, Istanbul, Turkey, 8University Childrens Hospital, Pediatric Rheumatology, Prague, Czech, 9Wilhelmstift, Kinderdermatologie, Hamburg, 10Universita degli Studi di Genova, Genova, Italy, 11Gent University Hospital, Rheumatology, Gent, Belgium, 12Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Kinder- und Jugendrheumatologie, Hamburg

Background. Raynaud’s phenomenon (RP) can be the first symptom of a connective tissue disease in children. There are currently no guidelines or agreed management strategies amongst Paediatric Rheumatologists on how to differentiate primary from secondary RP or how often patients require evaluation. To develop consensus standards for good clinical practice for children with RP.

Methods. A consensus meeting was organized in the frame of the PRES scleroderma working group. A nominal group technique was used. 75% consensus was defined as agreement.

Results. The following agreements were reached:
1. All patients with RP should be screened with an ANA test.
2. All ANA positive patients should be screened for scleroderma-specific antibodies (e.g. anti-SCL 70 and anticientromere antibodies).
Abstracts

3. All patients with RP should be investigated by capillaroscopy. Capillaroscopy will be classified into “normal”, “aspecific changes” or “scleroderma pattern”.
4. All patients who have additional symptoms pointing to a definite connective tissue disease should be evaluated according to disease specific guidelines.
5. ANA-negative and capillaroscopy-negative patients should be followed-up at least every 6 months.
6. ANA positive patients without disease-specific antibodies and with negative capillaroscopy findings should be followed-up at least every 6 months.
7. ANA and disease-specific antibody positive patients should have organ specific evaluation according to symptoms, examination and relevant to that particular disease e.g. patients who are ANA and Scl-70 positive may need organ specific evaluation for JSSC as per the juvenile systemic sclerosis inception cohort protocol (www.juvenilescleroderma.com).
8. ANA-positive patients, who have no disease specific antibody but have positive capillaroscopy results, should be followed-up at least every 3 months.
9. ANA-negative patients with positive capillaroscopy result should be followed-up at least every 6 months.
10. The group could not reach an agreement regarding treatment, due to a lack of data for the paediatric age group. The group agreed that implementation of adult recommendations

Conclusion. The group made a suggestion for a standard of good clinical practice for RP in children. Our aim is that this will facilitate a large multicentre prospective follow-up study of children with RP.

KR.39
Juvenile chronic non-bacterial osteomyelitis (CNO): long-term course of disease and response to treatment
T. Schwarz1, S. Petzke1, H. Morbach1, C. Hofmann1, M. Beer1, P. Raab1, M. Prelog2, H. Girschick1
1Kinderklinik und Poliklinik der Universität Würzburg, Abteilung für pädiatrische Rheumatologie und Osteologie, Würzburg, 2Institut für Radiologie der Universität Würzburg, Abteilung für pädiatrische Radiologie, Würzburg, 3Orthopädische Klinik König-Ludwig-Haus, Abteilung für Kinderorthopädie, Würzburg, 4Universitätsklinikum Würzburg, Kinderklinik, Würzburg, 5Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Berlin

Background. Chronic non-bacterial osteomyelitis (CNO) is an inflammatory disorder of the skeletal system of unknown etiology. Long-term follow-up and response to treatment data have rarely been reported. The aim of the study was to characterize the clinical, radiological, histological and laboratory data at juvenile CNO onset, and to analyze the long term treatment response.

Methods. The course of disease of 95 juvenile patients with non-bacterial inflammatory bone lesions was evaluated retrospectively. Clinical, radiological, histological and laboratory data were assessed at disease onset and for a median time of disease of 40 months.

Results. The mean age at disease onset was 11.7 years, the mean time between the first symptoms and the diagnosis of CNO was 9 months. 84% of the patients had multifocal bone lesions. Biopsy was performed in 80 Patients. Only when bone biopsy was taken within 12 months of symptom onset, cellular infiltrates could be observed. At later time points, fibrosis, hyperostosis and bone edema predominated. The initial treatment consisted of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). 30% of the patients required second line therapy consisting of sulfasalazine and short term oral corticosteroids, 8% of the patients required bisphosphonates or TNF-blocking agents. The number of clinical lesions decreased to 50% within 1.1 months and reached 18.8% after 24 months of treatment. The number of radiological lesions, however, declined to only 66.5% after 24 months of treatment. In detail analysis of the treatment response revealed that initiation of sulfasalazine treatment in NSAID non-responders led to a significant and sustained decline of the clinical, as well as the radiological number of lesions.

Conclusion. The rapid clinical improvement in CNO, following initiation of therapy with NSAIDs, is not accompanied by a likewise decrease of the number of radiological lesions. Treatment with sulfasalazine is effective in childhood CNO.

KR.40
Induction of MDSC in Muckle-Wells syndrome
N. Rieber1, A. Brand1, N. Davide1, T. Hall1, J. Schäfer1, S. Hansmann1, J. Kümmel-Deschner2, D. Hartl3
1Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Ambulanz für Autoimmunerkrankungen, Tübingen, 2Kinderklinik Tübingen, Tübingen, 3Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Tübingen

Background. Muckle-Wells syndrome (MWS) is caused by mutations in the NLRP3-gene encoding cryopyrin, leading to overproduction of IL-1β and other NLRP3 inflammasome products. Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) represent a novel innate immune cell subset, are generated in tumor, infective, and proinflammatory microenvironments and are capable of suppressing T cell responses. Consequently, MDSCs are considered a key intermediary in balancing innate and adaptive immune responses, particularly under chronic disease conditions. We hypothesized that NLRP3 inflammasome-dependent factors induce the generation of MDSCs in MWS.

Methods. We studied granulocytic MDSC numbers in 25 MWS patients under anti-IL-1 therapy with canakinumab and 20 healthy controls. After Ficoll density gradient sedimentation, granulocytic MDSCs were characterized as CD3-highCD46-highHLA-DR-low neutrophilic cells in the PBMC fraction, according to previously established human MDSC analysis methods. The functionality of MACS-isolated MDSCs was assessed using polyclonal T cell proliferation and cytokine/chemokine secretion tests. Physician’s global assessment of disease activity, CRP, ESR, and T helper cell subsets were determined at the same time points and correlated with MDSC levels. Serum samples of 22 MWS patients and 5 healthy controls were examined by multiplex technique for possible MDSC inducing factors.

Results. MWS patients under anti-IL-1 therapy displayed significantly elevated MDSC numbers (mean 1.65±0.33%; range 0.16–5.17%) compared to healthy controls (mean 0.45±0.05%; range 0.21–1.04%; p=0.0025), although clinical MWS-disease activity was generally low at time of examination. MDSCs were functionally competent, as they suppressed polyclonal T cell proliferation, Th1, Th2, and Th17 responses. MDSCs correlated directly with Treg/Th17 and Treg/Th1 ratios indicating an influence on T helper cell subsets. Multiplex assays revealed the established MDSC-inducing growth factors GM-CSF and VEGF elevated in MWS sera even under anti-IL-1 therapy with canakinumab.

Conclusion. MWS patients under anti-IL-1 therapy display significantly elevated numbers of granulocytic MDSCs. Increased MDSCs in MWS might represent a novel autologous anti-inflammatory mechanism in autoinflammatory conditions and may serve as a future therapeutic target.
In-vitro-Einfluss von TNF-α, IL-1- und IL-6-Antagonisten (Biologika) auf das Zytokin-Netzwerk bei Patienten mit systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (sJIA)

B. Robinson1, M. Kirchner2, A. Sonnenschein3, W. Mannhardt-Laakmann4
1 Universitätsklinikum Mainz, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Immunologie und Rheumatologie, Mainz

Einleitung. Die Zytokine IL-1, IL-6 und TNF-α gelten als Mediatoren der Infektion bei sJIA. Wir untersuchten in einem In-vitro-Zellkulturmodell, inwieweit die selektive Zytokinblockade das übrige Zytokinnetzwerk beeinflusst.

Methoden. Mit Hilfe der Ficoll-Dichtezentrifugation wurden aus Vollblut von 10 Patienten mit sJIA und 10 gesunden Kontrollen periphere mononukleäre Zellen gewonnen und in kombinierte Kulturen gebracht: Der Negativ-Ansatz wurde mit Lipopolysacharid (LPS), die weiteren Ansätze zusätzlich mit je einem Zytokinrezeptorantagonisten Tocilizumab (humanisierter, monoklonaler IL-6-Rezeptorantikörper) Adalimumab (humanisierter, monoklonaler Antikörper gegen TNF-α), Anakinra (rekonstituiert gewisser IL-1-Rezeptorantagonist) und Canakinumab (humaner monoklonaler IL-1β-Antikörper) angesetzt. Nach 24-stündiger Inkubation wurden in den Überständen mittels eines “multiplex fluorescent bead immunoassay” (FlowCytomix human Th1/Th2 11plex BMS810FF; Human IL-17A FlowCytomix BMS82017FF, Bender MedSystems, Wien, Österreich) die Zytokine IL-1β, -2, -4, -5, -6, -8, -10, -12p70, -17A, IFN-γ und TNF-α durchflusszytometrisch quantitativ bestimmt. Der Quotient aus den Zytokin-Konzentrationen (pg/ml) der LPS-stimuulierten Biologika-Kultur und der unstimulierte Kultur ermöglicht die Beurteilung des Einflusses der einzelnen Biologika auf das übrige Zytokinnetzwerk.

Ergebnisse. Im Vergleich zu Gesunden (KO) finden sich bei sJIA-Patienten nach LPS-Stimulation höhere Konzentrationen von IL1 und IL6, während TNF-α signifikant vermindert sezerniert wird. Tocilizumab und Adalimumab supprimieren IL-6 und TNF-α, steigern jedoch IL1 bei sJIA. Demgegenüber hemmen Anakinra und Canakinumab sowohl IL1, IL6 als auch TNF-α, sowohl bei sJIA als auch KO. Das antiinflammatorische Zytokin IL-10 wird bei sJIA in geringerer Konzentration ausgeschüttet als bei KO. Alle untersuchten Biologika hemmen IL-10 zusätzlich. Die Zytokine IL-4 und IL-17A werden bei sJIA nicht sezerniert.

Schlussfolgerung. Tocilizumab, Anakinra und Canakinumab wirken signifikant, allerdings nicht selektiv antiinflammatorisch auf die Zytokinexpression bei sJIA. Canakinumab zeigt eine höhere IL1-Spezifität als Anakinra. TNF-α, IL4 und IL17 spielen, im Vergleich zur Oligoarthritis, bei sJIA keine Rolle. Allerdings scheint die antiinflammatorische Autoregulation durch IL10 signifikant eingeschränkt zu sein.
OS.01 Simulating weightlessness via immobilization impacts immunological parameters

P. Hoff, D. Belavy, D. Huscher, M. Hahne, A. Kuhlmeier, P. Maschmeyer, G. Armbrecht, R. Fitzner, F. Perschel, T. Gaber-Elsner, G. Burmester, R. Straub, D. Felsenberg, F. Buttgereit

1 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, 2 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Zentrum für Muskel- und Knochenforschung, Berlin, 3 Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Forschungsbereich Epidemiologie, Berlin, 4 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, 5 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Zentralinstitut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie, Berlin, 6 Universitätsoptik Berlin, Zentrum für Muskel- und Knochenforschung, Berlin

Background. Exercise has a wide variety of beneficial health effects. It stimulates bone formation and maintains bone strength as well as decreases the risk of falls. Moreover, exercise at regular intervals is also assumed to positively affect immune functions. Conversely, in more than 50% of the astronauts during/after space flight and under simulated weightlessness immune functions are suppressed. To assess the effects of simulated weightlessness during the 2nd Berlin BedRest Study (BBR-2) on immunological parameters. Furthermore, to compare the effects of two different exercise performances (resistive vibration exercise and resistance exercise without vibration).

Methods. 24 physically and mentally healthy male volunteers (20–45 y) experienced 60 days of six degree head down tilt bed rest. They were randomized to 3 groups: resistive vibration exercise (n=8), resistance exercise without vibration (n=8), inactive controls (n=8). Blood samples were taken 2 days before bed rest, on day 19 and 60 after beginning of bed rest. Composition of immune cells was analyzed by flow cytometry. Cytokines and neuroendocrinologic parameters were analyzed by a multiplex suspension array ELISA in plasma. General changes over time were shown for lymphocytes, NK cells, NKT cells and hematopoietic stem cells (p<0.01) and hematopoietic stem cells (p<0.01) increased during the study; the concentrations of DHEA (p<0.01) and Eotaxin (p<0.05) decreased. Different impacts of the specific types of exercise on the change over time were shown for lymphocytes, NK cells, NKT cells, T-cell subpopulations and the concentrations of IP-10 and RANTES.

Conclusion. We found immobilization/simulated weightlessness to significantly impact immune cell populations, and cytokine and neuroendocrine factor concentrations. Exercise was able to specifically influence immunologic parameters. Interestingly, these changes resemble those found during the aging process.

OS.02 Strontiumranelat reduziert den Schmerz und verbessert die Tagesaktivität bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose und Osteoarthritis – Subgruppenanalyse der nichtinterventionellen PERSPECTIVES-Studie

O. Bock, P. Martinka, D. Felsenberg

‘Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Zentrum Muskel- und Knochenforschung, Berlin, ‘Servier Deutschland GmbH Medizinisch-wissenschaftliche Abteilung, München

Einleitung. Ziel der aktuellen Studie war es zu untersuchen, wie sich die Therapie mit Strontiumranelat 1 g/d (SR) auf die Schmerzsymptomatik einschließlich Analgetikaverbrauch und Tagesaktivität bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose und zusätzlicher Osteoarthritis unter Praxisbedingungen auswirkt.

Methoden. Die PERSPECTIVES-Studie (ProtElos® for postMenopausal osteoporotiC paTients with preVious thErapieS) ist eine nichtinterventionelle Studie gemäß § 4(23) Satz 3 des AMG. Es handelt sich um eine multizentrische, offene und prospektive Studie, die im Zeitraum von Januar bis September 2009 durchgeführt worden war. Daten wurden erhoben zu Schmerzepiphen und Tagesaktivitäten, SR-Verträglichkeit, Compliance und Begleittherapie, frakturbetündeter Behandlungsrate und Sturzhäufigkeit sowie unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Verwendet wurden standardisierte Fragebögen, die visuelle Analogskala (VAS) sowie zur deskriptiven statistischen Analyse das SAS®-System.

Ergebnisse. Von insgesamt 1135 Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose in der PERSPECTIVES-Studie wurden 798 (70%) mit zusätzlicher Osteoarthritis identifiziert und in die Subgruppenanalyse eingeschlossen. 84% dieser Patientinnen waren bezüglich der Osteoporose vorbehandelt. Die Beobachtungszeit pro Patientin betrug 3 Monate. Nach 3 Monaten SR-Therapie verminderten sich der Gesamtschmerz um 17% sowie die Anzahl der Verordnungen moderater und starker Analgetika um 19% bzw. 40%. Der Anteil der Patientinnen, die von täglich bzw. Dauerschmerzen berichteten, reduzierte sich nach der Therapie um 24 bzw. 65%. Der Score zur Bewältigung von Tagesaktivitäten verbesserte sich um 13%. Schwere Stürze und frakturbedingte ambulante und stationäre Behandlungen wurden um 59%, bzw. 51% seltener. Die Verträglichkeit wurde bei 92,3% der Patientinnen durch die behandelnden Ärzte als sehr gut oder gut eingestuft.

Schlussfolgerung. In der Subgruppe der postmenopausalen Frauen mit Osteoporose und nicht näher spezifizierter Osteoarthritis zeigt SR zum ersten Mal unter Praxisbedingungen im Vergleich zum Studienbeginn bzw. zur Vortherapie schon nach 3 Monaten eine Schmerzreduction und einen reduzierten Analgetikaverbrauch, eine Verbesserung der Tagesaktivitäten und eine Abnahme der Sturz- und Behandlungshäufigkeit.

OS.03 Sklerodermie: Knochendichteminderung und Assoziation zu Polyorphismen des Vitamin-D-Rezeptor(VDR)-Gens

U. Lange, G. Krumholz, S. Junker, E. Neumann, U. Müller-Ladner

1 Justus-Liebig Universität Gießen, Kerkhoff-Klinik GmbH, Rheumatologie u. klinische Immunologie, Osteologie, Physikalische Therapie, Bad Nauheim

Einleitung. Entzündlich rheumatische Erkrankungen gehen oft mit einem erhöhten Risiko für eine Knochendichteminderung einher. Ursächlich kommen medikamentöse Einflüsse, das inflammatorische Geschehen als auch eine Limitierung der Mobilisation in Betracht. Bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis konnte eine Assoziation zwischen Knochendichteminderung und einem Polyorphismus des Vitamin D-Rezeptor(VDR)-Gens nachgewiesen werden [1]. Wie häufig zeigt sich bei Patienten mit Sklerodermie eine Minderung der Kno-
chendichte und lassen sich Assoziationen zu einem Polymorphismus des VDR Gens nachweisen?

**Methoden.** Eingeschlossen wurden 40 Patienten mit Schilderdomnie (35 Frauen, 6 Männer; 6-mal diffuse Form, 34-mal limitierte Form; Durchschnittsalter 59,8 Jahre). Die Knochendichtemessung erfolgte mittels dualerPhotonenaufnahmespektrometrie (DXA) an LWK 1–4 und am ges. rechten Schenkelhals, die Genotypisierung der VDR Polymorphismen (BsmI, FokI) erfolgte durch Amplifizierung mittels PCR und durch RFLP-Analyse genomsicher Materials aus peripheren Leukozyten. Ferner erfolgte eine Bestimmung von Vitamin D-Status (25 und 1,25-Vitamin D) und Markern des Knochenmetabolismus (Osteocalcin, PTH, Crosslinks und α-Calcium).

**Ergebnisse.** Bei 50% der Patienten ergab sich messtechnisch eine Osteopenie und bei 50% eine Osteoporose. Eine signifikante Assoziation der Knochendichte mit FokI-Genotypen des VDR konnte nicht nachgewiesen werden. Bei den übrigen Laborparametern zeigten sich keine Hinweise für einen Zusammenhang mit der Knochendichte oder dem Schilderdomnietyp.

**Schlussfolgerung.** Eine hochgradige Knochendichteminderung war bei 80% der Schilderdomnie-Patienten objektivierbar, wobei der VDR-Gen-Polymorphismus keinen Einfluss zu haben scheint. Bei Patienten mit einer Schilder domnie empfiehlt sich daher dringend bei Diagnosestellung als auch im Verlauf ein osteologisches Screening. Möglicherweise spielen andere Kandidatengene eine pathogenetische Rolle bei der Entwicklung einer Knochendichteminderung.

1. Obermayer-Pietsch BM, Lange U, Tauber G et al (2003) Association of fokI-polymorphisms of the vitamin d receptor gene with bone density and inflammation activity in patients with ankylosing spondylitis. Os teoporosis Int 14:995–1000

OS.05 Auswirkungen eines standardisierten Osteoporosetrainings bei postmenopausaler Osteoporose – eine 2-jährige Prospektivstudie

U. Lange1, I. Turner1, U. Müller-Ladner2

1 Justus-Liebig Universität Gießen, Kerckhoff-Klinik GmbH, Rheumatologie u. klinische Immunologie, Osteologie, Physikalische Therapie, Bad Nauheim

**Einleitung.** Patienten mit Osteoporose zeigen oft ein erhöhtes Sturzrisiko mit konsekutiven Frakturen aufgrund eines Defizits in Kraft, Ausdauer, Koordination und Balance.

**Methoden.** Analysiert wurde der Einfluss eines standardisierten 1-mal wöchentlichen Osteoporosetrainings bei 25 Patientinnen (Durchschnittsalter 68 Jahre, unter einer Bisphosphonattherapie und adäquat en Kalzium-/Vitamin-D-Supplementation) auf die Knochendichte (BMD/T-Score ges. re. SH und LWK 1–4), Kraft und Ausdauer (Chair-rising-Test, Einbeinstand), auf die Koordination/Balance (Kippelbrett, Tandemstand, Zirkel), Marker des Knochenstoffwechsels (Osteocalcin, Crosslaps) und die Schmerzempfindung (VAS 1–100). Als Kontrollgruppe dienten 17 altersgleiche Osteoporosepatientinnen (ebenfalls unter einer osteoprotectiven Medikation) ohne Osteoporosetherapie. Die Untersuchungen erfolgten baseline, nach 1 und 2 Jahren.

**Ergebnisse.** Die Sportgruppe (SG) zeigte nach 2 Jahren am ges. re. SH eine signifikante Zunahme der BMD (p<0,02) im Vergleich zum Ausgangswert als auch vs. der Kontrolle (p<0,05). Bei der Kontrollgruppe (KG) war nach 2 Jahren ein Abfall der BMD am ges. re. SH gegeben. An der LWS waren tendenzielle Zunahmen bei beiden Gruppen zu objektivieren. Der chair-rising-Test zeigte eine tendenzielle Verbesserung in Beidhanden, beim Einbeinstand wie beim Kippelbrett war nach 2 Jahren eine signifikante Verbesserung in der SG (p jeweils<0,01) gegeben. Die Zirkelübung zeigte signifikant bessere Werte in der SG nach 1 Jahr (p<0,03) und nach 2 Jahren (p<0,01). Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich beim Tandemstand. Osteocalcin zeigte nach 1 und 2 Jahren nur in der SG einen signifikanten Anstieg (p<0,01), bei den Crosslaps war wiederum nur in der SG ein signifikanter Abfall zu sehen (p<0,01). Die Schmerzen (VAS) besserten sich signifikant nur in der SG nach 1 Jahr und nach 2 Jahren (p<0,01).

**Schlussfolgerung.** In der durchgeführten prospektiven 2-jährigen Studie erbrachte ein standardisiertes wöchentliches Osteoporosetrainings bei postmenopausaler Osteoporose unter einer BP-Therapie im Vergleich zu einer KG signifikant positive Effekte auf den Knochenmetabolismus, die Knochendichte und Parameter mit Einfluss auf das Sturzrisiko. Bei den Knochenstoffwechselmarkern zeigte sich nur in der Sportgruppe eine Verschiebung in Richtung Knochenaufbau, die Schmerzen nahmen zudem signifikant nach 1 und 2 Jahren ab.
Einleitung. Der M. Paget (Osteodystrophia deformans) ist eine lokalisierte (mono- oder polyostotische) Knochenerkrankung, bei der es zu pathologischem Umbau des Knochens und hierdurch zu gravierenden Formveränderungen, Schmerzen, verminderte Knochenqualität und letztendes Endes zu Frakturen kommt.

Methoden. Kasus 1: 82-jährige Patientin Hüftschmerzen rechts. Seit 25 Jahren bekannter M. Paget (Becken und linkes Femur), dreimalig Zoledronsäure 5 mg jeweils in jährlichem Abstand behandelt. Bekanntete rheumatoide Arthritis, unter Rituximab und Steroiden nicht aktiv. AP 54 U/l, periphere Osteopenie (T-Score SH 1. re. ges. −1.5), axial normwertig. Im Verlauf Hüftschmerzen links. Auf mehrmalige Nachfrage Bericht eines zwischenzeitlichen Sturzereignisses. Zunächst fehlen der Hinweis auf Fraktur (nativradiologisch, MRT, CT). Nach 8 Tagen Fraktur linker Schenkelhalses (vom M. Paget betroffene Lokalität). Behandlung mit Pamidronsäure (Fortführung der Colecalciferol und Calciumsubstitution) und Verlegung zur unfallchirurgischen Intervention. Kasus 2: 68-jähriger Patient erstmals ambulant. Drei Monate zuvor (noch unbekannte Grunderkrankung) sensibler Querschnitt in Höhe BWK 12. Ursächlich BWK 12-Fraktur, Operation in microchirurgischer Technik. Histologie: M. Paget. Retrospektiv: bereits 8 Jahre zuvor knöcherne Auffälligkeiten BWK 12. Befunde: AP 321 U/l erhöht, axiale (T-Score −2.0) und periphere (T-Score −1.1) Osteopenie. Therapie: parenterale Bisphosphonattherapie (Zoledronsäure 5 mg) und CaD-Supplementierung.

Ergebnisse. Trotz adäquater Behandlung der Patientin (Kasus 1) mittels Bisphosphonaten, lediglich im Bereich der Osteopenie liegenden, peripheren Knochendichtewerten und fehlendem Aktivitätshinweis des M. Paget war bei der Patientin nach entsprechendem Trauma eine Fraktur aufgetreten. Beim dem Patienten (Kasus 2) präsentierte sich der M. Paget aufgrund seines nur lokalisierten Auftretens als differenzialdiagnostische Herausforderung. Die vor 8 Jahren nachweisbaren Wirbelkörperveränderungen, waren nicht einem M. Paget zugeordnet worden. Eine spezifische Therapie wurde erst eingeleitet, nachdem eine Fraktur des isoliert betroffenen Wirbelkörpers mit weiteren Komplikationen aufgetreten war. Auch beim zweiten Patienten lagen die Knochendichtewerte in der betroffenen Lokalität im Bereich der Osteopenie.

Schlussfolgerung. Bei lokalisierten Veränderungen des Knochens sollte differenzialdiagnostisch immer an einen M. Paget gedacht werden, um eine adäquate Therapie bereits vor der Entstehung von Komplikationen einleiten zu können. Auch bei osteopenischen Knochendichtewerten und bei laborschwerlich inaktiven M. Paget ist aufgrund der verminderten Knochenqualität bereits ein erhöhtes Frakturrisiko gegeben. Eine spezifische Therapie des M. Paget stellt keinen definitiven Schutz vor Frakturen (nach einem entsprechenden Trauma) dar.

OS.06
Unklare Frakturen – wichtige Differenzialdiagnose: M. Paget – zwei Kasuistiken

G. Stapfer1, W. Hermann1, U. Müller-Ladner1, U. Lange1
1Justus-Liebig Universität Gießen, Kerckhoff-Klinik GmbH, Rheumatologie u. klinische Immunologie, Osteologie, Physikalische Therapie, Bad Nauheim

OS.07
Typische Schmerzlokalisation (Schmerzprofil), Gestaltveränderung und Funktionsenschärfen bei postmenopausaler Osteoporose

R. Willburger1, M. Heukamp2, E. Hillnhütter3, K. Vollenbröker2
1St. Elisabeth-Hospital Bochum, Orthopädische Universitätsklinik, Rheumatologie, orthopädische Operationen, Bochum, 2St. Elisabeth-Hospital Bochum, Orthopädische Universitätsklinik, Rheumatologie, Bochum
OS.08
Therapieresistente sterile Osteomyelitis am Unterkiefer: erfolgreiche Anwendung von Etanercept

O. Nestler1, L. Unger2, M. Kayser1
1Krankenhaus Dresden Friedrichstadt I. Medizinische Klinik, Innere Medizin, Dresden, 2Städtisches Klinikum Dresden-Friedrichstadt, Innere Medizin, Dresden, 3Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt I. Medizinische Klinik, Rheumatologie, Dresden

Einleitung. Die chronische, rekurrente, multifokale Osteomyelitis (CRM0) als eine Form der chronischen nichtbakteriellen Osteomyelitiden gehört zu den seltenen Autoimmunophänomen. Nahezu alle diaagnostizierten Befunde werden zunächst erfolglos mit Antibiotikagaben und deren nicht erheblichen Nebenwirkungen therapiert. Schließlich erfolgt der Versuch mit NSAID und die Gabe von Glukokortikoiden, welche nur teilweise erfolgversprechend sind. TNF-α-Inhibitoren (zumeist Infliximab) wurden sporadisch, insbesondere beim SAPHO-Syndrom, eingesetzt. Im Folgenden stellen wir einen der ersten Fälle am Unterkiefer vor, bei dem Etanercept Wirkung zeigte.

Methoden. Wir halten einem 32-jährigen Mann, der bereits 10 Jahre unter stärksten Schmerzen und Schwellungen im rechten Unterkiefer litt und zahlreiche Zahnextraktionen durchgestanden hat, als einen sehr guten Effekt auf die Schmerzsymptomatik und einen positiven unserer Patienten nach ARCO-Kriterien in einem reversiblen Früh- mit guter Verträglichkeit.

Schlussfolgerung. Auch wenn davon auszugehen ist, dass sich die meisten unserer Patienten nach ARCO-Kriterien in einem reversiblen Frühstadium mit gutem Therapiebeginn befanden, so zeigten die Iloprost-Therapie insbesondere auch innerhalb kurzer Zeit einen sehr guten Effekt auf die Schmerzsymptomatik und einen positiven Effekt auf den MRT-Verlauf und die Vermeidung von strukturellen Knochenveränderungen.

OS.09
Effekte von Iloprost auf symptomatische undifferenzierte Knochenmarködem-Syndrome

S. Bieneck1, C. Rumbaur1, A. Hadjiosofoki1, R. Rus1, A. Liige1, C. Pohl1, R. Alten1
1Schlossparkklinik, Akademisches Lehrkrankenhaus der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Innere Medizin II, Rheumatologie, klinische Immunologie und Osteologie, Berlin

Einleitung. Bei unklaren Schmerzsyndromen im Bereich des Skelettsystems fällt in der Abklärung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) häufig ein intraossäres Enhancement (im Sinne einer Flüssigkeitsvermehrung) in der T2-Wichtung auf.

Methoden. In der Abteilung Innere II, Rheumatologie wurden von 2008–2013 bei 64 Patienten ein undifferenziertes, aber symptomatisches Knochenmarködem-Syndrom festgestellt. Diese wurden mit dem Prostazyklinanalogan Iloprost (Ilomedin) parenteral therapiert. Ambulant durchgeführte Therapien hatten davor zu keiner ausreichenden Schmerzerläuterung geführt. Es handelte sich um 65% weibliche und 34% männliche Patienten. Eine ansprechende Therapie wurde definiert als eine mindestens 50%-ige Besserung des initialen Schmerzniveaus gemessen an der Visuellen Analogskala (VAS, Normbereich 0–10, 10=stärkste Schmerzen), die während der stationären Behandlung und in den nachfolgenden ambulanten Vorstellungen innerhalb des Beobachtungszeitraumes von (im Median) 6 Monaten bestimmt wurde. Des Weiteren wurden bei etwa der Hälfte der Patienten Kontroll-MRT-Untersuchungen durchgeführt. Eine Regredienz der Ausdehnung des Knochenmarködems in der T2-Wichtung wurde als Besserung eingestuft.

Ergebnisse. Das mittlere Schmerzniveau aller Patienten nach VAS vor Therapie war 5,5, nach Therapie bei 2,3. Dieser Unterschied war hochsignifikant (t-Test, p<0,001). Eine Reduktion des Schmerzniveaus um mindestens 50% nach VAS fand sich bei 88% aller Patienten. Bei 78% der therapierten Patienten konnte dies schon gegen Ende der Iloprost-Therapie gemessen werden bei einer medianen Therapiedauer von 8,5 Tage. Die übrigen 10% der Patienten besserten sich nach g. g. Kriterien im Verlauf von einem halben Jahr. Wurde ein MRT im Verlauf durchgeführt, so zeigte sich eine Besserung in 73% der therapierten Patienten. Kein Patient stellte sich im Verlauf nach Therapiebeginn mit einer manifesten Osteonekrose oder Fraktur wieder bei uns vor. Der Iloprost-Therapie war in allen Fällen gut verträglich.

Schlussfolgerung. Auch wenn davon auszugehen ist, dass sich die meisten unserer Patienten nach ARCO-Kriterien in einem reversiblen Frühstadium mit gutem Therapiebeginn befanden, so zeigt die Iloprost-Therapie insbesondere auch innerhalb kurzer Zeit einen sehr guten Effekt auf die Schmerzsymptomatik und einen positiven Effekt auf den MRT-Verlauf und die Vermeidung von strukturellen Knochenveränderungen.

OS.10
2-jährige Prospektivstudie zum Einfluss einer TNF-Blockadetherapie auf den Verlauf von biochemischen Markern des Knochen- und Knorpelstoffwechsels bei rheumatoider Arthritis

H. Stracke1, G. Krumholz2, S. Junker3, E. Neumann2, U. Müller-Ladner2, U. Lange1
1Universitätsklinikum Gießen/Marburg, Diagnostische Radiologie, Gießen, 2Justus-Liebig Universität Gießen, Kerkhoff-Klinik GmbH, Rheumatologie u. klinische Immunologie, Osteologie, Physikalische Therapie, Bad Nauheim

Einleitung. Biochemische Serummarker vom Knochen- und Knorpelstoffwechsel können im Praxisalltag einfach und nichtinvasiv analysiert werden und geben u. a. Hinweise auf das Ausmaß der entzündlichen Destruktion bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen[6].

Methoden. Analyisiert wurde der Verlauf von Markern des Knorpelstoffwechsels (C2C Kollagen Typ II Neoepitop als Degradationsmarker, CP-II C-terminals Prokollagen Typ II-Propeptid als Formationsmarker) und des Knochenstoffwechsels (bAP Knochenspezifische alkalische Phosphatase als Knochenumsatzmarker, TRAPb Tartratresistente saure Phosphatase als Resorptionsmarker) bei 18 Patienten mit gesicherter rheumatoider Arthritis (RA) unter einer 2-jährigen TNF-Blockadetherapie mit Infliximab. Parallel dazu erfolgte eine Messung der Knochendichte mittels DXA (ges. rechter SH und an LWK 1-4) sowie eine radiomorphologische Verlaufs kontrolle der Hände (dv.) und Füße (dpl.).

Zeitschrift für Rheumatologie Suppl 2 · 2013 | 99
**Abstracts**

**Ergebnisse.** Unter der TNF-Blockadetherapie resultierte ein signifikanter Abfall der Marker C2C, bAP und TRAP5b sowie ein signifikanter Anstieg vom CP-II (p jeweils<0,01). Die Knochendichte ergab im Beobachtungszeitraum eine signifikante Zunahme, radiomorphologisch kam es zu keinem Progress der basalen bestandenen entzündlichen Manifestationen am Hand- und Fußskelett.

**Schlussfolgerung.** Die suffiziente Unterdrückung des inflammatorischen Geschehens durch eine TNF-Blockadetherapie ergab bei Patienten mit RA anhand der Knochen- und Knorpelstoffwechselbänder eine signifikante Abnahme des Destruktionsprozesses und stimuliert die Knochen- und Knorpelbildung. Passend hierzu ist auch die mittels DXA gemessene signifikante Zunahme der Knochendichte und der Progressionstopf im Röntgenbild vom Hand- und Fußskelett. Die Messung der Krankheitsprogredienz und/oder der Therapiekontrolle scheinen sich die angewandten Biomarker des Knoerde- und Knochenstoffwechsels als ein zusätzliches diagnostisches Hilfsmittel („Prognostikum“) zu eignen.

1. Haberhauer G et al (2003). J Minor Stoffwechs 10:17–21

**Rheumatoide Arthritis**

**RA.01 Wirksamkeit und Verträglichkeit von Certolizumab pegol zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis in der klinischen Praxis in Deutschland: 3. Interimanalyse der nichtinterventionellen Studie Fast**

G. Burmester¹, U. Müller-Ladner², H. Nübling³, U. von Hüener⁴, E. Edelmann⁵, J. Detert⁶, M. Höhle⁷, C. Richter⁸, T. Klopsch⁹, T. Kumke², D. Fricke²⁰¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, ²Justus-Liebig Universität Gießen, Kerckhoff-Klinik GmbH, Rheumatologie u. klinische Immunologie, Osteologie, Physikalische Therapie, Bad Nauheim, ³Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Stuttgart, ⁴Rheumatologische Praxis, Neubrandenburg, ⁵UCB Biosciences GmbH, Monheim, ⁶UCB Pharma GmbH, Monheim

**Einleitung.** Das PEGylierte FC-freie anti-TNF Certolizumab pegol (CZP) zeigte bei der RA-Behandlung ein schnelles klinisches Ansprechen und ein gutes Verträglichkeitsprofil [I]. Dies konnte durch 2 Interimanalysen der NIS Fast (NCT01069499) bestätigt werden [2].

**Methoden.** Die Verträglichkeit und Wirksamkeit von CZP wird an 1068 RA-Patienten (Pat) aus 165 dt. Zentren untersucht. Primäres Studienziel ist die DAS28(8)-Remission (REM) zu Woche (W)104. Präsentiert werden Daten von 968 Pat mit mind. 1 Dosis CZP (Sicherheitsdatensatz, SIS). Primärer Endpunkt im SIS sind für W0,12 u. 52 in Abb. 1 dargestellt. Im SS hatten 427 Pat (44,2%) ein unerwünschtes Ereignis (UE), die Inzidenz/100 Pat-Jahre (IR) lag bei 128,2. SAEs wurden von 114 Pat (11,8%; IR 20,3) berichtet, darunter waren 20 (1,8%) schwerwiegende Infektionen (IR 3,5). Es gab 2 Fälle von pulmonärer Tuberkulose und 4 Todesfälle (je ein Fall blutige Diarrhö, Sepsis, Pneumokokken-Pneumonie und Bronchialkarzinom).

**Schlussfolgerung.** Im deutschen Praxisalltag erreichten RA Pat, die mit CZP behandelt wurden, nach 12 Wochen eine schnelle Abnahme der Krankheitsaktivität. Diese hielt bei den W52 Completern über ein Jahr an. Über 60% der RA Pat erreichten das Therapieziel Remission oder niedrige Krankheitsaktivität. Verbesserungen im DAS28 wurden auch für Pat mit anti-TNF-Vorbehandlung gezeigt. Die Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen lagen innerhalb bisheriger Erfahrungen

2. GR Burmester et al (2011). Über die Hälfte der mit Certolizumab pegol (CZP) behandelten Patienten erreichte Remission oder niedrige Krankheitsaktivität – erste Interim-Ergebnisse aus dem Praxisalltag von der nicht-interventionellen Studie (NIS) Fast. Zeitschrift für Rheumatologie 70(Suppl1):91

**Abb. 23.**

1. Edward Keystone et al (2008) Certolizumab pegol plus Methotrexate is significantly more effective than placebo plus Methotrexate in active rheumatoid Arthritis. Arthritis and Rheumatism Vol 59(9):3319–3329
2. GR Burmester et al (2011). Über die Hälfte der mit Certolizumab pegol (CZP) behandelten Patienten erreichte Remission oder niedrige Krankheitsaktivität – erste Interim-Ergebnisse aus dem Praxisalltag von der nicht-interventionellen Studie (NIS) Fast. Zeitschrift für Rheumatologie 70(Suppl1):91

**RA.02 GO-NICE: Wirksamkeit von Golimumab unter Praxisbedingungen bei deutschen Patienten mit rheumatoider Arthritis, anklyosierender Spondylitis oder Psoriasis-Arthritis**

K. Nickl³, P. Aries³, M. Bohl-Bühler⁴, J. Brandt-Jürgens⁵, M. Peceny⁶³MSD Sharp & Dohme GmbH, Haar, ⁴Rheumatologie im Struensee-Haus, Hamburg, ⁵Praxis für Rheumatologie und Osteologie, M. Bohl-Bühler, Potsdam, ⁶Rheumapraxis Steglitz, Berlin

**Einleitung.** Golimumab (GLM) hat seine Wirksamkeit und Sicherheit in verschiedenen randomisierten klinischen Studien gezeigt und ist derzeit zugelassen zur Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), anklyosierender Spondylitis (AS) und Psoriasis-Arthritis (PsA). In einer nichtinterventionellen, prospektiven, multizentrischen Studie sollen Wirksamkeit und Sicherheit von GLM unter Praxisbedingungen in Deutschland evaluiert werden.

**Methoden.** Es ist geplant, 1500 Patienten mit RA, AS oder PsA an 150 deutschen Zentren in die GO-NICE Studie einzuschließen, um die klinische Wirksamkeit, gesundheitsökonomische Parameter und die Sicherheit der Therapie mit 50 mg GLM s.c. zu evaluieren. Diese Interimsanalyse mit Stichtag 31. März 2012 evaluiert die Daten von Patienten, die seit Studienbeginn (Start der GLM-Therapie) über 12 Monate beobachtet wurden.

**Ergebnisse.** Insgesamt erfüllten 308 Patienten die Kriterien für die Interimanalyse. RA (n=119): Das mittlere Alter betrug 54,8 Jahre, 26,1% waren männlich und die Diagnose lag im Mittel 9,8 Jahre zurück. Eine DAS28-Remission (DAS28<2,6) hatten 23,7% in Monat 3 und 34,5% in

---

**Abb. 23 | RA-01 ▲**

Abbildung 23 zeigt die DAS28-Kategorien zu W0, W12 u. W52 bei den W52 Completers. Die Anteil der Patienten (%) in DAS28 Kategorien zu W0, W12 u. W52 bei den W52 Completers. RA: 23,7% in Monat 3 und 34,5% in Monat 12.
Monat 12. RA-Patienten bewerteten die mittels FFbH gemessene Ver- besserung der allgemeinen funktionellen Kapazität höher als PsA-Pa- tienten. AS (n=99): Das mittlere Alter betrug 44,1 Jahre, 72,7% waren männlich und die Diagnosestellung lag im Mittel 9,9 Jahre zurück. In Monat 3 lag der mittlere BASDAI-Score bei 2,5 (Reduktion um 46,8% vs. Ausgangswert). Der niedrigere BASDAI-Score wurde über 12 Monate aufrechterhalten. PsA (n=90): Das mittlere Alter betrug 47,5 Jahre, 55,6% waren männlich und die Diagnosestellung lag im Mittel 12,3 Jahre zu- rück. In Monat 3 hatten 70,1% der PA-Patienten ein positives PsARC-Ansprechen, was über 12 Monate aufrechterhalten werden konnte. Der FACIT(Functioal Assessment of Chronic Illness Therapy)- Score verbesserte sich in allen drei Patientengruppen (20,5–24,4% vs. Aus- gangswert). Außerdem zeigte sich nach Beginn der GLM-Therapie eine Verringerung krankheitsbedingter Fehlzeiten. Dies war am ausgepräg- testen bei RA-Patienten (20 Fehltage in den 6 Monaten vor Studienbe- ginn/vor Beginn der GLM-Therapie vs. 14 Fehltage während der 12 Mo- nate unter GLM-Therapie) und bei PsA-Patienten (7 Tage vs. 1,8 Tage).

Schlussfolgerung. GLM s.c. einmal monatlich ist eine wirksame Be- handlung für RA-, AS- und PsA-Patienten. In GO-NICE wurden sowohl Verbesserungen der Lebensqualität als auch positive Auswir- kungen auf gesundheitsökonomische Parameter beobachtet. Darüber hinaus bestätigen die Ergebnisse der Interimsanalyse das bekannte Si- cherheitsprofil von GLM.

RA.03
Remission, low disease activity, and associated changes in physical function and radiographic outcomes with subcutaneous abatacept or adalimumab: results from the AMPLEx trial
R. Fleischmann1, M. Schiff, M. Weinblatt, M. Maldonado, E. Massarotti, Y. Yazici2

1University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, United States of America, 2University of Colorado School of Medicine, Rheumatology Divi- sion, Denver, United States of America, 3Brigham and Women’s Hospital, Boston, United States of America, 4Bristol-Myers Squibb, Princeton, United States of America, 5New York University Hospital for Joint Diseases, New York, United States of America

Background. Novel therapies have made remission and low disease ac- tivity (LDA) achievable goals in RA. We assessed the impact of treat- ment with subcutaneous abatacept or adalimumab on these goals and on functional and radiographic outcomes in AMPLEx (Abatacept versus adalimumab comparison in biologic-naive RA subjects with back- ground methotrexate), the first head-to-head trial of biologics in RA patients with inadequate response to MTX (MTX-IR).

Methods. AMPLEx is a 2-year, Phase IIIIB, randomized, investigator-blinded study. Biologic-naive RA patients with MTX-IR were randomized to receive 125 mg abatacept weekly or 40 mg adalimumab biweekly, combined with a stable dose of MTX [1]. Proportion of patients achieving remission (defined as DAS28(CRP)<2.6, CDAI≤2.8, SDAI≤3.3, RAPID3≤3, Boolean score≤51) or LDA (defined as DAS28(CRP)≤5.3, CDAI≤10, SDAI≤11, RAPID3≤6) were assessed. Physical function (as- sessed with HAQ-DI [responders defined as an improvement ≥0.3 U]) and radiographic non-progression (defined as change in modified Total Sharp Score ≤2.8) were analysed in patients achieving or not achieving remission or LDA at Days 85 or 169.

Results. Baseline clinical characteristics of abatacept and adalimumab treatment groups were balanced, as was clinical, functional and radio- graphic efficacy and safety at Day 36 [1]. The proportions of patients meeting each of the remission criteria or LDA at Day 365 were similar for both groups, but significantly more patients achieved DAS28 (CRP) remission compared to CDAI, SDAI or RAPID3 remission, and the smallest proportion achieved Boolean remission. Compared to remission, a higher proportion of patients achieved LDA. Across all definitions of remission or LDA, >60% of the patients achieving remission at Days 85 and 169 were HAQ responders at Day 365. More than 80% of patients achieving remission or LDA at Days 85 and 169 were radiographic non-progressors at Day 365. Improvement in physical function and radio- graphic outcomes were consistent between the two treatment groups in both remission and LDA populations (Table 11).

Conclusion. Through 1 year, patients treated with subcutaneous abata- cept or adalimumab in AMPLEx achieved comparable rates of remission and LDA. Similar improvements in physical function and radiographic outcomes were observed. These data help to illustrate the relationship between remission, LDA and functional and radiographic outcomes in- dependent of treatment with subcutaneous abatacept or adalimumab.

Table 11 | RA.03

| Remission criteria | Subcutaneous abatacept (n=318) | Subcutaneous adalimumab (n=328) |
|--------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| DAS28 (CRP)<2.6, n/ (%) | 119/275 (43.3) | 112/267 (41.9) |
| RAPID3 (0–30)≤3.0, n/ (%) | 76/272 (27.9) | 67/263 (25.5) |
| CDAI ≤2.8 | 65/277 (23.5) | 64/267 (24.0) |
| SDAI ≤3.3 | 64/275 (23.3) | 66/266 (24.8) |
| Boolean ≤1 | 37/275 (13.5) | 42/267 (15.7) |
| Low disease activity | | |
| DAS28 (CRP)≤3.2, n/ (%) | 163/275 (59.3) | 164/267 (61.4) |
| RAPID3 ≤6 | 122/272 (44.9) | 113/263 (43.0) |
| CDAI ≤10 | 169/277 (61.0) | 165/267 (61.8) |
| SDAI ≤11 | 171/267 (62.2) | 169/266 (63.5) |
| PCT | 25±52 | |

RA.04
Antibody response to pneumococcal and influenza vaccination in patients with RA receiving subcutaneous abatacept
R. Alten1, C. Bingham2, S. Cohen3, L. Calabrese4, J. Curtis3, A. Block5, J. Fay4, S. Kelly6, A. Luo7, D. Wong6, M. Genovese3

1Schlossparkklinik, Akademisches Lehrkrankenhaus der Charité – Univer- sitätssitztät Berlin, Innere Medizin II, Rheumatologie, klinische Immuno- logie und Osteologie, Berlin, 2John’s Hopkins University, Baltimore, United States of America, 3Metroplex Clinical Research Center, Dallas, United States of America, 4Cleveland Clinic, Cleveland, United States of America, 5Uni- versity of Alabama at Birmingham, Birmingham, United States of America, 6Bristol-Myers Squibb, Princeton, United States of America, 7Stanford Uni- versity, Palo Alto, United States of America

Background. Previous small studies suggest that responses to some im- munizations may be attenuated by intravenous abaceten but remain clinically meaningful [1, 2]. We investigated the magnitude of response to pneumococcal and influenza vaccination in a larger number of pa- tients receiving subcutaneous (SC) abatacept therapy. The objective of the study was to evaluate the antibody response to the standard 23-val- ent pneumococcal polysaccharide vaccine and the 2011–2012 seasonal influenza trivalent vaccine in adult patients with RA on SC abatacept and background DMARDs.

Methods. These multicentre, open-label sub-studies of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine and seasonal influenza vacci- ne enrolled patients in the ACQUIRE (pneumococcal and influenza) or ATTUNE (pneumococcal) studies. Patients were enrolled at any point during their SC abatacept treatment cycle after completion of ≥3 months’ abatacept treatment. All patients received fixed-dose SC abata- cept 125 mg/week with background DMARDs. A pre-vaccination blood sample was collected and vaccines administered, while continuing background SC abatacept and DMARDs. After 28±3 days, a post-vacci-
nation blood sample was collected. For pneumococcal vaccination, the primary endpoint was the proportion of patients achieving a ≥2-fold increase in post-vaccination titres to ≥3 of 5 evaluated pneumococcal antigens (9V, 14, 18C, 19F and 23F) in the vaccine at Day 28 in patients without a protective antibody level to these antigens at baseline. For influenza vaccination, the primary endpoint was the proportion of patients achieving a ≥4-fold increase in post-vaccination titres to ≥3 of 3 evaluated 2011–2012 influenza antigens (H1N1, H3N2 and Brisbane) at Day 28 in patients without a protective antibody level to these antigens at baseline. Safety and tolerability were assessed throughout the studies.

**Results.** Pre- and post-vaccination titres were available for 113/125 and 186/191 enrolled patients receiving the pneumococcal and influenza vaccines; results are shown in Tab. 12. Vaccination during SC abatacept administration was well tolerated, with no new safety signals identified.

**Conclusion.** In this group of patients with RA on SC abatacept and background DMARDs, a majority without protective antibody levels to these antigens at baseline were able to mount an immune response to the pneumococcal and influenza virus vaccines, and vaccination was well tolerated. These data are consistent with previous smaller studies.

1. Tay L et al (2007) Arthritis Res Ther 9:R38
2. Schiff M et al (2007) Arthritis Rheum 56:S392

### RA.05

**Adherence to the recommended dosing regimen of abatacept: results from the international, real-world ACTION study**

H. Nüßlein1, R. Alten1, M. Galeazzi2, H. Lorenz3, D. Boumpas4, M. Nurmo-hamed5, W. Bensen6, G. Burnesten7, H. Peter8, F. Rainer9, K. Pavelak10, M. Chartier11, C. Poncet12, C. Rauch13, M. LeBars14

1. Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Nürnberg
2. Schlossparkklinik, Akademisches Lehrkrankenhaus der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Innere Medizin II, Rheumatologie, klinische Immunologie und Osteologie, Berlin, University of Siena, Siena, Italy
3. Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik V, Sektion Rheumatologie, Heidelberg
4. Univ of Crete and IMBB, FORTH, Heraklion, Crete
5. VU Univ Medical Center/Jan van Bree-man Research Institute, Amsterdam, The Netherlands
6. St Josephs Hospital and McMaster University, Hamilton, Canada
7. Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin
8. Universitätsklinikum Freiburg, Rheumatologie und Klinische Immunologie, Freiburg i. Br.
9. Hospital Barmherzige Brüeder, Graz, Austria
10. Institute of Rheumatology, Prague, Czech Republic
11. Chiltern International, Neuilly, France
12. Docs International, Sèvres, France
13. Bristol-Myers Squibb, München
14. Bristol-Myers Squibb, Rueil-Malmaison, France

**Background.** In real life, dosage increases are common with biologic agents [1]. Intravenous abatacept is administered by patient body weight (10 mg/kg) 2 weeks after the first infusion and every 4 weeks thereafter [2] totalling 8 infusions over the first 6 months. No adjustments to this schedule are recommended. Abatacept retention rates, efficacy and safety over 12 months in ACTION (Abatacept In rOutIne clinical practice) have been reported previously [3, 4] This study was designed to assess adherence to recommended dosing of abatacept over the first 6 months in ACTION.

**Methods.** ACTION is an ongoing, 2-year, international, non-interventional, prospective cohort of RA patients treated with intravenous abatacept. All patients on abatacept treatment for ≥6 months, and with infusion data available at initiation and at 6 months, were considered in this analysis. Good adherence was defined as correct dose by patient body weight and number of actual-to-recommended infusions within the range 80–120% (i.e. 7–9 infusions).

**Results.** In total, 783/1120 (69.9%) patients received abatacept ≥6 months and had the infusion data available. Most had established RA and failed ≥1 anti-TNF agent (87.5%). Of 774 Patients with body weight data available at initiation, 87.6% received the recommended initial dose, 6.5% a lower dose and 5.9% a higher dose than recommended. Good adherence to the abatacept treatment schedule was found in 670/783 (85.6%) patients. Over 6 months, 34.0% of patients received 7 infusions, 50.1% received 8 infusions and 15.9% had 9 infusions. Change in dosage over time was assessed in 680/774 Patients with data available at both time points. The majority of patients (86.6%) maintained the recommended dosage. 500/680 (73.5%) patients received abatacept at the recommended dose for body weight and at the recommended treatment schedule over 6 months.

**Conclusion.** In the real-world ACTION study, adherence to the recommended abatacept treatment regimen over 6 months was good. Few patients received changes in dose and/or frequency of administration over this time period.

1. Ariza-Ariza R et al (2007) Rheumatology 46:529–32
2. Abatacept EU SmPC
3. Nüßlein H et al (2012) Arthritis Rheum 64(Suppl 10):S199
4. Nüßlein H et al (2011) Ann Rheum Dis 70(Suppl 3):464

### Tab. 12 | RA-04

| Pneumococcal | Influenza |
|--------------|-----------|
| Without protective antibody levels at baseline | 47/113 | 121/186 |
| Immunological response at Day 28 | 73.9% (34/46) | 61.3% (73/119) |
| Protective antibody levels (titre ≥1.6 μg/mL to ≥3 of 5 pneumococcal antigens) | 83.9% (94/112) | N/A |
| Protective antibody levels (titre ≥1:40 to ≥2 of 3 influenza antigens) | N/A | 81.2% (151/184) |

### Tab. 13 | RA-06

| Month | Subcutaneous abatacept (n=318) | Subcutaneous adalimumab (n=328) | Intravenous abatacept (n=156) | Intravenous adalimumab (n=165) |
|-------|-----------------------------|-------------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| DAS28 (CRP) remission | 3 | 26.8 | 26.0 | 11.8 | 19.0 |
| SDAI remission | 6 | 13.2 | 16.6 | 9.0 | 10.6 |
| | 9 | 17.6 | 23.9 | 11.9 | 12.8 |
| | 12 | 23.3 | 24.8 | 13.1 | 11.4 |
RA.06
Abatacept and anti-TNF monoclonal antibodies: efficacy and safety comparisons

M. Schiff, M. Dougados, R. Fleischmann, J. Fay, M. Maldonado

1University of Colorado School of Medicine, Rheumatology Division, Denver, United States of America, 2Hôpital Cochin, Department of Rheumatology, Paris, France, 3University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, United States of America, 4Bristol-Myers Squibb, Princeton, United States of America

Background. There is a paucity of clinical trial data comparing the efficacy and safety of biologic therapies for RA. We evaluated remission rates and safety for patients treated with subcutaneous (SC) or intravenous (IV) abatacept compared with the anti-TNF monoclonal antibodies, adalimumab and infliximab, in a post-hoc, cross-trial comparison.

Methods. In the head-to-head AMPLEx study [1] patients were randomized to SC abatacept (125 mg weekly) or SC adalimumab (40 mg bi-weekly), plus background MTX. In the double-blind, double-dummy, placebo- and active-controlled ATTEST study [2] patients were randomized 3:2:1 to IV abatacept (~10 mg/kg 4 weekly), infliximab (3 mg/kg 8 weekly) or placebo, plus background MTX. Patients in both trials had active RA with inadequate response to MTX and were biologic naive. Remission according to DAS28(CRP) and SDAI was evaluated post hoc over 12 months of treatment for all randomized and treated patients with data available at the visit of interest. Safety was evaluated for all patients who received at least one dose of study drug.

Results. In AMPLEx, 318 and 328 Patients received SC abatacept and adalimumab, respectively; in ATTEST, 356 and 165 Patients received IV abatacept and infliximab, respectively. Baseline DAS28(CRP) scores (mean ± SD) were 5.5±2.9 in AMPLEx and 6.4±2.9 in ATTEST. Duration of RA was 1.9±1.4 and 1.7±1.4 years for SC abatacept and adalimumab in AMPLEx, and 7.9±8.5 and 7.3±6.2 years for IV abatacept and infliximab in ATTEST. Remission rates over 12 months were similar for treatment groups in each trial (Tab. 1). Adverse events, including malignancies and serious and opportunistic infections are shown (Tab. 14).

Conclusion. Greater proportions of patients in the AMPLEx trial achieved remission outcomes versus ATTEST; however, patients in AMPLEx had shorter disease duration and lower disease activity at baseline. Both routes of abatacept administration provided similar remission rates over time to the anti-TNF therapies, regardless of disease duration. Safety outcomes were mostly balanced, with increased serious adverse events and serious infections for infliximab versus abatacept, and increased discontinuations due to adverse events and serious infections in both anti-TNF groups versus abatacept. This analysis provides valuable comparative insight into the efficacy and safety of these biologic agents.

1. Weinblatt ME (2013). Arthritis Rheum 65:28–38
2. Schiff M (2006). Ann Rheum Dis 67:1096–103

RA.07
Prolonged exposure to subcutaneous and intravenous abatacept in patients with rheumatoid arthritis does not affect rates of infection, malignancy and autoimmune events: results from pooled clinical trial data

R. Alten, M. Hochberg, R. Cohen, M. Weinblatt, J. Kaine, E. Keystone, P. Nash, I. Delaet, M. Genovese

1Schloßparkklinik, Akademisches Lehrkrankenhuis der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Innere Medizin II, Rheumatologie, klinische Immunologie und Osteologie, Berlin, 2University of Maryland, Baltimore, United States of America, 3University of Pennsylvania, Philadelphia, United States of America, 4Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina, 5Mount Sinai Hospital, Toronto, Canada, 6University of Queensland, Brisbane, Australia, 7Bristol-Myers Squibb, Princeton, United States of America, 8Stanford University, Palo Alto, United States of America

Background. Disease-modifying therapies for RA have proven efficacy, but selective toxicities, such as malignancy, may increase with treatment duration. Periodic re-evaluation of incidence rates (IRs) allows assessment of any cumulative or new events over time. This study investigated the long-term safety of subcutaneous and intravenous abatacept using the largest pool of integrated clinical trial data to date [1, 2].

Methods. Data were pooled from the cumulative (double-blind and open-label short-term and open-label long-term extension) periods of 13 Phase II and III studies [1, 2]. IRs of safety events were calculated as the number per 100 Patient-years of exposure (Poisson 95% CI). IRs for the cumulative period were compared with IRs originally estimated from the pooled short-term periods of eight intravenous abatacept clinical studies [2].

Results. A total of 6028 Patients received intravenous or subcutaneous abatacept during the cumulative period (total exposure of 16,670.56 Patient-years; 1167 Patients received abatacept for >5 years). IRs of adverse events (AEs), serious AEs (SAEs), infections or serious infections did not increase in the cumulative relative to short-term periods (Table). The most frequently reported serious infections in the cumulative period were pneumonia (IR [95% CI]: 0.43 [0.34, 0.54]) and upper respiratory tract infection (0.18 [0.12, 0.26]). There was no increase in IRs between the short-term and cumulative periods for hospitalized, opportunistic or tuberculosis infections. The IRs of overall malignancy, combined lymphomas and lung cancers did not increase in the cumulative versus the short-term periods; the most common malignancies in the cumulative period were basal cell carcinoma (IR [95% CI]: 0.46 [0.36, 0.58]) and squamous cell carcinoma (0.15 [0.09, 0.22]). The IR of autoimmune AEs during the cumulative period was comparable to the short-term period, the most common event being psoriasis (IR [95% CI]: 0.51 [0.40, 0.65]) (Tab. 15).

Tab. 14 | RA-06

| Month | AMPLEx Subcutaneous abatacept (n=318) | AMPLEx Subcutaneous adalimumab (n=328) | ATTEST Intravenous abatacept (n=156) | ATTEST Intravenous adalimumab (n=165) |
|-------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Discontinuation due to adverse events | 12 | 11 (3.5%) | 20 (6.1%) | 4 (2.6%) | 12 (7.3%) |
| Experienced serious adverse events | 12 | 32 (10.1%) | 30 (9.1%) | 15 (9.6%) | 30 (18.2%) |
| Malignancy | 12 | 5 (1.6%) | 4 (1.2%) | 1 (0.6%) | 2 (1.2%) |
| Autoimmune event | 12 | 10 (3.1%) | 4 (1.2%) | 2 (1.3%) | 1 (0.6%) |
| Serious infection | 12 | 7 (2.2%) | 9 (2.7%) | 3 (1.9%) | 14 (8.5%) |
| Serious infection leading to discontinuation | 12 | 0/7 | 5/9 | 0/3 | 4/14 |
| Opportunistic infections | 12 | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 0 | 5 (3.0%) |

Tab. 15 | RA-06

| Month | AMPLEx Subcutaneous abatacept (n=318) | AMPLEx Subcutaneous adalimumab (n=328) | ATTEST Intravenous abatacept (n=156) | ATTEST Intravenous adalimumab (n=165) |
|-------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Discontinuation due to adverse events | 12 | 11 (3.5%) | 20 (6.1%) | 4 (2.6%) | 12 (7.3%) |
| Experienced serious adverse events | 12 | 32 (10.1%) | 30 (9.1%) | 15 (9.6%) | 30 (18.2%) |
| Malignancy | 12 | 5 (1.6%) | 4 (1.2%) | 1 (0.6%) | 2 (1.2%) |
| Autoimmune event | 12 | 10 (3.1%) | 4 (1.2%) | 2 (1.3%) | 1 (0.6%) |
| Serious infection | 12 | 7 (2.2%) | 9 (2.7%) | 3 (1.9%) | 14 (8.5%) |
| Serious infection leading to discontinuation | 12 | 0/7 | 5/9 | 0/3 | 4/14 |
| Opportunistic infections | 12 | 1 (0.3%) | 1 (0.3%) | 0 | 5 (3.0%) |
Conclusions. Based on the cumulative short-term and long-term exposure of 6028 Patients to intravenous or subcutaneous abatacept (66,705.56 Patient-years), the IRs and events reported with long-term abatacept treatment were similar to those reported in the short-term, with no increase in rate for any event with increasing exposure. These findings demonstrate that intravenous and subcutaneous abatacept are both well tolerated over the long term.

1. Alten R et al (2011) Arthritis Rheum 63(10 Suppl):S150
2. Hochberg M et al (2010) Arthritis Rheum 62(10 Suppl):S164

RA.08 ADAPTHERA – das barrierefreie rheumatologische Versorgungsnetzwerk in Rheinland-Pfalz: Identifizierung von Biomarker-Profilen in Patientenproben mit diagnostizierter früher rheumatoider Arthritis

M. Becker1, J. Menke1, S. Tenzer2, H. Schild3, A. Wlodarski4, P. Jeremias5, P. Trinder6, B. Pfeiff7, B. Marr7, M. Golbas7, A. Schwartinger8

1Universitätsklinikum Mainz, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Mainz, 2Universitätsklinikum Mainz, Institut für Immunologie, Mainz, 3AIRA e.V., Wendelsheim, 4Universitätsklinikum Mainz und ACURA Rheumazentrum Rheinland-Pfalz AG, Bad Kreuznach

Einleitung. An der Autoimmunerkrankung rheumatoide Arthritis (RA) leiden allein in Deutschland ca. 1,5 Millionen Menschen. Oft wird diese Krankheit zu spät erkannt, was zu einer Zerstörung und zum Funktionsverlust der betroffenen Gelenke führen kann. Darüber hinaus entsteht durch hohe Behandlungs- und Folgekosten und Verlust der Arbeitskraft ein hoher volkswirtschaftlicher Schaden. ADAPTHERA wurde als Landesleitprojekt „Rheuma“ der Initiative Gesundheitswirtschaft Rheinland-Pfalz mit dem Ziel initiiert, eine flächendeckende Verbesserung der rheumatologischen Versorgung durch Koordination der Behandlung in einem landesweiten, transsektoralen Netzwerk zu erreichen. Des Weiteren sollen begleitende klinische und biomedizinische Forschungsprojekte für eine nachhaltige Optimierung der Versorgung sorgen. Daher sind Ziele des ADAPTHERA Versorgungsnetzwerks bei rheumatoideen Patienten mit diagnostizierter rheumatoider Arthritis Biomarker-Profilen zu identifizieren, um die Therapie dieser Autoimmunerkrankheit zu optimieren und erleichtern.

Ergebnisse. Seit dem Projektstart am 01.01.2012 wurden bisher 180 Patienten aus allen Regionen von Rheinland-Pfalz mit therapienavierer früher RA identifiziert. Die Patienten werden alle 3 Monate gesehen, um neben der Erhebung der klinischen Aktivität Fragebogen auszufüllen (u. a. Eigenbeurteilung, EuroQol 5D, HAQ, FFBH, WHOS) und Blut für Serum- und Plasmaproben abzugeben, so dass eine valide, stetig wachsende Verlaufs-Biodatenbank von klinischen und experimentellen Parametern entsteht. Erste Analysen zeigen, dass bei 61% der Patienten mit diagnostizierter rheumatoider Arthritis neben einigen pro-inflammatorischen Zytokinen auch eine stark erhöhte Konzentration der Matrixmetalloproteinase 3 (MMP-3) im Serum nachweisbar sind.

Schlussfolgerung. Eine detaillierte Analyse weiterer bekannter Entzündungsparameter sowie die ersten Ergebnisse der Proteomanalyse zur Identifizierung von neuen Biomarkern aus der stetig wachsenden Biomaterialienbank werden zum DGRh-Kongress dargestellt.

RA.09 Efficacy and safety of add-on golimumab treatment in patients with RA receiving concomitant methotrexate or leflunomide

J. Wollenhaupt1, A. Alonso-Ruiz1, W. Spieler1, J. Beier1, J. Molina1, R. Yao1, M. Govoni1, N. Vastesaeger1, H. Weng1

1Schön Klinik Hamburg Eilbek, Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Hamburg, 2Klinik der Universitäten, Rheumatologie, Dänemark, 3Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Zerbst, 4Medicon A/S, Odense, 5Reumalab S.A., Medellin, Kolumbien, 6Merck Sharp & Dohme Corp., Kenilworth, United States of America, 7Merck Sharp & Dohme Corp., Rom, Italien, 8Merck Sharp & Dohme Corp., Brüssel, Belgien

Background. Current labeling requires rheumatoid arthritis (RA) patients receiving golimumab (GLM) to receive concomitant methotrexate (MTX), and most studies have investigated GLM on the background of MTX treatment. Limited information is available regarding GLM as add-on therapy to disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD) such as leflunomide (LEF).

Objectives. To evaluate the effectiveness and safety of GLM as add-on therapy in biologic-naive patients with RA receiving concomitant MTX or LEF in clinical settings.

Methods. GO-MORE was an open-label, multinational, prospective study in biologic-naïve patients with active RA (DAS28-ESR ≥2.6). Patients received 50-mg SC GLM once monthly for 6 months. The primary outcome was the percentage of patients with good or moderate EULAR DAS28-ESR response at 6 months. Remission (DAS28-ESR <2.6) and minimal or no functional impairment (Health Assessment Questionnaire-Disability Index [HAQ-DI] ≤0.5) were also assessed. Treatment effects were evaluated with chi-square tests. Post hoc analyses evaluated outcomes in patients who received concomitant MTX or concomitant LEF.

Results. Patients receiving GLM with concomitant MTX (alone or with other DMARDs) or GLM with concomitant LEF (with or without other DMARDs) accounted for 81.2% (2663/3280) and 9.3% (303/3270) of the total study population, respectively. The concomitant MTX and LEF subgroups had comparable baseline disease characteristics, including mean DAS28-ESR (5.43 and 5.25, respectively), DAS28-CRP (5.99 and 5.79, respectively), and HAQ-DI (1.44 and 1.36, respectively). These values were similar to the baseline means of the overall population. At month 6, similarly high EULAR response rates were noted in the GLM with concomitant MTX (85%) and GLM and concomitant LEF (81%) subgroups (Table). Similar EULAR responses were also observed in patients receiving GLM+MTX without other DMARDs (83%) and GLM+LEF without other DMARDs (78%). Serious treatment-emergent adverse events (TEAEs) occurred in 5.8% (316/5656) of the concomitant MTX subgroup and 6.8% (21/309) of the LEF subgroup. There were 5 (0.19%) and 0 deaths in the concomitant MTX and LEF subgroups, respectively (Tab. 16).

Conclusion. Overall, add-on SC GLM therapy was highly efficacious with concomitant MTX or LEF in patients with active RA despite DMARD therapy. Safety profiles were consistent with those of previous studies of GLM.

Tab. 15 | RA-07 Includes events occurring up to 56 and 60 days post-last dose for Phase III and II studies, respectively

| Parameter | Short-term period* (N=3173) | Cumulative (short-term + long-term) period (N=628) |
|-----------|-----------------------------|-----------------------------------------------|
| Exposure, patient years | 2330.82 | 16,670.56 |
| AE | 386.70 (372.31, 401.51) | 213.95 (208.33, 219.68) |
| SAE | 18.10 (16.37, 19.97) | 13.24 (12.63, 13.88) |
| Death | 0.51 (0.27, 0.90) | 0.60 (0.49, 0.73) |
| Infection | 98.00 (93.20, 102.99) | 66.33 (64.33, 68.37) |
| Hospitalized | 3.33 (2.63, 4.16) | 2.37 (2.14, 2.63) |
| Serious infection | 3.68 (2.94, 4.55) | 2.57 (2.32, 2.83) |
| Malignancy | 1.55 (1.09, 2.15) | 1.35 (1.18, 1.55) |
| Autoimmune event | 2.07 (1.53, 2.75) | 1.83 (1.62, 2.05) |

*Pooled short-term periods of intravenous abatacept studies only.
RA.10
Tocilizumab steigert bei rheumatoider Arthritis im mittelfristigen Behandlungsverlauf die proliferative Potenz endothelialer Vorläuferzellen

S. Patschan1, K. Nemirovsky1, D. Patschan1, E. Henze1, G. Müller1
1Universitätsklinikum Göttingen, Nephrologie & Rheumatologie, Göttingen

Einleitung. Patienten mit rheumatoider Arthritis leiden unter einem erhöhten kardiovaskulären Risiko. Endothelvorläuferzellen (EPCs) wirken unter physiologischen und pathologischen Bedingungen proangiogen. Ziel der Untersuchung war die Analyse des Einflusses von Tocilizumab, Methotrexat, Rituximab und Tocilizumab auf proliferative Aktivität von EPCs sowie auf die arterielle Pulswellengeschwindigkeit (PWV) und den vaskulären Augmentationsindex (AIX) als indirekte Parameter der vaskulären Schädigung.

Methoden. Eingeschlossen wurden Patienten mit manifesteter rheumatoider Arthritis entsprechend den ACR/EULAR-Kriterien. Neben klinischen (Alter, Geschlecht, Krankheitsaktivität, FRAMINGHAM- und PROCAM-Score, begleitende Medikation) und laborchemischen Parametern wurden die proliferative Aktivität peripher zirkulierender EPCs per CPU-EC-Assay bestimmt, zudem wurden mittels Pulswellenanalyse die PWV sowie der AIX quantifiziert. Die Analysen erfolgten zu Beginn sowie 6 Monate nach Initiierung der antirheumatischen Basistherapie (Ada/Eta: 15, MTX: 17, Ritux: 17, Toci: 14). Die Ergebnisse zeigten einen engen Zusammenhang zwischen Tocilizumab und einem signifikant höheren AIX (p<0,05) sowie der PWV (p<0,01). Dagegen zeigte sich der PWV bei Patienten mit MTX oder Ritux nicht signifikant unterschiedlich.

Schlussfolgerung. Obwohl Tocilizumab eine proangiogene Wirkung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis nachweisen konnte, ist eine prospektive Studie erforderlich, um die dauerhafte Wirkung dieser Medikation zu evaluieren.

RA.11
Das Vorliegen einer Hypokalzämie bei rheumatoider Arthritis hat Einfluss auf den Zusammenhang einer Vitamin-D-Defizienz mit Knochenmineralgehalt und entzündlicher Aktivität

P. Oelzner1, A. Schwabe2, G. Lehmann3, T. Eidner4, G. Wolf5
1Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Abt. Rheumatologie/Osteologie, Jena, 2Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Jena

Einleitung. Der häufig beobachtete Vitamin-D-Mangel wird pathophysiologisch mit Osteoporose und hoher entzündlicher Aktivität bei RA in Verbindung gebracht. Derartige Zusammenhänge sind jedoch unklar, inwiefern sich eine Vitamin-D-Defizienz funktionell auswirkt oder z. B. durch vermehrte 1-alpha-Hydroxylierung von 25-Hydroxycholecalciferol (25(OH)D) oder eine ausreichende Kalziumzufuhr kompensiert werden kann. Parameter, welche Funktionelle Folgen einer Vitamin-D-Defizienz anzeigen können, sind Anstieg des Parathormons (PTH) und Hypokalzämie. Es stellt sich daher die Frage, ob Hypokalzämie und/oder PTH-Spiegel die Beziehung zwischen Vitamin-D-Spiegel einerseits und Knochenmineralgehalt (BMD) sowie Entzündungsaktivität bei RA andererseits modifizieren.

Methoden. Bei 333 Patienten mit RA erfolgte neben der Messung der BMD mittels duxalr x-ray-Absorptiometrie u. a. die Bestimmung des Serumspiegels von 25(OH)D3, 25-Dihydroxycholecalciferol (25(OH)2D3), intaktem PTH und Ca im Serum. BMD und Parameter des Knochenstoffwechsels sowie der entzündlichen Aktivität wurden zwischen Patienten mit 25(OH)D3-Spiegel >20 ng/ml und Normokalzämie (n=129) mit Patienten mit Vitamin-D-Defizienz (25(OH)D3-Spiegel <20 ng/ml) und Normokalzämie (n=174) verglichen.

Ergebnisse. Patienten mit Vitamin-D-Defizienz und Hypokalzämie zeigten im Vergleich zu Patienten mit Vitamin-D-Defizienz aber Normokalzämie eine signifikant niedrigere BMD (p<0,05) und Lendenwirbel säule (LWS) und Schenkelhals und verglichen mit jenen mit einem 25OHD3-Spiegel >20 ng/ml und Normokalzämie eine signifikant niedrigere BMD der LWS (p<0,05) und ein signifikant höheres PTH (p<0,01). Dagegen zeigte sich der PWV bei Patienten mit Vitamin-D-Defizienz + Hypokalzämie (Ca<2,1 mmol/l) und Normokalzämie (Ca>2,1 mmol/l) nicht signifikant unterschiedlich.

Schlussfolgerung. Die Ergebnisse zeigen einen engen Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Defizienz und hoher entzündlicher Aktivität bei RA auch dann, wenn sich die Vitamin-D-Defizienz noch nicht funktionell in Hypokalzämie und Anstieg des PTH niederschlägt. Ein Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Defizienz und niedriger BMD wird erst dann evident, wenn zusätzlich eine Hypokalzämie vorliegt. Für einen möglichen suppressiven Effekt von Vitamin D auf die entzündliche Aktivität der RA scheint daher eine noch bessere Vitamin D-Versorgung und/oder eine höhere Konzentration an aktivem Vitamin D-Hormon notwendig zu sein als für die Erhaltung der Knochenhomöostase.

* Included patients who also received other DMARDs, including MTX+LEF (n=282).
** Included patients who received only concomitant LEF.
Einleitung. Die histologische Analyse der Synovialis bei rheumatoider Arthritis (RA) spielt in der translationalen Grundlagenforschung eine wichtige Rolle. Beispielsweise sind sublining CD68+ Makrophagen einer der sensitivsten Parameter der Krankheitsaktivität. Synovialis wird überwiegend aus klinisch beteiligten Knien oder Operationspräparaten gewonnen. Gerade bei früher RA sind große Gelenke jedoch nicht regelhaft betroffen. In der aktuellen Studie haben wir daher ermittelt, ob Biopsien des klinisch dominanten MCP-Gelenks zur Beurteilung der globalen Krankheitsaktivität herangezogen werden können und sich zur Verlaufsbeurteilung eignen.

Methoden. Bei 10 konsekutiven Patienten mit RA (2010 ACR/EULAR Kriterien) und DAS28>3,2 wurden vor MCP-Arthroskopie in Lokalanästhesie mit Entnahme von Synovialbiopsien MRTs und Arthroskopographien der dominanten Hand durchgeführt. Der RAMRIS-Score und der US7-Score wurden ermittelt. Synovialbiopsien wurden unter optischer Kontrolle aus entzündeter Synovialis entnommen, Gefrierschnitte angefertigt und gefärbt. Der semiquantitative Synovialitis-Score wurde an HE gefärbten Präparaten bestimmt, Immunhistochemien (CD68, VEGF, HIF-α1) wurden mittels digitaler Bildanalyse ausgewertet. Bei 6/10 Patienten wurden die Untersuchungen im Abstand von 6 Monaten wiederholt.

Ergebnisse. Die Arthroskopie konnte bei 10 Patienten [7 Frauen, 5 RF positiv, 4 Therapie-naiv, 6 behandelt (5 MTX, 1 Leflunomid)] komplett durchgeführt werden (Nachbeobachtungszeit 14,4±5,6 Monate). Der histologische Synovialitis-Score korrelierte zum DAS28 (Spearman r=-0,72*), CRP r=-0,53* und US7-Score r=-0,66*); sublining CD68 zum CRP r=-0,66*), HIF-α1 zum DAS28 (r=-0,77**), CRP (r=0,67**); und VEGF zum DAS28 (r=0,75*), CRP (r=0,52*) und RAMRIS-Score (r=0,66*)). Bei allen Patienten konnte der DAS28 nach Therapie-Umstellung verringert werden (MW±SD: 5,2±1,5 vs. 2,75±1,1; p<0,05), drei hatten eine gute EULAR-Response (P1, 2, 4). Nur diese Patienten zeigten in der histologischen Analyse eine Reduktion der sublining CD68 Macrophagen (x2-Test: LR 8,3, p=0,05). Korrespondierend hierzu zeigten zwei Patienten ohne Reduktion von CD68 im Verlauf eine Verschlechterung der RAMRIS (P6 und 7).

Schlussfolgerung. Die MCP-Arthroskopie ist eine sichere Methode zur Entnahme von Synovialbiopsien und bietet die Möglichkeit zu longitudinalen histologischen und immunhistochemischen Untersuchung der Synovialis von RA-Patienten. Die Synovialitis im dominanten MCP-Gelenk ist repräsentativ für die globale Krankheitsaktivität.
suchen, Krankenhausaufenthalte und Erwerbstätigkeitsstatus) unter der Behandlung mit Tocilizumab verändert.

**Methoden.** Studienbeginn war im Februar 2010. Insgesamt sollen 490 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Inhalt der primären Endpunkte sind: Arzneimittelabbruch/Unterbrechung in der Medikation und eine Umfrage auf Fertilität. Die 490 RA-Patienten (Anteil Frauen 76,3%) waren zu Studienbeginn im Mittel 56,3 Jahre alt und hatten eine durchschnittliche Krankheitsdauer von 10,1 Jahren. 58% der Patienten waren zu Studienbeginn verheiratet. Von den 42% Patienten im Ruhestand waren 50% wegen der Krankheit berentet (restl. 14% aus anderen Gründen). Im Beobachtungszeitraum zeigt sich unter Tocilizumab-Therapie eine Verbesserung der meisten gesundheitsökonomischen Parameter: Fast doppelt so viele Patienten erfahren keine oder nur noch geringe Einschränkungen in der Alltagsbewältigung („Nachgeben der täglichen Beschäftigung“); Arbeitsunfähigkeitszeiten zurückgehen, die Notwendigkeit von Arztbesuchen und Krankenhausaufenthalten aufgrund rheumatischer Beschwerden sinkt. Die Ergebnisse zur Verbesserung der Alltagsbewältigung sind für Patienten mit durchgehender Tocilizumab-Monotherapie vergleichbar derer mit DMARD-Kombinationstherapie. Im Gegensatz dazu lassen sich Krankheitsrezidive, die sich langfristig in Abhängigkeit von Krankheitsdauer und -aktivität entwickeln (Anteil von Patienten mit Erwerbsunfähigkeit, Notwendigkeit von GKV-Leistungen und enlastet damit das Sozialsystem.

**RA.15**

**Investigation into the binding affinity of Certolizumab pegol to FcRn and functional consequences for FcRn-mediated transcytosis:** comparison to Infliximab, Adalimumab and Etanercept

A. Nesbitt, L. Kevorkian, T. Baker

1UCB Pharma GmbH, Monheim am Rhein, 2Duke University Medical Center, Durham, United States of America, 3Atlanta Gastroenterology Association, Atlanta, United States of America, 4Department of Rheumatology and Clinical Immunology and Allergology, University Bern, Bern, 5UCB Pharma, Raleigh, United States of America, 6UCB Pharma, Brussels, Brussels, Belgium, 7UCSF Medical Center, San Francisco, United States of America

**Background.** Certolizumab pegol (CZP) is a PEGylated, Fc-free anti-TNF. Infliximab (IFX) and adalimumab (ADA) are antibodies, whereas etanercept (ETA) is a receptor fusion protein, and all three have an IgG1 Fc. It has been reported that lower levels of CZP, compared to ADA or IFX, are transferred from treated mothers to the neonate [1]. This discrepancy may be due to active transport of antibodies across the placenta thought to be mediated by the neonatal Fc receptor (FcRn). However, anti-TNF binding to FcRn, and FcRn-mediated transcytosis have not been studied. The objective of this study is to quantify binding of CZP, IFX, ADA and ETA to FcRn and to measure FcRn-mediated transcytosis.

**Methods.** A Biacore assay was used to determine binding of CZP, ADA and IFX to human FcRn. Anti-TNFs were passed over an FcRn-coated chip. MDCK-II cells transfected with human FcRn were used to measure FcRn mediated transcytosis. The anti-TNFs and the control antibody (P146), which possessed a Fc modified to prevent binding to FcRn, were biotinylated to allow visualization. The amount of each anti-TNF transcytosed across the cell layer over 4 hours was measured by MSD assay.

**Results.** IFX (32 nm) and ADA (25 nm) had high binding affinity to FcRn while the binding affinity of ETA to FcRn was 5-fold lower (1500 nm). In contrast, CZP did not bind to the FcRn with any measurable affinity. The levels of transcytosis seen with IFX and ADA were 24.96 ng/mL and 159.5 ng/mL, respectively (mean of 3 experiments). Transcytosis of ETA (81.3 ng/mL) was lower than that of ADA and IFX. In contrast, the level of CZP transcytosis was significantly lower, at 3.2 ng/mL, than that observed with the other anti-TNFs and comparable to the control P146 (5.9 ng/mL).

**Conclusion.** CZP did not bind to FcRn and thus no FcRn-mediated CZP transcytosis was detected. In contrast, ADA and IFX had a relatively high binding affinity to FcRn and were actively transcytosed. ETA showed lower binding affinity and transcytosis, but FcRn-mediated transport could still be measured. These results explain the previously observed active transport of anti-TNFs across the placenta seen in patients treated with IFX and ADA, whereas only low levels were observed with CZP [1].

1. Mahadevan U et al (2013) Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 11(3):286–92
CD (109/139), RA (7/139) bzw. waren gesund (2/139). 103/139 (74%) der Schwangere saßen resultierten in einer Lebendgeburten [medianes Gestationsalter: 38 Wochen (n=40), 21/139 (15%) endeten in einer Fehlgeburten und 15/139 (11%) der Frauen hatten einen geplanten Schwan- genschaftssabbruch. Geburtsfehler traten bei 2/103 Lebendgeburten (1,4%) auf (US Bevölkerung: 3%[3]). Ein neonataler Todesfall wurde berichtet, wobei eine medizinische Untersuchung keinen Hinweis für einen Zu- sammenhang zur CZP Behandlung fand. In den klinischen Studien waren Cortikosteroid (7/29 Lebendgeburten, 2/10 Fehlgeburten, 3/13 elektive Abbrüche) und Methotrexat (2/29 Lebendgeburten, 2/10 Fehlgeburten, 1/3 geplante Abbrüche) die häufigsten eingesetzten Begleitmedikamente. Die meisten Teilnehmerinnen klinischer Studien hatten eine niedrige bis mittlere Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt der Konzeption (Median CDAI 184,9 bei 22 CD Patientinnen, DAS28(BSG) 1,1–6,1 bei 7 RA Patientinnen). Fehlgeburten korrelierten nicht mit einer höheren Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt der Konzeption. Schlussfolgerungen bezüglich der Begleitmedikamente und der Krankheitsak- tivität sind aufgrund der geringen Zahlen nur begrenzt möglich.

**Schlussfolgerung.** Die gegenwärtig verfügbaren Daten zu Schwan- genschaftsausgängen nach CZP Behandlung sind vergleichbar mit Daten, die in der Allgemeinbevölkerung beobachtet werden (US Bevölkerung [4]: 64% Lebendgeburten, 17% Fehlgeburten und 19% geplante Abbrüche; Daten von 6,390,000 Schwangerschaften). Dennoch sind zusätz- liche Daten von vielen schwangerer Frauen notwendig, um die Sicher- heit und Verträglichkeit von CZP in der Schwangerschaft vollständig zu beurteilen.

1. Wakefield I (2011) The use of surrogate antibodies to evaluate the develop- mental and reproductive toxicity potential of an anti-TNFalpha PEGylated Fab’ monoclonal antibody. 122(1):170–176
2. Wolf D und Mahadevan U (2010) Certolizumab pegol use in pregnancy: low levels detected in cord blood. 62(Suppl10):718
3. o. A. (2008) Update on overall prevalence of major birth defects. 57(01):1–5
4. Ventura S (2008) Estimated pregnancy rates by outcome for the United States, 1990–2004. 56(15):1–25, 28

**RA.17**

**Predictors of retention with abatacept in patients who have failed one or more biologic agents: results from the international, real- world ACTION study**

H. Nüßlein1, R. Alten2, M. Galeazzi3, H. Lorenz4, D. Boumpas5, M. Nurmo- hamed6, W. Bensen7, G. Bumstead8, H. Peter9, F. Rainer9, K. Pavelka9, M. Chartier10, C. Poncet9, C. Rauch9, M. LeBars11

1Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Nürnberg, 2Schlossparklinik, Akademisches Lehrkrankenhaus der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Innere Medizin II, Rheumatologie, klinische Immunologie und Osteologie, Berlin, 3University of Siena, Siena, Italy, 4Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik V, Sektion Rheumatologie, Heidelberg, 5Univ of Crete and IMBB, FORTH, Heraklion, Crete, 6VU Univ Medical Center/Jan van Breman Research Institute, Amsterdam, The Netherlands, 7St Josephs Hospital and McMaster University, Hamilton, Canada, 8Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, 9Universitätsklinikum Freiburg, Rheumatologie und Klinische Immunologie, Freiburg i. Br., 10Hospital Barmerziege Brueder, Graz, Österreich, 11Institute of Rheumatology, Prague, Czech Republic, 12Chiltern International, Neuilly, France, 13Docs International, Sévres, France, 14Bristol-Myers Squibb, München, 15Bristol-Myers Squibb, Rueil-Malmaison, France

**Background.** Anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) status was reported previously as predictive of abatacept response [1]. Predictors of re- tention with abatacept have not been published previously. This study was designed to identify predictors of abatacept retention after failing ≥1 biologic agent.

**Methods.** ACTION (Abatacept In rOutiNe clinical practice) is an ongoing, 2-year, international, non-interventional, prospective cohort including patients with RA treated with intravenous abatacept [2, 3]. Pa- tients from Canada, Germany, Greece and Italy, where patient numbers were sufficient to explore between-country effects, were included. At data cut-off (February 2012), all patients had 1-year follow-up (interim analysis). Abatacept discontinuations were reported by the investiga- tor at any time point during follow-up. Socio-demographics, disease characteristics and medical history at abatacept initiation, and previ- ous and concomitant treatments were deemed potential predictive va- riables. Clinically relevant variables and those with p≤0.2 (univariate analysis) were entered into a multivariate Cox proportional-hazards regression model, adjusted for clustered data from one investigator. Using backwards selection, variables with p≤0.1 were retained in the final model.

**Results.** Overall, 865/999 (86.6%) patients who had failed ≥1 biologic agent (98% failed anti-TNF) were included. In the multivariate model, patients (n=834) had a significantly lower risk of abatacept discontinua- tion if they were anti-CCP positive (p<0.001; hazard ratio=0.59 [95% Cl: 0.40, 0.75]), failed <2 anti-TNF agents (p=0.005 vs ≥2 anti-TNFs; 0.71 [0.56, 0.90]) and had a cardiac comorbidity at abatacept initiation (p=0.009; 0.48 [0.28, 0.83]). Patients in Greece and Italy were less likely to discontinue than patients in Germany (p<0.001 vs Germany; Greece 0.30 [0.16, 0.58], Italy 0.50 [0.33, 0.76]; Canada 1.04 [0.78, 1.40]). There were no interactions or effects of C-reactive protein level, rheumatoid factor status, type of previous anti-TNF failure, infection at initiation and abatacept monotherapy. Sensitivity analysis, including all variables significant in univariate analysis, was consistent.

**Conclusion.** In this first report of real-world predictors of abatacept patient retention, anti-CCP positivity and failing <2 prior anti-TNF agents were associated with higher retention. Differences in retention between some countries may reflect specificities in healthcare systems and populations. Abatacept, a biologic agent with no contraindications or special warnings for cardiac comorbidity, seems to be a good option for these patients.

1. Gottenberg JE et al (2012) Ann Rheum Dis 71:1815–9
2. Nüßlein H et al (2011) Ann Rheum Dis 70(Suppl.3):464
3. Nüßlein H et al (2012) Arthritis Rheum 64(Suppl10):S199

**RA.18**

**Weekly subcutaneous abatacept confers comparable onset of treatment response and magnitude of efficacy improvement over 6 months when administered with or without an intravenous abata-cept loading dose**

M. Schiff1, R. Alten2, M. Weinblatt1, P. Nash3, R. Fleischmann2, P. Durez2, J. Kaine4, I. Delaet4, S. Kelly8, M. Maldonado4, S. Pate8, M. Genovese6

1University of Colorado School of Medicine, Rheumatology Division, Denver, United States of America, 2Schlossparklinik, Akademisches Lehr- krahnhaus der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Innere Medizin II, Rheumatologie, klinische Immunologie und Osteologie, Berlin, 3Bingham and Women’s Hospital, Boston, United States of America, 4University of Queensland, Brisbane, Australia, 5University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, United States of America, 6University Catholique de Louvain, Brüssel, Belgium, 7Sarasota Arthritis Research Center, Sarasota, United States of America, 8Bristol-Myers Squibb, Princeton, United States of America, 9Stanford University, Palo Alto, United States of America

**Background.** Previous pharmacokinetic data show that, in the absence of intravenous loading, target therapeutic concentrations are achieved in the majority of patients by Week 2 of subcutaneous abatacept treat- ment [1]. We compared clinical and functional responses with subcut-aneous abatacept administered with or without an intravenous loading dose in patients with active RA and inadequate response to MTX.
Methods. Patients from the intent-to-treat populations of the ACQUIRE [2] and AMPLE [3] studies randomized to subcutaneous abatacept plus MTX were included. All patients received fixed-dose subcutaneous abatacept 125 mg/week; in ACQUIRE but not AMPLE, patients also received an intravenous loading dose (~10 mg/kg based on weight range) on Day 1. For this post-hoc analysis, assessments included ACR20 and HAQ-DI response (improvement ≥0.3) over 6 months, with patients who discontinued considered non-responders. Mean changes from baseline over 6 months in DAS28 (CRP) were assessed in patients with DAS28 >5.1 at baseline (last observation carried forward) to account for differences in baseline disease activity between the two studies.

Results. All patients were biologic naïve at baseline, with mean disease duration of 7.6 and 1.8 years, DAS28 (CRP) 6.2 and 5.5, and HAQ-DI 1.72 and 1.5 in ACQUIRE and AMPLE, respectively. Efficacy was compared throughout the study. For patients treated with subcutaneous abatacept and without an intravenous loading dose, ACR20 response rates were similar (Table 18). HAQ-DI response rates were also similar with and without the intravenous loading dose (Table 18). For the overall populations, mean (standard deviation [SD]) changes from baseline to Day 169 in DAS28 were −2.57 (1.30) and −2.09 (1.38) in ACQUIRE and AMPLE, respectively. For patients with baseline DAS28 >5.1, mean (SD) changes in DAS28 from baseline to Day 169 were −2.65 (1.29) and −2.49 (1.35) in ACQUIRE and AMPLE, respectively.

Conclusion. Time to onset and magnitude of ACR20 and HAQ-DI responses and DAS28 improvements were generally similar with subcutaneous abatacept with or without intravenous loading in patients with RA and an inadequate response to MTX. The findings from this post-hoc analysis suggest that subcutaneous abatacept can be given effectively without an intravenous abatacept loading dose.

RA.19 Improved quality of life, work productivity, general activity and independence in response to subcutaneous abatacept or adalimumab in rheumatoid arthritis: results from the AMPLE trial

R. Fleischmann, M. Weinblatt, M. Schiff, D. Khanna, L. Rosenblatt, M. Maldonado, D. Furst

1University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, United States of America, 2Brigham and Women’s Hospital, Boston, United States of America, 3University of Colorado School of Medicine, Rheumatology Division, Denver, United States of America, 4University of Michigan, Ann Arbor, United States of America, 5Bristol-Myers Squibb, Princeton, United States of America, 6University of California at Los Angeles, Los Angeles, United States of America

Background. RA is associated with pain and impairment of physical function, significantly impacting a patient’s health-related quality of life (HRQoL) and ability to perform daily activities. Patient-reported outcomes (PROs) related to HRQoL and daily activity have become an essential part of assessment in RA. We continue to report here comparative findings from PROs assessed with subcutaneous abatacept or adalimumab on background MTX in the first head-to-head study, AMPLE. We compared changes in PROs at 1 year in patients with RA treated with abatacept or adalimumab, both on background MTX.

Methods. AMPLE is a Phase IIIb, randomized, investigator-blinded study of 24 months’ duration. Biologic-naïve patients with active RA and inadequate response to MTX were randomized to either 125 mg abatacept weekly or 40 mg adalimumab biweekly in combination with MTX. PROs evaluated through Day 365 included: HRQoL, assessed using Short Form-36 (SF-36; including Physical and Mental Component Summary subscores [PCS and MCS]); activity limitation over the previous 30 days, using the Activity Limitation Questionnaire (ALQ); productivity, using the work productivity and activity impairment questionnaire for RA [2]; physical and psychosocial independence, captured using items from HAQ, SF-36 score; and ALQ [3]. Other PROs previously reported from AMPLE include: patient pain, patient global assessment, fatigue, and physical function [4]. All efficacy analyses were done using the intent-to-treat population, which included all patients who were randomized and received at least one dose of study drug. Baseline characteristics were analysed descriptively and changes in PROs from baseline were assessed using ANCOVA.

Results. Baseline demographic and clinical characteristics of the abatacept and adalimumab treatment arms were similar. Improvements in all domains of the SF-36, including PCS and MCS observed at Day
RA.20 
Wirksamkeit und Sicherheit einer sequenziellen Biologika-Therapie mit Tocilizumab (TCZ) und – bei Nichtansprechen – mit Rituximab (RTX) in DMARD-IR-Patienten mit RA (MIRAI-Studie) – 2. Interimsanalyse

T. Dörner, T. Tony, H. Schulze-Koops, J. Kaufmann, P. Kästner, H. Kellner, R. Kurthen, S. Wagner, M. Peters, C. Iking-Konert

| Parameter                  | Baseline | Woche16 | Woche32 |
|---------------------------|----------|---------|---------|
| **ITT-Gesamt**            |          |         |         |
| DAS 28, MW ± SD           | 5,7±1,0  (n=507) | 2,6±1,3 (n=423) | 2,7±1,4 (n=150) |
| VAS DA Pat., MW ± SD      | 63,3±20,6 (n=509) | 26,3±22,5 (n=429) | 28,9±25,3 (n=155) |
| **SJC28, MW ± SD**        | 8,3±4,9   (n=509) | 3,2±3,6 (n=425) | 3,0±3,9 (n=152) |
| VAS Schmerz, MW ± SD      | 63,5±21,1 (n=509) | 27,2±22,9 (n=429) | 29,1±24,6 (n=155) |
| **HAQ-DI, MW ± SD**       | 1,25±0,66 (n=428) | 0,73±0,67 (n=292) | 0,83±0,70 (n=101) |
| **ITT-TCZ2**              |          |         |         |
| DAS 28, MW ± SD           | 6,0±0,9   (n=186) | 3,2±0,7 (n=184) | 2,5±1,3 (n=131) |
| VAS DA Pat., MW ± SD      | 66,9±19,2 (n=186) | 30,3±20,5 (n=186) | 26,8±24,0 (n=136) |
| SJC28, MW ± SD            | 9,4±4,8   (n=186) | 4,1±3,2 (n=185) | 2,7±3,5 (n=133) |
| VAS Schmerz, MW ± SD      | 66,2±19,2 (n=186) | 31,2±20,6 (n=186) | 27,0±23,4 (n=136) |
| **HAQ-DI, MW ± SD**       | 1,27±0,66 (n=174) | 0,81±0,66 (n=124) | 0,77±0,69 (n=88) |
| **ITT-RTX**               |          |         |         |
| DAS 28, MW ± SD           | 5,7±1,0   (n=24)  | 5,2±1,2 (n=24)  | 4,2±1,6 (n=18)  |
| VAS DA Pat., MW ± SD      | 64,6±18,3 (n=24) | 58,5±22,6 (n=24) | 43,8±31,0 (n=18) |
| SJC28, MW ± SD            | 9,5±6,4   (n=24)  | 9,0±6,1 (n=24)  | 4,7±5,7 (n=18)  |
| VAS Schmerz, MW ± SD      | 67,6±17,2 (n=24) | 57,6±22,7 (n=24) | 45,1±28,9 (n=18) |
| **HAQ-DI, MW ± SD**       | 1,31±0,64 (n=20) | 1,49±0,75 (n=17) | 1,26±0,70 (n=12) |

**ITT-TCZ2**; **ITT-RTX**.

**DAS Disease Activity Score, HAQ-DI Health Assessment Questionnaire-Disability Index, SJC28 Swollen Joint Count (28 Gelenke), VAS visuelle Analogskala.**
RA.21 Die Langzeitverträglichkeit und Wirksamkeit der 4-wöchentlichen Gabe von Certolizumab pegol als Mono- und Kombinationstherapie bei rheumatoider Arthritis – 5-Jahres-Daten einer offenen Verlängerungsstudie

R. Alten1, R. Fleischmann2, R. van Vollenhoven3, J. Vencovsky4, O. Davies5, C. Stach6, M. de Longueville7, M. vanLunen6, E. Choy8
1Schlossparkklinik, Akademisches Lehrkrankenhaus der Charité – Universitätspolsitzmedizin Berlin, Innere Medizin II, Rheumatologie, klinische Immunologie und Osteologie, Berlin, 2University of Texas Southwestern Medical Center, Rheumatology, Dallas, United States of America, 3Karolinska University Hospital, Department of Rheumatology Unit for Clinical Therapy Research, Inflammatory Diseases (ClinTRID), Stockholm, Schweden, 4Institute of Rheumatology, Rheumatology, Prague, Czech Republic, 5UCB Pharma GmbH, Brüssel, Belgium, 6UCB Pharma GmbH, Monheim am Rhein, 7UCB Pharma GmbH, Raleigh, United States of America, 8University School of Medicine, Cardiff, Rheumatology, Cardiff, United Kingdom

Einleitung. Die Verträglichkeit und Wirksamkeit der 4-wöchentlichen Gabe von Certolizumab pegol (CZP) bei rheumatoider Arthritis (RA) wurde sowohl in der Monotheather in der FAST4WARD-Studie als auch in der Kombitherapie mit Methotrexat (MTX) in der Studie 014 gezeigt [1, 2].

Methoden. Studienabrecher und Patienten (Pat), die die 4-wöchigen FAST4WARD/014 STUDEN erfolgreich beendet haben, konnten in die offene Verlängerungs(OLE)-Studie einzutreten. Pat erhielten über die gesamte Dauer der OLE-Studie alle 4 Wochen (Q4W) 400 mg CZP. Die Zielsetzung der OLE-Studie beinhaltete die Beurteilung der Verträglichkeit und der Wirksamkeit von CZP. Die Retentionsraten sowie die Wirksamkeit wurden bis Woche 280 und die Verträglichkeitsdaten bis Woche 364 beobachtet. In die Verträglichkeitsanalyse wurden alle Pat einbezogen, die in die OLE-Studie eintraten und CZP erhalten (N=126; Kombinations therapie Completer (n=48); CZP-Monotherapie Completer (n=78)). Das Auf treten von schwerwiegenden Infektionen (SI) und Malignitätsraten war niedrig. Es wurden 11 Todesfälle berichtet: 7 kardiovaskuläre Ereignisse, 2 Infektionen, 1 Unfall und 1 Tumorerkrankung. Die Retentionsraten der Pat, die die Ausgangsstudien erfolgreich beendet haben, waren zur W280 in der CZP Monotherapie (24/48, 50%) und der CZP Kombinationstherapie-Gruppe (67/123; 55%) vergleichbar. Der durchschnittliche DAS28-3(CRP)-Wert und dessen Abweichung vom Baseline-Wert der Ausgangsstudien zum Zeitpunkt des Eintrittes in die OLE-Studie und nach 280 W der Monotherapie-Completer und der Kombinationstherapie-Comple ter, sowie die zugehörigen HAA-Werte sind in Tab. 22 dargestellt.

Schlussfolgerung. Die vorliegende OLE-Studie konnte das günstige Risikonutzen-Profil der CZP-Monotherapie bestätigen. Die Langzeitwirksamkeitsdaten zeigten keine Unterschiede zwischen Pat, die CZP als Monotheather erhielten und Pat, die CZP in Kombination mit anderen DMARDs erhielten.

RA.22 AMCV IgA predicts RTX response outcome in RA patients

L. Lindenberg1, E. Feist1
1Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin

Background. Rheumatoid arthritis (RA) is the most common disease of joints that non- or deficiently treated leads to functional loss and premature cardiovascular death within years. But nearly 50% of the RA patients fail to treatment with TNFa-inhibitor (TNFi) indicating a switch to Rituximab (RTX). The urgency of personalized promising treatment in time presupposes predictive parameter. Rheumatoid factor (RF) and anti-citrullinated protein antibodies (ACPs; especially ACCP) are shown to be better diagnostic than less theranostic biomarkers. In that context we investigated the role of antibody subtypes against mutated citrullinated vimentin (AMCV) that determine response outcome in RTX- treatment.

Methods. A cohort of 50 only AMCV IgG positive RA patients was tested for AMCV subtype IgM and IgA (additionally for RF IgG, IgM, IgA and ACCP IgG) by ELISA at baseline (after failure to first approach with TNFi) and at week 24 (after first RTX cycle). Responders were characterized by a difference in their DAS28 of ≥1.2 (EULAR good-response) between baseline and week 24. The cohort comprises 37 responders (RR) and 13 non-responders to RTX (NRR).

Results. AMCV IgG, IgM and IgA showed higher treatment related decreased compared to RF and ACCP Ig subtypes and additionally even diverged in both groups depending on response outcome. Especially AMCV IgA exhibited a higher mean titer decline of RR by 67% at lo-
wer baseline titers (90.14 to 29.84 U/ml) and a mean titer increase of NRR by nearly 20% at higher baseline titers (82.51 to 218.57 U/ml). At baseline RR displayed relatively more negative IgA titers (68%; n=25/37) than NRR, who in return showed more IgA positive titers (69%; n=9/13). AMCV IgA positive patients were more likely to show positively for RF IgA (80%) and IgM (70%), what could be inversely detected for IgA negative patients with seronegativity of RF IgA (68%) and IgM (60%).

**Conclusion.** AMCV Immunoglobulin subtypes showed treatment dependent changes contrary to already known antibodies (ACCP). Especially AMCV IgA reflects response outcome: AMCV IgA negativity at baseline and decreasing titers during treatment are predictive for good EULAR-response to RTX.

**RA.23 Etanercept in Monotherapie oder kombiniert mit Methotrexat bei rheumatoide Arthritis**

**M. Gaußitz**, A. Krause, U. Lend, K. Lüthke, R. Lippe, T. Meng

1Akademie für Manuelle Therapie an der WWU Münster, Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie, Münster, 2Immanuel Krankenhaus Berlin, Klinik für Innere Medizin, Abteilung Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, 3Pfizer Pharma GmbH, Berlin, 4Schwerpunktpraxis Rheumatologie, Dresden

**Einleitung.** Erfahrungen aus Registern zeigen, dass etwa 30% der Biologika-Patienten in Monotherapie behandelt werden. Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Etanercept in der Monotherapie unter Routinebedingungen sind allerdings begrenzt.

**Methoden.** Vorgestellt werden die Ergebnisse einer Subgruppenanalyse einer prospektiven NIS. Es wurden insgesamt 167 Patienten mit einer durchgehenden Etanercept-Monotherapie (ohne weitere systemische Therapien) und 67 mit einer durchgehenden Kombinationstherapie mit Methotrexat (MTX) dokumentiert (Zeitraum: 10/2006 bis 03/2013); der Beobachtungszeitraum betrug 52 Wochen.

**Ergebnisse.** Von den insgesamt eingeschlossenen 4882 Patienten erhielt nur ein sehr geringer Teil entweder eine Monotherapie (167) oder eine Kombinationstherapie mit MTX (67). Beziiglich der Baseline Charakteristika gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patientengruppen. Die mittlere Erkrankungsduer lag bei 9,3±9,4 Jahren in der Kombinations- und bei 7,4±8,9 J. in der Kombinationstherapie (Gesamtpopulation 10,0±9,6 J.). Die Patienten wurden im Mittel mit 5,5±1,2 bzw. 2,4±1,1 DMARDS vorbehandelt. Der DAS28 nahm von 5,4±1,3 bzw. 4,9±1,5 auf 3,0±1,4 bzw. 3,5±1,5 zu Woche 52 ab. Zu Woche 52 erreichten 11 (73,3%) und 4 (26,7%) FPA-Patienten. Den Schwellenwert von 40% erreichten 11 (73,3%) und 4 (26,7%) FPA-Patienten.

**Schlussfolgerung.** Der Prednisolon-Test hatte eine Sensitivität und Spezifität von 73,3% für die korrekte Identifikation einer RA. Die Tatsache, dass die Durchführung eines oralen Prednisolontests hilfreich sein kann, um zwischen entzündlichen und degenerativen Beschwerden zu differenzieren. Die Ergebnisse zeigen aber auch, dass jeder 4. bis 5. Patient durch diesen Test nicht sicher zuzuordnen ist.

**RA.24 Kann orales Prednisolon zur Differenzierung zwischen Patienten mit rheumatoider Arthritis und Fingerpolyarthrose beitragen – eine Proof-of-concept-Studie**

**U. Kiltz**, C. von Zabern, F. Heldmann, M. van Werde, B. Mintrop, X. Baraliakos, J. Braun

1Rheumazentrum Ruhrgebiet, St. Josephs-Krankenhaus, Herne

**Einleitung.** Die Differenzialdiagnose zwischen einer frühen rheumatoiden Arthritis (RA) und einer Fingerpolyarthrose (FPA) kann schwierig sein. In der klinischen Routine wird in dieser Situation häufig ein Therapieverus mit Prednisolon gemacht, um eine Differenzierung zwischen RA und FPA durch das vermutete unterschiedliche Ansprechen auf diese Therapie vorzunehmen. Die diagnostische Wertigkeit dieses oralen Prednisolonstests wurde aber bisher nicht untersucht. In der vorliegenden Studie wurde das Ausmaß der Beschwerdebesserung durch Prednisolonbie bei Patienten ohne vorbestehende Glukokortikoidmedikation mit gesicherter RA und FPA quantifiziert und verglichen.

**Methoden.** Insgesamt 30 Patienten mit RA (n=15) und FPA (n=15), die Schmerzen in den Händen (NRS Schmerz 2,4) hatten, wurden zunächst mit 1 g Paracetamol/d behandelt. Am Tag 3–5 wurde zusätzlich 20 mg Prednisolon/Tage gegeben und die Veränderung der Schmerzlevels (NRS 0–10) und die körperliche Funktionsfähigkeit gemessen. Um die RA und FPA mit ausreichender Sicherheit zu differenzieren wurde als Cutoff eine 40%ige Beschwerdeänderung vor Studienbeginn festgelegt.

**Ergebnisse.** Der Anteil weiblicher Patienten war mit 86,7% (RA) und 73,3% (FPA) gleich. Das mittlere Alter lag bei 59,3±6,3 (RA) und 66,8±10,3 (FPA) und die mittleren Erkrankungsdauer bei 43,5 (RA) und 10,8±13,9 (FPA) Jahren. Die Schmerzstärke war am 1. Tag 5,4±1,6 (RA) vs. 5,3±1,4 (FPA) und am 5. Tag 2,9±1,8 (RA) vs. 4,1±1,5 (FPA). Unter Prednisolon verbesserten sich absolut mehr Patienten in der RA (52,3±8,2%) als in der FPA-Gruppe (22,0%±20,1%; p=0,012). Den Schwellenwert von 40% erreichten 11 (73,3%) und 4 (26,7%) FPA-Patienten.

**Schlussfolgerung.** Der Prednisolon-Test hatte eine Sensitivität und Spezifität von 73,3% für die korrekte Identifikation einer RA. Das bedeutet, dass die Durchführung eines oralen Prednisolonstests hilfreich sein kann, um zwischen entzündlichen und degenerativen Beschwerden zu differenzieren. Die Ergebnisse zeigen aber auch, dass jeder 4. bis 5. Patient durch diesen Test nicht sicher zuzuordnen ist.

**RA.25 Einflussfaktoren der Inanspruchnahme von ambulanten Bewegungstherapien bei RA-Patienten**

**K. Mattukat**, C. Matthes, W. Mau

1Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Institut für Rehabilitationsmedizin, Halle (Saale)

**Einleitung.** Die Diagnose „rheumatoide Arthritis (RA)“ bringt für die Betroffenen häufig erhebliche Einschränkungen in Aktivität und Teilhabe mit sich. Positive Effekte regelmäßiger körperlicher Aktivität auf die körperliche und psychische Gesundheit der Betroffenen sind zwar hinreichend belegt. Dennoch liegt der Anteil inaktiver Personen hier sogar bis zu 4-mal höher als in der Normalbevölkerung. Neben einer angemessenen Medikation ist die Bewegungstherapie daher fundamental für die Behandlung von RA-Patienten. Um die bestehenden Wissenslücken zu Inanspruchnahme, Rahmenbedingungen und Wünschen dieser Klientel bzgl. ambulanter Bewegungstherapien zu füllen, wurden insgesamt 4882 Patienten eingeschlossen. Die Studie leistet, die durchführung eines oralen Prednisolonstests hilfreich sein kann, um zwischen entzündlichen und degenerativen Beschwerden zu differenzieren. Die Ergebnisse zeigen aber auch, dass jeder 4. bis 5. Patient durch diesen Test nicht sicher zuzuordnen ist.
RA.26
VADERA – Validierung von Depressionsfragebögen für Patienten mit rheumatoider Arthritis

M. Englbrecht1, R. Alten2, M. Aringer3, C. Baerwald4, H. Burkhardt5, G. Fiedler6, S. Kleinert7, C. Klein8, G. Schett9, R. Lüthje10, A. Roske11, M. Schöttler12, H. Tony13, J. Wendler14
1Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik I, Rheumatologie und Immunologie, Erlangen, 2Schlossparkklinik, Akademisches Lehrkrankenhaus der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Innere Medizin II, Rheumatologie, klinische Immunologie und Osteologie, Berlin, 3Universitätsklinikum „Carl Gustav Carus“ an der Technischen Universität Dresden, Medizinische Klinik III, Rheumatologie, Dresden, 4Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, 5Klinikum Leipzig, 6Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Medizinische Klinik II, Rheumatologie, Fraunhofer Institute für Molecular Biology and Applied Ecology IME, Project Group Translational Medicine & Pharmacology TMP, Frankfurt/Main, 7Rheumapraxis, Osnabrück, 8Praxisgemeinschaft Rheumatologie – Nephrologie, Dres. Kleinert, Rapp, Schuch u. Wendler, Erlangen, 9Klinikum Südwest Rostock Klinik für Innere Medizin II Rheumatologie/Immunologie, Rheumatologie, Rostock, 10Chugai Pharma Marketing Ltd., Frankfurt/Main, 11Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, 12Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, 13Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Würzburg, 14Praxisgemeinschaft Rheumatologie Nephrologie Erlangen, Dres. Kleinert, Rapp, Schuch u. Wendler, Erlangen

Einleitung. Depressionen spielen bei Patienten mit chronischen Erkrankungen als Komorbidität oft eine bedeutende Rolle. Die bisher in der Literatur verfügbaren Prävalenzraten von Depressionen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) erscheinen mit 10–45% heterogen [1]. Für den deutschen Sprachraum fehlen bislang entsprechende Studienergebnisse als auch eine Validierung vorhandener Messinstrumente zur Erfassung von Depressivität bei Patienten mit RA.

Studienziel. Mit der ersten Teilstudie von VADERA soll die Konstruktvalidität, Retest-Reliabilität und Änderungssensitivität von Depressionsfragebögen für RA bestimmt werden. Das Messinstrument mit den besten Kennwerten soll in VADERA II zur weiteren Prävalenzbestimmung eingesetzt werden.

Methoden. 226 RA-Patienten, die bisher keine manifeste, affektive Erkrankung aufwiesen, wurden im Abstand von 10–14 Wochen zweimalig zu ihrem emotionalen Befinden befragt. Dazu wurden Depressionsfragebogen mit unterschiedlichem Detailgrad (WHO-5, PHQ-9 und BDI-II) eingesetzt und als Fremderhebungsbogen bzw. Vergleichsmöglichkeit ein strukturiertes Interview (MADRS) geführt. Zudem wurden Daten zur Demographie und der aktuellen Krankheitsaktivität erhoben. Die Testwerkkorrelationen zu den jeweiligen Messzeitpunkten werden zur Bestimmung der Konstruktvalidität in Bezug auf klinisch bedeutsame depressive Zustände herangezogen. Bei Patienten, die zwischen Erst- und Zweitbefragung keine psychotherapeutische Behandlung erhielten, wird die Retest-Reliabilität der Instrumente im zeitlichen Verlauf bestimmt. Bei Patienten mit auffälligem Testergebnis und der Bereitschaft eine psychotherapeutische Behandlung zu beginnen, wird die Fähigkeit der Messinstrumente bestimmt, Änderungen des affektiven Zustands abzubilden (Änderungssensitivität). Der Einsatz verschiedener Messinstrumente und Methoden ermöglicht zudem den Vergleich unterschiedlicher Herangehensweisen bei der Beurteilung des psychischen Befindens.

Hinweis zum Abstract und der Ergebnisvorstellung. Zum 05.05.2013 liegen die Meldungen der Patientenzahlen aus den teilnehmenden Zentren vor. Im Hinblick auf die im Abstract beschriebenen Gütekriterien wird die Auswertung erst nach dem 05.05.2013 erfolgen können, sodass jedoch zum Kongresszeitpunkt die oben erwähnten Ergebnisse zu VADERA I vollständig vorgestellt werden können.

Interessenkonflikte: Diese Studie wurde finanziell von den Firmen Roche Pharma AG und Chugai Pharma Marketing LTD unterstützt. Es besteht keine Einflussnahme auf das Studiendesign einschließlich Studienprotokoll, Testanwendung, Datenauswertung oder die Ergebnisinterpretation.

1. Englbrecht M, Wendler J, Alten R (2012) Depression als Systemeffekt bei rheumatoider Arthritis. Z Rheumatol 71(10):859–863

RA.27
Komplementabfall bei Patienten mit rheumatoider Arthritis unter Therapie mit Tocilizumab

C. Amberger1
1Rheumatologische Gemeinschaftspraxis Dr. Pick/Dr. Amberger, Bad Neuenahr

Einleitung. Im Rahmen der Abdbringung eines unter Tocilizumab-Therapie aufgetretenen Arzneimittelanehmals erfolgte die Bestimmung von C3c und C4 – beide Parameter waren erniedrigt. Bei recht geringer und nur kurz andauernder Ausprägung des Exanthems wurde die Therapie komplikationslos fortgeführt. Die Komplementfaktoren wurden im Verlauf bestimmt und blieben erniedrigt. Im weiteren Verlauf erfolgte die konsekutive Messung bei weiteren Patienten.

Methoden. Nephelometrische Bestimmung von C3c und C4 im Serum vor und während der Therapie mit Tocilizumab (jeweils vor der nach 4 Wochen anstehenden Infusion) bei Patienten mit gesicherter Rheumatoider Arthritis (RF+, CCP+).

Ergebnisse. Durch eine kontinuierliche Dosierung von Tocilizumab wurden bei 13 konsekutiven Patienten mit rheumatoider Arthritis vor und unter Tocilizumab-Therapie bestimmt. Bei allen Patienten fielen sowohl C3c, als auch C4 unter der Therapie mit Tocilizumab (8 mg/kg KG) ab. 8/13 Patienten hatten eine C3c-Erniedrigung (bestimmter Wert unterhalb des laborinternen Normbereichs). 4/13 Patienten entwickelten unter der Therapie ein Exanthem, davon hatten 2 eine Komplementerniedrigung. Keine „offensichtlich“ erhöhte Infektneigung in Abhängigkeit von Komplementspiegeln. Bei verlängerten Infusionsintervallen aufgrund von Infekten zeigte sich, dass der Effekt von Tocilizumab auf die Komplementspiegel reversibel ist.
Schlussfolgerung. Durch Blockade des IL-6-Rezeptors Tocilizumab kann ein erworber Komplementmangel induziert werden. Ähnliche Daten wurden im Rahmen einer Pilotstudie an SLE-Patienten erhoben, die mit Tocilizumab behandelt wurden. Der Effekt ist bei der Rheumatoiden Arthritis nicht vorhersehbar. Der genaue Umfang des Komplementmangels ist bisher nicht untersucht (andere Bestandteile der Kaskade) wurden in der SLE-Studie ausführlicher untersucht. Da die verschiedenen Komplementbestandteile erniedrigt waren wurde auf eine Synthesestörung und nicht auf einen gesteigerten Verbrauch geschlossen, was auch in dieser Kohorte der Fall zu sein scheint. Der erwartete Komplementmangel könnte einen Teil der infektiösen Komplikationen unter der Therapie erklären. Eine Korrelation ist aber aufgrund der geringen Fallzahl nicht möglich.

RA.28
Vergleich des BoneXpert zur etablierten digitalen Radiogrammetrie in der Beurteilung der periartikulären Demineralisation bei Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis

A. Pfeil, J. Böttcher, H. Thodberg, D. Renz, P. Oelzner, G. Wolf
1 Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Abt. Rheumatologie/Osteologie, Jena, 2 Waldklinikum Gera, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Gera, 3 Visiana, Holte, Dänemark, 4 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Diagnostische Radiologie, Berlin, 5 Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Jena

Einleitung. Die digitale Radiogrammetrie (DXR) stellt eine etablierte Technik zur Quantifizierung der periartikulären Demineralisation bei Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis (RA) dar. Eine Weiterentwicklung der DXR stellt der BoneXpert (BX) als voll digitale Technik zur Bestimmung der periartikulären Demineralisation dar. Ziel dieser Studie ist der Vergleich der DXR zum BX hinsichtlich der Beurteilung der periartikulären Mineralisation.

Methoden. In diese Studie wurden 50 Patienten (12 Männer und 38 Frauen) mit einer verifizierten RA anhand der ACR-Kriterien (1987) eingeschlossen. Alle Patienten erhielten eine Handröntgenaufnahme der linken Hand. An der Handröntgenaufnahme erfolgte die Bestimmung periartikulären Mineralisation mittels DXR (Pronosco X-posure System®, Sectra, Schweden) und BX (Vistana, Version 1.3.7, Holte, Dänemark) an den Metakarpalknochen II–IV. Für den BX erfolgte die Ermittlung der kortikalen Dicke (DX-CT), des Außendurchmessers (BX-W) und des Metakarpal-Index (BX-MCI). Neben der kortikalen Dicke (DX-CT), des Außendurchmessers (DX-W), Metakarpal Index (DX-MCI) wurde mit der DXR die Knochenmineraldichte (DXR-BMD) bestimmt.

Ergebnisse. Der BX-MCI zeigte einen hohen signifikanten Korrelationskoefizient zum DXR-MCI (r=0,85; p<0,01) und DXR-CT (r=0,68; p<0,01). Ein niedriger Korrelationskoefizient wurde zwischen dem BX-MCI und DXR-BMD (r=0,63; p<0,01) berechnet. Für den BX-CT konnten gleichsinniges Korrelation zum DXR-MCI (r=0,67; p<0,01), DX-CT (r=0,71; p<0,01) und DXR-BMD (r=0,69; p<0,01) bestimmt werden. Hinsichtlich des BX-W wurde ein Korrelationskoefizient mit r=0,73 (p<0,01) ermittelt.

Schlussfolgerung. Anhand dieser Studie konnte eine exzellente Korrelation zwischen den Parametern der DXR und dem BX verifiziert werden. Mittels der neu entwickelten voll digitalisierten BX-Technik ist somit eine Quantifizierung der periartikulären Demineralisation möglich und als Surrogatparameter der radiologischen Progression bei einer RA eingesetzt werden.

RA.29
Tocilizumab, DMARDs und Glucocorticoid bei rheumatoider Arthritis – Interimsanalyse der nichtinterventionellen Studie ICHIBAN

C. Specker, J. Kaufmann, H. Kellner, M. Bohl-Bührer, H. Schwenke, M. Vollmer, A. Kapelle, S. Zinke, M. Hofmann, P. Hellmann, G. Fliedner
1 Kliniken Essen-Süd Zentrum für Innere Medizin, Klinik f. Rheumatologie u. Klinische Immunologie, Essen, 2 Praxis Dr. Jörg Kaufmann, Ludwigsfelde, 3 Schwerpunktpraxis für Rheumatologie und Gastroenterologie, München, 4 Praxis für Rheumatologie und Osteologie, M. Bohl-Bührer, Potsdam, 5 Hauptpraxis Dresden, Zweigpraxis (Kamenz), Dresden, 6 Gemeinschaftspraxis Dres. Vollmer, Seppel & Kollegen, Mönchengladbach, 7 Praxis, Hoyerswerda, 8 Praxis Dr. Zinke, Berlin, 9 Chugai Pharma Marketing Ltd., Frankfurt/Main, 10 Rheumapraxis, Osnabrück

Einleitung. In der NIS-ICHIBAN werden Wirkung und Sicherheit von Tocilizumab (TCZ) und deren Begleittherapie in der klinischen Praxis bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) über einen Zeitraum von 2 Jahren erfasst.

Methoden. Seit Februar 2010 werden prospektiv Daten erhoben mit dem Ziel, insgesamt 4000 Patienten einzuschließen. Dokumentiert werden Therapie und relevante Verlaufsdaten der RA, wie Aktivitätsscores und unerwünschte Ereignisse.

Ergebnisse. Zum Stichtag 01.12.2012 dieser Interimsanalyse lagen Baseline- und Follow-up-Daten von 1895 Patienten vor. Bei 490 Patienten konnte bereits eine mindestens 76-wöchige Beobachtungszeit dokumentiert werden. 76,3% der 490 Patienten waren weiblich, das Durchschnittsalter betrug 56,3 Jahre, die RA bestand im Median seit 7,8 Jahren. 74,7% der Patienten waren mit TNF-alpha-Blockern vortherapiert, 23,7% ausschließlich mit DMARDs. Der mittlere DAS28 lag zur Baseline bei 5,3. Zur Woche 76 zeigten 34,0% der Patienten eine DAS28 Remission (<2,6) und 29,1% bzw. 56,9% der Patienten ein gutes bzw. moderates Ansprechen gemäß EULAR-Kriterien. Über den Beobachtungszeitraum stieg der Anteil der TCZ-Monotherapiepatienten von 40,1% auf 58,4%. Die MTX- oder Östrogen-Komedikation sank im gleichen Zeitraum von 13,3% auf 8,2%. Der Anteil mit einer Tagesdosis ≤5 mg auf 25,6% an, der Anteil mit einer Tagesdosis >5 mg auf 74,4%. Der Anteil der Patienten mit einer GC-Begleittherapie stieg über den Beobachtungszeitraum auf eine Synthesestörung und nicht auf einen gesteigerten Verbrauch der Kaskade?) wurde in der SLE-Studie ausführlicher untersucht. Da ein erworbener Komplementmangel induziert werden kann, die mit Tocilizumab behandelt wurden. Der Effekt ist bei der Rheumatoiden Arthritis nicht vorhersehbar. Der genaue Umfang des Komplementmangels ist bisher nicht untersucht (andere Bestandteile der Kaskade) wurden in der SLE-Studie ausführlicher untersucht. Da die verschiedenen Komplementbestandteile erniedrigt waren wurde auf eine Synthesestörung und nicht auf einen gesteigerten Verbrauch geschlossen, was auch in dieser Kohorte der Fall zu sein scheint. Der erwartete Komplementmangel könnte einen Teil der infektiösen Komplikationen unter der Therapie erklären. Eine Korrelation ist aber aufgrund der geringen Fallzahl nicht möglich.
Eindeutung. Die Arteriosklerose (AS) steht als häufigste Todesursache im besonderen Fokus der medizinischen Forschung. Neuere Erkenntnisse weisen auf einen starken Zusammenhang zwischen Parametern der systemischen Entzündung und der Pathogenese der AS hin. Patienten mit rheumatoïder Arthritis (RA) haben daher ein stark erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Ziel: Untersuchung des Zusammenhanges zwischen verschiedenen RA-krankheitsspezifischen Risikofaktoren und dem Auftreten einer Arteriosklerose bei RA-Patienten.

Methoden. 139 RA-Patienten, davon 77% weiblich, 64±11,6 Jahre alt, wurden hinsichtlich der Krankheitsaktivität (Krankheitsdauer 3,8±0,9; DAS28 3,5±0,1; Serum-CrP 8,1±0,9 mg/dl), der Anti-CCP-Antikörper (80,4±8,8 U/ml) und der radiologischen Veränderungen ausgewählt. Mittels altersadjustierter multivariater Regression wurde der DAS28 als altersunabhängiger Einflussfaktor der AS erfasst. Die Korrelationen mit dem SCORE-Wert (Systematic Coronary Risk Evaluation) wurden bestätigt. Zur AS Darstellung wurde eine Carotis-Duplexsonographie mittels eines 7 MHz-Schallkopfes durchgeführt. Mittels der Intima-Media-Dicke (IMD) der A. carotis communis wurde durch ein softwaregestütztes Messverfahren ermittelt.

Ergebnisse. Plaques waren bei 54 Patienten (39%) nachweisbar. Diese korrelierten mit einer erosiven Form der RA (p=0,05), einer längeren Krankheitsdauer (p=0,03) und höheren anti-CCP-Antikörpern (p=0,02). Die mittlere IMD betrug 0,67±0,11 mm. Je ausgeprägter die radiologischen Veränderungen sind, umso mehr war die Wahrscheinlichkeit der Plaques (p=0,02). Mittels altersadjustierter multivariater Korrelationsanalyse wurden der DAS28 als altersunabhängiger Einflussfaktor auf die IMD ermittelt (p=0,02). Mittels alters- und hochgradiger Stenosen zeigten sich bei fünf RA-Patienten (3,4%), welche ausnahmslos eine erosive Verlaufsform aufwiesen. Normalbefunde stehen in Zusammenhang mit rheumatoïder Arthritis. Die Erhebung klassischer Risikofaktoren bei RA-Patienten, davon 77% weiblich, 64±11,6 Jahre alt, wurden hinsichtlich der Krankheitsaktivität (Krankheitsdauer 3,8±0,9; DAS28 3,5±0,1; Serum-CrP 8,1±0,9 mg/dl), der Anti-CCP-Antikörper (80,4±8,8 U/ml) und der radiologischen Veränderungen ausgewählt. Mittels altersadjustierter multivariater Regression wurde der DAS28 als altersunabhängiger Einflussfaktor der AS erfasst. Die Korrelationen mit dem SCORE-Wert (Systematic Coronary Risk Evaluation) wurden bestätigt. Zur AS Darstellung wurde eine Carotis-Duplexsonographie mittels eines 7 MHz-Schallkopfes durchgeführt. Mittels der Intima-Media-Dicke (IMD) der A. carotis communis wurde durch ein softwaregestütztes Messverfahren ermittelt.
RA.33
Rückgang von Rheumaknoten unter Tocilizumab-Therapie

M. Braun1, F. Matveeva1
1Helios Seehospital Sahlenburg, Abt. Internistische Rheumatologie, Cuxhaven

Einleitung. Rheumaknoten sind eine relevante extraartikuläre Manifestation einer rheumatoiden Arthritis (RA). Insbesondere pulmonale Knoten sind eine differentialdiagnostische Herausforderung. Verschiedene DMARDs, z. B. Methotrexat und Leflunomid, und auch Biologica, z. B. TNF-α führen bei einzelnen RA-Patienten zu einer Zunahme von Rheumaknoten trotz guten Ansprechens auf die Arthritis. Über die Rückbildung von pulmonalen Rheumaknoten bei Patienten mit RA unter einer Rituximab-Therapie wurde berichtet [1]. Wir berichten über 2 RA-Patienten, bei denen es zu einem Rückgang von Größe und Anzahl von Rheumaknoten unter einer Tocilizumab (TCZ) gekommen ist.

Methoden. Fall 1: 78-jährige Pat. Erstmexanfation der RA 1980, anti-CCP positiv; Rheumafaktor positiv, radiologisch Larsen IV, begleitende Cervicalarthriti. Basistherapie bis 2003 mit MTX, abgesetzt wegen Panzytopenie; Leflunomid bis 2007, abgesetzt wegen Ineffektivität; Adalimumab 6 Monate, abgesetzt wegen Ineffektivität; Abatacept i.v. bis 2009, ineffektiv; Golimumab bis 2012, ineffektiv. Ab März 2012 Tocilizumab 560 mg i.v. alle 4 Wochen. DAS28 bei Therapiebeginn 6,7. Es bestanden langjährige Rheumaknoten flexor- und extensorseitig an Fingern und Ellenbogen. Fall 2: 59-jährige Pat., Erstmexanfation 1985, anti-CCP positiv, Rheumafaktor positiv, radiologisch Larsen IV. Basistherapie init. Gold i.m., ineffektiv; MTX ca. 1993–2010, Abbruch wegen Reizhusten und radiologischer Progredienz; Leflunomid 2010–2012, Abbruch wegen hypertoner Entgleisung. Tocilizumab ab Januar 2012 640 mg i.v. alle 4 Wochen, DAS28 bei Therapiebeginn 7,0. Es bestanden langjährige Rheumaknoten extensorseitig an den Fingern.

Ergebnisse. Nach ca. 6 Monaten, d. h. 6 TCZ-Infusionen kam es zur Rückbildung der Rheumaknoten an den Händen und Ellenbogen um >50%. Einzelne Knoten verschwanden komplett. Bei beiden Patienten bestand ein gutes Ansprechen der RA auf die Therapie. Eine Remission konnte in Anbetracht der fortgeschrittenen sekundär-arthrotischen Veränderung nicht erzielt werden.

Schlussfolgerung. TCZ kann zu einer Rückbildung von Rheumaknoten bei RA Pat. führen. Bisher sind lediglich zwei Kasuistiken über den Rückgang von Rheumaknoten unter einer TCZ Therapie publiziert [2, 3]. Weitere Beobachtungen sind notwendig um zu prüfen, ob es sich um einen Substanz typischen Effekt handelt.

1. Braun MG, Wagener PZ. Rheumatol. 2013; 72:166–171.
2. Andres M, Vela P, Romera C (2012). Rheumatology 51:1132–1134
3. Al Attia HM, Abushawish M (2012). Int J Dermatol 51:197–198

RA.34
Patienten mit unzureichend kontrollierter rheumatoider Arthritis tragen ein erhöhtes Risiko für akuten Myokardinfarkt

Y. Meissner1, D. Kühl-Habich1, J. Kekow1, K. Rockwitz1, A. Liebhaber1, A. Gräßer1, K. Gerhold1, J. Listing2, A. Strangfeld1, A. Zink1
1Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Forschungsbereich Epidemiologie, Berlin, 2Fachkrankenhaus für Rheumatologie und Orthopädie Vogelsang-Gommern, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Vogelsang-Gommern, 3Praxis, Goslar, 4Gemeinschaftspraxis Dr. Babinsky/Dr. Liebhaber, Halle/Saale, 5Schwerpunktpraxis für Rheumatologie, Pirna, 6Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

Einleitung. Rheumaide Arthritis (RA) geht mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität einher, bedingt durch chronische systemische Entzündung und beschleunigte Atherosklerose. In der täglichen Praxis werden RA-Patienten, deren Krankheitsaktivität nicht mit synthetischen DMARDs kontrolliert werden kann, typischerweise mit Biologika behandelt. Bisher ist nicht ausreichend geklärt, ob es neben der Senkung der Entzündung einen zusätzlichen Effekt auf das kardiovaskuläre Risiko gibt.

Methoden. Im Rahmen einer eingekoppelten Fall-Kontroll-Studie wurde der Einfluss von Biologika und synthetischen DMARDs auf das Risiko eines akuten Myokardinfarks (AMI) untersucht. Fälle waren Patienten des deutschen Biologika-Registers RABBIT, die zwischen Mai 2001 und Oktober 2011 eingeschlossen wurden und während der Beobachtungszeit einen AMI erlitten. Die AMI-Diagnose wurde durch Besuche in den entsprechenden Einrichtungen mittels Patientenakten und Krankenhausberichten validiert. Aus 9997 Patienten ohne AMI wurden passende Kontrollpatienten ermittelt. Neben Alter, Geschlecht und Einschlussjahr zählten Komorbiditäten (Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung, arterieller Hypertonus, Hyperlipoproteinämie und zerebrovaskuläre Erkrankung) zu den Matchingkriterien. Als Exposition wurde eine Biologika-Therapie innerhalb von 3 Monaten (Rituximab innerhalb von 9 Monaten) vor dem AMI oder dem entsprechenden Follow-up-Zeitpunkt des Kontrollpatienten definiert. Fälle und Kontrollen wurden mittels McNemar-Test und t-Test für verbundene Stichproben verglichen.

Ergebnisse. Bei 68 Patienten wurde der dem Register gemeldete AMI bestätigt. Deutlich mehr Kontrollen als Fälle waren Biologika-exponiert (46 gegenüber 36); dennoch war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant (p=0,07). Statistisch signifikante Prädiktoren für den AMI waren eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG; p<0,01) sowie ein erhöhtes C-reactives Protein (CRP; p=0,03). Wir fanden keine signifikante Assoziation zwischen AMI und dem DAS28, der Funktionsskapazität oder der Einnahme von Glukokortikoiden (Tab. 24).

Schlussfolgerung. Der Einfluss chronischer Entzündung auf das AMI-Risiko konnte in dieser Kohorte bestätigt werden. Der biologische Zusammenhang scheint vor allem zwischen AMI und Entzündungsparametern, weniger jedoch zwischen AMI und Gelenksymptomen zu bestehen. In dieser Substichprobe von Patienten, die (aufgrund des Matchings) sehr viele Begleiterkrankungen aufwiesen, gab es einen statistisch nicht signifikanten Vorteil für die Biologikatherapie. Die Daten unterstreichen die Bedeutung einer konsequenten Kontrolle der Entzündung für die Senkung des AMI-Risikos, unabhängig davon, mit welcher Therapie dies erreicht wird.

RABBIT wird im Rahmen eines Unconditional Grant durch AbbVie, Amgen/Swedish Orphan Biovitrum, Bristol-Myers Squibb, Essex/MSD, Pfizer, Roche und UCB unterstützt.
RA.35 Identifikation von Patienten mit erhöhtem Sterberisiko in der rheumatologischen Ambulanz

S. Kleinert1, M. Breunig2, H. Tony3, M. Feuchtenberger1, C. Kneitz4, C. Angermann3, S. Lehmann3, G. Ertl5, S. Stefan6

1Praxisgemeinschaft Rheumatologie – Nephrologie, Dres. Kleinert, Rapp, Schuch u. Wendler, Erlangen, 2Universitätsklinikum Würzburg, Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz und Medizinische Klinik I, Schwerpunkt Kardiologie, Würzburg, 3Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Würzburg, Klinikum Südoststadt Rostock, Klinik für Innere Medizin II – Rheumatologie/Immunologie, Rostock

Einleitung. Patienten mit rheumatischen Erkrankungen besitzen eine erhöhte Mortalität gegenüber der Normalbevölkerung – überwiegend auf dem Boden einer kardiovaskulären (CV) Sterblichkeit. Dabei ist dieses erhöhte Risiko nur wenig durch die traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren erklärbar. Ziel dieser prospektiven Kohortenstudie war daher die Identifizierung von Hochrisikopatienten durch ein Screening-Programm, das für eine rheumatologische Ambulanz oder Praxis geeignet ist.

Methoden. 612 konsekutive Patienten der rheumatologischen Ambulanz der Universitätsklinik erhielten ein ausführliches CV-Risikoassessment, inkl. Anamnese, Patientenfragebögen, EKG und Laboruntersuchungen einschl. natriuretisches Peptid (NTproBNP). Das Screening zeigte erhöhtes Risiko an, wenn einer der folgenden drei Parameter positiv war: European CV Disease Risk Assessment Score (SCORE) ≥2% oder NTproBNP ≥200 pg/ml oder pathologisches Ruhe-EKG.

Ergebnisse. Die Patientenpopulation beinhaltete Patienten mit rheumatoider Arthritis (n=359) oder verschiedenen Autoimmunerkrankungen (n=253) einschl. Kollagenosen (n=157) und Vaskulitiden (n=32). Ein SCORE ≥2% fand sich bei 31% der Patienten, 20% hatten einen NTproBNP-Spiegel ≥200 pg/ml und 16% ein pathologisches EKG. Die Abbildung zeigt die Kaplan-Meier-Kurven der drei Screening-Sektionen (Abb.24).

Schlussfolgerung. Patienten mit rheumatischen Erkrankungen mit einem hohen Sterberisiko können durch einfache Screening-Untersuchungen identifiziert werden. Insbesondere haben Patienten mit einem SCORE ≥2% oder einem NTproBNP ≥200 pg/ml ein hohes Risiko zu versterben mit der Konsequenz weiterer Diagnostik und engmaschiger Kontrolle.

RA.36 Prädiktiver Wert der Anämie für den erosiven Verlauf der rheumatoiden Arthritis bei allen Schweregraden entzündlicher Aktivität

B. Möller1, A. Scherer1, P. Villiger1, A. Finckh2

1Inselspital Bern, Klinik für Rheumatologie, klinische Immunologie und Allergologie, Bern, Schweiz, 2Swiss Clinical Quality Management in Rheumatic Diseases – SCQM Foundation, Zürich, Switzerland, 3Hôpitaux Universitaire de Genève, Rhumatologie, Genève, Schweiz

Einleitung. Die Anämie wird bei Patienten mit rheumatoider Arthritis oft vernachlässigt.

Studienfrage: Besteht ein Zusammenhang zwischen anämischen Bedingungen und dem erosiven Verlauf der RA in Relation zur klinischen Krankheitsaktivität und Therapie?

Methoden. Die Anämie wurde entsprechend WHO (Frauen Hb<12, Männer Hb<13 g/dl) oder weniger strengen Anämiekriterien (Frauen Hb<11,2 g/dl, Männer Hb<13,7 g/dl oder 13,2 g/dl im Alter zwischen 20 und 59 oder über 60 definiert. Erosionen wurden mit dem Ratinogen-Score gemessen. Die klinische Krankheitsaktivität wurde als hohe (DAS28ESR >5,1), moderate (DAS28ESR >3,2) oder niedrige Krankheitsaktivität definiert (DAS28ESR ≤2,6). Wir definierten zudem Remission in Anlehnung an ACR/EULAR (SJC ≤1, TJC ≤1, "patient global" ≤1), was als vergleichbar prädiktiv für Radiologie und Funktionsverlauf wie das Original gilt. Die Progression des Gelenkschadens wurde in "mixed effects models for longitudinal data" analysiert, die für potentielle Störgrößen adjustiert wurden.

Ergebnisse. Die Progression der Erosionen wurde in 2681 Patienten mit zumindest zwei (MW 3,7) Röntgenschönen über im Mittel 2,8 Jahre untersucht. Dabei war die mittlere jährliche Progression der Erosionen unabhängig von der klinischen Aktivität (DAS28ESR) bei anämischen Patienten stets signifikant höher als bei nicht-anämischen Patienten. Anämische Patienten entsprechend WHO-Definition erfuhren im
Mittel eine um 0.65–0.76% des Gesamtscores (p<0.001) raschere, und Patienten mit der alternativen Definition eine im Mittel um 0.28–0.38% (p<0.05) raschere Progression der Gelenkzerstörungen als Patienten in ihren nicht-anämischen Krankheitsphasen. Eine anti-TNF-Therapie war unabhängig von dem Grad der klinischen Krankheitsaktivität und dem Schweregrad der Anämie (ΔMW –0.41% bis –0.49%; p<0.001) durch eine signifikant langsamer Erosionsrate gekennzeichnet. Die Effektgröße der Anämie war mindestens vergleichbar groß wie der protektive Effekt einer anti-TNF-Therapie. Die Effekte der klinischen Krankheitsaktivität variierten in Abhängigkeit vom gewählten Grenzwert von der niedrigsten (modifizierte ACR/EULAR Remission, ΔMW 0,99%), der DAS28RES definierten Remission (Δmean 0.31%), über die Grenze zwischen niedriger und mäßiger (ΔMW 0.57%) bis zu einer hohen Krankheitsaktivität (ΔMW 0.77%).

**Schlussfolgerung.** RA-Patienten weisen in den Phasen einer Anämie eine beschleunigte Erosionsrate auf, die sich additiv zu den Effekten der klinisch definierten Krankheitsaktivität und gegenläufig zu denen der anti-TNF-Therapie verhält. Somit scheint die Anämie bei der RA Krankheitsprozesse abzubilden, die sich der DAS28-Messung entziehen und auch während einer TNF-Blockerbehandlung persistieren können.

---

### Tab. 25 | RA-37

| Subcutaneous abatacept | Intravenous abatacept |
|------------------------|-----------------------|
| **ACR20 response**     |                       |
| Day 169                | 80.2% (95% CI: 77.2, 83.2) | 80.0% (77.0, 83.0) |
| Day 981                | 84.8% (80.8, 88.8)         | 84.7% (80.7, 88.8) |
| **DAS28 (CRP) <2.6 response** |                   |
| Day 169                | 24% (95% CI: 21, 27; n=685) | 25% (22, 28; n=667) |
| Day 981                | 39% (33, 44; n=288)         | 35% (29, 40; n=275) |
| **HAQ-DI response (change from baseline ≥0.3)** |       |
| Day 169                | 73% (95% CI: 69, 76; n=691) | 68% (65, 72; n=672) |
| Day 981                | 74% (69, 79; n=313)         | 70% (65, 75; n=303) |

---

### RA.37 Subcutaneous abatacept: long-term data from the ACQUIRE trial

**R. Alten, C. Pacheco-Tena, J. Covarrubias-Cobos, G. Lean, E. Mysler, M. Keiserman, R. Valente, P. Nash, J. Simon-Campos, J. Box, C. Legerton III, E. Nasonov, P. Durez, I. Delaet, M. Genovese**

1Schlossparkklinik, Akademisches Lehrkrankenhaus der Charité – Universitätsemedizin Berlin, Innere Medizin II, Rheumatologie, klinische Immunologie und Osteologie, Berlin, 2Universidad Autónoma de Chihuahua, Chihuahua, Mexico, 3Unidad Reumatologica Las Americas S.C.P, Merida, Mexico, 4Instituto De Ginecologia Y Reproduccion, Lima, Peru, 5Organización Médica de Investigación, Buenos Aires, Argentina, 6Pontifical Catholic University School of Medicine, Porto Alegre, Brazil, 7Physician Research Collaboration, Lincoln, United States of America, 8University of Queensland, Brisbane, Australia, 9Centro De Especialidades Médicas/Universidad Marista, Merida, Mexico, 10Box Arthritis & Rheumatology of the Carolinas, Charlotte, United States of America, 11Low Country Rheumatology, Charleston, United States of America, 12Institute of Rheumatology, Moscow, Russia, 13University Catholique de Louvain, Brüssel, Belgium, 14Bristol-Myers Squibb, Princeton, United States of America, 15Stanford University, Palo Alto, United States of America

**Background.** ACQUIRE (Abatacept Comparison of Sub[QU]caneous versus intravenous in Inadequate Responders to mEthotrexate) showed comparable efficacy and safety of subcutaneous versus intravenous abatacept over 6 months [1]. We present 32-month safety and efficacy data from the long-term extension (LTE) of ACQUIRE, during which all patients received subcutaneous abatacept.

**Methods.** ACQUIRE was a Phase IIIb, 6-month, double-blind (DB) study in which patients with active RA (≥20 swollen and ≥28 tender joint count [SJC and TJC], C-reactive protein [CRP] ≥0.8 mg/dL) refractory to MTX received intravenous or subcutaneous abatacept, plus MTX, followed by an open-label LTE when patients received subcutaneous abatacept 125 mg/week. Not all patients had reached later time points at time of analysis, as a result of differential enrolment in the trial.

**Results.** Of 1372 LTE patients, 1134 (82.7%) remained on therapy at time of reporting. Mean baseline RA duration was 8 years, TJC and SJC were 30 and 20, respectively, and HAQ-DI was 1.7. Median (range) abatacept exposure was 33 (8–44) months. The incidence rate (IR; events/100 patient-years) of serious adverse events for patients treated with subcutaneous abatacept in the LTE (8.76 [95% CI: 7.71–9.95]) was comparable with that for subcutaneous abatacept in the DB period (9.02 [6.31–12.90]) and did not increase with increasing exposure. The IR of overall and serious infections in the LTE (4.48 [4.18–4.80] and 1.72 [1.30–2.27], respectively) did not increase versus the DB period (84.62 [74.50–96.11] and 1.48 [0.62–3.56], respectively). Bacterial, viral and hospitalized infections occurred at IRs of 27.28 (25.16–29.57), 18.25 (16.61–20.06) and 1.55 (1.16–2.07) during the LTE. The IR of malignancy did not increase in the LTE (1.19 [0.86–1.66]) vs the DB period (0.59 [0.55–2.36]). Injection-site reactions occurred in 27 (2.0%) patients in the LTE (none serious) and 19 (2.6%) patients in the DB period. Overall, 139/1365 (10.2%) and 1/153 (0.7%) patients experienced immunogenicity during the LTE and DB periods, respectively. Clinical responses were maintained and comparable with original subcutaneous and intravenous groups (Tab. 25).

**Conclusion.** Over 32 months, subcutaneous abatacept showed consistent safety with high patient retention. ACR, HAQ-DI response and DAS28 remission rates were maintained through the LTE.

1 Genovese MC et al (2011). Arthritis Rheum 63:2854–64

---

### RA.38 Rituximab in the rheumatoid arthritis – Interimsanalyse der nichtinterventionellen BRIDGING-Studie

**A. Krause, P. Aries, H. Lorenz, U. Müller-Ladner, G. Neeck, H. Rusch, J. Wendler**

1Immanuel Krankenhaus Berlin, Klinik für Innere Medizin, Abteilung Rheumatologie und Rheumatologie, Berlin, 2Institut für Rheumatologie, Berlin, 3Justus-Liebig Universität Gießen, 4Rheumazentrum Pro. Dr. Günther Neeck, Bad Doberan, 5Roche Pharma AG, Medical Management Rheumatology, Grenzach-Wyhlen, 6Praxisgemeinschaft Rheumatologie Nephrologie Erlangen, Dres. Kleinert, Rapp, Schuch u. Wendler, Erlangen

**Einleitung.** Die BRIDGING-Studie dokumentiert Daten aus der klinischen Praxis zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Rituximab (RTX) bei Patienten mit schwerer, aktiver rheumatoide Arthritis (RA).

**Methoden.** BRIDGING ist eine laufende deutsche prospektive, nichtinterventionelle Studie mit einer Beobachtungsdauer von sechs Monaten – im Fall einer Retherapie – von sechzehn Monaten. Imgesamt ist die Dokumentation von 1600 Patienten geplant.

**Ergebnisse.** Aktuell sind Baseline-Daten von 1327 Patienten verfügbar. Der DAS28 bei Baseline betrug durchschnittlich 5,3. Bei 757 der 1327 Patienten mit aktiver RA (DAS28 ≥3,2 bei Baseline) wurden bereits mindestens 24 Wochen dokumentiert. Von diesen Patienten waren 635 seropositiv und 66 seronegativ (56 keine Daten). Schmerz-Scores, HAQ und DAS28 sind in Tab. 26 getrennt für seropositiven und seronegativen Patienten aufgeführt. Die mittlere Veränderung des DAS28 nach 24 Wochen betrug 1,7. Diese Veränderung war nicht von der Vorbehandlung abhängig und wurde nicht von den Begleiterkrankungen Tb, soli-
de Tumoren oder Lymphome beeinflusst. Es traten 89 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf, davon 19 schwere Infektionen (4,2 pro 100 Patientenjahre).

Schlussfolgerung. Die Behandlung mit Rituximab erzielte eine Verbesserung aller Aktivitätsparameter bei intensiv vorbehandelten Patienten mit schwerer RA. Das bekannte Sicherheitsprofil von RTX wurde beibehalten. Diese Ergebnisse belegen den Nutzen einer Therapie mit RTX bei RA-Patienten in der Praxis.

**RA.39**

**GO-MORE – die deutsche Perspektive: Golimumab als Add-on-Therapie bei Patienten mit aktiver RA trotz DMARD-Behandlung**

H. Schulze-Koops, R. Alten, W. Demary, F. Heldmann, M. Höhle, K. Nick, W. Schuch, W. Spieler, S. Wagner, S. Wassenberg, J. Wollenaar\(^\text{1}\)

1Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Rheumaerhebung, München, 5Schlossparkklinik, Akademisches Lehrkrankenhaus der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Innere Medizin II, Rheumatologie, klinische Immunologie und Osteologie, Berlin, Gemeinschaftspraxis Dres. von Hünüber/Demary, Hildesheim, Rheumazentrum Ruhrgebiet, St. Josef’s-Krankenhaus, Herne, orthopädisch – internistisch – rheumatologie – Praxis, Hamburg, MSD Sharp & Dohme GmbH, Haar, 1Praxisgemeinschaft Rheumatologie Nephrologie Erlangen, Dres. Kleinert, Rapp, Schuch u. Wendler, Erlangen, Rheumazentrum Ratingen, Rheumatologische Klinik, Ratingen, Schön Klinik Hamburg Eilbek, Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Hamburg

Einleitung. Diese Studie untersuchte Golimumab (GLM) als Add-on-Therapie bei einem großen Patientenkollektiv mit aktiver RA trotz DMARD-Behandlung mit verschiedenen nichtbiologischen (nb) DMARDs.

**Methoden.** GO-MORE war eine multinationale, prospektive Open-Label-Studie mit Biologika-naiven Patienten mit aktiver RA (DAS28-ESR ≥3,2). Die Patienten erhielten GLM 50 mg s.c. einmal monatlich über 6 Monate. Primäres Endpunkt war der Prozentsatz an Patienten mit gutem oder mittlerem EULAR(DAS28-ESR)-Ansprechen nach 6 Monaten. Es wurde eine Subgruppenanalyse der deutschen Studienpopulation durchgeführt und Wirksamkeit und Sicherheit bei der Gesamtpopulation verglichen.

**Ergebnisse.** Deutschland hatte die meisten Rekrutierungen in der GO-MORE-Studie. 50 Zentren (25 niedergelassene Ärzte, 25 Kliniken) schlossen 370 Patienten ein (11,3% von 3280 Patienten weltweit). Fast 60% der deutschen Rheumatologen setzten seit 7–10 Jahren Biologika in der RA-Therapie ein und 61% hatten im vergangenen Monat mindestens 35 RA-Patienten mit Biologika behandelt. Die deutschen RA-Patienten waren hinsichtlich Ausgangscharacteristika mit der Gesamtpopulation vergleichbar: Das mittlere Alter betrug 55,6 Jahre, die mediane Erkrankungsdauer 4,9 Jahre, der mittlere HAQ-DI 1,3 und der mittlere DAS28-ESR 5,6. Befragt würden bei 71,3% der deutschen Patienten Methodretax einsetzten und bei 75,7% der Patienten Kortikosteroide. Bei 35,0%, 33,8% und 33,2% war eine Therapie mit 1, 2, bzw. 3 nb-DMARDS erfolglos geblieben. In Monat 6 erreichten 30,9% (297/370) ein gutes oder mittleres EULAR(DAS28-ESR)-Ansprechen, was vergleichbar war mit der Gesamtzahl der GO-MORE-Studie (82,1%; 2692/3280). Der mittlere DAS28-ESR wurde zu Monat 6 im Durchschnitt um –2,04 ge- senkt. Darüber hinaus wurde bei 25,7% der deutschen Patienten (95/370) in Monat 6 eine Remission erreicht, ähnlich wie in der gesamten Stu- dienpopulation (23,9%; 784/3280). GLM wurde generell gut vertragen. Die beobachteten SUEs waren konsistent mit denjenigen, die bei RA-Patienten unter Therapie mit anti-TNF-Substanzen beobachtet werden. SUEs traten bei 6,4% der deutschen Patienten auf (5,7% bei allen Patienten) und es ereignete sich 1 Todesfall aufgrund eines septischen Schocks (0,3%) während der Studie (10 Todesfälle bei allen Patienten; 0,2%).

Schlussfolgerung. Bei deutschen Patienten mit aktiver RA trotz nb-DMARD-Behandlung führte die Gabe von 50 mg GLM einmal monatlich nach 6 Monaten zu einem mittleren oder guten EULAR(DAS28-ESR)-Ansprechen bei 80,3% der Patienten. Das beobach- tete Sicherheitsprofil von GLM war konsistent mit denjenigen, das bei RA-Patienten unter Therapie mit GLM und anderen anti-TNF-Substan- zen gesehen wurde.

**RA.40**

**Therapie der rheumatoiden Arthritis in der Praxis – ein Vergleich von Tocilizumab vs. TNF-Inhibitoren (CONSENS)**

M. Backhaus, J. Kaufmann, C. Richter, C. Vollmer, C. Volberg, S. Was senberg, A. Roske, P. Hellmann, M. Gaubitz

Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, Praxis Dr. Jörg Kaufmann, Ludwigsfelde, Internistisch-rheumatologische Schwerpunktpraxis, Stuttgart, Gemeinschaftspraxis Dres. Vollmer, Seppel & Kollegen, Mönchengladbach, Rheumazentrum Neuss, Neuss, 11Evangelisches Fachkrankenhaus, Rheumazentrum Ratingen, Rheumatologische Klinik, Ratingen, Schön Klinik Hamburg Eilbek, Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Hamburg

Einleitung. Diese Studie untersuchte Tocilizumab (TCZ) als Add-on-Therapie bei einem großen Patientenkollektiv mit aktiver RA trotz DMARD-Behandlung mit verschiedenen nichtbiologischen (nb) DMARDs.

**Methoden.** GO-MORE war eine multinationale, prospektive Open-Label-Studie mit Biologika-naiven Patienten mit aktiver RA (DAS28-ESR ≥3,2). Die Patienten erhielten GLM 50 mg s.c. einmal monatlich über 6 Monate. Primäres Endpunkt war der Prozentsatz an Patienten mit gutem oder mittlerem EULAR(DAS28-ESR)-Ansprechen nach 6 Monaten. Es wurde eine Subgruppenanalyse der deutschen Studienpopula- tion durchgeführt und Wirksamkeit und Sicherheit mit der Gesamtpopulation verglichen.

**Ergebnisse.** Deutschland hatte die meisten Rekrutierungen in der GO-MORE-Studie. 50 Zentren (25 niedergelassene Ärzte, 25 Kliniken) schlossen 370 Patienten ein (11,3% von 3280 Patienten weltweit). Fast 60% der deutschen Rheumatologen setzten seit 7–10 Jahren Biologika in der RA-Therapie ein und 61% hatten im vergangenen Monat mindestens 35 RA-Patienten mit Biologika behandelt. Die deutschen RA-Patienten waren hinsichtlich Ausgangscharacteristika mit der Gesamtpopulation vergleichbar: Das mittlere Alter betrug 55,6 Jahre, die mediane Erkrankungsdauer 4,9 Jahre, der mittlere HAQ-DI 1,3 und der mittlere DAS28-ESR 5,6. Befragt würden bei 71,3% der deutschen Patienten Methodretax einsetzten und bei 75,7% der Patienten Kortikosteroide. Bei 35,0%, 33,8% und 33,2% war eine Therapie mit 1, 2, bzw. 3 nb-DMARDS erfolglos geblieben. In Monat 6 erreichten 30,9% (297/370) ein gutes oder mittleres EULAR(DAS28-ESR)-Ansprechen, was vergleichbar war mit der Gesamtzahl der GO-MORE-Studie (82,1%; 2692/3280). Der mittlere DAS28-ESR wurde zu Monat 6 im Durchschnitt um –2,04 ge- senkt. Darüber hinaus wurde bei 25,7% der deutschen Patienten (95/370) in Monat 6 eine Remission erreicht, ähnlich wie in der gesamten Stu- dienpopulation (23,9%; 784/3280). GLM wurde generell gut vertragen. Die beobachteten SUEs waren konsistent mit denjenigen, die bei RA-Patienten unter Therapie mit anti-TNF-Substanzen beobachtet werden. SUEs traten bei 6,4% der deutschen Patienten auf (5,7% bei allen Patienten) und es ereignete sich 1 Todesfall aufgrund eines septischen Schocks (0,3%) während der Studie (10 Todesfälle bei allen Patienten; 0,2%).

Schlussfolgerung. Bei deutschen Patienten mit aktiver RA trotz nb-DMARD-Behandlung führte die Gabe von 50 mg GLM einmal monatlich nach 6 Monaten zu einem mittleren oder guten EULAR(DAS28-ESR)-Ansprechen bei 80,3% der Patienten. Das beobachtete Sicherheitsprofil von GLM war konsistent mit denjenigen, das bei RA-Patienten unter Therapie mit GLM und anderen anti-TNF-Substan- zen gesehen wurde.
und/oder TNF-IR), 4. TNF-Monotherapie (DMARD-IR und/oder TNF-IR), 5. TCZ+DMARD (TNF-IR), 6. TNF+DMARD (TNF-IR). Erhobene Parameter waren u. a. der DAS28_BSG, CDAI, SDAI, Corticosteroidbedarf und unerwünschte Ereignisse (UE).

**Ergebnisse.** Die Ausgangswerte der Gruppen waren hinsichtlich Alter und Geschlechterverteilung vergleichbar. TCZ-Patienten waren stärker vorbehandelt (1,28 vs. 0,47 Biologika in der Vortherapie). Die Behandlung mit TCZ war der TNF-Therapie ungeachtet der Vorphase signifikant überlegen (DAS28_BSG: −2,42 vs. −1,66 (p<0,001); CDAI: −1,61 vs. −1,34 (p<0,001); SDAI: −1,77 vs. −1,39 (p<0,001)). In den TCZ-Gruppen war der Anteil der Patienten in Remission signifikant höher (Abb. 25). Unter TCZ konnten 80% der Patienten ihre Corticosteroiddosis senken (70% unter TNF). Einen Therapieabbruch wegen fehlendem Ansprechen gab es bei 4,4% unter TCZ vs. 12,2% unter TNF. Die Anzahl von UEs war in den TCZ-Gruppen nicht signifikant unterschiedlich von den TNF-Gruppen (Mittelwerte 4,8% vs. 3,2%).

**Schlussfolgerung.** Die vorliegende retrospektive RA-Beobachtungsstudie in der Praxis zeigt einen Vorteil des IL6-Rezeptorblockers Tocilizumab gegenüber TNF-Blockern nach DMARD-Versagen, in der Monotherapie und nach TNF-Versagen.

**Rheuma-Orthopädie**

**RO.01**

**Ergebnisse der HINTEGRA OSG-Prothese unter besonderer Berücksichtigung der RA nach über 400 OSG-Prothesen-Operationen**

*M. Preis*

1Aukamm-Klinik für operative Orthopädie und Rheumatologie, Orthopädische Gemeinschaftspraxis, Wiesbaden

**Einleitung.** Seit 10/2004 wurden bis zum jetzigen Zeitpunkt ca. 400 Patienten mit der OSG-Prothese des Typs HINTEGRA operiert. In der durchgeführten Nachuntersuchung galt es die Ergebnisse der rheumatischen Patienten im Vergleich zur Gruppe der degenerativen Arthrosepatienten zu überprüfen, unter Berücksichtigung der Begleitoperationen und der Komplikationen. Der Anteil der rheumatischen Patienten betrug ca. 30%.

**Methoden.** Um eine entsprechende flächendeckende valide Dokumentation, auch im Rahmen einer Qualitäts sicherung anzustreben, wurde ein Dokumentationsbogen in Zusammenarbeit mit dem Maurice-Müller-Institut in Bern erarbeitet, welcher sowohl einer Dokumentation der Basisdaten wie aber auch der wissenschaftlichen Daten prä- , postoperativ sowie bei den durchzuführenden Kontrolluntersuchungen zulässt. Auf der Basis dieses Registers wurde das I Prothesen Register der DAF installiert, welches seit 01.05.2011 frei geschaltet ist.

**Ergebnisse.** Mit Hilfe dieser online zur Verfügung stehenden Untersuchungsbögen für OSG-Prothesen, gelang es Unterschiede im Outcome der endoprothetisch versorgten Patienten nachzuweisen hinsichtlich ihrer Ätiologie der Arthrose unter besonderer Berücksichtigung der rheumatischen Arthritis. Die Ergebnisse zeigten in ca. 90% gute bis sehr gute Ergebnisse in der Versorgung der OSG Arthrose mit der HINTEGRA Prothese, so dass wir die prothetische Versorgung eines destruierten OSG der Arthrodese vorziehen, sofern keine absoluten Kontraindikationen vorliegen.

**Schlussfolgerung.** Die Auswertung der statistischen Werte bei unserer Erhebung durch die IDES Dokumentation bestätigt das Erreichen der Ziele hin sichtlich Patientenzufrindienheit, Funktionalität und Schmerzverhalten. Im Rahmen unserer Nachuntersuchungen und Datenerhebung konnten wir nachweisen, dass der Zeitraum der Rehabilitation mit Schmerzer duktion und Verbesserung des AOFAS Scores bis zu 2 Jahre in Anspruch nehmen kann. Die endoprothetische Versorgung des destruierten OSG ist nur ein Bestandteil einer rekonstruktiven Rückfußchirurgie. Der Patient mit rheumato ider Arthritis hat ein und dem Faktor 3 erhöhtes Risiko hinsichtlich Komplikationen bzgl. Infektion und Indikation zur Konversion in eine Arthrodese Exakte Korrektur des Rückfuß Fehlstellung, insbesondere unter Berücksichtigung der Insertionsposition der Achillessehne und der Talusrotation mit exakter präoperative Planung hinsichtlich ein- oder zweizeitigem Vorgehen ist entscheidend für den Erfolg.

**RO.02**

**The temporo-mandibular joint (TMJ) and rheumatoid arthritis**

*M. Teschke1, T. Profitlich1, C. Wilms1, R. Reich2*

1Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Chirurgie, Bonn

**Background.** Purpose of this retrospective study was to analyze patients with chronic systemic joint diseases and involvement of the TMJ.

**Methods.** Between 1983 and 2008 62 Patients were included. The follow up period was 3–23 years with a drop out rate of 15 Patients. The disease was staged in 3 categories: 1. synovitis; 2. chronic arthritis; 3. hard tissue reaction (resorption, ankylosis). Different performed therapeutic procedures were as follows:

– stage I: standard medication or arthroscopic lavage,
– stage II: standard medication and synovectomy with interposition of alloplastic or autologous material,
– stage III: standard medication and gap arthroplasty with autologous reconstruction or interposition of a silastic block.

**Results.** All patient in stage I and 21/26 Patients with stage II turned out with normal function of the joint, 19/26 showed a significant improvement of pain. In stage III 25/51 joints developed a reankylosis, 14/51 showed heterotopic bone formation, 45/51 still have reduced mouth opening.

**Conclusion.** TMJ is often neglected in patients with systemic chronic joint disease. Typical sequelae in stage III can be avoided by early intervention. Reankylosis is a typical risk of traditional surgical procedures. To reduce the risk for that, now days a new generation of alloplastic total joint prostheses, as well prefabricated devices as patient fitted prostheses (custom made), are available.
Spondyloarthritiden

SP.01 
Effekt von Certolizumab pegol auf die mittels Magnetresonanztomographie gemessene Entzündung in den Sakroiliakalgelenken und der Wirbelsäule bei Patienten mit axiali Spondyloarthritis: Ergebnisse der RAPID-axSpA-Studie nach 12-wöchiger Therapie

X. Baraliakos1, K. Hermann2, D. van der Heijde1, W. Maksymowycz3, R. Landewé4, C. Stach5, B. Hoepken6, A. Fichtner7, D. Kielar7, J. Braun1
1Rheumazentrum Ruhrgebiet, St. Josefs-Krankenhaus, Herne, 2Charité – Universitätsmedizin Berlin, Radiologie, Berlin, 3Leiden University Medical Center, Department of Rheumatology, Leiden, The Netherlands, 4University of Alberta, Edmonton, Canada, 5Academic Medical Center, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Amsterdam, Heerlen, The Netherlands, 6UCB Pharma GmbH, Monheim am Rhein, 7UCB Pharma GmbH, Brüssel, Belgium

Einleitung. Die axiale Spondyloarthritis (axSpA) umfasst sowohl die Spondylitis ankylosans (AS) als auch die nichtröntgenologische axSpA (nr-axSpA). Mit Magnetresonanztomographie (MRT) lassen sich bei aktiven Patienten Entzündungen in Form eines Knochenmarködems in den Sakroiliakalgelenken (SIG) und der Wirbelsäule nachweisen. In der RAPID-axSpA-Studie (NCT0087762) wurde die klinische Wirksamkeit von Certolizumab pegol (CZP) bei Patienten (Pat.) mit axSpA untersucht. Hierbei wurden Pat. mit AS und nr-axSpA zu gleichen Anteilen berücksichtigt.

Ziel. Untersuchung des Effektes von CZP auf die mit MRT nachgewiesenen Entzündungen des Achsenskeletts bei Patienten mit axSpA.

Methoden. RAPID-axSpA ist eine doppelblinde placebokontrollierte 24-wöchige Phase-III-Studie mit einer Beobachtungsdauer von 58 Wochen. Der Einschluss der Pat. erfolgte gemäß den ASAS Klassifikationskriterien und -empfehlungen für aktive axSpA. Nach unzureichendem Ansprechen auf ≥1 nichtsteroidales Antirheumatikum (NSAR) wurden die Pat. in einem Verhältnis von 1:1:1 wie folgt randomisiert: 400 mg CZP alle 4 Wochen (Q4W) oder Placebo (PBO) alle Q2W. Insgesamt erhielten 153 der 325 in die Behandlungsarme randomisierten Pat. mit AS oder nr-axSpA pegol. Certolizumab pegol (CZP) ist ein PEGyliertes, Fc-freies anti-TNF, das die Patienten-Reported Outcome Parameter bei der Rheumatoiden Arthritis verbessert [2]. In dieser Studie soll der Effekt von CZP auf die Patienten-Reported-Outcome-Parameter bei axSpA-Patienten (Pat.) mit AS oder nr-axSpA untersucht werden.

Ergebnisse. Die Phase-III-RAPID-axSpA-Studie (NCT01087762) ist bis Woche 24 doppelblind und Placebo (PBO) kontrolliert [3]. Entsprechend den ASAS-Kriterien [4] wurden Pat. mit aktiver axSpA eingeschlossen, d. h. sowohl nr-axSpA-Pat als auch AS-Pat gemäß den modifizierten New York-Kriterien. Die Pat. wurden 1:1:1 randomisiert und bekamen PBO alle 2 Wochen bzw. eine Initialtherapie mit 400 mg CZP in Woche 0, 2 und 4 und anschließend entweder 200 mg CZP alle 2 Wochen oder 400 mg CZP alle 4 Wochen. Der primäre Endpunkt war das ASAS-20-Ansprechen zu Woche 12. Sekundäre Endpunkte waren die körperliche Funktion (BASFI), der Gesamt-Rückenschmerz, der SF-36-Fragebogen erreichten im Vergleich zu PBO zwischen Pat. mit AS und nr-axSpA pegol. CZP führte bei Schmerz, Fatigue, der körperlichen Funktion sowie der Lebensqualität zu einer ähnlichen Verbesserung in AS- und nr-axSpA-Pat. Bei nr-axSpA-Pat verbesserten sich BASFI und Schlaf-Index durch CZP stärker und der Wahrscheinlichkeit, Norm-Werte im SF-36 zu erreichen, war größer als bei AS-Pat [4, Abb. 26].

Schlussfolgerung. CZP führt zu einer schnelleren Verbesserung der Patient-Reported-Outcome-Parameter von Schmerz, Fatigue, physikalischer Funktion und Lebensqualität bei axSpA-Pat mit AS oder nr-axSpA.
### Abstracts

| Patient Reported Outcome Parameter | axSpA | AS | nr-axSpA |
|-----------------------------------|-------|----|---------|
|                                   | PBO (n=106) | CZP 200mg Q2W (n=111) | CZP 400mg Q4W (n=107) | PBO (n=57) | CZP 200mg Q2W (n=65) | CZP 400mg Q4W (n=56) | PBO (n=49) | CZP 200mg Q2W (n=46) | CZP 400mg Q4W (n=51) |
| BL W24 BL W24 BL W24 | BL W24 BL W24 BL W24 | BL W24 BL W24 BL W24 |
| Gesamt-Rückenschmerz | 7.1 -1.3 | 7.1 -3.3* | 6.9 -3.2* | 7.3 -1.4 | 7.0 -2.9* | 6.9 -3.5* | 6.8 -1.3 | 7.2 -3.7* | 6.9 -2.9* |
| Fatigue | 6.5 -0.9 | 6.8 -2.6* | 6.7 -2.8* | 6.5 -0.9 | 6.9 -2.6* | 6.5 -2.5* | 6.4 -0.8 | 6.7 -2.7* | 7.1 -3.0* |
| AsQoL | 12.1 -1.7 | 11.8 -5.1* | 11.3 -5.1* | 12.3 -1.8 | 11.9 -4.7* | 11.3 -4.9* | 11.8 -1.6 | 11.8 -5.7* | 11.4 -5.3* |
| BASFI | 5.5 -0.5 | 5.3 -2.4* | 5.4 -2.3* | 6.0 -0.9 | 5.6 -2.3* | 5.7 -2.3* | 4.9 -0.1 | 4.8 -2.5* | 5.1 -2.3* |
| MOS-SP1 | 49.5 -4.0 | 49.7 -12.7* | 48.2 -12.9* | 50.4 -4.3 | 47.5 -11.3 | 45.9 -9.6 | 48.5 -3.7 | 52.8 -14.6 | 50.8 -16.6 |
| SF-36 PCS1 | 32.6 +2.7 | 32.1 +9.9* | 32.8 +8.9* | 32.4 +3.3 | 31.2 +9.4* | 32.4 +8.6* | 32.9 +2.1 | 33.2 +10.6* | 33.2 +9.2* |
| SF-36 MCS1 | 39.5 +0.6 | 41.2 +4.7* | 40.7 +5.4* | 39.2 +0.8 | 41.7 +4.1* | 41.5 +4.2* | 39.8 +0.4 | 40.4 +5.5* | 39.7 +6.7* |

* p < 0.05 vs. PBO. Alle statistischen Analysen wurden mithilfe der Least Square (LS) Mittelwerte durchgeführt. † Beim SF-36 deuten positive Änderungen auf Verbesserungen hin; ‡ Statistische Analyse nur für die axSpA-Population ausgeführt.

**Abb. 26 | SP-02** Mittlere Baseline-Werte der Patient-Reported-Outcome-Parameter sowie Änderungen von der Baseline zu Woche 24 (W24) in den axSpA-, AS- und nr-axSpA-Populationen

### SP03
Apremilast: pooled safety analysis of three phase 3, randomized, controlled trials in patients with psoriatic arthritis

G. Schett1, P. Mease2, A. Kavanaugh3, A. Adebaò4, J. Gomez-Reino5, J. Wollenhaupt6, M. Cuto17, E. Lespessailles8, K. Shah9, A. Hu10, R. Stevens10, C. Edwards11, C. Birbara12

1Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik 1, Rheumatologie und Immunologie, Erlangen, 2Swedish Medical Center and University of Washington, Seattle, United States of America, 3UCSD, Division of Rheumatology, Allergy and Immunology, La Jolla, United States of America, 4University of Sheffield, Sheffield, United Kingdom, 5Hospital Clínico Universitario, Medical School, Universidad de Santiago de Compostela, Rheumatología, Santiago de Compostela, Spanien, 6Schön Klinik Hamburg Eilbek, Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Hamburg, 7Universita degli Studi di Genova, Genova, Italy, 8Centre Hospitalier Régional d’Oléans, Rhumatologie, Orléans, France, 9Celgene, Drug safety, Warren, United States of America, 10Celgene Corporation, Summit, NJ, United States of America, 11Southampton University Hospitals NHS Trust, Southampton General Hospital, Department of Rheumatology, Southampton, United Kingdom, 12UMASS University of Massachusetts Medical school, Worcester, MA, United States of America

**Background.** Apremilast, an oral small molecule specific inhibitor of phosphodiesterase-4, works intracellularly to modulate inflammatory mediators. The PALACE 1–3 trials compared the efficacy and safety of apremilast vs placebo in patients with active PsA despite prior DMARDs and/or biologics. The overall safety and tolerability of apremilast was assessed in a pooled analysis of the PALACE 1, 2 and 3 placebo-controlled phases.

**Methods.** Safety data was pooled from 3 phase 3, randomized, placebo-controlled studies; patients with active PsA despite prior DMARDs and/or biologics were randomized 1:1:1 to placebo, apremilast 20 mg BID (APR20), or apremilast 30 mg BID (APR30) stratified by baseline DMARD use. At week 16, patients with ≥20% reduction in swollen and tender joint counts were required to be re-randomized (early escape) to APR20 or APR30 (placebo group) or remained on initial apremilast dose through week 24. Stable concurrent DMARD therapy was allowed (MTX, sulfasalazine, leflunomide, or combination). The analysis comprises data from the placebo-controlled periods (weeks 0–24).

**Results.** 1,493 Patients were randomized to placebo (n=495), APR20 (n=501), or APR30 (n=497) and included in the safety population. Baseline demographic and disease characteristics and prior/concurrent therapy were comparable across treatment groups; 22.4% had prior biological exposure. Adverse events (AEs) occurred in 47.5% (placebo), 61.5% (APR20), and 60.8% (APR30) of patients. AEs occurring in ≥25% of any treatment group were diarrhea, nausea, headache, and URTI (Tab. 27; most occurred within the first 2 weeks of treatment and nearly half resolved within 2 weeks. Of patients with these AEs, most (93–96%) were mild or moderate. Rates of discontinuation due to AEs were low: 4.2% (placebo), 5.6% (APR20), and 7.2% (APR30). Serious AEs occurred in 3.8% (placebo), 3.4% (APR20), and 3.8% (APR30) of patients. One death occurred (APR20) due to multiorgan failure not suspected to be treatment-related. No cases of serious systemic opportunistic infections, lymphoma, vasculitis, or reactivation/de novo TB were reported. There were no clinically meaningful differences between apremilast and placebo in terms of major cardiovascular AEs, changes in blood pressure, malignancies, or effects on laboratory measurements.

**Conclusion.** Apremilast was generally well-tolerated with no new safety concerns identified compared with the known profile.

### SP04
Nichtinterventionelle Studie (NIS) zur routinemäßigen Anwendung von Enbrel® (Etanercept) bei der Behandlung von Patienten mit ankylosierender Spondylitis (AS) über 52 Wochen: eine Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit

J. Sieper1, R. Lippe1, K. Gättl2, G. Neect1, O. Behmer1, P. Löschmann1

1Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Infektologie, Rheumatologie, Berlin, 2Pfizer Pharma GmbH, Berlin, Gemeinschaftspraxis, Passau, 3Rheumazentrum Prof. Dr. Gunther Neeck, Bad Doberan

**Einleitung.** Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) können die Wirksamkeit und die über die Studiendauer auftretenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen sehr gut abbilden, haben aber den Nachteil, dass aufgrund des Designs sowohl Studiendauer als auch Patientenzahl meist begrenzt ist. Eine NIS bietet eine gute Möglichkeit, die Wirksam-
status at baseline and after 2 years of follow-up. Spinal radiographs were scored according to the modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score (mSASSS). Functional status was assessed by the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), and clinical disease activity by the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI).

**Results.** BASFI worsening in ≥1 point after 2 years (n=44, 273%) was significantly associated only with higher BASDAI worsening over 2 years in comparison to those without functional worsening: 1.2±1.4 vs. -0.6±1.6, p<0.001. BASFI worsening by ≥2 points (n=20, 12%) was, however, associated not only with BASDAI change (3.2±1.6 vs. -0.3±1.6, p<0.001), but also with a higher rate of radiographic spinal progression measured by the proportion of patients with mSASSS worsening by ≥2 units (35.0% vs. 13.6% in patients without BASFI worsening, p=0.024), or with new syndesmophyte formation (25.0% vs. 6.4%, p=0.018). Importantly, in the multivariate analysis both BASDAI increase and progression of structural damage in the spine remained statistically significantly associated with BASFI worsening. No other disease-related parameters (e.g. sex, HLA-B27 positivity, symptom duration etc) were found to be significantly associated with BASFI worsening over two years.

**Conclusion.** In this prospective study we could demonstrate that only 2 factors were significantly associated with worse functional outcome over two years in patients with early axSpA: 1) increase of disease activity and 2) progression of structural damage.

**SP.06 Elevated serum vascular endothelial growth factor is highly predictive for radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis who are at high risk for progression**

D. Podubnyy1, K. Conrad2, U. Syrbe3, H. Haeibl1, H. Appel1, J. Braun1, M. Rudwaleit1, J. Sieper1

1Charité – Universitätmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Infektologie, Rheumatologie, Berlin, 2Rheumazentrum Ruhrgebiet, St. Josef’s Krankenhaus, Herne, 3Endokrinologikum Berlin, Berlin

**Background.** Vascular endothelial growth factor (VEGF) is an essential mediator of the endochondral ossification and, therefore, might play a pathogenetic role in the process of syndesmophyte formation in axial spondyloarthritis (axSpA). The aim of the study was to investigate the role of serum VEGF as a predictor of radiographic spinal progression in patients with axSpA.

**Methods.** Altogether 172 Patients with definite axSpA [95 with ankylosing spondylitis (AS) and 77 with non-radiographic axSpA] from the German Spondyloarthritis Inception Cohort (GESPIC) were included in the current study. Radiographic spinal progression was defined as 1) worsening of the modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS) by ≥2 units after 2 years, and 2) development of a new syndesmophyte or progression of existing syndesmophytes after 2 years. Serum VEGF levels were detected at baseline.

**Results.** Mean baseline VEGF values were significantly higher in patients with mSASSS worsening by ≥2 units after 2 years (n=22) as compared to those without progression (562±357 vs. 402±309 pg/ml, respectively, p=0.027) and in patients with syndesmophyte formation/progression (n=18) as compared again to those without progression (579±386 vs. 404±307 pg/ml, respectively, p=0.041). Area under the curve (AUC) was 0.646, p=0.027 for the mSASSS worsening ≥2 units and 0.648, p=0.041 for syndesmophyte formation/progression. Importantly, the performance of VEGF as a predictor of radiographic spinal progression was clearly in patients who were already at high risk for such a progression due to the presence of syndesmophytes at baseline (n=48): AUC was 0.812, p=0.001, and 0.772, p=0.003, respectively. VEGF serum level of >600 pg/ml in high-risk patients had a sensitivity of 53%, a specificity of 97%, and an odds ratio (OR)=3.66 (95%CI 3.9–341.5) as a predictor of mSASSS worsening by ≥2 units over 2 years. The same serum level of

### Table 27 | SP-03

| AE, n (%) | Placebo (n=495) | APR20 (n=501) | APR30 (n=497) |
|----------|----------------|--------------|--------------|
| Diarrhea* | 14 (2.8)       | 63 (12.6)    | 82 (16.5)    |
| Nausea   | 23 (4.6)       | 50 (10.0)    | 80 (16.1)    |
| Headache | 23 (4.6)       | 42 (8.4)     | 57 (11.5)    |
| Upper respiratory tract infection | 15 (3.0) | 35 (7.0) | 30 (6.0) |

*Diarrhea includes loose stools and increased urgency and frequency of bowel movements.
VEGF demonstrated a sensitivity of 47%, a specificity of 94%, and an OR=13.6 (95%CI 2.4–78.3) as a predictor of syndesmophyese formation.

**Conclusion.** High serum level of VEGF (≥600 pg/ml) seems to be highly and independently predictive for radiographic spinal progression in patients with axSpA especially in high-risk patients with already present syndesmophyse.

**SP.07**

**Wirksamkeit von Adalimumab bei aktiver Psoriasis-Arthritis und unzureichendem Ansprechen auf bis zu drei Anti-TNF-Vortherapien**

M. Köhm1, F. Behrens1, D. Thaci2, B. Krummel-Lorenz1, G. Greger1, W. Wittig1, H. Burkhardt1

1CRI am Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Rheumatologie, Fraunhofer Institute for Molecular Biology and Applied Ecology IME, Project Group Translational Medicine & Pharmacology TMP, Frankfurt/Main; 2Endokrinologikum Frankfurt, Frankfurt/Main; 3Abbott GmbH & Co. KG, Immunologie, Wiesbaden; 4Abbott GmbH & Co. KG, Ludwigshafen; 5Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Medizinische Klinik II, Rheumatologie, Fraunhofer Institute for Molecular Biology and Applied Ecology IME, Project Group Translational Medicine & Pharmacology TMP, Frankfurt/Main

**Einleitung.** Zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis (PsA) stehen derzeit bei unzureichendem Ansprechen auf konventionelle DMARDs ausschließlich TNF-Inhibitoren zur Verfügung. Obwohl nur unzureichend Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit vorhanden ist, wird nach Versagen des ersten TNF-Blockers häufig der TNF-Inhibitor gewechselt.

**Methoden.** In einer deutschen multizentrischen, prospektiven Observationsstudie wurde die Wirksamkeit von Adalimumab (ADA) bei unzureichendem Ansprechen auf eine antiTNF-Therapie im Vergleich zu DMARD-Vortherapie untersucht. Eingeschlossen wurden 3320 Patienten mit moderater bis schwerer PsA, die in der Routine ADA erhielten. Neben der Dokumentation der Krankheitscharakteristika, wurde die Krankheitsaktivität anhand der Anzahl geschwollener (SJC) und druckschmerzhafter Gelenke (TJC), des Disease Activity Scores 28 (DAS28) und der Body Surface Area (BSA) zu Baseline sowie zu Monat 3, 6, 12 und 24 erfasst.

**Ergebnisse.** Die Behandlung mit ADA zeigt in allen Gruppen eine signifikante Reduktion der Krankheitsaktivität. Der SJC und TJC verringerte sich von im Mittel 8,7 zu Baseline auf 1,4 nach 24 Monaten (TNF-naiv) sowie von 7,7 auf 2,8 (eine TNF-Vortherapie), von 8,5 auf 1,9 (zwei oder mehr antiTNF). Eine höhere Reduktion des DAS28 konnte in den TNF-naiven Patienten nachgewiesen werden (-2,22 vs -1,79 mit einer TNF-Vortherapie). Dies führt im Mittel zu einem DAS28 zu Monat 24 von 2,62. Im Vergleich dazu erreichen Patienten mit einer antiTNF-Vortherapie einen DAS28 von 2,89, diejenigen mit zwei oder mehr antiTNF einen DAS28 von 3,12. Der Anteil der Patienten mit aktiver Daktylitis reduziert sich im Mittel in allen Gruppen (32,2% auf 2,7% TNF-naiv vs 25,5% auf 3,9% bei Patienten mit einer TNF-Vortherapie). Bezüglich des Ansprechens der Psoriasis zeigt sich eine vergleichbare Reduktion im TLS.

**Schlussfolgerung.** Die Therapie mit ADA in Patienten mit aktiver PsA ist wirksam und geht mit einer Verbesserung aller Manifestationsformen der Erkrankung einher (Arthritis, Enthesitis, Daktylitis, Psoriasis). Auch bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf TNF-Inhibitoren führt ADA zu einer signifikanten Reduktion der Krankheitsaktivität. Im Gegensatz zur rheumatoiden Arthritis zeigt der Einsatz der TNF-Therapie nach TNF-Versagen einen deutlich geringeren Unterchied im Ansprechen im Vergleich zu TNF-naiven Patienten. Der erreichte Absolutwert im DAS28 ist allerdings bei TNF-naiven Patienten unter der Therapie mit ADA niedriger als bei denen mit TNF-Vortherapie.
infliximab 5 mg/kg was initiated. Joint pain and stiffness [BASDAI=3.7
ASDAS (CRP)=2.6] were stopped. After the 6th infusion – effect lasted
for only one week, the patient is transferred to adalimumab 40 mg 2
times a month. Two injections of adalimumab – without effect. Etaner-
cept 50 mg 1 time per week – 3 months with small effect – BASDAI=6.4
ASDAS (CRP)=3.8, the drug has been cancelled. Patient underwent
plasmapheresis to reduce disease activity and “escape” effect is primar-
ily associated with the formation of antibodies.

Results. Immediately after the second session of plasmapheresis, thera-
py with infliximab 5 mg/kg resumed. After 2 weeks of hospitalization
with repeated administration of infliximab had good dynamics (BAS-
DAI 5.6, ASDAS (CRP) = 3.8, BASFI 7.8), significantly reduced pain in
the joints and spine, stiffness, increased mobility in the joints and spine.
The treatment continued: holding plasmapheresis followed by inflix-
imab. After 6 infusions patient experienced a good effect – BASDAI 3.6,
ASDAS (CRP)=2.2, BASFI 6.2.

Conclusion. Plasmapheresis in some patients could be effective by redu-
cing activity and dealing with secondary TNF inhibitors failure, since
this procedure deletes the macromolecular blood proteins, including
TNF-, IgG antibodies, and circulating immune complexes

SP.10
Suppressing the magnetic resonance imaging-evident sacroilitis in
patients with ankylosing spondylitis in whom TNF-inhibitors have
failed
S. Lapshina¹, M. Protopopov², L. Myasoutova³
¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Background. Sacroilitis is one of the most distinctive features of anky-
losing spondylitis. Numerous reports have shown good effect of TNF-α
inhibitors in reducing the magnetic resonance imaging (MRI)-deter-
mained sacroilitis. However, some patients may not respond, or a se-
condary inefficiency phenomena can develop. Several reports had been
published that rituximab can be of potential benefit to decrease clinical
manifestations of ankylosing spondylitis (AS), mainly in TNF-naïve
patients. However, there is no data of potential effect of rituximab on
MRI-evident sacroilitis in patients with AS, as well as no data if it might
suppress the MRI-determined sacroilitis in patients with secondary in-
efficiency of TNF-α inhibitors.

Methods. 6 male patients (mean age 31.8 years) with highly active AS
(mean BASDAI 6.3, ASDAS(ESR) 3.56) in whom MRI-determined sac-
roilitis persisted after treatment with infliximab were treated with ri-
tuximab (two infusions of 500–1000 mg depending of body weight and
AS activity with 14 days gap). MRI (1.5 Tesla, Ti, STIR) performed at the
baseline and repeated on week 24.

Results. There were still signs of osteitis in sacroiliac joints in 5 Patients
at week 24. In 1 Patient the MRI-determined sacroilitis has resolved
completely. The patient has improved clinically and fulfilled ASAS40
improvement criteria. There was a minor decrease in SPARCC sacroili-
itis score (from 16 to 10) in 5 Patients at week 24, indicating reduction of
inflammation in sacroiliac joints. SPARCC sacroilitis score stayed the
same in the remaining patient.

Conclusion. Rituximab may be of some benefit in decreasing MRI-evi-
dent sacroilitis in patients with highly active AS, even in patients in
whom TNF-α inhibitors have failed.

SP.11
Osteitis der Mandibula als Erstmanifestation einer Psoriasisarthritis
M. Braun¹, F. Matveeva²
¹Heilios Seehospital Sahlenburg, Abt. Internistische Rheumatologie,
Cuxhaven

Einleitung. Wir berichten über einen Pat. mit ausgeprägter Osteitis der
Mandibula, die 1 Jahr als Osteomyelitis interpretiert wurde. Eine Pso-
riasiasarthritis mit isolierter osteititischer Manifestation wurde diagnosti-
ciert, eine Arthritis lag klinisch nicht vor.

Methoden. Wir berichten über einen 56-jährigen Patienten, der lang-
jährig eine milde verlaufende Psoriasis vulgaris mit einzelnen Efflores-
zenen an den Unterschenkeln hat. Dann klagt der Pat. über Schmerzen
und eine Schwellung des Unterkiefers im Bereich der Kinnspitze. Eine
Osteomyelitis wurde diagnostiziert und mehrere Antibiotika-Kur-
se wurden oral und parenteral durchgeführt, ohne Besserung. Es be-
standen konstant erhöhte Entzündungswerte [B68, CRP 1,4 mg/dl
(Norm <0,5), keine Leukozytose. Gelenkbeschwerden bestanden nicht.
Unter Berücksichtigung der Knochenszintigraphie (Abb. 1) und CT
(Abb. 2) wurde eine Psoriasisarthritis diagnostiziert und eine Basis-
therapie mit MTX 15 mg s.c., begleitend Prednisolon 20 mg absteigend.
Eine Besserung der Schmerzen und Schwellung der Mandibula stellte
sich ein. MTX wurde auf 25 mg s.c. erhöht bei Restbeschwerden. Hier-
nach stellte sich eine deutliche Besserung ein, normalisierte Entzün-
dungswerte, geringe Schmerzen des Unterkiefers beim Kauen.

Ergebnisse. Differenzialdiagnostisch muss eine Osteitis als einzige Ma-
ifestation einer Psoriasisarthritis von septischen und malignen Pro-
zessen abgegrenzt werden. Eine chronisch rezidivierende multifokale
Osteomyelitis (CRMO) muss in die Differentialdiagnose einbezogen
werden. Der CT Untersuchung kommt eine entscheidende diagnosti-
sche Sicherung zu, osteolytische Veränderungen, die für ein malignes
oder osteomyelitisches Geschehen sprechen müssen von osteoporotis-
cher, wie in diesem Fall die Spicula-artigen Ausziehungen abgegrenzt
werden.

Schlussfolgerung. Wir berichten über eine isolierte Osteitis der Man-
dibula als Manifestation einer Psoriasisarthritis. Eine Osteitis muss
differentialdiagnostisch abgeklärt werden und insbesondere von infek-
tiösen und malignen abgegrenzt werden.

SP.12
Etanercept in Monotherapie und oder kombiniert mit Methotrexat:
Ergebnisse einer Auswertung aus der prospektiven nichtinterven-
tionellen Studie (NIS) zur Evaluierung der Sicherheit und Wirksam-
keit von Etanercept bei der Behandlung der Psoriasis-Arthritis
H. Lorenz¹, J. Jobst², P. Löschmann³, J. Prinz⁴
¹Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik V, Sektion Rheuma-
tologie, Heidelberg, ²Pfizer Pharma GmbH, Medical Department, Berlin,
³Pfizer Pharma GmbH, Berlin, ⁴Universitätsklinik der LMU Klinik für Derma-
tologie, München

Einleitung. Eine erhöhte Wirksamkeit der Kombination Etaner-
cept + MTX bei der Behandlung der Psoriasis Arthritis (PsA) ist in
keiner Untersuchung bisher gezeigt worden. MTX wird nach wie vor
als Standard-DMARD-Therapie auch für die Behandlung der PsA
eingesetzt und sehr häufig bei nicht ausreichendem Ansprechen und
der Unverträglichkeit in Kombination mit Etanercept (ETN) weiter-
geführt. In dieser retrospektiven Datenanalyse wurden zwei Gruppen
(ETN Monotherapie und ETN+MTX Kombinationstherapie) darauf-
hin untersucht, wie sich die klinischen Wirksamkeitsparameter und
die Sicherheit in beiden Gruppe verhalten.

Methoden. Aus den Daten der prospektiven NIS zur Sicherheit und
Wirksamkeit von Etanercept bei der Behandlung der PsA im klinischen
Alltag über 52 Wochen (7 Visiten) wurden Subanalysen durchgeführt.
Die klinischen Zielparameter wie DAS28, DAS28-Remission PASI, be-

Zeitschrift für Rheumatologie Suppl 2 · 2013 125
troffene Körperfläche (BSA), sowie weitere begleitende Therapien, wurden in 2 Gruppen A: ETA Monotherapie und B: ETA+MTX Kombinationstherapie getrennt ausgewertet.

Ergebnisse. Insgesamt wurden 560 Patienten (340 ETN Monotherapie; 72 von Dermatologen dokumentiert; 210 ETN + MTX Kombitherapie; von 16 Dermatologen dokumentiert) ausgewertet. In den demographischen Daten unterschieden sich die beiden Gruppen nur gering (nicht signifikant). Bei den systemischen Vortherapien wurde in der kombinierten Gruppe MTX insgesamt häufiger eingesetzt. Vortherapien mit TNF Inhibitoren waren etwas häufiger in der Kombinationsgruppe. Im Verlauf über 52 Wochen zeigen beide Gruppen einen deutlichen Rückgang der Krankheitsaktivität gemessen für Body Surface Area (BSA), PASI, DAS28, Remission und Beurteilung des Arztes PGA sowie des Patienten PGA. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen konnten nicht gezeigt werden.

Schlussfolgerung. Etanercept-Monotherapie und Etanercept + Methotrexat-Kombinationstherapie bei der Behandlung der Psoriasis-Arthritis ist gleichermaßen effektiv und sicher in den hier untersuchten Gruppen.

SP.13
Quantification of bone marrow edema by using MRI for the assessment of neck pain only marginally reflects clinical evaluation in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis
X. Baraliakos1, F. Heldmann1, J. Braun1
1Rheumazentrum Ruhrgebiet, St. Josefs-Krankenhaus, Herne

Background. Despite the differences in the pathogenesis of RA and AS, neck pain is a frequent clinical symptom in both diseases. We evaluated the correlation between subjective reports of neck pain and objective signs of inflammation as assessed by bone marrow edema (BME) on MRI in RA and AS patients.

Methods. STIR-MRI of the cervical spine of 40 Patients (34 RA, 6 AS) were included. MRIs were scored by two blinded readers using a recently published MRI scoring system, with quantification of the extension of BME in the atlantoaxial region, corpus, facet joints and processus spinosus of all cervical vertebrae, ranging from 0–57 points. The presence or absence of degenerative changes was also recorded.

Results. The mean age was 57±1.8 years, 33/40 Patients (82.5%) were female, the mean symptom duration for neck pain was 10.6±8.8 years, cervical rotation 51±1.72 degrees, CRP 0.9±1.3 mg/dl, ESR 19.8±26.6 mm/h, FFBH 58±1.26, and the Northwick Park score was 46.0±27.5. BME was detected in 24/40 Patients (60%), 5 (20.8%) had atlantoaxial involvement, 18 BME in the vertebral body (75%), 7 in facet joints (29.2%) and 11 in processus spinosus (45.8%). Degenerative changes were seen in 21/40 Patients (52.5%). Of those 21, all (100%) had also signs of BME in the corpus, while from the 19 degenerative changes, only 3 Patients (15.8%) had BME in the corpus. Of the total of 240 evaluated vertebral bodies, 27 (11.3%) had degeneration and inflammation in the corpus, while 24 (10%) only had degeneration, 11 (4.6%) only inflammation and 78 (74.2%) neither lesion. BME scores of patients with a pain-NRS of ≥5 (5.8±2.6) differed significantly from patients with pain-NRS <5 (1.9±2.5), p=0.008. This was partly dependent on scores for the atlantoaxial region, although the mean number of scoring points did not differ.

Conclusion. The majority of patients with RA and AS had objective signs of BME but also degenerative changes on MRI at different cervical locations. Assessment of BME in the atlantoaxial region is important in clinical practice, in addition to degenerative changes, since its presence seems to influence the intensity of neck pain reported by these patients.

SP.14
A prospective evaluation of the diagnostic value of conventional radiography, ultrasound and MRI in comparison to clinical examination for the assessment of heel and knee enthesitis in patients with spondyloarthritis and controls
X. Baraliakos1, U. Kiltz2, F. Heldmann1, F. Dybowsk1, M.igelmann1, L. Kalthoff1, C. Klink1, Dr. Krause1, E. Saracobi-Żender1, E. Schmitz-Bortz1, J. Braun1
1Rheumazentrum Ruhrgebiet, St. Josefs-Krankenhaus, Herne, 2Praxis, Bochum, 3Internistisch-Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Herne, 4Internistische und rheumatologische Gemeinschaftspraxis, Gladbeck, 5Rheumapraxis Hattingen, Hattingen

Background. Imaging plays essential role in the new classification criteria for axial but not for peripheral SpA, mostly due to limited knowledge about differentiation of SpA from other conditions (non-SpA). We evaluated the influence of imaging procedures on treatment decision in patients with peripheral SpA vs. non-SpA.

Methods. The main inclusion criterion was a painful heel or knee reported by the patients, independent of the current treatment, and age <45 years. 60 Patients (30 SpA: 16 AS and 14 nr-axSpA vs. 30 non-SpA) were first examined by a rheumatologist, who decided on the further treatment based on the actual clinical findings. Thereafter, conventional radiographs, power-doppler ultrasound (PDUS) and MRI of the painful sites were performed. In total 105 entheses (71 heels, 34 knees) were assessed. A systematic comparison of imaging findings was done by the Mann-Whitney-U test, and after adjustment for baseline values by multiple regression analysis.

Results. The groups were similar in mean age (37.2±16.8 y), CRP (0.6±10.9 mg/dl), NRS-pain (6.1±2.1) but symptom duration (SpA: 17.2±27.5 vs. non-SpA: 4.4±4.3 months) and HLA-B27 (67% in axSpA vs. 13% in non-SpA) differed (both p<0.005). 65% of patients were taking NSAIDs, <35% biologics in both groups. Pathologic findings were discovered most frequently using MRI of the heel (85.3% of patients), while x-rays were regarded pathologic in only 16.7% of patients (p<0.05). Bone erosions in the Achilles’ insertion were seen in 46.6% entheses in axSpA vs. 23.3% in non-SpA vs by US (p=0.029), and the mean patellar tendon at the tibial tuberosity was thicker in patients with SpA (58.8±mm) than in non-SpA (34±5mm) as assessed by MRI (p=0.022). Based on clinical evaluation, treatment change was suggested in 47% and 57% of patients with axSpA and non-SpA, respectively. Imaging (US and MRI) contributed to change of medication in an additional 13% of patients with axSpA only.

Conclusion. In symptomatic patients with peripheral knee or heel involvement, only erosions in the Achilles tendon (assessed by US) and thickness of patellar tendon (assessed by MRI) differentiated SpA from non-SpA patients, while active enthesitis did not. Peripheral imaging helped to make treatment decisions in axSpA patients.

SP.15
A decade of Etanercept – results of a clinical trial in patients with active ankylosing spondylitis
H. Haibel1, X. Baraliakos1, J. Listing1, C. Fritz1, J. Braun1, J. Sieper1
1Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Infektologie, Rheumatologie, Berlin, 2Rheumazentrum Ruhrgebiet, St. Josefs-Krankenhaus, Herne, 3Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Forschungsbereich Epidemiologie, Berlin, 4Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Berlin

Einleitung. Etanercept zeigte eine gute und anhaltende Effektivität über 7 Jahre [1], [2] bei Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS). Wir berichten über die Langzeiteffektivität bei Patienten, die 10 Jahre mit Etanercept im Rahmen der Studie behandelt wurden.

Methoden. Nach einer initialen Therapiephase über 12 Wochen und einer kurzen Therapieunterbrechung begannen die Patienten mit einer
kontinuierlichen offenen Behandlung mit Etanercept 25 mg subkutan 2-mal/Woche (BL). Krankheitsaktivität (BASDAI), Function (BASFI), Beweglichkeit (BASMI), CRP und AS Disease Activity Score (ASDAS) wurden kontinuierlich erhoben. Der primäre Endpunkt war der „BASDAI niedrige Krankheitsaktivitäts Status“ <3 und die Assessments in Spondyloarthritiss international Society Kriterien für partielle Remission (ASAS PR) verglichen von BL zu Werten während der Studie.

**Ergebnisse.** Zum Zeitpunkt BL wurden 26 Patienten behandelt. Nach Jahr 1 waren 23/26 (89%), Jahr 2 21/26 (81%), Jahr 3 19/26 (73%), Jahr 4 und 5 18/26 (69%), Jahr 6 und 7 16/26 (62%) und Jahr 8 bis 10 13/26 (50%) der Patienten noch in der Studie. Der BASDAI niedrige Krankheitsaktivitätsstatus wurde von allen Patienten, die die Studie vollständig durchlaufen hatten zu jedem Zeitpunkt erreicht. Bei derselben Patientengruppe wurde ASAS PR bei >50% der Patienten zu jedem Zeitpunkt in der Studie erreicht. Die übrigen Outcome-Parameter sind in Tab. 28 aufgelistet.

**Schlussfolgerung.** In der Gruppe der 13 Patienten mit aktiver AS, die die Studie vollständig durchlaufen hatten, zeigte sich eine sehr gute und anhaltende Effektivität in allen Outcome Parametern.

1. Baraliakos X et al (2008). Arthr Care Res
2. Baraliakos X et al (2013). AR&T in press

---

**Tab. 28 | SP-15** Ergebnisse verschiedener Outcome-Parameter bei 13 Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die über 10 Jahre mit Etanercept 25 mg 2-mal/Woche im Rahmen einer klinischen Studie behandelt wurden

| Parameter | Mittlerer BASDAI | Mittlerer BASFI | Mittlerer BASMI | Mittleres CRP (mg/l) | Mittlerer ASDAS |
|-----------|------------------|----------------|----------------|--------------------|-----------------|
| BL | 6,3 | 2,0 | 2,7 | 24,7 | 4,1 |
| ASDAS hoch Krankheitsaktivität (%) | 76,9 | 0 | 0 | 2,5 | 1,6 |
| ASDAS moderate Krankheitsaktivität (%) | 23,1 | 30,8 | 23,1 | 23,1 | 23,1 |
| ASDAS inaktive Erkrankung (%) | 0 | 23,1 | 23,1 | 46,2 | 46,2 |
| ASDAS starke Verbesserung (%) | NA | 61,5 | 69,2 | NA | 61,5 |

| Mittlerer ASDAS | Mittleres CRP (mg/l) | Mittlerer BASMI | Mittlerer BASFI | Mittlerer BASDAI |
|----------------|-------------------|----------------|----------------|------------------|
| 4,1 | 2,5 | 2,7 | 2,8 | 2,0 |

---

**SP.16** Wirksamkeit von Certolizumab pegol bei axialer Spondyloarthritis: Ergebnisse der RAPID-AxSpA-Studie

J. Braun1, R. Landewé2, M. Rudwaleit3, D. van der Heijde4, M. Dougados5, W. Maksymowych6, A. Deodhar7, C. Stach8, B. Hoopten9, G. Coteur10, D. Kielar11, A. Fichtner12, T. Arledge13, J. Sieper14

1Rheumazentrum Ruhrgeland, St. Josef-Krankenhaus, Herne, 2Academic Medical Center, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Amsterdam, Heerlen, The Netherlands, 3Endokrinologikum Berlin, Berlin, 4Leiden University Medical Center, Department of Rheumatology, Leiden, The Netherlands, 5Hôpital Cochin, Department of Rheumatology, Paris, France, 6University of Alberta, Edmonton, Canada, 7Oregon Health & Science University, Arthritis & Rheumatic Diseases, Oregon, United States of America, 8UCB Pharma GmbH, Monheim am Rhein, 9UCB Pharma GmbH, Brüssel, Belgium, 10UCB Pharma GmbH, Raleigh, United States of America, 11Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Infektiologie, Rheumatologie, Berlin

**Einleitung.** Die ASAS-Klassifikationskriterien für axiale Spondyloarthritis (axSpA) umfassen die ankylosierende Spondylitis (AS) mit und die nichtröntgenologische axSpA (nr-axSpA) ohne strukturelle Veränderungen in den Sakroiliakalgelenken (SIG). Die RAPID-axSpA-Studie ist die erste große Therapiestudie, in der beide Subgruppen zusammen untersucht werden. Certolizumab pegol (CZP) ist ein PEGylierter Fc-freier-Antikörper gegen TNF-α. Untersucht wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von CZP bei Patienten mit axSpA über 24 Wochen (W).

**Methoden.** Die noch andauernde über insgesamt 158 W laufende RA-PID-axSpA-Studie ist doppeltblind und placebokontrolliert (PBO; [1]). Patienten mit aktiver axSpA nach den ASAS Kriterien [2], d. h. AS-Patienten (NY Kriterien) und Patienten mit nr-axSpA wurden 1:1:1 randomisiert, mit PBO alle 2 W (Q2W) oder mit 400 mg CZP in W 0, 2 und 4. gefolgt von 200 mg CZP Q2W oder 400 mg CZP alle 4 W (Q4W) behandelt. Der primäre Endpunkt war ASAS20 zu W 12.

**Ergebnisse.** Insgesamt wurden 335 Patienten randomisiert. Die demographischen Daten waren zur BL in allen Behandlungsgruppen ähnlich. Der primäre Endpunkt wurde in beiden CZP Dosierungsarmen erreicht. Der primäre Endpunkt war ASAS20 zu W 12. Unerwünschte Ereignisse (AE) traten insgesamt auf. Todesfälle oder Malignome wurden nicht beobachtet. Certolizumab pegol war bei Patienten mit AS und bei Patienten mit nr-axSpA besser als unter PBO. In W 24 zeigten die kombinierten CZP-Behandlungsarme klinisch relevante Verbesserungen im Vergleich zu PBO für BASDAI (−3,1 vs. −1,1), BASFI (−2,3 vs. −0,4), ASDAS (−0,5 vs. −0,1), p<0,001. Zwischen den Subgruppen AS und nr-axSpA war der Unterschied unter PBO auf Todesfälle oder Malignome nicht signifikant.

**Schlussfolgerung.** CZP führte zu einer schnelleren Reduktion der klinischen Zeichen und Symptome von Patienten mit axSpA. Die gemessenen Verbesserungen waren bei Patienten mit AS bzw. nr-axSpA gleich und zwischen den beiden CZP-Dosierungen gab es auch keine Unterschiede.

1. Landewe R (2012)
2. Rudwaleit M (2009)
Abstracts

Tab. 29 | SP-17  Langzeit-Effektivität über 4 Jahre Etanercept-Therapie bei Patienten mit früher axialer Spondyloarthritis. Daten zu Baseline (BL), Jahr 1 (W48), Jahr 2 (W108), Jahr 3 (W156) und Jahr 4 (W216). Daten dargestellt als Mittelwerte (Standardabweichung) oder als Prozent (%). 

| Jahr 1 | Jahr 2 | Jahr 3 | Jahr 4 |
|--------|--------|--------|--------|
| BASDAI  | 5,7 (1,3) | 3,0 (2,3) | 2,4 (2,1) | 1,9 (1,6) | 1,8 (1,5) |
| BASFI   | 4,3 (2,0) | 2,4 (2,1) | 1,8 (2,0) | 1,4 (1,3) | 1,3 (1,3) |
| ASDAS   | 3,4 (1,8) | 1,8 (1,0) | 1,6 (0,9) | 1,2 (0,8) | 1,1 (1,0) |
| CRP (mg/L) | 10,9 (14,2) | 4,0 (7,0) | 5,5 (10,3) | 2,7 (5,4) | 2,1 (3,2) |
| MRT SI-Gelenks-Score | 7,1 (6,4) | x | 2,0 (2,2) | 1,9 (2,1) | 2,2 (2,5) |
| MRT Wirbelsäulen-Score | 1,7 (2,4) | x | 0,7 (1,3) | 0,8 (1,8) | 0,9 (1,8) |
| ASAS PR | x | 40,9% | 44,6% | 53,5% | 51,2% |
| ASAS inaktive Erkrankung | x | 38,1% | 43,4% | 61,0% | 70,7% |

Schlussfolgerung. Es zeigte sich ein konstantes und anhaltendes An sprechen bei Patienten mit früher axialer SpA, die mit Etanercept behandelt wurden. Das Ansprechen scheint besser zu als bei Patienten mit etablierter Ankylosierender Spondylitis mit einer langen Krankheitsdauer (>10 Jahren) [3].

1. Song IH et al (2011). Ann Rheum Dis 70(4):590–596
2. Song IH et al (2012). Ann Rheum Dis 71(7):1212–1215
3. Davis JC et al (2008). Ann Rheum Dis 67(3):346–352

SP.18  Langzeit-Effektivität über 5 Jahre von Adalimumab bei Patienten mit aktiver nichtröntgenologischer axialer Spondyloarthritis

H. Haibel1, X. Baraliakos2, J. Listing3, J. Braun4, J. Sieper5
1Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Infektologie, Rheumatologie, Berlin, 2Rheumazentrum Ruhrgebiet, St. Josefs-Krankenhaus, Herne, 3Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Forschungsbereich Epidemiologie, Berlin

Einleitung. In einer 12-wöchigen placebokontrollierten Studie mit 40-wöchiger offener Verlängerung bei 46 Patienten mit aktiver nichtröntgenologischer axialer Spondyloarthritis (nr-axSpA) wies Adalimumab eine gute Effektivität auf [1]. Bei Patienten, bei denen es zum Wiederauftreten der Krankheitsaktivität nach Absetzen des Medikaments in Woche 52 kam, wurde die Therapie wiederbegonnen. Ziel der Studie war es, die Langzeiteffektivität nach Wiederaufnahme der Therapie von Adalimumab nach Stopp über 5 Jahre zu evaluieren.

Methoden. Bei 46 ursprünglich in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde die Therapie nach 52 Wochen beendet und 23 Patienten (52% männlich, mittleres Alter 32 Jahre, Range 24–45, mittlere Krankheitsdauer vor Therapiebeginn 4 Jahre, Range 1–10, 74% positiv für HLA-B27) hatten, definiert durch Erreichen eines 40% Ansprechens gemäß der Assessments in Spondyloarthritis Society-Kriterien (ASAS40), gut auf die Therapie angesprochen. Bei Wiederauftreten von Krankheitsaktivität (definiert durch nicht mehr Erreichen von ASAS40) wurde Adalimumab 40 mg alle 2 Wochen über 5 Jahre (Woche R264) weitergeführt. Die ASAS Kriterien und der Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) wurden in Form einer Completer-Analyse berechnet.

Ergebnisse. 19 der 23 Patienten mussten wiederbehandelt werden: 17/19 (90%) erreichten Jahr 3, 16/19 (84%) erreichten Jahr 4 und 11/19 (58%) die Patienten erreichten Jahr 5 der Wiederbehandlung. Nach 3 Jahren Wiederbehandlung mit Adalimumab erreichten 15/17 (77%) wieder ASAS 40 und 11/17 (65%) erreichten partielle Remission gemäß der ASAS-Kriterien. Nach 4 Jahren erreichten 11/16 (81%) und nach 5 Jahren 9/11 (90%) ASAS 40. ASAS partielle Remission wurde nach Jahren von 9/16 (56%) und nach 5 Jahren von 7/11 (64%) erreicht. Patienten erreichten in der Completer Analyse fiel der mittlere BASDAI von 4,0 (7,0) auf 2,0 (2,2) im Jahr 3 (p<0,001), 1,2 (0,8) im Jahr 4 und auf 1,2 (0,8) im Jahr 5 der Wiederbehandlung.

Schlussfolgerung. In dieser Gruppe von 19 Patienten mit aktiver nr-axSpA, die ein gutes Therapieansprechen über 52 Wochen mit Adalimumab erreicht hatten und die bei Wiederauftreten von Krankheitsaktivität nach Stopp der Therapie in Woche 52 weiterbehandelt werden mussten, sprach die Mehrheit der Patienten, die in der Studie verblieben, guten und anhaltend auf das Fortsetzen der Therapie an.

1. Haibel H et al (2008). A&R 58(7):1981–91
Long term IL-17A inhibition by secukinumab leads to reduced spinal inflammation and unchanged fatty lesions in patients with ankylosing spondylitis

X. Baraliakos\(^1\), J. Braun\(^1\), D. Laurent\(^1\), D. Baeten\(^1\), D. van der Heijde\(^2\), J. Sieper\(^3\), P. Emery\(^1\), J. McInnes\(^4\), J. van Loon\(^5\), R. Landewe\(^6\), P. Wordsworth\(^7\), J. Wollenhaupt\(^5\), H. Kellner\(^8\), A. Wright\(^9\), F. Vandenhende\(^9\), K. Radford\(^9\), B. Borath\(^9\), W. Hueber\(^9\)

\(^1\)Rheumazentrum Ruhrgebiet, St. Josef’s-Krankenhaus, Herne, \(^2\)Novartis Institutes for BioMedical Research, Basel, Schweiz, \(^3\)Academic Medical Center/University of Amsterdam, Clinical Immunology and Rheumatology, Amsterdam, The Netherlands, \(^4\)Leiden University Medical Center, Department of Rheumatology, Leiden, The Netherlands, \(^5\)Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Infektiologie, Rheumatologie, Berlin, \(^6\)University of Leeds, Division of Rheumatic & Musculoskeletal Disease, Leeds, United Kingdom, \(^7\)University of Glasgow, Glasgow, England, \(^8\)Institute of Cellular Medicine, Musculoskeletal Research Group – 4th Floor Cookson Building, Newcastle upon Tyne, United Kingdom, \(^9\)Academic Medical Center, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Amsterdam, Heerlen, The Netherlands, \(^10\)Nuffield Orthopaedic Center Oxford, Oxford, England, \(^11\)Schön Klinik Hamburg Elbek, Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Hamburg, \(^12\)Schwerpunktpraxis für Rheumatologie und Gastroenterologie, München, \(^13\)Novartis Pharma AG, Basel, Schweiz, \(^14\)Clinbay Genappe, Genappe, Belgien

Background. Secukinumab (fully human IgG\(_1\)κ anti-IL17A monoclonal antibody) significantly improved clinical signs and symptoms of active ankylosing spondylitis (AS) patients enrolled in a recent proof-of-concept (PoC) study. Magnetic resonance images (MRI) of these patients (pts) showed reduction of spinal inflammation at week (W) 6 and W28 after initiation of treatment.

Objectives. To evaluate a subgroup of pts (n=13) in the open label extension study, who had MRI assessments at baseline (BL), W28 and W94. MRI analysis suggests that the IL-17A inhibitor secukinumab, administered to AS patients for up to 2 years, significantly reduced spinal inflammation and this effect may be sustained up to W94 (Abb. 1). Also in 3 pts who had initially received placebo switching to secukinumab at W28, MRI inflammation at W94 was reduced up to W94 (Abb. 1). In 3 pts who had initially received placebo switching to secukinumab at W28, MRI inflammation at W28 was unchanged. The potential impact of these preliminary findings on radiographic progression under secukinumab therapy will be studied in larger trials.

Methods. In the 28W PoC study, 27/50 pts had sequential MRI studies, 22 had received secukinumab (2×10 mg/kg intravenously; 3 Ws apart), and 5 pts had been randomised to placebo. 20 patients entered the open-label extension study with lower maintenance dose (13.7%, n=126). Secukinumab reduced MRI inflammation at W28 and W94. Of these 13, ten were treated with secukinumab and 3 with placebo in the core study. MRIIs were rescored for this study. ASpM1-IRIs-a scores and the occurrence of vertebral edges (VE) inflammatory and fatty lesions were evaluated by an independent blinded reader.

Results. All 13 pts completed this exploratory MRI substudy. In pts receiving 2×10 mg/kg secukinumab followed by 13.7% mg/kg (n=10) secukinumab, spinal inflammation was reduced compared to BL at W28 – similar to the results of the core study – and this reduction was sustained up to W94 (Abb. 1). Also in 3 pts who had initially received placebo switching to secukinumab at W28, MRI inflammation at W94 was reduced. Of the 920 VEIs evaluated, the proportion of VEIs with inflammatory lesions was reduced from 9.9% (n=91) at BL to 3.7% (n=34) at W28 and 3.6% (n=31) at W94. In contrast, the proportion of fatty lesions at BL (33.5%, n=124) remained largely unchanged at W28 (14.3%, n=132) and W94 (13.7%, n=126). Secukinumab reduced MRI inflammation at W28 and W94.

Conclusion. MRI analysis suggests that the IL-17A inhibitor secukinumab can reduce spinal inflammation and this effect may be sustained for up to 2 years. Unlike reports with TNF blockers, secukinumab appeared to leave the proportion of fatty lesions unchanged. The potential impact of these preliminary findings on radiographic progression under secukinumab therapy will be studied in larger trials.

Abb. 27 | SP-20 Seasonal variation in patients admitted to the ICU

SP.19

Vorbehandlung zu Baseline: Ergebnisse der RAPID-PsA-Studie

J. Wollenhaupt\(^1\), P. Mease\(^2\), R. Fleischmann\(^3\), A. Deodhar\(^4\), D. Kielar\(^5\), F. Woltering\(^6\), C. Stach\(^7\), B. Hoepken\(^8\), T. Arledge\(^9\), D. van der Heijde\(^10\)

\(^1\)Schön Klinik Hamburg Elbek, Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Hamburg, \(^2\)Swedish Medical Center and University of Washington, Seattle, United States of America, \(^3\)University of Texas Southwestern Medical Center, Rheumatology Division, Dallas, United States of America, \(^4\)Oregon Health & Science University, Arthritis & Rheumatic Diseases, Oregon, United States of America, \(^5\)UCB Pharma GmbH, Brüssel, Belgium, \(^6\)UCB Pharma GmbH, Monheim am Rhein, \(^7\)UCB Pharma GmbH, Raleigh, United States of America, \(^8\)Leiden University Medical Center, Department of Rheumatology, Leiden, The Netherlands

Einführung. Certolizumab pegol (CZP), ein PEGylierter, Fc-freier anti-TNF wurde in der RAPID PSA Studie auf die Wirksamkeit bei Patienten (Pat.) mit Psoriasis-Arthritis unter Berücksichtigung des Hautstatus und einer anti-TNF-Vorbehandlung zu Baseline: Ergebnisse der RAPID-PsA-Studie

J. Wollenhaupt\(^1\), P. Mease\(^2\), R. Fleischmann\(^3\), A. Deodhar\(^4\), D. Kielar\(^5\), F. Woltering\(^6\), C. Stach\(^7\), B. Hoepken\(^8\), T. Arledge\(^9\), D. van der Heijde\(^10\)

Vorbehandlung zu Baseline: Ergebnisse der RAPID-PsA-Studie

J. Wollenhaupt\(^1\), P. Mease\(^2\), R. Fleischmann\(^3\), A. Deodhar\(^4\), D. Kielar\(^5\), F. Woltering\(^6\), C. Stach\(^7\), B. Hoepken\(^8\), T. Arledge\(^9\), D. van der Heijde\(^10\)

Abb. 27 | SP-20 Seasonal variation in patients admitted to the ICU

SP.20

Wirksamkeit von Certolizumab pegol bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis unter Berücksichtigung des Hautstatus und einer anti-TNF-Vorbehandlung zu Baseline: Ergebnisse der RAPID-PsA-Studie

J. Wollenhaupt\(^1\), P. Mease\(^2\), R. Fleischmann\(^3\), A. Deodhar\(^4\), D. Kielar\(^5\), F. Woltering\(^6\), C. Stach\(^7\), B. Hoepken\(^8\), T. Arledge\(^9\), D. van der Heijde\(^10\)

Vorbehandlung zu Baseline: Ergebnisse der RAPID-PsA-Studie

J. Wollenhaupt\(^1\), P. Mease\(^2\), R. Fleischmann\(^3\), A. Deodhar\(^4\), D. Kielar\(^5\), F. Woltering\(^6\), C. Stach\(^7\), B. Hoepken\(^8\), T. Arledge\(^9\), D. van der Heijde\(^10\)

Vorbehandlung zu Baseline: Ergebnisse der RAPID-PsA-Studie

J. Wollenhaupt\(^1\), P. Mease\(^2\), R. Fleischmann\(^3\), A. Deodhar\(^4\), D. Kielar\(^5\), F. Woltering\(^6\), C. Stach\(^7\), B. Hoepken\(^8\), T. Arledge\(^9\), D. van der Heijde\(^10\)
den CZP 200 mg Q2W (62,2%) und CZP 400 mg Q4W (60,5%) Gruppen gegenüber PBO (15,1%) signifikant höher (p<0,001). Pat. mit PASI BL Wert ≥20 erreichten zu WO12 und WO24 ein höheres PASI75 und PAS90 Ansprechen als Pat. mit PASI <10, ACR20 zu WO24 war in den CZP 200 mg Q2W und CZP 400 mg Q4W Gruppen ähnlich und höher als in der PBO Gruppe, sowohl bei Pat. mit (61,5% und 56,5% vs. 11,5%) als auch ohne (64,5% und 56,3% vs. 26,4%) anti-TNF-Varbesserung. Keine neuen sicherheitsrelevanten Signale wurden beobachtet. Bild 27.

Schlussfolgerung. Unter beiden CZP Dosisregimen war die Wahr scheinlichkeit PASI75 und PAS90 zu erreichen bei Pat. größer, deren PASI zu BL210 war. Bei Pat. unter CZP wurden unabhängig von der anti-TNF-Varbesserung ähnliche ACR Ansprechraten erreicht.

1. Philip Mease (2012) Effect of Cetolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis with and without prior anti-TNF exposure: 24 week results of a phase 3 double-blind randomized placebo-controlled study. Arthritis & Rheumatism 64(10)(Abstract Supplement):1107

SP.21
Gibt es eine Assoziation zwischen Haut- und Gelenkmanifestation bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis? – Datenanalyse einer deutschen nichtinterventionellen Studie mit Adalimumab bei aktiver Psoriasis-Arthritis

M. Köhm1, F. Behrens2, D. Thaci1, B. Krummel-Lorenz2, G. Greger2, B. Wittig1, H. Burkhardt1

1 CIRI am Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Rheumatologie, Fraunhofer Institute for Molecular Biology and Applied Ecology IME, Project Group Translational Medicine & Pharmacology TMP, Frankfurt/Main, 2 Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Dermatologie/Venerologie, Frankfurt/Main, 3 Endokrinologikum Frankfurt, Frankfurt/Main, 4 Abbott GmbH & Co.KG, Immunologie, Wiesbaden, 5 Abbott GmbH & Co. KG, Ludwigshafen, 6 Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Medizinische Klinik II, Rheumatologie, Fraunhofer Institute for Molecular Biology and Applied Ecology IME, Project Group Translational Medicine & Pharmacology TMP, Frankfurt/Main

Einleitung. Bei Einleitung einer Systemtherapie liegen meist sowohl Haut- als auch Gelenkbeteiligung bei aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA) vor. Der Erstmanifestation der PsA geht allerdings die Hautmanifestation in der Regel voraus. Um einen möglichen Zusammenhang zwischen der Schwere der Hautbeteiligung und der Gelenkmanifestation zu überprüfen, wurden Patientencharakteristika bezüglich muskuloskelettaler und kutaner Manifestation analysiert.

Methoden. Eine multizentrische, nichtinterventionelle Studie wurde an verschiedenen dermatologischen und rheumatologischen Zentren in Deutschland durchgeführt. Mit Hilfe von deskriptiver Statistik und schrittweiser Regressionsanalyse wurden die darin gewonnenen Daten von PsA-Patienten (n=198) analysiert. Die Patientendaten wurden nach der Schwere der Hautbeteiligung, gemessen mittels Target Lesion Score (TLS), empirisch in drei Gruppen eingeteilt: Patienten mit milder (niedriger TLS, ≤3), moderater (mäßiger TLS, 4 bis 10) und schwerer (hoher TLS, 11 bis 15) Hautbeteiligung. Untersucht wurde sowohl der Zusammenhang der Patientencharakteristika vor Einleitung einer Therapie mit Adalimumab (ADA) als auch der Zusammenhang der Änderung unter der Therapie.

Ergebnisse. Die schrittweise Regressionsanalyse zeigte weder zu Baseline noch nach 12-monatiger ADA-Therapie eine signifikante Assoziation zwischen der Schwere der Hautbeteiligung und der peripheren Arthritis. Die Subgruppe mit hohen TLS-Ausgangswerten beinhaltete Baseline einen höheren Anteil von Patienten mit moderater bis schwerer Nagelpсорiasis (61,6% vs. 16,6% mit niedrigem TLS zu Baseline), Daktyliitis (43,9% vs. 29,0%) und Enthesitis (54,6% vs. 14,3%). Der Wert des Baseline-TLS war signifikant korreliert mit Nagelpсорiasis, der globalen Einschätzung des Arztes zur Krankheitsaktivität und mit der begleitenden Therapie mit Methotrexat (MTX) (r<0,0001). Alle drei TLS-Subgruppen zeigten unter ADA Verbesserungen in der Haut- und Gelenkmanifestation. Die Reduktion des TLS war ausgeprägter in Pat. mit hohem Ausgangs-TLS, also mit schwerer Hautbeteiligung und in den Patienten, die eine Begleittherapie mit MTX aufwiesen. Hohe Body-Mass-Indices (BMI) konnten signifikant zu einem zeitlich verzögerten therapeutischen Ansprechen der Hautbeteiligung assoziiert werden.

Schlussfolgerung. Die Schwere der Hautmanifestation ist nicht mit der Schwere der peripheren Gelenkmanifestation der PsA assoziiert. Patienten mit milder Psoriasis können daher vergleichbare muskuloskelettale Beteiligungen aufweisen wie solche mit schwerer Hautmanifestation. Im Trend zeigt sich eine höhere Hautaktivität assoziiert mit einem höheren Anteil an schwerer Nagelpсорiasis, Daktyliitis und Enthesitis. Die Wirksamkeit von ADA zeigt sich unabhängig von den Ausgangswerten vor Einleitung der Behandlung.

SP.22
DMARD-Versager vs. TNF-Versager bei aktiver Psoriasis-Arthritis: vergleichende Untersuchung zu Krankheitscharakteristika aus einer großen prospektiven Observationsstudie vor Einleitung einer Therapie mit Adalimumab

F. Behrens1, M. Köhm1, D. Thaci1, B. Krummel-Lorenz2, G. Greger1, B. Wittig1, H. Burkhardt1

1 CIRI am Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Rheumatologie, Fraunhofer Institute for Molecular Biology and Applied Ecology IME, Project Group Translational Medicine & Pharmacology TMP, Frankfurt/Main, 2 Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Dermatologie/Venerologie, Frankfurt/Main, 3 Endokrinologikum Frankfurt, Frankfurt/Main, 4 Abbott GmbH & Co.KG, Immunologie, Wiesbaden, 5 Abbott GmbH & Co. KG, Ludwigshafen, 6 Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Medizinische Klinik II, Rheumatologie, Fraunhofer Institute for Molecular Biology and Applied Ecology IME, Project Group Translational Medicine & Pharmacology TMP, Frankfurt/Main

Einleitung. Während ein Teil der Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis (PsA) auf eine DMARD-Therapie oder zumindest auf den ersten TNF-Blocker suffizient ansprechen, zeigt sich eine Gruppe der PsA-Patienten refraktär auf sowohl die Therapie mit konventionellen DMARDs als auch auf TNF-Inhibitoren.

Methoden. Es erfolgt eine Subgruppenanalyse einer multizentrischen, prospektiven Observationsstudie von Patienten mit PsA. Patientencharakteristika und Krankheitsaktivität von DMARD-Versagern (n=2588) werden mit denen von anti-TNF-refraktären Patienten (n=109) verglichen. Herangezogen wurden für diesen Vergleich Patientencharakteristika aus einer deutschen nichtinterventionellen Studie mit Adalimumab (ADA).

Ergebnisse. Die Patienten beider Gruppen zeigen neben einer vergleichbaren Krankheitsdauer der PsA (9 vs. 10 Jahre Krankheitsdauer bei anti-TNF-refraktären Patienten) auch ein vergleichbares mittleres Alter bei Einschluss in die nichtinterventionelle Studie (49,3 vs. 48,7 Jahre). Der Body-Mass-Index (BMI) zeigt sich ebenfalls vergleichbar (28,2 vs. 28,8 kg/m²). Patienten, die sich vor Einleitung einer ADA-Therapie auf mindestens zwei TNF-Blocker refraktär zeigten, weisen Unterschiede in der Krankheitsdauer der Hautmanifestation und bezüglich des Alters bei Krankheitsbeginn auf: anti-TNF-Versager weisen einen früheren Beginn der PsA bezüglich des Lebensalters auf (37,8 vs. 40,3 Jahre) und zeigen darüber hinaus sowohl einen früheren Beginn der Psoriasis (Alter bei Symptombeginn: 28,3 vs. 31,7 Jahre) als auch eine längere Krankheitsdauer (20,9 vs. 17,6 Jahre). Dagegen ist die muskuloskelettale Krankheitsaktivität in beiden Gruppen vergleichbar (Anzahl der geschwollenen Gelenke (SJC) 8,7 vs. 8,5, SDAI 28 4,7 vs. 4,7, Enthesitis 255 27,7% vs. 27,7%). Die Schwere der Hautmanifestation ist ausgeprägter in der Gruppe mit Biologika-Vortherapie (Target Lesion Score (TLS) 8,0 vs. 6,1, Body Surface Area (BSA) 11,2 vs. 8,9). Außerdem konnte in dieser
Gruppe eine stärkere humorale Entzündungsreaktion nachgewiesen werden (BSRG 29.4 vs. 23.4 mm/h, CRP 18.8 vs. 13.9 mg/L).

**Schlussfolgerung.** Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in der Krankheitsaktivität der beiden Gruppen (vor Einleitung der ADA-Therapie nach DMARD- und nach anti-TNF-Versagen). Auch bei der Patientengruppe mit mehreren Vortherapien mit TNF-Inhibitoren können keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der Entzündungsreaktionen festgestellt werden, während die Dauer der Erkrankung und der BMI mit den Charakteristika der Patienten mit ausschließlicher DMARD-Vortherapie vergleichbar sind.

**SP.23**

**Long-term (52-week) results of a phase 3, randomized, controlled trial of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis (PALACE 1)**

A. Kavanaugh, P. Mease, A. Adeboja, J. Wollenhaupt, A. Hu, K. Shah, R. Stevens, J. Gomez-Reino

1UCSD, Division of Rheumatology, Allergy and Immunology, La Jolla, United States of America, 2Swedish Medical Center and University of Washington, Seattle, United States of America, 3University of Sheffield, Sheffield, United Kingdom, 4Schön Klinik Hamburg Elbik, Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Hamburg, 5Celgene Corporation, Summit, NJ, United States of America, 6Celgene, Drug safety, Warren, United States of America, 7Hospital Clinico Universitario, Medical School, Universidad de Santiago de Compostela, Rheumatologie, Santiago de Compostela, Spanien

**Background.** Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, works intracellularly to modulate a network of pro- and anti-inflammatory mediators. The PALACE 1 study assessed the efficacy and safety of apremilast in patients with active psoriatic arthritis (PsA) despite prior DMARDs and/or biologics.

**Methods.** Patients were randomized 1:1:1 to placebo, apremilast 20 mg BID (APR20), or apremilast 30 mg BID (APR30). At week 16, patients with <20% reduction from baseline in swollen/tender joint counts were required to be re-randomized (early escape) to APR20 or APR30 (placebo group), or remained on their initial apremilast dose. At week 24, all remaining placebo patients were re-randomized to APR20 or APR30 through week 52.

**Results.** 504 Patients were randomized. At week 16, significantly more APR20 (31.3%; p=0.0140) and APR30 Patients (40.0%; p<0.0001) achieved an ACR20 vs placebo (19.4%). At week 52, all patients had a minimum 28 weeks of apremilast exposure. Response to apremilast was generally maintained over the treatment period. At week 52, ACR20 was achieved by 65.0% (APR20) and 54.6% (APR30) of patients (Table). Exposure-adjusted incidence rates for adverse events (AEs), severe AEs, and serious AEs were comparable between 0–24 and 0–52 weeks. The proportion of patients remaining on apremilast to week 52 who first reported the most common GI disturbances (e.g., diarrhea, nausea, and vomiting) after week 24 was low (ranging from 0.6–3% for APR20 and 0–1.8% for APR30). There were no clinically meaningful laboratory findings with exposure up to 52 weeks. No deaths beyond the 1 previously reported in the 0–24 week period were observed in the 24–52 week period. No safety signals with respect to major cardiac events, malignancies, and opportunistic infections were observed, consistent with the 0–24 week period. No cases of lymphoma, tuberculosis, or tuberculosis reactivations were reported for the 52-week period (Table 30).

**Conclusion.** Apremilast administered to patients with PsA beyond 24 weeks continued to demonstrate meaningful clinical response. For patients who completed 52 weeks of the study, ACR20 response rates up to 65% were observed. Apremilast continued to be well tolerated with an acceptable longer-term safety profile.

**Verschiedenes**

**V.01**

**Zuverlässigkeit von Rheuma-Fremddiagnosen in der Begutachtung**

J. Hettfleisch, L. Hettfleisch

1medexpert Begutachtung des Stütz- und Bewegungsapparates, Weiterstadt, 2Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz

**Einleitung.** In der privaten Berufsunfähigkeitsversicherung gilt ein ebensolches Gewichtswesen, wie in der Gesetzlichen Rentenversicherung oder im Schwerbehindertenrecht. Die jeweilige Gesundheitssituation muss in einem der einschlägigen Diagnosewerke zu verschlüsseln sein (z.B. im ICD 10) und zudem mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit auch tatsächlich vorliegen. Im Sozialrecht spricht man in diesem Zusammenhang von Vollbeweis. Rheumafremddiagnosen erfüllen derart hohe Anforderungen häufig nicht.

**Methoden.** Es wurden die Daten von 100 fortfahrenden Probanden analysiert, die seit 2008 innerhalb eines Sozialärzlicheversicherung mit einem fachärztlich-rheumatologisch vordiagnostizierten Rheumakranken zur Begutachtung kamen. Es handelte sich um 62 Frauen und 38 Männer. Personen mit einem Fibromyalgiesyndrom waren ausgeschlossen.

**Ergebnisse.** Die Rheumadiagnose konnte lediglich in 35% der Fälle bestätigt werden. Bei 62% ließ sich ein Rheumakranken nicht mit einer Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit erkennen. Drei Probanden hatten eine andere Rheumadiagnose, als jene, mit welcher sie vorab schon bekannt waren. Besonders häufig (21 von 26 Vordiagnosen) waren eine seronegative chronische Polyarthritis bzw. eine Psoriasisarthropathie (14 von 20 Fällen) nicht zu bestätigen. Eine Kortisontherapie war kein Indiz für ein tatsächliches Rheumakrank. Sie wurde 18-mal bei einer bestätigten, aber auch 16-mal bei einer unbestätigten Rheumadiagnose angegeben. Ähnlich unzuverlässig war der Gebrauch von Disease-Modifying-Drugs (DMARDS: 25 vs. 26). Lediglich der Einsatz von Biologicals sprach für ein tatsächliches Rheumakranken. In immerhin 10 der 35 bestätigten Rheumakranken wurde deren Gebrauch angegeben. Allerdings gaben auch drei Probanden an, TNF-α-Blocker einzunehmen. Der Medizinische Sachverständige sollte in derartigen Fallkonstellationen Akteninhalt und Laborbericht besonders kritisch prüfen und dann eingehend abwägen, ob das geforderte Beweismaß erreicht wird. Dabei sind die Kriterien der einschlägigen
Fachgesellschaften für die jeweilige Gesundheitstörung gewissenhaft abzuarbeiten (z. B. Aletaha et al. 2010 [1], Hellwell und Taylor 2005 [2] usw.). In Zweifelsfällen können die Bestimmung des CRP-Wertes oder die Medikamentenanamnese für eine Entscheidungsfindung hilfreich sein. Letztendlich beweisend für eine rheumatische Erkrankung sind im Einzelfall u. U. lediglich historische Ergebnisse bzw. richtungweisende Bildbefunde (z. B. Larsen 1976 [3]).

1. (23.03.2013) Aletaha D, Neogi T et al (2010) Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. Arthritis and Rheumatism 62:2569–2581
2. (23.03.2013) Hellwell PS, Taylor WJ (2005) Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 64(Suppl II):iii–i8
3. (23.03.2013) Larsen, A (1976) The value of individual joints for radiologic assessment of rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 5:119ff

V.02
Wie gefährlich sind Norovirusinfektionen bei Biologika- und DMARD-behandelten Patienten mit rheumatischen Erkrankungen? Nachuntersuchung eines lokalen Ausbruchs und Vergleich mit einem Kontrollkollektiv

C. Fiehn1, N. Miehle2
1 ACURA Rheumazentrum Baden-Baden, Baden-Baden

Einleitung. Noroviren verursachen akute Gastroenteritiden und sind hochansteckend. Bei Transplantationspatienten wurden chronische Kolitiden mit persistierender Norovirusausscheidung und schweren Komplikationen beschrieben [1, 2]. Das Ziel der Arbeit war zu untersuchen, ob solche Verläufe auch bei immunsupprimierten Patienten mit rheumatischen Erkrankungen auftreten.

Methoden. Im Nov. 2012 erkrankten innerhalb weniger Tage 47 Patienten der Kliniken für Rheumatologie und der für Psychosomatik an akuter Gastroenteritis mit nachgewiesener Norovirusausscheidung im Stuhl. Nach 6 Wochen wurden diese angeschrieben und gebeten einen Fragebogen auszufüllen und eine Stuhlprobe einzusenden. 41 (Rücklaufquote: 87%) willigten ein.

Ergebnisse. 24 der 41 Patienten litten an entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (Gruppe A, mittleres Alter 65,2±13,6 Jahre) mit den Diagnosen RA (n=15), AS (n=3), PsA (n=2), PSMR (n=1), und Sjögren-Syndrom (n=1). Die übrigen 17 Patienten hatten psychosomatische Erkrankungen (Gruppe B, mittleres Alter 66,7±12,1 Jahre) 13 Patienten der Gruppe A waren mit Biologika (4-mal Rituximab, 3-mal Abatacept, 2-mal Tocilizumab, 2-mal Adalimumab, 1-mal Certilizumab, 1-mal Belimumab) und 16 mit DMARD (8-mal MTX, 3-mal LEF, 1-mal AZA, 1-mal CiA, 1-mal CQ, 1-mal HCQ) behandelt. Die mittlere Prednisondosis lag bei 8,2±5,6 mg/d. Nach Abklingen der akuten GI-Symptomatik wurde die o. g. Medikation jeweils fortgeführt. Die fast immer stark ausgeprägten Symptome der Gastroenteritis verschwanden in beiden Gruppen nach 2–3 Tagen spontan. Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Tab. 32). Acht bzw. 4 der Patienten in Gruppe A und B erhielten i.v.-Volumen-substitution. Der Verlauf war kompliziert durch ein Vorhofflimmern und ein Mallory Weiss-Syndrom in Gruppe A und je ein Ansteigen des Kreatininwerts i. S. über 20% in jeder Gruppe. 5 bzw. 4 der Patienten in Gruppe A und B (21 und 24%) hatten nach 6 Wochen noch GI-Symptome (Meteorismus und Stuhlgangunregelmäßigkeiten), bei allen war der Stuhltest auf Noroviren jedoch negativ.

Schlussfolgerung. Norovirusinfektionen gehen mit einer erheblichen subjektiven Beeinträchtigung einher. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe scheint die Erkrankung aber unter Biologika- oder DMARD-Therapie nicht schwerer oder länger zu verlaufen. Eine anhaltende Norovirusausscheidung wurde nicht nachgewiesen.

1. Westhoff TH et al (2009) Chronic norovirus infection in renal transplant recipients. Nephrol Dial Transplant 24:1051–1053
2. Schwartz S et al (2011) Norovirus gastroenteritis causes severe and lethal complications after chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. Blood 117:5850–5856

V.03
Dosierung und Behandlung von Patienten mit Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndromen (CAPS) mit Canakinumab

F. Hofer1, T. Endres1, B. Cortus-Götze2, N. Blank3, E. Weißbarth-Riedel4, C. Schütz1, T. Kallinich1, K. Krause1, C. Rietschel5, G. Horneff6, J. Kümmeler-Deschner7
1 Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Tübingen, 2 Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Nephrologie, Marburg, 3 Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik V, Sektion Rheumatologie, Heidelberg, 4 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Kinder- und Jugendrheumatologie, Hamburg, 5 Universitätsklinikum Ulm, Pädiatrie, Ulm, 6 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Sektion Rheumatologie, Berlin, 7 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Dermatologie, Allergie-Centrum Charité, Berlin, 8 Clementine Hospital Frankfurt, Kinderklinik, Frankfurt/Main, 9 Asklepios Klinik Sant Augustin, Zentrum für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, St. Augustin

Einleitung. Canakinumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper gegen Interleukin-1β und in Europa für die Behandlung von CAPS zugelassen. Empfohlen wird eine Dosierung von 150 mg i.m. alle 4 Wochen (Meteorismus und Stuhlgangunregelmäßigkeiten), bei allen war der Stuhltest auf Noroviren jedoch negativ.

1. St. im Stuhl.

Tab. 31 | V-01  Nicht bestätigte Vordiagnosen

| Vordiagnose       | Anzahl | Davon nicht bestätigt |
|-------------------|--------|-----------------------|
| Seronegative cP   | 26     | 21                    |
| Psoriasisarthropathie | 20   | 14                    |
| Seropositive cP   | 21     | 4                     |
| Spondylitis ankylosans | 12   | 8                     |
| Kollagenose       | 9      | 6                     |
| SLE               | 2      | 2                     |
| Polymyalgia rheumatica | 2   | 0                     |
| Reiter-Syndrom   | 2      | 2                     |
| Sonstige          | 6      | 5                     |

Tab. 32 | V-02  Klinische Symptomatik und mikrobiologische Persistenz der Norovirusinfektion bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen behandelt mit Biologika, DMARD und/oder Prednison (Gruppe A) bzw. der Kontrollgruppe (Gruppe B)

| Gruppe | (n) | Beeinträchtigung | Max. Anzahl Erbrechen | Max. Anzahl Durchfall | Koliken und Bauchschermer | Symptomdauer (Tage) | Norovirus i. St. nach 7 Wochen |
|--------|-----|------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|---------------------|-------------------------------|
| A      | 24  | 7,5±3,4          | 3,6±3,1               | 4,8±4,5               | 14 (58%)                 | 2,6±2,0             | 0/24                          |
| B      | 17  | 8,4±2,4          | 3,9±4,5               | 4,3±3,9               | 14 (82%)                 | 2,2±1,4             | 0/17                          |

1. St. im Stuhl.
Mutationstyp und klinisches Bild standen bei der Frage nach einer Dosisanpassung im Vordergrund. **Methoden.** In diese multizentrische nationale Beobachtungsstudie wurden CAPS-Patienten einbezogen, wenn sie mindestens zwei Dosen Canakinumab erhalten hatten. Die erhobenen Daten umfassten demographische Angaben, Daten zur Behandlung, zur Krankheitsaktivität und zu den Entzündungsparametern SAA, CRP, BSG und IL-6. Das Ansprechen auf Therapie wurde mittels Erhebung von CAPS-Aktivitäts-Scores sowie Bestimmung von CRP- und SAA-Spiegel überprüft. **Ergebnisse.** Die untersuchte Kohorte umfasste 68 CAPS-Patienten. Zu Beginn der Behandlung waren 27 Patienten minderjährig, der Median lag bei 25,4 Jahren. Die häufigsten Mutationen waren R260W, A439V, E51K, V86M, Q705K und die meisten der untersuchten Patienten zeigten einen MWS oder FCAS/MWS Phänotyp. Im Durchschnitt wurden die Patienten 85,5 Tage behandelt. Bei 57% (n=39) konnte ein vollständiger Remission bei 44% (n=30) aller Patienten musste entweder die Canakinumab-Dosis oder die Frequenz der Applikation erhöht werden (2/3 Patienten mit NOMID und 3/4 mit MWS/NOMID). Zwei schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden registriert (ernste Infektion und Osteosklerose). Ansonsten traten milde unerwünschte Ereignisse hauptsächlich in Form von Entzündungen des oberen Respirationstrakts auf. **Schlussfolgerung.** Die meisten CAPS-Patienten erreichten unter Canakinumab eine vollständige Remission. Allerdings benötigen fast 50% der Patienten eine Dosisanpassung im Vordergrund. Die Dosiserhöhung wurde ohne Steigerung der Rate unerwünschter Ereignisse registriert (ernste Infektion und Osteosklerose). Ansonsten traten milde unerwünschte Ereignisse hauptsächlich in Form von Entzündungen des oberen Respirationstrakts auf. **Schlussfolgerung.** Die meisten CAPS-Patienten erreichten unter Canakinumab eine vollständige Remission. Allerdings benötigen fast 50% der Patienten eine Dosisanpassung im Vordergrund. Die Dosiserhöhung wurde ohne Steigerung der Rate unerwünschter Ereignisse registriert (ernste Infektion und Osteosklerose). Ansonsten traten milde unerwünschte Ereignisse hauptsächlich in Form von Entzündungen des oberen Respirationstrakts auf.
Schlussfolgerung. Tocilizumab ist eine therapeutische Option zur Behandlung von Patienten mit einer chronisch rezidivierenden Polychondritis, wenngleich die Anzahl der bisher behandelten Patienten noch gering ist.

V.06 IgG4-assoziierte Systemerkrankung als Differenzialdiagnose des Sjögren-Syndroms

O. Gadeholt1, E. Geißinger1, M. Schmalzing2, E. Scharbatke1, H. Tony1
1Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Würzburg, 2Universitätsklinikum Würzburg, Institut für Pathologie, Würzburg

Einleitung. Die IgG4-assoziierte Systemerkrankung (IgG4 related disease, IgG4-RD) ist als eigenständiges Krankheitsbild definiert. Die Diagnose wird durch eine Kombination klinischer, laborchemischer und histopathologischer Kriterien gestellt. Prävalenzdaten gibt es nur aus Japan (0,8/100.000 Einwohner). IgG4-RD manifestiert sich in drüsigem Organen, Lymphknoten oder Retroperitoneum. 20% der Patienten sind ANA positiv, ENA nur sind in Einzelfällen nachweisbar. Die Abgrenzung zum primären SjögrenSyndrom ist deshalb wichtig. Ziel dieser Arbeit war es, den Anteil von IgG4-RD in einem Kollektiv mit der Diagnose eines Sjögrensyndroms zu untersuchen.

Methoden. Wir evaluierten 112 Patienten, bei denen die Diagnose „Sjögren-Syndrom“ gestellt wurde und keine weitere rheumatologische Erkrankung vorlag. Patienten mit negativen ENA wurden (n=23) weiter auf IgG4-RD mittels Abdomen- und Halssonoagraphie einschließlich der Speicheldrüsen, Serum-IgG sowie die Ratio IgG4/IgG untersucht. Alle verfügbaren histopathologischen Präparate wurden reevaluiert.

Ergebnisse. 17/23 Patienten konnten weiter untersucht werden (73%). Bei einem Patienten (6%) konnte eine IgG4-i. GRD gesehen werden (Autoimmunpankreatitis Typ 1, IgG4 i.S. erhöht). Bei einem Patienten (6%) war die Diagnose wahrscheinlich. Bei einem Patienten fanden sich klinisch eine Sialadenitis, ein Episkleritis und eine interstitielle Nephritis. Laborchemisch zeigte sich eine relative IgG4-Erhöhung. Histopathologisch waren in der Gll. submandibularis und lacrimalis bei insgesamt leichter Plasmazellvermehrung einzelne Plasmazellen IgG4-positiv (IgG4-PZ), ein Großteil dieser wiederum IgG4-positiv (IgG4-PZ). Das Verhältnis IgG4-PZ/IgG-PZ betrug >40%. Der empfohlene Cut-off von 10 IgG4-PZ/HPF wurde jedoch nicht erreicht. In der Nierenbiopsie fanden sich IgG4-PZ diffus sowie in kleinen Cluster unterhalb des Cut-offs (<6 IgG4-PZ/HPF). Der Patient wurde zum Zeitpunkt der Biopsieentnahmen mit Steroiden und MMF behandelt. Bei 3 Patienten (8%) konnten SS-A und/oder SS-B nachgewiesen werden. Diese wurden als primäres Sjögren-Syndrom klassifiziert. Bei den restlichen Patienten konnte keine eindeutige Diagnose gestellt werden.

Schlussfolgerung. IgG4-RD ist eine relevante Differentialdiagnose zum primären Sjögren-Syndrom. Eine Reevaluation von Patienten ohne eindeutigen Serostatus scheint empfehlenswert, da die Diagnose einer IgG4-RD ein unterschiedliches therapeutisches Vorgehen impliziert.

V.07 Assessment of the immune response to novel Anti-IL-17A antibody, secukinumab, after intravenous and subcutaneous application in healthy subjects and patients

U. Klein1, F. Kolbinger1, E. Liang1, B. Vogel1, G. Bruni1, P. Lloyd1
1Novartis Institutes for BioMedical Research, Basel, Schweiz

Background. Secukinumab (AIN457) is a new fully human monoclonal antibody (mAb) targeting IL-17A for the treatment of inflammatory diseases. Administration of mAbs can be associated with immunogenicity via the induction of anti-drug antibodies (ADAs). ADAs can lead to unwanted clinical consequences, such as loss of exposure, loss of efficacy due to altered pharmacokinetics and/or functional neutralization and, in the worst case, anaphylactic reaction and immune complex diseases. The assessment of ADA formation is therefore a critical component in the assessment of biotherapeutic safety.

Methods. The immunogenicity assessment strategy for secukinumab follows a three-tiered approach. First, samples are analyzed for presence of ADA in a screening assay which takes a 5% false-positive rate into account. In a second step, screening assay positive samples are tested in a confirmatory assay that identifies true positive responses. Finally, true immunogenicity-positive samples are quasi-quantified via titration. A Biacore-based assay was used during the early stages of the secukinumab program, and an MSD-based bridging assay was applied during the later stages of the program. In addition, pharmacokinetics and clinical efficacy as well as safety data are also evaluated. Samples to assess immunogenicity were obtained from 1582 individual subjects encompassing 18 clinical studies in different indications during treatment and during follow-up. Dosing regimens included single doses such as 25 mg subcutaneously in psoriasis patients as well as multiple 7×10 mg/ko doses intravenously in MS patients over a six-month period.

Results. None of the subjects tested for immunogenicity developed sustained ADAs. In total, 4 subjects met the definition of treatment-related, transient positive immunogenicity showing low ADA titers. None of these subjects had evidence of loss of efficacy, deviating PK behavior or reported anaphylactic reaction or immune complex disease.

Conclusion. Based on the available data, secukinumab appears to carry a low risk of immunogenicity. In the very few transient immunogenicity-positive patients identified so far, there has been no indication of altered pharmacokinetics or loss of efficacy, and no adverse event that could be linked to immunogenicity has been detected. More data from the ongoing phase 3 studies are required to strengthen this encouraging finding in a larger patient population.
V.09
Aktive Myositis – auch ohne CK-Erhöhung

K. Stockdreher¹, W. Flaig², M. Hesse³, C. Schorn³, A. Schwarting³
¹ACURA Rheumazentrum Rheinland-Pfalz AG, Bad Kreuznach, ²Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Bad Kreuznach, ³Universitätsklinikum Mainz und ACURA Rheumazentrum Rheinland-Pfalz AG, Bad Kreuznach

Einleitung. 77-jährige Patientin, 2002 erstmals Hautausschlag, Schwäche und Schmerzen der proximalen Extremitätenmuskulatur, CK-Erhöhung bis 700 U/L. Steroidtherapie, Symptomverbesserung. 2005 hochtritte ANA und SS-A-Antikörper.

Verlauf. Mehrere Episoden muskulärer Schwäche der Beine, weniger ausgeprägt der Arme, starke diffuse Schwellung der Hände, Raynaud-Syndrom, Arthritis (MCP, PIP), Exanthem. 2005 Histologie: Myositis mit lymphozytären Infiltraten, passend zu autoimmune Genese. 9/2012 Schub mit Schwäche der Oberschenkelmuskulatur, Exanthem an Brust, Rücken und Oberarmen. 50 mg Prednisolon, klinische Besserung, nach Reduktion auf 10 mg erneute Verschlechterung. Gehen zuletzt nur mit Rallotar möglich, Schwierigkeiten beim Aufstehen aus dem Sitzen und Treppensteigen. CK im Normbereich, GPT (56 U/l) leicht ansteigend.

Befunde. Reduzierter AZ. Dissemierte Hautrötung oberer Rücken, Dekolleté und Oberarme. Keine aktive Arthritis. Kraftgrad 3-4/5 der Kniestrecke, Hüftbeuger- und -strecke. Kapillarmikroskopie: Ekta- sien mehrerer Finger, passend zu Polymyositis. Hautbiopsie: lichenide lymphozytäre Infiltrate, vereinbar mit subakut kutanem SLE. MRT der Oberschenkel: Ausgedehnte Myositis der Oberschenkelmuskulatur, kräftige Aktivitäts- und Chronizitätszeichen und bereits fortschreitende Atrophie. Labor: BSG 8 mm/h (1. Std), CRP normal, LDH 233 U/l (n 135-214), GPT und CK mehrfach im Normbereich, Myoglobin im Normbereich. ANA 1:640, feingranuläres Muster, dsDNA nicht nachweisbar, SS-A>100 (n: <12,5 U/l), SS-B 46,7 (n: <32,5 U/l), SM, RNP, Scl-70, J-1 negativ. Komplement C3 und C4 im Normbereich.

Diagnose. Myositis bei Überlap-Syndrom.

Therapie und Verlauf. MRT: erneuter Schub der Myositis. Unter hoch dosierter Prednisolontherapie kam es zur Kraftverbesserung und Besserung des Hautbefundes. Einleitung einer immunsuppressiven Therapie mit Azathioprin.

Diskussion. Die CK gilt bei der Myositis als relativ spezifischer und sensitiver Laborparameter und wird bei der Diagnose und zur Therapiekontrolle verwendet. In 5 bis 10% der Fälle mit aktiver Myositis ist die CK nicht erhöht. Ursächlich werden eine fortschreitende Muskelatrophie oder eine Cortisontherapie diskutiert. Außerdem bestehen Hinweise, dass die CK bei verschiedenen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (u. a. RA, Kollagenosen) erniedrigt ist, so dass insbesondere bei Myositiden im Rahmen einer Kollagenose die CK normal sein kann. Auch bei höherem Lebensalter wird eine niedrigere CK trotz aktiver Myositis beschrieben. Bei klinischem Verdacht auf Aktivität kann ein MRT der Muskulatur zur Diagnose führen. Bei unserer Patientin lag eine ausgeprägte Muskelatrophie vor, zusätzlich bestand die Myositis im Rahmen einer Kollagenose.

V.10
Bioresorbierbare Magnesiumlegierung zeigte keine negativen Effekte auf die Synovialmembran des Kniegelenks im Kaninchengmodell

J. Diekmann¹, M. Ezechiel³, C. Becher¹, R. Schavan¹, A. Lucas¹, P. Helmecke¹, H. Windhagen³
¹Medizinische Hochschule Hannover, Orthopädie, Hannover, ²Syntellix AG, Hannover, ³Institut für Fertigungstechnik und Werkzeugmaschinen, Leibniz Universität Hannover, Garbsen

Einleitung. Derzeit werden zur operativen Fixierung des rupturierten vorderen Kreuzbandes Interferenzschrauben aus Titan oder bioresorbierbaren Polymeren eingesetzt. Die Nachteile bei bioresorbierbaren Polymeren sind häufig Fremdkörperreaktionen und Entzündungen der Synovialmembran, welche die Erfolge der Operation erheblich verringern. Magnesiumlegierungen sind eine vielversprechende Alternative, da diese einerseits resorbbierbar sind und als biokompatibel gelten und ihnen außerdem eine osteokonduktive Wirkung zugeschrieben wird. Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen der Korrosionsprodukte der eingesetzten Magnesiumlegierung (MAGNEZIX³, Syntellix AG) auf die Synovialmembran des Kniegelenks zu untersuchen. Aufbauend auf den Ergebnissen dieses Versuches wird in einer Folgestudie die Testung mit einer Interferenzschraube erfolgen.

Methoden. Als Versuchstiere dienten 36 weibliche Kaninchen der Rasse New Zealand White. Die Tiere wurden in 3 Gruppen mit unterschiedlichen Implantationszeiten (1, 4, 12 Wochen) unterteilt, mit jeweils 12 Tieren in jeder Gruppe. Bei jedem Tier wurde in den linken Femur interferenzschrauben implantiert. 6 Tiere jeder Gruppe bekamen einen Magnesiumspiegel implantiert und die anderen 6 Tiere einen Titanpin als Kontrollgruppe. Jeweils prä- und postoperativ wurden Röntgenaufnahmen angefertigt. Am Ende der Versuchsdauer wurden beide Kniegelenke punktiert und Gewebeproben von der Synovialmembran der Kniegelenke entnommen. Die Proben wurden histopathologisch untersucht und mittels semiquantitativem Score ausgewertet.

Ergebnisse. Röntgenologisch und klinisch wurden keine Gasansammlungen während der Implantationszeit beobachtet. Sowohl in der Magnesiumgruppe als auch in der Titangruppe trat eine Entzündungsreaktion auf, welche sich in einer geringgradigen Verbreiterung der synovialen Deckzellschicht manifestierte. Es traten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Implantatgruppen auf.

Schlussfolgerung. Histopathologische, klinische und röntgenologische Untersuchungen zeigten keine pathologischen Veränderungen, weder in der Kontrollgruppe noch in der Magnesiumgruppe. Die zu Beginn vorliegende geringgradige Synovialitis trat bei beiden Gruppen in gleichen Maße auf und ist auf den traumatischen Eingriff im Sinne einer posttraumatischen Entzündungsreaktion zurückzuführen. Es kam im Verlauf der Implantationszeit zu einem Abklingen der Entzündungsreaktionen und einer Regeneration der Synovialmembran in beiden Gruppen ohne signifikante Unterschiede. Die vorliegenden Ergebnisse zeigten eine gute Biokompatibilität und Verträglichkeit der eingesetzten Magnesiumlegierung in Bezug auf die Synovialmembran.
Interdisziplinäres Vorgehen beim Patienten mit IgG4-assoziiertem Morbus Mikulicz

K. Triantafyllias1, N. Karaiskaki2, T. Hansen1, P. Galle3, A. Schwartzing3
1Universitätsklinikum Mainz, Rheumatologie, Mainz, 2Universitätsklinikum Mainz, Hals-, Nasen-, Ohrenklinik und Poliklinik, Mainz, 3Johannes-Gutenberg-Universität, Institut für Pathologie, Mainz, 4Johannes-Gutenberg-Universität, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Mainz, 5Universitätsklinikum Mainz und ACURA Rheumazentrum Rheinland-Pfalz AG, Bad Kreuznach

Einleitung. Das klinische Bild einer vergrößerten Glandula submandibularis und/oder einer vergrößerten Glandula lacrimalis führt häufig zu differenzialdiagnostischen Schwierigkeiten. Rheumatologischerseits soll ein Sjögren-Syndrom ausgeschlossen werden, insbesondere bei Patienten, die über Exophthalmie und Xerostomie über mehr als 3 Monate klagen.

Methoden. 50-jähriger Patient stellte sich zur Abklärung einer beidseitigen submandibulären Schwellung vor. Die Schwellung habe seit 4–5 Monaten schleichend zugenommen. Zusätzlich habe sich kurz danach eine beidseitige Augenrötung mit Trockenheitsgefühl entwickelt. Die sonographische Kontrolle des Halses ergab zwei unklare Raumforderungen im Bereich der linken Glandula submandibularis sowie multiple vergrößerte Lymphknoten beidseits. Die durchgeführte Feinnadelaspiration ergab den Verdacht auf eine Adeno-Ca-Metastase. Das CT-Hals, -Thorax und -Abdomen zeigte suspekte zervikale Lymphknoten in der Umgebung beider Glandulae submandibulares (Level 1 links, Level 2 beidseits und Level 3 rechts). Zur weiteren Abklärung erfolgten eine Exstirpation der linken Glandula submandibularis und der submandibulären Lymphknoten, eine selektive Neck-Dissection und eine Panendoskopie. Laborchemisch war eine leichte CRP-Erhöhung, eine leichte Leukytose und eine normochrome und normozytäre Anämie aufgefallen. Die Autoimmunparameter (ANA, ENA, CANCA, PANCA, anti-PR3, anti-MPO, RF, CCP-AK, ds-DNS-AK und Complement C3 und C4) lagen im Normbereich. Normal waren initial auch die Immunglobuline A, G (mit Subklassen), M und D.

Ergebnisse. Ein malignes Lymphom wurde ausgeschlossen. Die immunhistochemische Untersuchung der Glandula submandibularis zeigte eine CD20-Positivität bei Negativität für Bcl-2. Bcl-2 war hingegen positiv im Bereich der Mantelzonen, dort waren auch CD3-positive Abschnitte nachzuweisen. IgG4 wurde abschnittsweise stark positiv detektiert (>75/HPF). Nach Gabe von Glucocorticoiden konnte ein Rückgang der Augenrötung und eine Größenregredienz der rechtsseitigen submandibulären Schwellung beobachtet werden.

Schlussfolgerung. In Zusammenschau der Befunde lag eine IgG4-positi
tive chronisch-follikuläre und sklerosierende Sialadenitis vor. Bei
dieser histologischen Bild kommen ein Küttnertumor sowie ein IgG4-assoziiertes Morbus Mikulicz in Frage. Da es hier um einen Befall beider Glandulae submandibulares und offenbar um eine zusätzliche Augenbeteiligung (Keratokonjunktivitis Sicca beschrieben/Dakryoadenitis?) handelt, würden wir die Diagnose eines Morbus Mikulicz favorisieren. Die Diagnose konnte nach der engen Zusammenarbeit von Rheumatologen, HNO-Arzten und Pathologen gestellt werden.
Studierende, davon Rheumatologie 7 Stunden) sowie eine Prüfungs-
woche bietet. Hier werden wochenweise Schwerpunkte auf Altern des
Bewegungsapparates, Unfälle und Entzündungen gelegt. Fälle werden zu
Wochenbeginn an Kleingruppen verteilt, neben den Kernfächern werden wichtige Aspekte durch z. B. Mikrobiologie, Psychosomatik, Epidemiologie in einzelnen Seminaren vermittelt und zum Wochenab-
schluss erfolgt eine Zusammenfassung unter allgemeinmedizinischer
Sichtweise. Praktische Erfahrungen werden in insgesamt zehn 4-wö-
chigen Praxisblocken gesammelt. Hierfür wurde ein Katalog medizi-
nischer Probleme (Tasks), die durch den Studierenden zu lösen sind
inklusive Hintergrundinformationen erstellt. Über 70 dieser insgesamt
123 Tasks leiten auch an rheumatologische Sichtweisen weiter, vom ge-
schwellenen Gelenk bis zum borkigen Schnupfen oder dem auffälligen
Laborwert als Zufallsbefund. So wird immer wieder auch an rheumato-
logische Fragestellungen erinnert. 20% der Lehre wird durch zusätzli-
che Spezialisierungskurse in Kleingruppen abgedeckt, in denen speziell
an der Rheumatologie interessierte besondere rheumatologische Unter-
suchungstechniken wie Arthrosonographie oder Kapillarmikroskopie
erlernen können, Projekte mit Selbsthilfe gruppen initiieren oder in
wissenschaftliche Fragestellungen (Grundlagenforschung, Epidemiolo-
gie) eingeführt werden. Auch hier gibt es bereits überschneidende Ko-
operationen mit anderen Fachbereichen.

Schlussfolgerung. Die hier vorgestellte Reform kommt der Rheumato-
logie insbesondere zugute, da die interdisziplinäre Herangehenswei-
se im Fach etabliert ist und der Bewegungsapparat als gleichwertiger
Themenblock zu Thoraxorganen oder Abdomen aufgewertet wird. Hierdurch sollte auch in Zukunft interessierter und informierter Nach-
wuchs für die Rheumatologie gewonnen werden.

V.14

NLRP3-Variante mit geringer Penetration

T. Endres1, F. Hofer1, B. Goldbach-Mansky2, H. Hoffman1, N. Blank1, K. Kraw-
se1, C. Rietschel1, G. Hornef1, P. Lohse1, J. Kümmel-Descher3

1Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Tübingen, 2Translational Autoinflammatory Disease Section NIAMS/NIH, Bethesda, MD, United States of America, 3University of California at San Diego, San Diego, United States, San Diego, United States of America, 4Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik V, Sektion Rheumatologie, Heidelberg, 5Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Dermatologie, „Allergie-Centrum Charité“, Berlin, 6Clementine Hospital Frankfurt, Kinderklinik, Frankfurt/Main, 7Asklepios Klinik Sankt Augustin, Zentrum für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, St. Augustin, 8Labor Blessing und Partner, Molekulargenetik, Singen

Einleitung. Bei den Cryopyrin-assoziierten periodischen Fieber-Syn-
dromen (CAPS) handelt es sich um seltene autoinflammatorische Er-
krankungen, bei denen es aufgrund von Mutationen im NLRP3-Gen
ger zu erhöhten IL-1-Ausschüttung kommt. Bei Patienten mit NLRP3-
Variante geringer Penetration variieren die klinischen Manifestationen
beachtlich. Bisher konnte keine Korrelation zwischen nachgewiesener
Mutation und beobachtetem Phänotyp hergestellt werden. Zielsetzung:
In dieser Studie sollte die Beziehung zwischen den Varianten V98M, R488K und Q703K und einem spezifischen Phänotyp, Labormarkern und dem Ansprechen auf die Therapie mit den IL-1 Inhibitoren Ana-
kirina und Canakinumab untersucht werden.

Methoden. Diese multizentrische Beobachtungsstudie schloss 44 Pa-
patienten ein (25 Kinder und 19 Erwachsene), die sich mit CAPS-typischen
Symptomen zur Erstuntersuchung vorstellten. Die genetische Unter-
suchung identifizierte eine der folgenden Varianten im NLRP3-Gen: Q703K (n=18), R488K (n=6), und V98M (n=20). Dokumentiert wurden
die klinischen Manifestation und Labormarker. In Folgeuntersuchungen
wurde das Ansprechen auf die IL-1 Inhibition ausgewertet.

Ergebnisse. Bei der Erstuntersuchung zeigten die Patienten typische
systemische autoinflammatorische Symptome wie Fieber (75%), Kopf-
schmerzen (73%), Gliederschmerzen (84%) und Fatigue (77%). Auch

Zeitschrift für Rheumatologie Suppl 2 · 2013 | 137
Abstracts

V.16 Retropitoneale Fibrose oder fibrosierende Retropertonitis? Vom therapeutischen Nihilismus zum Konzept der IgG4-assoziierten Erkrankung
V. Dippel¹, A. von Elling², M. Kerri³, K. Ahmadi-Simab⁴
¹Asklepios Rheumazentrum Hamburg, Klinik für Rheumatologie, klinische Immunologie, Nephrologie, Hamburg

Einleitung. Die retroperitoneale Fibrose M. Ormond war lange wenig verstanden und galt als schwer behandelbare Erkrankung. Jetzt wird sie, ebenso wie Periaortitis und sklerosierende Mediastinitis, zu den IgG4-assoziierten Erkrankungen gezählt. Dabei handelt es sich um eine Gruppe fibroflamatorischer Systemerkrankungen mit dem Charakteristikum IgG4-dominierter lymphoplasmazellulärer Infiltrationen verschiedener Organe. Steroide werden eingesetzt, andere immunsuppressive Strategien werden trotz dünner Datenlage verwendet – so auch in den hier präsentierten Fällen.

Methoden. Wir berichten über insgesamt 8 Patienten, die wir in den letzten 5 Jahren im Asklepios Rheumazentrum Hamburg behandelten. Diese Patienten, die in jeweils unterschiedlichem Ausmaß Kriterien für die Zuordnung zu IgG4-assoziierten Erkrankungen aufweisen, lassen sich in 3 Gruppen einteilen.

Ergebnisse. a) Bei insgesamt 6 Patienten lag eine retroperitoneale Fibrose (M. Ormond) vor. In 5 dieser Fälle konnte eine Remission mittels Cyclophosphamid erreicht werden. Lediglich in einem Fall zeigte sich die Erkrankung Cyclophosphamid-refraktär, wobei es im Verlauf zu einem guten Ansprechen auf Tocilizumab kam. b) In einem Fall lag eine Periaortitis/Aortitis vor. Hier kam es unter Cyclophosphamid zunächst zu einer Teilremission. Unter remissionserhaltender Therapie mit Adalimumab trat ein Rezidiv auf, welches bei abgeleiteter erneuter Cyclophosphamid-Therapie mit Tocilizumab behandelt wurde. Der Krankheitsverlauf blieb refraktär, so dass auf Rituximab umgestellt wurde. c) Beim letzten Fall handelte es sich um eine Patientin mit sklerosierender Mediastinitis, zunächst refraktär unter Azathioprin mit dann gutem Ansprechen auf Rituximab.

Schlussfolgerung. 1. In 75% aller Fälle beobachteten wir eine Remission unter Cyclophosphamid. In einem Fall zeigte sich ein Cyclophosphamid-refraktärer Verlauf, bei dem Tocilizumab erfolgreich war. In einem Fall wurde Rituximab erfolgreich zur Remissionsinduktion eingesetzt. 2. Retroperitoneale Fibrose, Periaortitis und sklerosierende Mediastinitis sind bisher wenig verstandene chronisch inflammatorische Prozesse, deren Zuordnung zu den IgG4-assoziierten Erkrankungen einen neuen Blick sowohl auf ihre Pathogenese als auch auf therapeutische Optionen ermöglicht. Die Dokumentation möglichst vieler Fälle hinsichtlich klinischer Bilder, Histologie und Verläufen unter Therapie wird das Verständnis erweitern. Mit der Vorstellung unserer Fälle möchten wir dazu beitragen.

V.17 Modulation des Transkriptoms peripherer Blutzellen bei Patienten mit Fibromyalgiesyndrom durch die Ganzkörper-Cryotherapie
S. Drynda¹, O. Mika¹, J. Kekow²
¹Fachkrankenhaus für Rheumatologie und Orthopädie Vogelsang-Gomern, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Vogelsang-Gomern

Einleitung. Die Ganzkörper-Cryotherapie (Kältekammer) wurde erstmalig im Jahr 1980 in Japan zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis eingesetzt. In mehreren Studien konnte ein schmerzlindernder Effekt sowie eine Reduktion inflammatorischer Symptome dieser Therapie nachgewiesen werden. Der Wirkmechanismus der kurzzeitigen Extremelemente bei der Kältekammer (−110 bis −160°C) ist bisher nicht geklärt.

Methoden. Zehn Patienten mit Fibromyalgiesyndrom (FMS; mittleres Alter 48,7±9,8 Jahre) wurden in die Studie eingeschlossen und ab-
solvierten jeweils drei Gänge in die Kältekammer (je 10 Sekunden bei −10°C und −60°C und maximal 3 Minuten bei −110°C) an drei aufeinanderfolgenden Tagen. Die Schmerzintensität (VAS) lag vor Beginn der Behandlung im Mittel bei 61. Unmittelbar vor der ersten Behandlung in der Kältekammer und unmittelbar nach der ersten und dritten Kälteexposition wurde den Patienten Blut entnommen und zur Stabilisierung der RNA in PaxGene RNA-Röhren überführt und die Gesamt-RNA extrahiert. Für die Analyse des Transkriptoms wurden Affymetrix GeneChip® Human Gene 1.0 ST Arrays verwendet. Die Auswertung der Array-Daten erfolgte unter Verwendung der Partek Genomic Suite 6.6 Software.

Ergebnisse. Alle untersuchten Patienten vertrugen die wiederholte Behandlung in der Kältekammer gut und berichteten von einer Linde rung der Schmerzsynamatik. Die mittlere Schmerzintensität (VAS) reduzierte sich dabei von 61 auf approx. 36 n der letzten Behandlung. Die Analyse des Transkriptoms der peripheren Blutzellen zeigte nach einer wiederholten Exposition eine signifikante Veränderung für 90 von ca. 33.000 untersuchten Transkriptome im Vergleich zum Ausgangswert, 38 davon waren aufreguliert, 72 herunterreguliert. Bereits nach einer einzigen Behandlung in der Kältekammer waren 32 der Transkripte signifikant verändert. Die Mehrheit der herunterregulierten Transkripte gehört zu der Gruppe der kleinen nukleolären RNAs (SNORD), zu den aufregulierten Transkripten gehören PBX1, SPRF2, MAPK3 und SLCA5A3.

Schlussfolgerung. Wir konnten in dieser Pilotstudie signifikante Veränderungen der Expression einzelner Gene in peripheren Blutzellen bei FMS-Patienten bereits nach der ersten Kälteexposition in der Kältekammer beobachten. Kleine nukleoläre RNAs repräsentieren dabei die Gruppe der am stärksten durch Extremtemperaturen regulierten Transkripte. Diese Moleküle gehören zu den sogenannten non-coding RNAs, die als interne Signale auf verschiedenen Ebenen die Genexpression unter physiologischen Bedingungen und in der Entwicklung kontrollieren sowie als Regulatoren von Erkrankungen diskutiert werden. Es gibt bisher keinen beschriebenen Zusammenhang zwischen der Regulation dieser Transkripte und dem Schmerz.

V.18 Diagnostik und Therapie der symptomatischen Fingerpolyarthrose – Empfehlungen eines österreichischen Expertengremiums 2013
K. Bobacz¹, K. Kerschan-Schindl², K. Pieber³, T. Stamm³, C. Schueller-Weidemann³, C. Strebbow³, P. Spellitz³, R. Puchner³, g. eberl⁴, J. Sautner⁵
¹Medizinische Universität Wien, Klinik für Innere Medizin 1, Abteilung für Rheumatologie, Wien, Österreich, ²Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich, ³Klinik der Rheumazentren der Landesärztekammer des Bundes, ⁴Klinik der Rheumazentren der Landesärztekammer des Bundes, ⁵Landesklinikum Stockerau, Stockerau, Österreich

Einleitung. Die Fingerpolyarthrose (FPA) ist eine Gelenkerkrankung mit hoher Prävalenz. In Abhängigkeit von unterschiedlichen Risikofaktoren sind bis zu 90% der Bevölkerung betroffen, wobei sich bei ca. 20% der Erkrankten eine symptomatische FPA entwickelt, die neben Gelenkschmerz auch zu funktioneller Beeinträchtigung führen kann. Hier legen wir als Ergebnis eines interdisziplinären österreichischen Expertengremiums einen evidenzbasierten Vorschlag zur Diagnostik und Therapie der symptomatischen FPA vor.

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

Ergebnisse. Die Diagnose der FPA sollte anhand der Klinik unter Einbeziehung der Projektsiographic aufkommung erfolgen. Die Therapie der symptomatischen FPA sollte physikalisches, ergotherapeutische und phar-
wound closure can lead to an excellent postoperative result. Related to the forearm can occur. Surgical excision followed by primary closure can lead to an excellent postoperative result.

**Conclusion.**

The diagnosis FPA should be considered in the realm of the forearm and dermatomyositis and systemic lupus erythematosus (SLE). In the limited cutaneous type of scleroderma, the CREST calcinosis, Raynaud’s phenomenon, esophageal hypomotility, sclerodactyly, telangiectasia) syndrome, subcutaneous calcification is not uncommon and is often related to the upper limb. However, surgical literature to date lacks reports of calcifications related to forearms in association with CREST syndrome. This case presents an unusual case of extensive subcutaneous calcification of the forearm in CREST-Syndrome: a case report.

**Methods.**

We report a case of an 84-year-old woman suffering from ulceration and signs of infection of the ulnar aspect of the right forearm due to subcutaneous calcification in association with CREST syndrome.

**Results.**

This case presents an unusual case of extensive subcutaneous calcification in CREST syndrome requiring surgical excision due to secondary ulceration, infection and injection. While a surgical approach has already been described for calcification in different connective tissue diseases, only scant data of massive subcutaneous calcification related to a forearm in CREST syndrome followed by surgical excision exist.

**Conclusion.**

In CREST syndrome, extensive subcutaneous calcification related to the forearm can occur. Surgical excision followed by primary wound closure can lead to an excellent postoperative result.

**Einfluss des Fibromyalgiesyndroms auf Schmerzsymptomatik und Lebensqualität bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes**

O. Kraußlach, O. Malysheva, S. Arnold, C. Baerwald

1Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Sektion Rheumatologie, Leipzig

**Einleitung.**

Chronische Schmerzen sind ein Merkmal diverser rheumatologischer Erkrankungen wie z. B. dem systemischen Lupus erythematoses (SLE). Die Lebensqualität der Patienten wird durch Schmerzen stark eingeschränkt. Das Fibromyalgiesyndrom (FMS) ist mit mehreren rheumatologischen Krankheitsbildern assoziiert und gekennzeichnet durch chronische Schmerzen und funktionelle Einschränkungen. Der Einfluss des FMS auf die Schmerzwaehrnehmung bei SLE ist dabei nicht vollkommen verstanden.

**Methoden.**

101 SLE-Patienten (Alter 48,7±16,1 Jahre, SLEDAI Score 5,27±0,45) und 36 alters- und geschlechtsentsprechende Patienten mit FMS ohne rheumatologische Grunderkrankung wurden untersucht. Die Diagnose FMS wurde nach den ACR Kriterien von 1990 gestellt und zusätzlich folgende Fragebögen verwendet: PainDETECT (Freynhagen R. et al. 2006), visuelle Analogskala für Schmerz (VAS), Perceived Stress Questionnaire (Levenstein S. et al. 1995), SF36 (Haase et al. 2001) sowie der Health Assessment Questionnaire (HAQ; Bruce et al. 2003).

**Ergebnisse.**

Bei 30 (29,7%) SLE-Patienten wurde ein FMS diagnostiziert. Der von den SLE-Patienten mit zusätzlichem FMS angegebene Schmerz war signifikant stärker verglichen mit den SLE-Patienten ohne FMS: aktueller Schmerz (4,4±0,4 vs. 2,8±0,3; p<0,01), stärkster Schmerz der vergangenen 4 Wochen (6,9±0,4 vs. 4,9±0,3; p<0,01). Bei den SLE-Patienten mit FMS wurde eine signifikante Funktionseinschränkung im Vergleich zu den Patienten ohne FMS nachgewiesen (HAQ: 0,79±0,13 vs. 0,47±0,06; p<0,05). Das FMS als abhängige Variable sorgte in der gesamten SLE-Population für eine signifikante Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Es gab zwischen den beiden SLE-Gruppen einen signifikanten Unterschied in mehreren SF-36-Kategorien wie z. B. körperliche Funktionsfähigkeit, soziale Funktionsfähigkeit, mentaler Gesundheitszustand sowie Rollendysfunktion durch emotionale Probleme. Andererseits hatten SLE-Patienten mit FMS signifikant weniger Schmerzen im Vergleich zu den primären FMS Patienten (p<0,05). Interessanterweise konnte kein Unterschied in der körperlichen Beeinträchtigung zwischen SLE + FMS und FMS-Patienten festgestellt werden. Dagegen korrelierte wahrgenommener emotionaler Stress mit Schmerzen bei FMS-Patienten, während diese Korrelation in der SLE + FMS-Gruppe nicht detektiert wurde.

**Schlussfolgerung.**

Das Vorliegen von FMS bei SLE sorgt für Verstärkung der Schmerzen und Einschränkungen der Lebensqualität. Dem entsprechend sollten auch therapeutische Strategien bei entsprechenden Patienten ein FMS mit berücksichtigen. Weitere Studien sind zur Erfassung von Faktoren, die Schmerzen begünstigen, notwendig.

**Mechanisms of T cell recruitment in Lupus nephritis**

J. Klocke, P. Enghard, G. Riemekasten

1Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, 2Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und internistische Intensivmedizin, Berlin

**Background.**

Local T cell infiltration is considered to play an important role in the pathogenesis of lupus nephritis (LN), one of the major complications of Systemic Lupus erythematosus (SLE). The renal infiltrating cells can also be found in high numbers in the urine of patients with active LN, however little is known about how these cells are recruited into the inflamed kidneys.
Methods. To identify how conventional CD4+ and CD8+ T cells and regulatory T cells are recruited into the inflamed kidneys in LN, serum and urine samples of gSLE patients were analyzed for 18 chemokines using multiplex assays. Based on the assay’s results a group of 8 corresponding chemokine receptors (CCR1–6, CXCR3 and CXCR6) was chosen, whose frequencies on urinary T cells were subsequently determined in 9 Patients with acute LN by flowcytometry.

Results. 12 chemokines (CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL20, CXCL9, CXCL10, CXCL16 and CX3CL1) were significantly elevated in the urine of patients with active LN when compared to the control group. The other 6 chemokines (CCL1, CCL3, CCL12, CXCL4, CXCL5) and CXCL11 showed no significant differences between the groups. CCR1 and CXCR6 were the most prominent receptors on both urinary CD4+ and CD8+ T cells, although CD4+ T cells also expressed high amounts of CCR4 and CXCR6. However, when compared to T cells in the blood, urinary CD4+ T cells showed significantly higher expression of all examined chemokine receptors but CCR7 while urinary CD8+ T cells only had higher expression of CCR1 and CXCR7. The chemokine receptor expression on CD4+FoxP3+CD127- regulatory T cells (Treg) differed from conventional CD4+ T cells as well. Treg expressed significantly more CCR4 and significantly less CXCR6.

Conclusion. CCR5 and CXCR3 are the primary receptors in the mechanism of recruiting T cells into the inflamed kidney. Key chemokines are CCL3, CCL4, CCL7 and CCL8 as well as CXCL9 and CXCL11. However, at least for CD4+ T cells, there are secondary pathways of recruitment involving CCR4/CCL2 and CXCR6/CCL20. Also, Treg recruitment seems to rely more on CCR4 than that of conventional CD4+ T cells.

VK.04 Wirksamkeit von Belimumab bei SLE-Patienten mit hoher Baseline-Krankheitsaktivität

A. Schwarting1, F. Hiepe1, R. Fischer-Betz2

1Universitätsklinikum Mainz und ACURA Rheumazentrum Rheinland-Pfalz AG, Bad Kreuznach, 2Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, 3Heinrich-Heine-Universität, Poliklinik für Rheumatologie, Düsseldorf

Einleitung. Evaluierung des Effektes von Belimumab bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes (SLE), die zu Studienbeginn eine hohe Krankheitsaktivität aufwiesen, definiert anhand eines SELena-SELENA-Score ≥10.

Methoden. In 2 randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Phase 3-Studien (BLISS-52 und BLISS-76; n=1684) erhielten Patienten mit einem SELena-SELENA-Score ≥6 zu Studienbeginn entweder Belimumab 1 mg/kg, 10 mg/kg oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie (NCT0071487/NCT00583362). In einer Post-hoc-Subgruppenanalyse wurden als Prädiktoren für Schübe in Erwägung gezogen.

Schlussfolgerung. Belimumab 10 mg/kg reduzierte signifikant die Krankheitsaktivität, Schübe, Fatigue und den Kortikosteroinderbrauch bei SLE-Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität (SELENA-SLEDAI ≥10).

Im Original präsentiert: ACR 2012, Abstract#: 2241.

VK.05 Prädiktoren für SLE-Schübe: Baseline-Krankheitsaktivität und demografische Charakteristika der kombinierten Placebo-Gruppen der Phase 3 Belimumab-Studien

F. Hiepe1, R. Fischer-Betz2, A. Schwarding3

1Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, 2Heinrich-Heine-Universität, Poliklinik für Rheumatologie, Düsseldorf, 3Universitätsklinikum Mainz und ACURA Rheumazentrum Rheinland-Pfalz AG, Bad Kreuznach

Einleitung. Vorherzagen, welche SLE-Patienten ein erhöhtes Risiko für klinisch relevante Schübe aufweisen, können hilfreich sein, um Ent scheidungen im Therapiemanagement zu treffen. Das Ziel dieser Analyse war es, demografische und krankheitsbezogene Prädiktoren für Schübe zu identifizieren.

Methoden. Demografische und SLE-bezogene Krankheitsaktivitätsmerkmale zu Studienbeginn wurden hinsichtlich ihrer Fähigkeit, neue SLE-Schübe innerhalb der 52 Behandlungswochen vorherzusagen, evaluiert. Dazu wurden die kombinierten Daten von 862 Patienten der Phase 3-Belimumab-Studien BLISS-52 (NCT00424476) und BLISS-76 (NCT00410834) ausgewertet, die Placebo plus SLE-Standardtherapie erhielten. Schübe waren definiert als neue BILAG-Schübe (1A- oder 2-Organ-system-Scores) oder Schübe im modifizierten „SLE-Flare-Index“ (SFI). Baseline-Charakteristika umfassten ethnische Herkunft, Alter, Geschlecht, BMI, SELena-SELENA-DAI (mittlerer Score, Wertebereich und 24 Parameter mit ≥30/Gruppe), PGA, BILAG-A-E-Scores, ACR-Diagnose-Kriterien, „Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Damage“-Index, SLE-Dauer und Begleitmedikation. Baseline-Krankheits-Charakteristika, die mit einer ≥10%-igen absoluten Differenz (% Schübe – % kein Schub) oder einem ≥20%-igen Anstieg der Schubrate (% Schübe – % kein Schub) assoziiert waren, wurden als Prädiktoren für Schübe in Erwägung gezogen.

Ergebnisse. Bis Woche 52 entwickelten 180 Patienten (32%), die Placebo erhielten einen neuen BILAG A- oder 2 neue B-Scores; 150 (23%) hatten einen BILAG A Score und 133 (24%) einen schweren Schub gemäß SFI. Auf Basis aller drei Schub-Indizes war ein SELena-SELENA ≥12 und eine moderate bis schwere Krankheitsaktivität einschließlich renaler, hämatologischer oder klinischer Charakteristiken, die mit einer ≥10%-igen absoluten Differenz (% Schübe – % kein Schub) oder einem ≥20%-igen Anstieg der Schubrate (% Schübe – % kein Schub)% kein Schub) assoziiert waren, wurden als Prädiktoren für Schübe in Erwägung gezogen.

Schlussfolgerung. SLE-Patienten unter moderater oder schwerer renaler, vaskulärer, hämatologischer oder serologischer Krankheitsaktivität und der Kontrollgruppe der Phase 3 Belimumab-Studien BLISS-52 und BLISS-76 waren Prädiktoren für neue SLE-Schübe, die gemäß SFI diagnostiziert wurden. Eine moderate bis schwere Krankheitsaktivität einschließlich renaler, hämatologischer oder vaskulärer Beteiligung im BLILAG-Pridiktoren für Schübe mit einer ≥20%-igen absoluten Differenz (% Schübe – % kein Schub)% kein Schub) assoziiert waren, wurden als Prädiktoren für Schübe in Erwägung gezogen.
Mitbeteiligung der Atemhilfsmuskulatur. b) proximal betonte Muskelmitbeteiligung. Zusätzlich Nutzung von C-PAP-Gerät nachts bei misierungsversuchen z. B. mittels Kardioversion, als Ausdruck kardialer Beteiligung, Erstkontakt 01/09.

Einleitung. Immunologie, Nephrologie, Hamburg

Methoden.Observe is a multicenter, retrospective medical chart review study. Rheumatologists from German academic and non academic centers who treat >30 SLE patients annually and have >5 years of practice experience were randomly recruited. Physicians identified consecutively all their adult SLE patients who had received belimumab as part of usual-care. Index date was the first belimumab infusion date. The primary outcome was the change in overall SLE disease manifestations 6 months after index date based on physician judgment. The overall response rates as well as reasons for early treatment discontinuation within 6 months were assessed. Changes in normal disease area indices, e.g. SELENA-SLEDAI if available and changes in oral steroid dose are also reported.

Results. Previous analyses from US patients treated with belimumab have described significant clinical improvement across relevant organ systems based on clinical judgment and formal Disease Activity Indices and marked reductions in corticosteroid use in patients that received at least 8 infusions of belimumab. The current study is the first description of patient characteristics and outcomes after 6 months of therapy with belimumab outside of the US. It is also the first time overall responder rates and reasons for discontinuation with belimumab have been described in a real world setting.

Conclusion. The study provides insights into the effectiveness and safety of belimumab in an ex-US clinical setting. Larger, prospective observational studies are needed to confirm the results.

Commercial support grant disclosure: Research funded GlaxoSmithKline.

VK.06
Outcomes in systemic lupus erythematosus (SLE) patients treated with belimumab: results from an observational study in Germany (ObSERVe)

A. Schwarting1, H. Carnarius1, L. Moore-Ramdin1, V. Koscielný1
1Universitätsklinikum Mainz und ACURA Rheumazentrum Rheinland-Pfalz AG, Bad Kreuznach, 2Gliax0SmithKline GmbH & Co. KG, TA Internal Medicine III, Hamburg, 3Gliax0SmithKline, Immunology, Brentford/Middlesex, United Kingdom

Background. Previous analyses have reported outcomes from patients treated with belimumab in a clinical practice setting in the United States. The current analysis is from the first observational study of patients treated with belimumab outside the US.

Objectives. The study examined clinical outcomes in patients treated with belimumab in clinical practice settings in Germany.

Methods. Observe is a multicenter, retrospective medical chart review study. Rheumatologists from German academic and non academic centers who treat >30 SLE patients annually and have >5 years of practice experience were randomly recruited. Physicians identified consecutively all their adult SLE patients who had received belimumab as part of usual-care. Index date was the first belimumab infusion date. The primary outcome was the change in overall SLE disease manifestations 6 months after index date based on physician judgment. The overall response rates as well as reasons for early treatment discontinuation within 6 months were assessed. Changes in normal disease area indices, e.g. SELENA-SLEDAI if available and changes in oral steroid dose are also reported.

Results. Previous analyses from US patients treated with belimumab have described significant clinical improvement across relevant organ systems based on clinical judgment and formal Disease Activity Indices and marked reductions in corticosteroid use in patients that received at least 8 infusions of belimumab. The current study is the first description of patient characteristics and outcomes after 6 months of therapy with belimumab outside of the US. It is also the first time overall responder rates and reasons for discontinuation with belimumab have been described in a real world setting.

Conclusion. The study provides insights into the effectiveness and safety of belimumab in an ex-US clinical setting. Larger, prospective observational studies are needed to confirm the results.

Commercial support grant disclosure: Research funded GlaxoSmithKline.

VK.07
Behandlung von therapeuterefraktären Myositisformen mit Rituximab, eine Fallserie

J. Ebe1, K. Ahmadi-Simab2
1Asklepios Rheumazentrum Hamburg, Klinik für Rheumatologie, klinische Immunologie, Nephrologie, Hamburg

Einleitung. Fälle: a) 47-jährige Patientin mit seit 1999 symptomatischer therapeuterefraktärer Polyarthritis (Histo+; ED 1/2000), Erstbehandlung bei uns ab 05/2010 b) 65-jähriger Patient mit seit 2006 therapeuterefraktärer Polyarthritis (Histo+), Erstkontakt 05/2012, c) 41-jähriger Patient mit Jo-1-Antikörpertyp mit generalisierten Myalgien und pulmonaler Beteiligung, Erstkontakt 05/09.

Methoden. Symptomenkriterien: a) bettlägerige Patientin, generalisierte Muskelschädigung, massive Myalgien. Anhaltend CK-Werte um 1800 U/l, mit relevanten CK-MB-Anteil und chronisch positivem Troponin-T-Wert, permanentes Vorhofflimmern mit mehreren frustrierten Rhythmisierungsversuchen z. B. mittels Kardioversion, als Ausdruck kardialer Mitbeteiligung. Zusätzlich Nutzung von C-PAP-Gerät nachts bei Mitbeteiligung der Atemhilfsmuskulatur. b) proximal betonte Muskel- schäden, CK um 6000 U/l bis maximal 12000 U/l, ANA+, c) generalisierte Myalgien, Ruhezustand, schwerste Beeinträchtigung Diffusionskapazität, Gehstrecke initial <250 m, Berufsunfähigkeit, CK-max. um 2000 U/l, ANA+ und Jo-1-Akt. Diagnosesicherung: a + b) MR-morphologisch myositistypische Veränderungen (OS) Histologie + c) generalisierte Myalgien und laborchemisch dnl. elevierter CK, sowie positivem Nachweis von ANA und Jo-1-Ak, pulmonales CT mit diffusen Milchglasinfiltraten, in bronchoalveolärem Lavage Neutrophile Alveolitis.

Ergebnisse. Vormedikationen: a) Glukocorticoidmonotherapie, MTX-Monotherapie, MTX in Kombination mit Etanercept, Cyclophosphamidboli, und zuletzt intravenöse Immunglobuline (IVIG) in Kombination mit Mycophenolatmofetil b) MTX-Monotherapie, MTX in Kombination mit Glukokortikoiden. Cyclophosphamidboli, intermittierend intravenöse Immunglobuline, Cyclophosphamid per os (FAU-CL). c) Cyclophosphamidboli (kumulative Dosis 18 g). Dann Therapie mit MTX in Kombination mit Glukokortikoiden mit jedoch Rezidiv, intermittierend intravenöse Immunglobuline, Cyclophosphamid per os. Jeweils therapeuterefraktärer Verlauf.

Therapie. Jeweils Therapieintensivierung mit Rituximab, im Falle von a) MTX mit Rituximab 500 mg (Intervall 4 Wochen bis Remission), bei b) Intensivierung nach RITUXVAS, bei c) MTX mit Rituximabgaben (4500 mg im Abstand von 4 Wochen) bzw. nach Myositis-Rezidiv je- weils 2×1000 mg (Intervall 2 Wochen). Jeweils gutes Ansprechen des CK-Wertes auf jeweilige Rituximabgaben mit ebenfalls Ansprechens des klinischen Bildes mit guter Regredienz des aus Myalgien resultierenden Schmerzniveaus. Im Fall a keine Beatmung mehr notwendig. Im Fall von c) auch gute Regredienz subjektiver Dyspnoe, Verzögerung wichtiger Lungenfunktionsparameter, Regredienz CT-morphologischer Milchglasinfiltrate, im Verlauf fehlender Nachweis Neutrophile in BAL. Weitere Rituximabgaben bei a, b und c im Verlauf zum Remissionserhalt nach jeweiligem klinischem Befund.

Schlussfolgerung. Rituximab stellt einen vielversprechenden Ansatz bei therapeuterefraktären Myositisformen mit und ohne „major organ involvement“ dar.

VK.08
Production of cytokines by B cells in response to TLR9 stimulation inversely correlates with disease activity in SLE-patients

J. Pieber1, C. Daridon1, S. Fillatreau1, T. Dörner1
1Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, 2Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Berlin, 3Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Berlin

Background. Toll-like receptor 9 (TLR-9) signaling is considered to play an important role in B cell hyperactivity in SLE. B cells from SLE-patients express significantly more TLR-9 than those from healthy donors (HD), especially if patients have positive dsDNA-antibodies and high disease activity. TLR-9 stimulation of B cells is tightly linked to their differentiation into plasma blasts and memory cells. The objective of this study was to analyze in a comprehensive manner the effect of TLR-9 signaling on cytokine production by B cells from SLE-patients, in comparison to B cells from HD, and in relation with disease activity.

Methods. B cells from 19 SLE-patients and 13 HD were stimulated in vitro using CpG for 48 hours, and culture supernatants were then tested for 28 cytokines and chemokines (Bio-Plex). The cytokine responses were compared between both groups. In addition, within SLE patients, the patterns of cytokines produced by B cells were compared with indices of disease activity.

Results. CpG-stimulation significantly increased cytokine production (24 out of 28 parameters; p<0.05) compared to baseline. Striking increases were found for IL-1ra (94±40 pg/ml), IL-6 (431±225 pg/ml), IL-10 (72±37 pg/ml) and IP-10 (361±289 pg/ml; p<0.001). There was no increase for IL-1ra (94±40 pg/ml), IL-6 (431±225 pg/ml), IL-10 (72±37 pg/ml) and IL-12 (561±289 pg/ml; p<0.001). There was no significant difference between both groups. Remarkably, production of IL-2, IL-4, IL-7, IL-12p70, IL-13, IL-15, IL-17A, Eotaxin, Basic FGF, G-CSF,
GM-CSF, IFN-γ, IP-10, MIP-1α, and VEGF correlated inversely with the SLEDAI (p<0.05) and even more (additionally IL-1β, IL-1ra, MIP-1β and TNF-α) with anti-dsDNA antibody titers. The frequency of CD27+ memory B cells showed a positive correlation between the production of IP-10 and TNF-α in SLE, whereas the levels of IL-1β, IL-7, MIP-1α, and MIP-1β showed a positive correlation with CD27+ B cells in HD.

Conclusion. The current data indicate hitherto unknown perturbations of cytokine/chemokine production by B cells in active SLE. The inverse correlation of cytokines/chemokines produced by B cells from SLE patients with SLEDAI and anti-dsDNA titer suggests that the known enhanced B cell proliferation and differentiation upon TLR9-stimulation possibly diminishes cytokine production.

**VK.09**

Intra-renal IL-18 triggers systemic lupus, while caspase-1 inhibition ameliorates IL-18 mediated nephritis in MRL-Fas lpr mice

J. Menke1, M. Relle1, B. Maar1, A. Schwarting2

1Universitätsklinikum Mainz, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Mainz, 2Universitätsklinikum Mainz und ACURA Rheumazentrum Rheinland-Pfalz AG, Bad Kreuznach

Background. Several cytokines, including IFN-γ, IL-18, IL-12, and IL-23 have been implicated in the pathophysiology of autoimmune disease. IL-18, a potent inducer of IFN-γ, enhances Th1 responses that are thought to be synergistic and dependent on IL-12. We tested the hypothesis that intra-renal IL-18 mediates kidney and systemic disease in MRL-Fas lpr mice.

Methods. By constructing IL-12p40/IL-23-/-MRL-Fas lpr mice and using an ex-vivo gene transfer to deliver IL-18 intra-renal, we determined that IL-18, independent of IL-12 and/or IL-23, incites kidney disease in MRL-Fas lpr mice. Moreover, we provide the novel finding that local intra-renal IL-18 mediates systemic disease (lung pathology, systemic auto-Abs).

Results. Thus, our data indicate that IL-18 is a potential therapeutic target for immune mediated kidney and systemic disease in MRL-Fas lpr mice. Using a caspase-1 inhibitor, that inhibits the release of active IL-18 and IL-1β, we successfully treated kidney (improved renal function, splenomegaly) in MRL-Fas lpr mice, while administration of an IL-1 receptor antagonist did not influence disease progression. Probing further we found that inhibition of IL-18 activation results in an amelioration of lupus nephritis by a reduction of intra-renal infiltrating leukocytes (macrophages and T cells) and reduced activation of these leukocyte populations. Moreover, Caspase-1 inhibition resulted in decreased INF-γ and IL-17 production, indicating an altered balance of Th17 and Th1 cell responses in this model.

Conclusion. Taken together, our findings indicate that IL-18, independent of IL-1β, IL-12 and/or IL-23, is the major mediator of kidney and systemic disease MRL-Fas lpr mice. Therefore, caspase-1 inhibition is a potential therapeutic target for autoimmune disease in the MRL-Fas lpr mice.

**VK.10**

Fatigue-Symptomatik bei SLE – pathophysiologische Bedeutung von NR2-Auto-Ak

J. Menke1, I. Schermuly2, A. Schwarting2

1Universitätsklinikum Mainz, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Mainz, 2Universitätsklinikum Mainz und ACURA Rheumazentrum Rheinland-Pfalz AG, Bad Kreuznach

Einleitung. Die neuropsychiatrische Beteiligung beim systemischen Lupus erythematodes (SLE) ist eine in der Diagnostik und Therapie komplizierende Manifestation im Rahmen des SLE. Die neuropsychiatrische Beteiligung geht einher mit einer schlechten Prognose des Krankheitsverlaufs. Die Diagnostestellung einer neuropsychiatrischen Beteiligung ist schwierig und beinhaltet neben dem klinischen Symptomen, den labordiagnostischen Aktivitätszeichen eines SLE auch eine ausführliche neuropsychiatrische Evaluation. Die neuropsychiatrische Beteiligung lässt sich in 2 Gruppen unterteilen, eine mit neurologischen Symptomen und eine mit diffusen neuropsychiatrischen Symptomen, worunter auch die bei einer Vielzahl von Patienten beschriebene Fatigue-Symptomatik mit den Symptomen Angeschlagenheit, Müdigkeit, kognitive Dysfunktionen, Vergesslichkeit, fällt.

Methoden. Aktuelle Studien konnten zeigen, dass ein Autoantikörper, welcher gegen den NMDA-Rezeptor (NR2-AK) gerichtet ist, eine Rolle in der Pathogenese der Fatigue-Symptomatik spielen könnte, wobei die Ergebnisse kontrovers diskutiert werden.

Ergebnisse. Wir konnten aktuell zeigen, dass die NR2-AK im Serum bei SLE-Patienten erhöht nachweisbar sind und dies mit dem Vorliegen einer Fatigue-Symptomatik bzw. einer Depression ermittelt durch Selbst-Assessment-Fragebögen korreliert, allerdings nicht in Zusammenhang mit der Krankheitsaktivität des SLE steht oder der Höhe der dsDNS-AK. Interessanterweise konnten wir zeigen, dass das Hippocampus-Volumen, die Lokalisation mit der höchsten Dichte an NMDA-Rezeptoren, mit der Höhe der NR2-AK abnimmt und ebenso eine vermindertes hippocampales Volumen mit erniedrigtem Komplementfaktoren korreliert. Weiterführende In-vitro-Untersuchungen konnten dann zeigen, dass die NR2-AK zur einer verminderten Stoffwechselaktivität bzw. Zelltod neuronaler Zellen führen.

Schlussfolgerung. Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse, dass die NR2-AK im Serum SLE-Patienten erhöht nachweisbar sind und dies mit dem Vorliegen einer Fatigue-Symptomatik bzw. einer Depression ermittelt durch Selbst-Assessment-Fragebögen korreliert, allerdings nicht in Zusammenhang mit der Krankheitsaktivität des SLE steht oder der Höhe der dsDNS-AK. Interessanterweise konnten wir zeigen, dass das Hippocampus-Volumen, die Lokalisation mit der höchsten Dichte an NMDA-Rezeptoren, mit der Höhe der NR2-AK abnimmt und ebenso eine vermindertes hippocampales Volumen mit erniedrigtem Komplemfaktoren korreliert. Weiterführende In-vitro-Untersuchungen konnten dann zeigen, dass die NR2-AK zur einer verminderten Stoffwechselaktivität bzw. Zelltod neuronaler Zellen führen.

**VK.11**

Post-hoc-Analysis der Effekte von Belimumab auf muskuloskeletale Organmanifestationen im BILAG in den Phase-3-Studien mit Belimumab

F. Hiepe1, R. Fischer-Betz2, A. Schwarting2

1Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, 2Heinrich-Heine-Universität, Poliklinik für Rheumatologie, Düsseldorf, 3Universitätsklinikum Mainz und ACURA Rheumazentrum Rheinland-Pfalz AG, Bad Kreuznach

Einleitung. Der British Isles Lupus Assessment Group (BILAG)-Index besteht aus 8 Organsystem-Domänen. Im Fokus dieser Analyse steht
Cyclosporine A (CyA) is an approved DMARD for treatment of articular involvement. Muscle and joint involvement in different rheumatic disorders. In pSS, it is mainly used as a standard drug for local treatment of keratoconjunctivitis sicca, whereas reports on systemic effects are limited to small cohorts.

Methods. The Post-hoc-Analyse umfasste nur Patienten, bei denen ein Parameter zu Studienbeginn als vorhanden gewertet wurde, und jeder Parameter erforderte ≥20 Patienten-Beobachtungen pro Kohorte um einen Vergleich zu erstellen. Die Analyse beinhaltete jeden Parameter, der in Woche 52 als „nicht vorhanden“ gewertet wurde bei Patienten, bei denen dieser Parameter zu Studienbeginn mit gleicher, verschlechternder oder neuer/wiederkehrender Krankheitsaktivität bewertet worden war (dropout = failure). Dadurch wurde die Zahl der Patienten mit einer initialen Beteiligung des musculoskeletalen Systems aufgedeckt, die eine in Woche 52 Auf- lösung der Manifestation aufwiesen.

Results. In this interim analysis we analyzed data from 17 enrolled patients, 16 female; with an average age of 54.5 years. According to medical history, 13 Patients were pre-treated with at least one DMARD prior to study entry. At week 16, under treatment with CyA the DAS28 decreased from 4.9±0.9 to 3.8±1.1, the TJC(68) decreased from 15.5±10 to 7.5±7.3, the SJC(66) decreased from 2.5±3 to 0.4±1.5. The ESSDAI decreased from 4.6±2.2 to 1.8±2.8, the HAQ decreased from 1.3±0.5 to 1.0±0.6, the SF36 physical health domain improved from 27.2±3 to 38.2±1 and the mental health domain from 42.2±8 to 52.8±1. Overall the treatment was well tolerated; so far no one serious adverse event occurred with a hypertensive crisis leading to hospitalization.

Conclusion. In this interim analysis, promising effect of low-dose CyA treatment in pSS was observed. The safety profile was comparable to known side effects of CyA and justifies a continuation of patient recruitment.

Effects of low-dose CyA in patients with primary Sjögren’s syndrome (pSS) with articular involvement – interim analysis of the CYPRESS study

C. Kedor1, J. Zernicke, K. Mattat, A. Hagemann, G. Burmester, E. Feist1
1Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin

Background. Primary Sjögren’s syndrome (pSS) is a systemic autoimmune disease with frequent joint involvement. For treatment of such musculoskeletal manifestations, symptomatic measures and different conventional DMARDs are currently used in an off-label approach. Cyclosporine A (CyA) is an approved DMARD for treatment of articular joint involvement in different rheumatic disorders. In pSS, it is mainly used as a standard drug for local treatment of keratoconjunctivitis sicca, whereas reports on systemic effects are limited to small cohorts so far. The aim of this pilot study is to investigate the tolerability and efficacy of low-dose CyA in patients with pSS suffering from articular involvement.

Methods. CYPRESS was designed as a single-centre, open-label, non-controlled phase II trial with one treatment arm (oral CyA 2mg/kg/d) divided in two intakes a day) over 16 weeks. Eligibility criteria include the definite diagnosis of a pSS (according to the European-American Classification Criteria), a minimum of 3 tender and/or 3 swollen joints. Oral NSAIDs and systemic steroids (≤10 mg/d prednisone equivalent) at stable doses for at least 4 weeks are permitted. Primary endpoint is to evaluate the therapeutic effects on TJ and SJC counts after 16 weeks treatment.
**Abstracts**

**VK.14**
**Histologische gesicherte Lupusnephritis als isolierte Manifestation eines systemischen Lupus erythematodes**

V. Dippel¹, M. Kern¹, K. Ahmadi-Simab¹
¹Asklepios Rheumazentrum Hamburg, Klinik für Rheumatologie, klinische Immunologie, Nephrologie, Hamburg

**Einleitung.** Beim systemischen Lupus erythematodes handelt es sich um eine entzündliche Systemerkrankung mit einem oft bunten Beschwerdebild und der Beteiligung mehrerer Organsysteme.

**Methoden.** Wir berichten über einen subjektiv nahezu beschwerdefreien Patienten mit dem Zufallsbefund einer deformierenden Arthritis. Der Patient fand sich jedoch klinisch noch in der Organagnostik weite Zubergerbefunde für eine Systemerkrankung.

**Ergebnisse.** Labormäßig ließen sich hochtitrige ANAs, dsDNA-, Nukleosomen-, SSA-, U1-RNP-, Cardiolipin-IgG-Antikörper sowie Lupus-Antikoagulantien nachweisen. Die Entzündungsserologie und das Blutbild waren unauffällig. In der Nierenhistologie zeigte sich dann eine mäßiggradige Lupusnephritis (Klasse II + V). Es wurde eine entsprechende immunsuppressive Therapie mit Prednisolonstoß, Mycophenolat und Hydroxychloroquin eingeleitet.

**Schlussfolgerung.** Eine isolierte Organmanifestation im Rahmen eines systemischen Lupus erythematodes ist selten, aber möglich. Daher sollten bei entsprechendem Antikörperstatus des Patienten auch ohne weitere klinische Zubergerbefunde alle Hinweise auf die Beteiligung eines Organs ausführlich abgeklärt werden und z. B. die Indikation zur Nierenpunktion großzügig gestellt werden. Dies ist erforderlich um rasch eine entsprechende Therapie zur Vermeidung von Spätschäden einleiten zu können.

**VK.15**
**IFN-α and its response protein SIGLEC-1 reflect longitudinal changes in disease activity in SLE**

R. Biesen¹, T. Rose², T. Alexander³, A. Dzionié³, T. Ozimkowski³, P. Enghard³, A. Radbruch³, G. Burmester³, A. Grützkau³, F. Hiepe³
¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, ²Miltenyi Biotec GmbH, Department of Research and Development, Bergisch Gladbach, ³Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und internistische Intensivmedizin, Berlin, ⁴Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Berlin

**Background.** The whole blood interferon signature (WBIFNS) is measured in several clinical trials studying interferons of interferon alpha (IFN-α) in SLE, but failed repeatedly – in contrast to the less sensitive IFN-α – to reflect longitudinal changes in lupus activity and to guide dosages of rituximab. Therefore, better IFN biomarkers reflecting disease activity over time and individual response to the inhibition of IFNα are needed to optimize the risk-benefit ratio of IFN-inhibitors. Here, we show that the highly sensitive monocyte restricted IFNα response protein SIGLEC-1, also known as sialoadhesin or CD169, is a useful biomarker to monitor longitudinal changes in disease activity of SLE patients.

**Methods.** IFN-α and SIGLEC-1 were measured by DELFIA and flow cytometry, respectively, in 24 accurately characterized lupus patients over a period of 6 up to 12 months (overall 112 visits). Changes of biomarker and changes of disease activity (BILAG2004) were correlated using spearmans rank test (SRT). Disease courses of selected SLE patients were plotted to demonstrate in detail the relations of IFN-biomarkers with disease activity, SLE medication and clinical manifestations.

**Results.** Levels of IFN-α and SIGLEC-1 varied significantly over time. However, changes in BILAG 2004 were better indicated by SIGLEC-1 expression (r=0.4342; p<0.0001) than by IFN-α (r=0.3794; p<0.0001).

**Conclusion.** While the WBIFNS were reported to be not applicable for the longitudinal monitoring of disease activity in SLE, SIGLEC-1 expression in monocytes and IFN-α levels in serum showed statistically significant correlations with treatment-dependent changes in disease activity. Thus, the implementation of IFNα and the highly sensitive SIGLEC-1 are strongly recommended as reliable biomarkers in SLE trials.

**VK.16**
**B lymphocyte stimulators (Blys) – Bedeutung bei Vorliegen einer Lupusnephritis**

J. Menke¹, M. Becker¹, M. Relle¹, M. Golbas¹, A. Schwarting¹
¹Universitätsklinikum Mainz, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Mainz, ²Universitätsklinikum Mainz und ACURA Rheumazentrum Rheinland-Pfalz AG, Bad Kreuznach

**Einleitung.** Die Nierenbeteiligung beim systemischen Lupus erythematosus (SLE) ist entscheidend für Morbidität und Mortalität der Patienten. Unsere Vorarbeiten zur Zytokinmodulation der Lupusnephritis zeigen, dass Nierenzellen (Tubulusepithelzellen, Mesangialzellen) eine Reihe verschiedener Zytokine und Chemokine exprimieren und hiermit die lokale als auch systemische Aktivität des SLE unterhalten. Für das Zytokin Blys konnte bisher gezeigt werden, dass es die Proliferation von B-Zellen sowie Immunglobulinsekretion mediert, sowie im Rahmen des SLE mit der systemischen Krankheitsaktivität korreliert. Ziel der vorliegenden Studie war es daher zu untersuchen, ob Tubulusepithelzellen der Niere Blys exprimieren und somit im Sinne eines Feedback-loops die lokale als systemische Krankheitsaktivität unterhalten und damit evtl. einen Therapieangriffspunkt der Lupusnephritis darstellen könnte.

**Methoden.** Wir untersuchten die Expression von Blys in der Niere, Zirkulation von SLE-Patienten mit LN im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden sowie in kultivierten Tubulusepithelzelllinien.

**Ergebnisse.** Primär konnten wir in Zellkulturversuchen nachweisen, dass Tubulusepithelzellen der Niere konstitutiv Blys exprimieren (Wester Blot, Immunfluoreszenzfärbungen). Weiterführende Untersuchungen ergaben dann, dass SLE-Patienten sowohl in der Zirkulation, als auch der Niere (insbesondere durch Tubulusepithelzellen) Blys vermehrt exprimieren. Untersucht man Nierenbiopsien und Serum dieser Patienten, korreliert sowohl die Blys-Expression der Tubulusepithelzellen als auch die Blys-Konzentration im Serum mit dem histopathologischen Aktivitätsindex der Nierenbiopsie sowie der systemischen Krankheitsaktivität (evaluiert mittels SLEDAI, C3c, BSG, dsDNA, Proteinurie, Urinsediment). Somit könnte die Blys-Expression von Tubulusepithelzellen die Stimulation/Proliferation und Immunglobulinproduktion von B-Zellen und damit die systemische Krankheitsaktivität als auch Lupusnephritis beim SLE unterhalten bzw. medizieren.

**Schlussfolgerung.** Der Einsatz von Blys-inhibierenden Substanzen wie Belimumab könnte somit in Zukunft auch für SLE Patienten mit Nierenbeteiligung eine spezifischere – immunmodulatorische – Therapieoption bedeuten.
VK.17 Erfolgreiche Rituximab First-line-Induktionstherapie bei Granulomatose mit Polyangiitis

N. Görl, C. Kneitz
*Klinikum Südstadt Rostock Klinik für Innere Medizin II Rheumatologie/Immunologie, Rheumatologie, Rostock

Einleitung. Die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) ist die häufigste ANCA-assoziierte Kleinfäßvaskulitis in Europa mit einer Inzidenz von 8–10 Neuerkrankungen/Mio./Jahr. Pathogenetisch liegt der Erkrankung eine granulomatóse Entzündung und nekrotisierende Vaskulitis insbesondere kleiner Gefäße zugrunde. Initial wird die Erkrankung häufig im oberen Respirationstrakt symptomatisch, im Stadium der Generalisierung sind schwere bis lebensbedrohliche Vasculitismanifestationen beispielsweise an Lunge und Niere möglich. In diesen Fällen ist eine rasche und hochpotente immunsuppressive Induktionstherapie nötig. Die meisten Erfahrungen existieren für eine Cyclophosphamid-Bolustherapie flankiert von einer hoch dosierten Glukokortikoidmedikation. In Hinblick auf Knochenmarkstoxizität, Infektionsrisiko, Tumorenstehung und Infertilität bestehe besonders Bedarf alternativer Therapien zur Remissionsinduktion. Im Rahmen von zwei großen randomisierten klinischen Studien konnten vergleichbare Remissionsinduktrationsraten durch Cyclophosphamid und den CD20-Antikörper Rituximab erreicht werden.

Methoden. Eine junge Frau (geb.1991) wurde wegen seit ca. einem Jahr bestehender Sinusitis, hämorrhagischer Rhinitis, Belastungsschwellung, als paraklinischer Entzündungskonstellation und eines suspekten Röntgen-Thorax-Befundes unter dem Aspekt einer Pneumonie in unserer Klinik hospitalisiert. Klinisch zeigte sich eine schwer beeinträchtigte Patientin mit Purpura an den Unter- und Oberschenkeln, oropharyngealen Ulzerationen sowie Dyspnöe. Laborchemisch Anämie (Hb 5,0 mmol/l), CRP 3,6 mg/l. cANCA 1:100, PR-3-Antikörper 64 RE/ml. Einleitung.

Zwei Patienten hatten ein sekundäres Malignom (Blase, Plasmozytom). Zwei Patienten wurden mit TNF-Inhibitoren, 1 mit Mab-Campath und 2 mit Plasmaseparation. Therapien: alle mit Cyclophosphamid, 4 mit Azathioprin, 2 mit MMF, 2 mit Infliximab, 1 mit Rituximab, 1 mit Plasmaseparation.

Schlussfolgerung. Eine Therapie mit dem CD20-AK Rituximab zur Remissionsinduktion im hochakuten generalisierten Stadium einer Granulomatose mit Polyangiitis ist eine therapeutische Alternative im Vergleich zur Standardtherapie mit i.v.-Cyclophosphamid. Die Indikation zum Einsatz von Rituximab besteht vor allem bei jungen Patienten zur Erhaltung der Fertilität und bei Patienten mit besonderen Komorbiditäten.

Ergebnisse. Im Verlauf zeigten sich unter der Therapie rückläufige Entzündungsparameter bei zunehmender Stabilität des Allgemeinbefindens. Die vaskulitischen Purpura der Extremitäten waren ebenso wie die pulmonalen Granulome im CT des Thorax im Verlauf nicht nachweisbar. Die vaskulitischen Purpura der Extremitäten waren ebenso wie die pulmonalen Granulome im CT des Thorax im Verlauf nicht nachweisbar. Die Erkrankung war in ihrem akuten Stadium eine granulomatóse Entzündung und nekrotisierende Vaskulitis insbesondere kleiner Gefäße zugrunde. Initial wird die Erkrankung häufig im oberen Respirationstrakt symptomatisch, im Stadium der Generalisierung sind schwere bis lebensbedrohliche Vasculitismanifestationen beispielsweise an Lunge und Niere möglich. In diesen Fällen ist eine rasche und hochpotente immunsuppressive Induktionstherapie nötig. Die meisten Erfahrungen existieren für eine Cyclophosphamid-Bolustherapie flankiert von einer hoch dosierten Glukokortikoidmedikation. In Hinblick auf Knochenmarkstoxizität, Infektionsrisiko, Tumorenstehung und Infertilität besteht ein hoher Bedarf alternativer Therapien zur Remissionsinduktion. Im Rahmen von zwei großen randomisierten klinischen Studien konnten vergleichbare Remissionsinduktrationsraten durch Cyclophosphamid und den CD20-Antikörper Rituximab erreicht werden.

VK.18 Successful treatment of ANCA-associated vasculitis and CNS involvement with rituximab

S. Zeglam, M. Werthmann, D. Scheicht, P. Bansmann, J. Strunk
*Krankenhaus Porz am Rhein, Rheumatologie, Köln, *Krankenhaus Porz am Rhein, Radiologie, Köln

Background. A 74-year-old woman was admitted because of sudden attack of convolution and somnolence situation with positive ANCA and myeloperoxidase antibodies. Cerebral magnetic resonance imaging (MRI) showed thickening and marked progression of the dura-meningeal enhancement and edematous changes at pre and post central gyrus left side. Based on these findings, it was diagnosed as hypertrophic cranial pachymeningitis related to ANCA-associated vasculitis as unusual presentation. There was only temporarily and partial remission to a 7-month therapy with cyclophosphamide 1000 mg i.v. and oral glucocorticosteroids. Taking into consideration the severe, life-threatening course of the disease in the case of our patient, the decision was made to use rituximab, a chimeric, monoclonal IgG1 antibody directed against CD20, to lead to destruction of B cells via complement mediated lysis and antibody dependent cellular cytotoxicity. The primary administration of the medication was performed according to the pattern for rheumatoid arthritis patients treated with rituximab, i.e. 2 infusions for 1000 mg in 14-day intervals in combined therapy with glucocorticosteroids. A follow-up MRI at 6 months after start with rituximab showed significant resolution of the meningeal pathology at tempo-occipital aspects (Pachymeningitis) and complete resolution of edematous changes at pre and post central gyres. The complete clinical remission was achieved by introducing rituximab.

Conclusion. Rituximab seems to be successful therapy for the induction and maintenance of remission in patients with ANCA-associated vasculitis (AAV) with CNS involvement (hypertrophic cranial pachymeningitis), who had previously failed to respond to standard treatment with cyclophosphamide and steroids and a range of alternative treatments [1, 2].

1. Peng W, Wang X (2012) Hypertrophic pachymeningitis and cerebral infarction resulting from ANCA-associated vasculitis. Neurology India 60:424–6
2. Flossmann O (2006) Should rituximab be used to treat antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis. Annals of the rheumatic diseases 65(7):841–4

VK.19 Adjuvante Low-dose-Immunglobulinsubstitution bei Granulomatose mit Polyangiitis (GPO) und sekundärem Antikörpermangel

O. Sander, G. Chehab, M. Schneider
*Heinrich-Heine-Universität, Poliklinik für Rheumatologie, Düsseldorf

Einleitung. Unter immunsupressiver Behandlung ist die Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit GPO geboostert. Rezidive oder destruierend granulomatóse Verläufe erfordern eine langfristige Immun suppression in deren Folge ein relevanter Antikörpermangel beobachtet werden kann – mit häufigen Hospitalisierungen.

Methoden. Retrospektiv wurde der Verlauf unserer bisher mit s.c. IgG behandelten 5 Patienten mit GPO (mittleres Alter 55 Jahre, KHD 10,4 Jahre) ausgewertet. Alle Patienten hatten eine Kopfklinik und pulmonale Beteiligung, 4 eine ZNS- und 3 eine renale Beteiligung. Vortherapien: alle mit Cyclophosphamid, 4 mit Azathioprin, 2 mit MMF, 2 mit TNF-Inhibitoren, 1 mit Mab-Campath und 2 mit Plasmaseparation. Zwei Patienten hatten ein sekundäres Malignom (Blase, Plasmozytom). Die Immunglobulinsubstitution erfolgte durch wöchentliche Infusionen von 1,9 g IgG.

Ergebnisse. Die Durchführbarkeit der s.c. IgG-Injektion war problemlos und komplikationsfrei, es liegen Erfahrungen über kumulativ 19 Jahre (im Mittel 4 Jahre) vor. Die Jahrestherapiekosten liegen bei...
etwa 8000 EUR. Aktuell werden 4 Patienten mit Rituximab behandelt, 2 davon in Kombination (Leflunomid bzw. MMF). 1 Patient erhält Azathioprin. Der IgG Spiegel lag im Mittel bei 862 mg/dl (vor Immun suppressor) 278 mg/dl (Beginn s.c. IgG) und 495 (unter s.c. IgG). Der PR3 ELISA war mit im Mittel 36 U/ml vor und 33 U/ml unter s.c. IgG nicht verändert. In einer aktuellen Cochrane-Analyse (Fortin et al 2015) konnte eine Beeinflussung der Krankheitsaktivität durch IgG Substitution nicht nachgewiesen werden, es lag allerdings nur eine 3-monatige Studie mit hoch dosiert i.v. IgG vor. In unserer Kohorte ist in kumulativ 19 Jahren nur noch eine stationär behandlungsbedürftige Infektion aufgetreten. Die durchschnittliche jährliche Hospitalisierungsrate (in unserer Klinik) lag vor Beginn der s.c. IgG Therapie bei 2,9/Jahr und nach Beginn bei 0,42/Jahr. 19% der Patienten waren nach Beginn nicht mehr stationär behandlungsbedürftig. Sicher ist die Reduktion der Hospitalisierungsrate durch verschiedene Teilinflüsse wie die bessere Langzeitverträglichkeit und stabilere Remissionsinduktion durch Rituximab mit erkläbar, prospektiv randomisierte Langzeitstudien sind in diesem selektierten Kollektiv kaum durchführbar.

Schlussfolgerung. Patienten mit GPO und langjähriger immunsuppressiver Therapie sollten bezüglich eines möglichen Antikörpermangels untersucht werden. Die Kosten der niedrig dosierten Immunglobulin-substitution stehen in einem günstigen Verhältnis zu den Einsparungen durch verhinderte Hospitalisierung. Eine adjuvante niedrig dosierte s.c. IgG Therapie eines sekundären Antikörpermangels sollte bei häufigen Hospitalisierungen erwogen werden.

**Abstracts**

**V.K.20**

Adalimumab bei therapierefraktärem Morbus Behçet
F. Riewerts, I. Kötter, T. Xenitidis, C. Deuter, J. Henes
1Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, 2Robert-Bosch-Krankenhaus, Abteilung für Allgemeine Innere Medizin und Nephrologie, Zentrum für Interdisziplinäre Rheumatologie Stuttgart, Stuttgart, 3Universitätsklinikum Tübingen, Innere Medizin II – Onkologie, Hämatologie, klinische Immunologie, Rheumatologie und Pulumologie, Tübingen, 4Universitätsklinikum Tübingen, Department für Augenheilkunde, Tübingen

**Einleitung.** Morbus Behçet (MB) ist eine seltene systemische Vasculitis unklarer Genese. Die Behandlung umfasst immunmodulatorische und immunsuppressive Medikamente mit dem Ziel, die inflammatorischen Prozesse zu stoppen. Insbesondere bei schweren Verläufen kann eine Off-label-Therapie mit einem TNF-α-Antagonist hilfreich sein.

**Methoden.** Die Patientendaten aus den Jahren 2011-2015 wurden retrospektiv ausgewertet. Ein Rückgang der Krankheitsaktivität nach dem „BD Current Activity Form“ (BDCF) wurde als Ansprechen gewertet, jede neue Manifestation als Rezidiv.

**Ergebnisse.** Insgesamt haben 294 Patienten die Kriterien der „international study group of BD“ erfüllt. 23 von ihnen (15 davon männlich) mit einem mittleren Alter von 41 (23–62) Jahren erhielten Adalimumab (ADA) im Mittel über 30, 0 Monate (6–72). Alle Patienten wurden mit 40 mg ADA s.c. alle 14 Tage therapiert. Acht der 23 Patienten erhielten zuvor Infliximab (IFX) intravenös. Der Grund die Therapie umzustellen waren in vier Fällen mukokutane Symptome, in zwei eine Panuveitis. Ein Patient hatte eine ZNS-Vasculitis, einer eine Großgefäbsvasculitis. Bei vier Patienten wurde die Therapie aufgrund der einfachen Applikation umgestellt. Die anderen 15 Patienten hatten keine Vortherapie mit einem TNF-α-Inhibitor. Sieben von ihnen wurden zuvor mit Interferon-α aufgrund von schwerer Panuveitis mit restinaler Vasculitis behandelt. Die übrigen acht Patienten hatten unter einer oralen immunmodulatorischen Therapie weiterhin eine nicht kontrollierte Krankheitsaktivität. Bei 8 der 23 Patienten (78%) konnte ein Ansprechen erzielt werden mit einem signifikanten Abfall des BDCF von durchschnittlich 6,2 Punkten innerhalb von 6 Monaten (p=0,012) sowie einem weiteren Rückgang unter Fortführung der Therapie. Die Prednisolonosisison konnte bei allen Patienten unter 10 mg/Tag reduziert werden. In den übrigen fünf Fällen war ADA nicht effektiv, so dass die Medikation beendet werden musste. In zwei Fällen flammte unter ADA eine Augenbeteiligung wieder auf, in einem Fall führte eine Verschlechterung der Spondyloarthritiss zu einem Wechsel auf IFX. Zwei Patienten hatten einen therapierefraktären schwersten Aphthose und mussten statt dessen mit hohen Glukokortikoiddosen behandelt werden.

**Schlussfolgerung.** Diese Arbeit mit 23 MB-Patienten ist die größte bislang publizierte. In 78% konnte ein Ansprechen dokumentiert werden. Die Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass Adalimumab eine effektive Alternative, auch nach einer Vortherapie mit IFX.
CD56+ T cells and ANCA associated vasculitis

B. Buhl, C. Kallenberg, B. Yard, B. Krämer, W. Abdulahad

1Uniklinik Mannheim, Nephrologie/Rheumatologie, Mannheim, 2UMCG, Rheumatologie, Groningen, Niederlande, 3Universitätsmedizin Mannheim, V. Medizinische Klinik (Nephrologie, Endokrinologie, Rheumatologie), Mannheim, 4UMCG, Groningen, Niederlande

Background. CD56 is the prototypic NK receptor that is also expressed on a unique population of effector CD4+ cells. These CD56-expressing T cells are expanded in rheumatoid arthritis patients and had features of senescent cells. NGK2d is another NK receptor over expressed on effector CD4+ cells in AAV patients. CD56+ as well as NGK2d + T cells seem to be involved in tissue injury as they are capable of mediating TCR-independent immune activation. It is hypothesized that IL-15 is able to up regulate the expression of NK cell receptors. Interleukin-15 (IL-15) is a proinflammatory cytokine that is over expressed in AAV and is linked to the expansion of CD4+ effector memory T cells (TEM). In AAV in remission a persistent expansion of these CD4+ effector memory T cells has been observed. In the present study we assessed the expression CD56 on CD4+ T cells of AAV and if expression of these molecules was influenced by IL-15.

Methods. The distribution of CD4+ TEM and the proportion of CD56+CD4+ T cells and NGK2d+CD4+ T cells were analysed in 52 AAV-patients and 30 HCs by FACS. In vitro effects of IL-15 on the expression of CD4+ TEM and up regulation of cytotoxic markers were assessed in the same way. In addition IL-15 serum levels were measured in patients and HC by ELISA.

Results. We observed an increased proportion of circulating CD4+CD56+ T cells in AAV as well as NGK2d+ CD4+ T cells in patients in remission compared to HC (13.6 vs 0.6 p<0.0001 and 14 vs 0.7 p<0.0001). 80% to 90% of these cells were CD4+ effector memory T cells. The percentages of the CD56+CD4+ T cells and NGK2d+CD4+ T cells were constant over time. We also observed elevated IL-15 serum levels in patients in remission compared to HC (p<0.001). In vitro stimulation of PBMCs with IL-15 increased not only the proportion of CD4+ memory cells (CD45RO+) but also the expression of CD56 and NGK2d on these cells.

Conclusion. The driving force behind the persistent expansion of a cytotoxic subset of CD4+ effector memory T cells expressing CD56 and NGK2d and being TCR-independent is likely the increased IL-15 expression in AAV patients.
– Gruppe 1: (28 Fälle) AT ohne Aortitis, davon 9 mit und 19 ohne PMR,
– Gruppe 2: (8 Fälle) AT mit Aortitis,
– Gruppe 3: (28 Fälle) Aortitis ohne AT, davon 13 mit und 15 ohne PMR.

Schlussfolgerung. Unsere Analyse zeigt, dass eine Aortitis im Rahmen einer RZA häufig isoliert, also ohne AT und sogar ohne PMR auftritt. Diese Gruppe von Patienten stellen sich unter dem Bild eines unklaren Fiebers und stellt wegen fehlender organspezifischer Leitsymptome eine besondere differentialdiagnostische Herausforderung dar. Auch ohne das Vorhandensein einer zur Arteritis temporalis passenden Symptomatik muss daher in diesen Fällen eine RZA mit Aortitis differenzialdiagnostisch bedacht werden.

VK.25
Alternatives nichtkodierendes Transkript des murinen Proteinase-3-Orthologs und seine möglichen immunologischen Funktionen
M. Relle1, M. Becker1, B. Förí2, J. Menke3, A. Schwarting3
1Universitätsklinikum Mainz, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Mainz, 2Universitätsklinikum Mainz und ACURA Rheumazentrum Rheinland-Pfalz AG, Bad Kreuznach

Einleitung. Proteinase 3 (PR3) ist das Hauptantigen bei der Wegener-Granulomatose. Wir haben das PR3-Ortholog im Mausmodell untersucht und einen intronischen Promotor, welcher im Intron 2 lokalisiert ist, entdeckt der für die Expression einer nichttranslatierten mRNA (lncRNA), verantwortlich ist. Untersuchungen von Säugergenomen weisen darauf hin, dass alternative Promotoren mit verschiedenen Erkrankungen assoziiert sind. Sie steuern die Expression von Proteinvarianten und sind offensichtlich auch an der Expression sog. regulatorischer long-noncoding RNAs (lncRNAs) beteiligt. Da ein alternativer PR3-Transkript von uns auch beim Menschen nachgewiesen werden konnte, ist eine Spezies-übergreifende Funktion dieser Transkripte wahrscheinlich.

Methoden. Um die Elemente, die für die basale Promotor-Aktivität erforderlich sind zu identifizieren, wurden verschiedene Promotor-Deletionskonstrukte verwendet. Luziferase-Reporterassays durchgeführt und die proximale Promotor-Sequenz identifiziert. FACS- und Expressionsanalysen sowie multiple Alignments wurden eingesetzt, um die Verbreitung des Transkripts zu untersuchen. Die Translation des Transkriptes wurde mittels Immuno-Blot untersucht.

Ergebnisse. Wir konnten zeigen, dass der alternative PR3-Promotor neben murinem Knochenmark auch in Mausembryonen, Leukämie- und anderen Tumorzellen aktiv ist. Darüber hinaus wird das alternative Transkript in der Milz von gesunden Mäusen ausschließlich in immunsuppressiven „myeloid-derived suppressor cells (MDSC)” exprimiert. Da kein entsprechendes Protein detektiert werden konnte, handelt es sich offensichtlich um eine sog. „long noncoding RNA”, einer kürzlich entdeckten RNA-Spezies mit regulatorischer Funktion. Beim Menschen wird das alternative mRNA-Transkript im Knochenmark und in verschiedenen Tumorzellen exprimiert, sodass eine Spezies-übergreifende Funktion angenommen werden kann.

Schlussfolgerung. Die Aktivität intronischer PR3-Promotoren bei Mensch und Maus, sowie die Expression alternativer nichttranslatierter mRNA-Transkripte (lncRNAs) weist auf eine regulatorische Funktion in der Entwicklung myeloider Zellen sowie der Entstehung von Krebszellen hin. Die potentielle Rolle des Transkriptes bei Autoimmunerkrankungen, wie z. B. der granulomatoser Polyangiitis (Wegener-Granulomatose), wird derzeit untersucht.

VK.26
Tocilizumab for giant cell arteritis: successful treatment with the occurrence of autoimmune thyreoiditis
C. Jaspers1, W. Reinbold2, R. Turkiewicz3, H. Lakomek4
1Johannes Wesling Klinikum Minden, Klinik für Rheumatologie und Endokrinologie, Minden, 2Universitätsklinikum Mainz, Institut für Radioonkologie/Nuklearmedizin, Mainz, 3Johannes Wesling Klinikum Minden, Klinik für Pneumologie, Minden, 4Universität Tübingen, Klinik für Rheumatologie und Geriatrie, Minden

Background. In the treatment of giant cell arteritis (GCA) glucocorticoid-related adverse effects occur frequently, particularly in patients with relapsing disease.

Methods. A 50-year-old woman presented with a 2 month history of fever, chills, arthralgias and cephalgias and markedly elevated serum inflammatory markers. Whereas further evaluation including ultrasound of the temporal arteries was unremarkable, a positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) demonstrated an intense fluorodeoxyglucose uptake of the aorta, the subclavian, carotid and femoral arteries. GCA was diagnosed and treatment with high dose prednisone was begun.

Results. Because of disease flares at prednisone dosages below 20 mg/day and the occurrence of vertebral fractures, cyclophosphamide and methotrexate (MTX) were added as glucocorticoid-sparing agents. As these treatments had to be stopped because of intolerance and MTX pneumonitis, respectively, we started TCZ infusions (8 mg/kg body weight). The clinical status rapidly improved. After 2 infusions of TCZ follow-up PET scan showed resolution of the previously seen uptake and we were able to taper the daily dose of prednisone to 5 mg. Treatment was well tolerated. However, the patient developed mild hyperthyroidism with a rapid rise of the initially normal levels of anti-thyroid peroxidase and anti-thyroid antibodies, anti-TSH receptor antibodies remained normal. Thyroid function normalized and the antibody-levels fell without further treatment in the following months.

Conclusion. In conclusion, this case demonstrates the successful treatment of a patient with relapsing giant cell arteritis with TCZ. For the first time, we report the occurrence of a transient autoimmune thyreoiditis possibly induced by TCZ.

VK.27
Schwangerschaften und Rheuma – Erfahrungen aus einer spezialisierten Risikoschwangerenambulanz
J. Henes1, S. Frank2, I. Kötter3, T. Xenitidis4, B. Lawrenz4, H. Abele1, K. Kagan1, M. Henes5
1Universitätsklinikum Tübingen, Innere Medizin II – Onkologie, Hämatologie, klinische Immunologie, Rheumatologie und Pulumologie, Tübingen, 2Universität Tübingen, Tübingen, 3Robert-Bosch-Krankenhaus, Abteilung für Allgemeine Innere Medizin und Nephrologie, Zentrum für Interdisziplinäre Rheumatologie Stuttgart, Stuttgart, 4Universitätsfrauenklinik Tübingen, Gynäkologie & Geburtshilfe, Tübingen

Einleitung. Viele entzündlich-rheumatische Erkrankungen kommen gerade bei Frauen während der fertilen Lebensphase vor und können im Falle einer Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko für Mutter und Kind einhergehen.

Methoden. Auswertung aller Schwangerschaften welche in unserer spezialisierten Risikoschwangerenambulanz in Kooperation mit der Universitätsfrauenklinik betreut wurden. In diese Auswertung mit einbezogen wurden: Diagnose der Mutter inklusive Antikörperstatus, der Schwangerschaft (unterteilt in mild ohne Therapie, moderat mit geringer Anpassung der Medikation oder schwer mit Intensivierung der Immunsuppression, Steroidstoß oder Lebensgefahr für Mutter und Kind), sowie Schwangerschaftsausgang mit Gestationsalter, Geschlecht, postpartale Komplikationen.
Ergbnisse. Es wurden Daten von 74 Schwangerschaften bei 60 Patientinnen ausgewertet. Die mediane Alter bei Geburt lag bei 31 (7–45) Jahren. In 60 Schwangerschaften (81,1%) lag eine Kollagenose [hiervon bei 75% ein systemischer Lupus erythematodes (SLE)] vor, in sechs Schwangerschaften (8,1%) eine Vaskulitis (4-mal Takayasu, 2-mal Behcet), in fünf Schwangerschaften (6,8%) eine rheumatoide Arthritis und in drei Schwangerschaften (4,1%) eine angeborene Immunmefizienz (CVID)-Erkrankung. Bei 9 Patienten fand sich ein APS (8-mal sekundär bei SLE, 1-mal primär). 26,7% hatten in der Vorgeschichte bereits einen Abort erlitten und 86,5% der Patientinnen befanden sich zum Zeitpunkt der Konzeption in kompletter Remission. Insgesamt kam es in 43,2% aller Schwangerschaften zu einem Schub der Erkrankung, dieser verlief bei 25% mild, bei 28,1% moderat und bei 46,9% schwer. Es wurden die Daten von 76 Kindern aus 74 Schwangerschaften in die Auswertung mit einbezogen (43,4% Jungen und 40,8% Mädchen). Insgesamt kamen 47 der 76 Kinder (61,8%) zeitgerecht zur Welt, 18 (23,7%) waren Frühgeburten. Viermal (5,3%) kam es zu einem Abort (8.–22. SSW; alle aus der Gruppe der Kollagenosen). Drei Kinder kamen mit einem kongenitalen Herzblock [CHB; AV-Block Grad III] zur Welt. Die drei Schwangeren stellten sich erst in der Ambulanz vor, als der CHB schon bestand. Ein Neugeborenes (1,3%) zeigte als neonatale Lupusform ein Exanthem und eine Thrombopenie.

Schlussfolgerung. Durch eine gute Vorbereitung und engmaschige Betreuung während der Schwangerschaft an einem spezialisierten Zentrum können auch Risikopatientinnen in den allermeisten Fällen eine erfolgreiche Schwangerschaft durchlaufen. Ein besonderes Risiko stellt weiterhin die bis zur Schwangerschaft nicht manifeste rheumatische Erkrankung dar.

**Erdbeck, W. Gross**, **E. Reinhold-Keller**
1 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein/Klinikum Bad Bramstedt, Poliklinik für Rheumatologie, Bad Bramstedt, 2 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Poliklinik für Rheumatologie und Klinikum Bad Bramstedt, Lübeck, 3 Die Rheuma-Spezialisten, Internistisch-Rheumatologische Gemeinschaftspraxis, Hamburg

Einleitung. Ziel der Erfassung der Inzidenzraten systematischer Vaskulitiden (SV) in einer stabilen Population, dem Bundesland Schleswig-Holstein mit 2,83 Mio. Einwohnern, durch die Erfassung aller neu diagnostizierten SV-Patienten über einen Zeitraum von 15 Jahren. Methoden. Seit dem 1.1.98 werden alle neu diagnostizierten Fälle mit nach Chapel Hill Consensus Conference oder ACR Klassifikationskriterien gesicherter systemischer Vaskulitis systematisch identifiziert und im Vaskulitis-Register Schleswig-Holstein (VRSH) fortlaufend dokumentiert. Die folgenden Quellen wurden in dreimonatigen Intervallen erfasst: (a) alle Krankenhausabteilungen inkl. Polikliniken der Region, (b) alle pathologischen Abteilungen und Institute sowie (c) die immunologischen Referenzlabore. Alle Fälle wurden durch die Autoren evaluiert.

Erdbeck, W. Gross

**Mononeuritis multiplex – ischämische Läsion peripherer Nerven bei mikroskopischer Polyangiitis**

*M. Fiene*, *E. Thein*, *S. Vogelsang*, *U. Schminke*
1 Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A, Greifswald, 2 Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Greifswald, 3 Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Institut für Pathologie, Greifswald

Einleitung. Ein 68-jähriger Patient entwickelt im Anschluss an einen fieberhaften Infekt ausgeprägte asymmetrische sensomotorische Parese an Händen und Füßen. In kurzer Zeit nimmt er 20 kg an Gewicht ab. Aufgrund einer ausgeprägten Anämie und hoher serologischer Entzündung erfolgt die Diagnose einer Mononeuritis multiplex. Methoden. Aufgrund der ausgeprägten neuronalen Beteiligung ist der Patient innerhalb weniger Tage bettlägerig und kann nicht mehr Stehen oder Gehen. Im Rahmen der weiteren Vaskulitisdiagnostik ergeben sich keine weiteren Hinweise auf Manifestationen der Kleingefäßvaskulitis. Die histologischen Befunde zeigen eine klassische Vaskulitis kleiner Gefäße und in der Einzelfaserpräparation typische ischämische Befunde an den einzelnen Nervenfasern, die als ischämische Folgen der Vaskulitis der Vasa nervorum interpretiert werden können. Ergebnisse. Nach Diagnosestellung wird eine Therapie mit Cyclophosphamid und hoch dosierten Steroiden (1 mg/kg KG) eingeleitet. Ergebnisse. Die Mononeuritis multiplex ist eine schwerwiegende Manifestation der mikroskopischen Polyangiitis. Ursache ist eine ischämische Schädigung der peripheren Nerven aufgrund der Beteiligung der Vasa nervorum. Die sorgfältige histologische Aufarbeitung kann die ischämischen Läsionen an den Nerven eindrucksvoll darstellen. Eine intensive immunsuppressive Therapie kann die Entzündung seitens und die Symptomatik auch bei ausgeprägter Manifestation deutlich lindern.

**Schlussfolgerung.** Die Mononeuritis multiplex ist eine schwerwiegende Manifestation der mikroskopischen Polyangiitis. Ursache ist eine ischämische Schädigung der peripheren Nerven aufgrund der Beteiligung der Vasa nervorum. Die sorgfältige histologische Aufarbeitung kann die ischämischen Läsionen an den Nerven eindrucksvoll darstellen. Eine intensive immunsuppressive Therapie kann die Entzündung seitens und die Symptomatik auch bei ausgeprägter Manifestation deutlich lindern.

**VK.29 15 Jahre Vaskulitis-Register Schleswig-Holstein: stabile Inzidenzraten der ANCA-assozierten Vaskulitiden und Riesenzellarteritis von 1998 bis 2012**

*K. Herlyn*, *W. Gross*, *E. Reinhold-Keller*
1 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein/Klinikum Bad Bramstedt, Poliklinik für Rheumatologie, Bad Bramstedt, 2 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Poliklinik für Rheumatologie und Klinikum Bad Bramstedt, Lübeck, 3 Die Rheuma-Spezialisten, Internistisch-Rheumatologische Gemeinschaftspraxis, Hamburg

Einleitung. Ziel der Erfassung der Inzidenzraten systematischer Vaskulitiden (SV) in einer stabilen Population, dem Bundesland Schleswig-Holstein mit 2,83 Mio. Einwohnern, durch die Erfassung aller neu diagnostizierten SV-Patienten über einen Zeitraum von 15 Jahren. Methoden. Seit dem 1.1.98 werden alle neu diagnostizierten Fälle mit nach Chapel Hill Consensus Conference oder ACR Klassifikationskriterien gesicherter systemischer Vaskulitis systematisch identifiziert und im Vaskulitis-Register Schleswig-Holstein (VRSH) fortlaufend dokumentiert. Die folgenden Quellen wurden in dreimonatigen Intervallen erfasst: (a) alle Krankenhausabteilungen inkl. Polikliniken der Region, (b) alle pathologischen Abteilungen und Institute sowie (c) die immunologischen Referenzlabore. Alle Fälle wurden durch die Autoren evaluiert.

Erdbeck, W. Gross

**Zeitschrift für Rheumatologie Suppl 2 · 2013**
phologisch in einer irreversiblen proliferativen Endarteritis zum Ausdruck, welche zur persistierenden Organischämie führt. Das Endothel-vorläuferzellsystem ist von essenzieller Bedeutung für gefäßreparativen Prozesse. Im Rahmen der vorgestellten Studie wurde die Hypothese überprüft, dass nicht nur (wie durch Voruntersuchungen belegt) die Anzahl peripher zirkulierender EPCs, sondern auch deren regenerativer Potenz bei Patienten mit SS vermindert ist.

Methoden. Eingeschlossen wurden Patienten mit manifester systemischer Sklerose. Neben klinischen (Alter, Geschlecht, begleitende Medikation) und laborchemischen Parametern wurde die proliferative Aktivität peripher zirkulierender EPCs per CPU-EC-Assay bestimmt. Verglichen wurden die Daten mit jenen von gesunden Kontrollprobanden. Besonderes Interesse bestand in der Erfassung eventueller Unterschiede zwischen limitierter und systemischer Verlaufsform der SS.

Ergebnisse. Insgesamt 18 Patienten mit SS wurden bislang in die Studie aufgenommen (limitierte Variante 12, systematische Variante 6). Das mittlere Alter lag bei 58±14 Jahren. Nur 3 Patienten betrieben anhaltenden Nikotinabusus als möglicher Ursache einer Reduktion der prolifera
tiven Zellpotenz. Aus dem Blut gesunder Probanden ließen sich im Mittel 38±5 EPC-Kolonien pro Gesichtsfeld anzüchten. Sowohl Patienten mit limitierter als auch systemischer Variante der SS zeigten hingegen eine deutliche Reduktion der EPC-Proliferation. Dabei war das Resultat in jenen Patienten mit systemischer SS grenzwertig signifikant (ISS 18±5 und sSS 17±4 vs. 38±5 EPC-Kolonien pro Gesichtsfeld; p=0,03 und p=0,09).

Schlussfolgerung. Die regenerative Potenz des EPC-Systems ist bei limitierter und systemischer Verlaufsform der SS reduziert. Im Kontext zur bereits bestehenden Datenlage deuten diese Ergebnisse auf eine mögliche pathophysiologische Bedeutung einer prinzipiellen EPC-Defizienz für die SS-assoziierte Mikrovaskulopathie hin.

VK.31 Erfolgreiche Stammzellmobilisation mit Plerixafor bei Patientin mit schwerer Systemsklerose nach frustranem Mobilisierungssversuch

M. Wagner1, M. Schmalzing1, I. Köttér1, W. Vogel1, J. Henes1
1Universitätsklinikum Tübingen, Innere Medizin II – Onkologie, Hämatologie, klinische Immunologie, Rheumatologie und Pulumologie, Tübingen
2Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Würzburg
3Robert-Bosch-Krankenhaus, Abteilung für Allgemeine Innere Medizin und Nephrologie, Zentrum für Interdisziplinäre Rheumatologie Stuttgart, Stuttgart

Einleitung. Bei therapieresistenter Systemsklerose (SSc) hat sich die autologe Stammzelltransplantation (autoPBSCT) als klinisch effektiv erwiesen. Bislang wird die Mobilisierung der Stammzellen meist mittels Cyclophosphamid und GCSF durchgeführt. Intensive Vorthe
erapien, z. B. mittels Cyclophosphamid (Cyc), kann die Mobilisierung der Stammzellen erschweren. Plerixafor, ein CXCR4-Hemmer, der das Stammzell-Homing im Knochenmark verzögert, wird bei hämatologi
schen Indikationen als weitere Mobilisierungsoption verwendet. Bisher wurden mittels autoPBSCT mit einer Major-Response von 31% Erfolge berichtet. Die vorliegende Fallstudie berichtet über eine erfolgreiche autoPBSCT mit Plerixafor bei einer Patientin mit systemischer Sklerose.

Patientin. Bei einer 1967 geborenen Patientin mit schwerer diffuser systemischer Sklerose (SSc) in Stuttgart und Nephrologie, Zentrum für Inter
disziplinäre Rheumatologie Stuttgart, Stuttgart, wurden autoPBSCT durchgeführt. Die Patientin hatte eine ausgeprägte Myositis, sowie eine bioptisch gesicherte myokardiale Oesophagusmotilitätsstörung mit schwerer Schluckstörung und benötigter vollständiger oraler Nahungsaufnahme. Bei der Mobilisierungstherapie hatte sie einen Rodnan-Skin-Score (mRSS) von 31 und einen Karnofsky-Index von 20% (BMI 18 kg/m²), Regredienz der schweren Schluckstörung und wieder vollständiger oraler Nahungsaufnahme, sowie einem er
erfahrenen Karnofsky-Index von 70%.

Methoden. Eingeschlossen wurden Patienten mit SS wurden bislang in die Studie aufgenommen (limitierte Variante 12, systematische Variante 6). Das mittlere Alter lag bei 58±14 Jahren. Nur 3 Patienten betrieben anhaltenden Nikotinabusus als möglicher Ursache einer Reduktion der prolifera
tiven Zellpotenz. Aus dem Blut gesunder Probanden ließen sich im Mittel 38±5 EPC-Kolonien pro Gesichtsfeld anzüchten. Sowohl Patienten mit limitierter als auch systemischer Variante der SS zeigten hingegen eine deutliche Reduktion der EPC-Proliferation. Dabei war das Resultat in jenen Patienten mit systemischer SS grenzwertig signifikant (ISS 18±5 und sSS 17±4 vs. 38±5 EPC-Kolonien pro Gesichtsfeld; p=0,03 und p=0,09).

Schlussfolgerung. Die regenerative Potenz des EPC-Systems ist bei limitierter und systemischer Verlaufsform der SS reduziert. Im Kontext zur bereits bestehenden Datenlage deuten diese Ergebnisse auf eine mögliche pathophysiologische Bedeutung einer prinzipiellen EPC-Defizienz für die SS-assoziierte Mikrovaskulopathie hin.

Ergebnisse. Nach einem frustranen Mobilisierungssversuch mit CYC 1000 mg absolut an je 2 Tagen, sowie GCSF (Lenograstim 15 Mio. IE/ Tag) und frustaner Leukapherese über 3 Tage erfolgte der Versuch einer erneuten Stammzellmobilisation mit Plerixafor. Initial war die CYC Dosis dem schlechten Allgemeinzustand und der bekannten kar
dialen Beteiligung angepasst worden. Die erneute Mobilisierung wurde mit erhöhter Dosis CYC 1500 mg pro m² jeweils an 2 Tagen, GCSF (Le
nograstim 15 Mio. IE/ Tag) und zusätzlicher Gabe an 2 Tagen von Ple
taxafor 0,24 mg/kg KG durchgeführt. Hierunter konnten in der Leuk
apherese an 2 Tagen insgesamt 6,28±3,06 CD34⁺ Zellen/kg gesammelt werden. Komplikation: Fieber in Aplasie ohne Keimnachweis. Klinisch zeigte sich die Patientin nach erfolgter autoPBSCT mit einer Major-Re
gponse von Rezidivfreiset nach 2 Jahren, Verbesserung der Haut mit aktu
ellem mRSS von 11, stabiler Lungenfunktion, Gewichtszunahme über 10 kg (BMI 18 kg/m²), Regredienz der schweren Schluckstörung und wieder vollständiger oraler Nahungsaufnahme, sowie einem er
erfahrenen Karnofsky-Index von 70%.

Schlussfolgerung. Bei therapieresistenter SSc nach frustranen Stammzellmobilisationsversuchs mittels CYC und GCSF scheint der Einsatz von Plerixafor ein erfolgreiche Leukapherase und autoPBSCT bei Ssc zu ermöglichen. Negativen Einfluss auf die Erkrankung schien diese Therapie in unserem Fall nicht zu haben.

VK.32 Kardiale Beteiligung bei SSc-Patienten zeigt geschlechtspezifische Unterschiede – gibt es eine Assoziation zu Angiotensin- und Endo
thelin-Rezeptoren und Antikörpern?

S. Adler1, J. Günter1, A. Kilm1, M. Becker1, M. Radic1, E. Siegert1, G. Riemekasten1
1Innere Medizin – Klinik für Rheumatologie, klinische Immunologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, Schweiz,
2Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Berlin, Charité – Univer
sitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin

Einleitung. Die meisten Patienten mit Systemsklerose (SSc) zeigen ge
mäß Autopsiestudien eine kardiale Fibrose. Männliche Patienten haben sicher ein höheres Risiko für linksventrikuläre Versagen als weibli
che Patientinnen. Dies lässt geschlechts-spezifische Veränderungen der Aktivierung und Migration inflammatorischer Zellen in das Herz
gewebe mit konsekutiver Fibrose vermuten. Angiotensin II und Endo
thelin-1 sowie Aktivierung von deren spezifischen Rezeptoren durch Autoantikörper (AK) könnten hierzu beitragen. Dies kann von der Expression von Angiotensin II Typ 1 (AT1R) und Endothelin-1 Typ II (ETAR) abhängig sein.

Methoden. Daten der Zentrums-SSc Datenbank Berlin wurden auf kar
diale Beteiligung untersucht. Diese wurde definiert als Auffälligkeit in entweder Elektrokardiogramm (EKG), Ejektionsfraktion (EF) oder diastolischer Dysfunktion. Antikörperlevel gegen ATIR und ETAR wurden mittels ELISA gemessen. ATIR- und ETAR-Expressionen wurden mittels Durchflusszytometrie auf peripheren Blutmononzyten (PBMC) von 8 gesunden Frauen und 6 gesunden Männern sowie von 10 weiblichen und 8 männlichen SSc-Patienten untersucht. Zusätzlich wurde die Rezeptorexpression mittels Real-time-PCR analysiert. Statis
tische Evaluation erfolgte mittels Mann-Whitney-Test.

Ergebnisse. Klinische Daten bezüglich kardialer Beteiligung lagen für 623/733 SSc Patienten vor. Diese fand sich signifikant häufiger bei männlichen als bei weiblichen SSc-Patienten (52/103, 50,5% männli
che vs. 154/320, 26,6% weibliche Patienten; p<0,0001). Insgesamt zeigten 206/663 Patienten eine kardiale Beteiligung mit einer männlich/weibliche Verteilung für reduzierte EF:13%/7% (p=0,01), diastolische Dysfunktion: 36%/29% (p=0,05) und EKG-Veränderungen: 27%/16% (p=0,004). Keine Unterschiede bezüglich anti-ATIR und anti-ETAR AK fanden sich zwischen männlichen und weiblichen SSc-Patienten.
mit oder ohne kardiale Beteiligung. AT1R und ETAR wurden auf allen PBMC exprimiert und mittels Real-time-PCR bestätigt. Gesunde Männer hatten höhere Zellanteile mit AT1R- und ETAR-Expression vergleichend zu gesunden Frauen. Ähnliche Ergebnisse fanden sich für die Rezeptordichte. SSC-Patienten hatten eine niedrigere Expression von AT1R und ETAR jedoch ohne geschlechtsspezifische Unterschiede. Im Vergleich gesunder Männer mit männlichen SSC-Patienten waren sowohl AT1R Dichte als auch Anteil an AT1R-exprimierenden Zellen in fast allen PBMC Subgruppen bei männlichen SSC-Patienten signifikant erniedrigt. Ebenfalls fanden sich ein reduzierter Anteil und eine reduzierte Dichte von T-Zellen mit ETAR-Expression.

Schlussfolgerung. Geschlechtsspezifische Unterschiede sowohl in kardialer Beteiligung bei SSC-Patienten, eine unterschiedliche Rezeptorexpression zwischen gesunden Männern und Frauen sowie verstärkte Herabregulierung der Rezeptoren bei männlichen SSC-Patienten lassen eine mögliche Beteiligung eines AT1R/ETAR-vermittelten Prozesses an diesen geschlechtsspezifischen Unterschieden vermuten.

**VK.33**

**Physikalische Therapie bei Patienten mit systemischer Sklerodermie – Daten zur Verordnung und Wirksamkeit aus dem deutschen Netzwerk für systemische Sklerodermie (DNNSS)**

M. Robakidze-Torbahn, N. Unzelmann, E. Keser, K. Ahmadi-Simabi, N. Blank, G. Feierbeck, G. Gentz, K. Gräfenstein, I. Köttler, A. Kreuter, T. Krieg, I. Meller, P. Moizadeli, S. Pfeifer, U. Müller-Ladner, G. Riemeckasten, C. Seitz, M. Sardy, C. Sunderkötter, G. Wozel

1 Universitätsklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Köln, 2 Asklepios Rheumazentrum Hamburg, Klinik für Rheumatologie, 3 Klinik für Dermatologie und Allergologie, München, 4 Universitätsklinik Heidelberg, Medizinische Klinik V, Sektion Rheumatologie, 5 Heidelberg, 6 Universitätsklinik Tübingen, Hautklinik, Tübingen, 7 Rheumaklinik und Rheumaforschungsinstitut, Aachen, 8 Johanniter Krankenhaus in Flaming Treuabietzen GmbH, Fachklinik Rheumatologie, Treuenbrietzen, 9 Robert-Bosch-Krankenhaus, Abteilung für Allgemeine Innere Medizin und Nephrologie, Zentrum für Interdisziplinäre Rheumatologie Stuttgart, 10 St. Josef Hospital, Derma tertologie, Bochum, 11 Universitätsklinikum Freiburg, Klinische Forschergruppe für Rheumatologie (KFR), Freiburg i. Br., 12 Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm, 13 Justus-Liebig Universität Gießen, Kerckhoff-Klinik GmbH, Rheumatologie, 14 Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, 15 Universitätsklinik Göttlingen, Dermatologie, Venerologie, Allergologie, Göttingen, 16 Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, München, 17 Universitätsklinikum Münster, Westfälisches Wilhelms-Universität, Klinik für Dermatologie und Venerologie, Münster, 18 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Dresden

Einleitung. Die Physikalische Therapie (PT) ist ein wesentlicher Be standteil der medizinischen Versorgung von SSC-Patienten. Bisher ist nicht bekannt, in welchem Ausmaß PT bei SSC-Patienten verordnet wird und welche Wirkung auf einzelne Symptome erzielt wird wie z. B. Gelenkkontrakturen.

Methoden. Das Patientenregister des DNNSS erfasst prospektiv, klinisch und klinische Verlaufsdaten zur Organbeteiligung und Therapie von Patienten mit systemischer Sklerodermie. Die mittels Freitext erfassten Angaben zur verordneten PT wurden ausgewertet.

Ergebnisse. Von insgesamt 3549 Patienten erhielten 41% (n=1435) der Patienten des DNNSS eine physikalische Therapie. Die Schwere der Erkrankung – gemessen an der unteren Form der SSC – korrelierte nicht mit der Häufigkeit der Verordnung von PT. 45,6% der Patienten mit diffuser Form erhielten eine PT. Bei den Patienten mit limitierter Form und mit Overlap-Syndrom lag der Anteil bei 45,8% bzw. bei 45,7%. Neben den etablierten Verfahren wie Krankengymnastik n=703 (51,5%), Lymph drainage n=744 (54,5%) und Paraffinkneten n=326 (23,8%) fanden auch Therapieverfahren wie Fango n=23 (1,7%), Wassergymnastik n=35 (2,6%), Atmungstherapie n=95 (6,9%), Hivamat n=50 (3,7%) und Hylase n=54 (3,9%) Anwendung. Die Anzahl der Verfahren, die die Patienten zeitgleich erhielten, variierte zwischen mind. 1 und max. 8. Über 50% der Patienten erhielten 2 Anwendungen gleichzeitig. Insgesamt wurden 39 Therapiearten genannt. 12,5% der Patienten mit Gelenkkontrakturen zeigten nach einem Jahr physikalische Therapie eine signifikante Verbesserung der Symptomatik (p=0,027) gegenüber den Patienten die keine physikalische Therapie erhielten. Nach drei Jahren waren es 15,7% der Patienten (p=0,023). Bei den Patienten mit Muskelschwäche zeigten 11% der Patienten eine signifikante Symptomverbesserung (p=0,048). Nach drei Jahren erhöhte sich die Zahl auf 12,4% (p=0,023). PT hatte keinen Einfluss auf das Auftreten von Fingerspitzenulcera oder das Ausmaß der Hautfibrose gemessen am modifizierten Rodnan-Skin-Score.

Schlussfolgerung. In dieser Studie kann erstmals gezeigt werden, dass PT-Symptome wie Gelenkkontrakturen und Muskelschwäche bei SSC-Patienten signifikant verbessern kann. Dennoch erhält weniger als die Hälfte der SSC-Patienten eine physikalische Therapie.

**VK.34**

**Korrelation von Zytokinen im Serum und der bronchoalveolären Lavage bei Patienten mit systemischer Sklerose und Lungenbeteiligung**

M. Radic, M. Becker, K. Schmidt, D. Huscher, J. Günther, A. Kipp, C. Meisel, E. Sieger, R. Ewert, G. Burnest, G. Riemeckasten

‘Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, 2 Deutsche Rheuma Forschungszentrum (DRFZ), Forschungsbereich Epidemiologie, Berlin, 3 Deutsches Rheuma Forschungs-Zentrum (DRFZ), Berlin, ‘Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Immunologie/Labor Berlin, Berlin, ‘Universitätsmedizin der Ernst Moritz Arndt-Universität, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin B, Infektiologie und Pneumologie, Greifswald

Einleitung. Die Lungenbeteiligung ist bei der systemischen Sklerose (SSc) der wichtigste prädikтивer Faktor für die Mortalität. Neben der pulmonal-arteriellen Hypertonie ist die interstitielle Lungenfibrose (ILD) die Hauptursache für pulmonal bedingte Morbidität und Mortalität bei Patienten mit systemischer Sklerose. Es gibt allerdings kaum Faktoren, die im klinischen Alltag eine Verschlechterung der Lungenfibrose vor hersagen können und so eine Risikostatifizierung erlauben. Vor allem das klinische Bild der bronchoalveolären Lavage (BAL) ist für eine Untersuchung von Zytokinen im Serum mit denen in der BAL verglichen. In der BAL sind viele physiologische Parameter der bronchoalveolären Lavage bei Patienten mit systemischer Sklerose mit vermehrten Zytokinen verbunden. Darüber hinaus ist die BAL in der BAL verfügbar, haben wir an einer eigenen Patientenkohorte die Korrelation von Zytokinen im Serum und der BAL untersucht. Die Ergebnisse der Serum- und BAL-Zytokinmessungen wurden korreliert.

Ergebnisse. Die Lungenbeteiligung ist bei der systemischen Sklerose (SSc) der wichtigste prädiktivistische Faktor für die Mortalität. Neben der pulmonal-arteriellen Hypertonie ist die interstitielle Lungenfibrose (ILD) die Hauptursache für pulmonal bedingte Morbidität und Mortalität bei Patienten mit systemischer Sklerose. Es gibt allerdings kaum Faktoren, die im klinischen Alltag eine Verschlechterung der Lungenfibrose vor hersagen können und so eine Risikostatifizierung erlauben. Vor allem das klinische Bild der bronchoalveolären Lavage (BAL) ist für eine Untersuchung von Zytokinen im Serum mit denen in der BAL verglichen. In der BAL sind viele physiologische Parameter der bronchoalveolären Lavage bei Patienten mit systemischer Sklerose mit vermehrten Zytokinen verbunden. Darüber hinaus ist die BAL in der BAL verfügbar, haben wir an einer eigenen Patientenkohorte die Korrelation von Zytokinen im Serum und der BAL untersucht. Die Ergebnisse der Serum- und BAL-Zytokinmessungen wurden korreliert.

Methoden. Von 66 Patienten mit SSC und ILD wurden Zytokine [IL-6, IL-8, IL-10, CCL2 (MCP-1), CCL4 (MIP-1β), TGF-β und TNF-α] im Serum gemessen, von 25 Patienten standen auch Zytokininmessungen aus der BAL zur Verfügung. Die Ergebnisse der Serum- und BAL-Zytokinmessungen wurden korreliert.

Ergebnisse. Die Lungenbeteiligung ist bei der systemischen Sklerose (SSc) der wichtigste prädiktivistische Faktor für die Mortalität. Neben der pulmonal-arteriellen Hypertonie ist die interstitielle Lungenfibrose (ILD) die Hauptursache für pulmonal bedingte Morbidität und Mortalität bei Patienten mit systemischer Sklerose. Es gibt allerdings kaum Faktoren, die im klinischen Alltag eine Verschlechterung der Lungenfibrose vor hersagen können und so eine Risikostatifizierung erlauben. Vor allem das klinische Bild der bronchoalveolären Lavage (BAL) ist für eine Untersuchung von Zytokinen im Serum und der BAL verglichen. Die Ergebnisse der Serum- und BAL-Zytokinmessungen wurden korreliert.

**Zeitschrift für Rheumatologie Suppl 2 · 2013**
Schlussfolgerung. Serum-Zytokine sind bei Patienten mit systemischer Sklerose und Lungenbeteiligung mit klinischen Faktoren assoziiert, insbesondere IL-6 mit dem Tod der Patienten. Es finden sich auch höhere IL-6-Werte bei Patienten mit ILD als bei Patienten ohne Lungenbeteiligung. Für TGF-β, CCL2 und IL-8 im Serum zeigt sich eine Korrelation mit Zytokinen in der BAL.

VK.35
Inzidenz und Risikofaktoren für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis in einer deutschen SLE-Kohorte

R. Fischer-Betz1, J. Ochel2, R. Brinks1, M. Schneider1
1Heinrich-Heine-Universität, Poliklinik für Rheumatologie, Düsseldorf,
2Heinrich-Heine-Universität, Klinik für Anästhesiologie, Düsseldorf,
3Deutsches Diabetes-Zentrum, Institut für Biometrie und Epidemiologie, Düsseldorf

Einleitung. Kardiovaskuläre Erkrankungen sind eine wesentliche Ursache für Mortalität und Morbidität bei SLE-Patienten. Trotz zahlreicher Studien fehlen epidemiologische Daten in bestimmten Populationen. Wir untersuchten die Rate an ersten kardiovaskulären Ereignissen in einer deutschen SLE-Kohorte über einen Zeitraum von 4 Jahren und identifizierten Risikofaktoren.

Methoden. 200 SLE-Patienten wurden in eine prospektive Langzeituntersuchung eingeschlossen. SLE-Charakteristika, Medikation, Krankheitsaktivität [SLAM], traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren und das Auftreten von CVE [thrombotischer Schlaganfall, transitorisch ischämische Attacke (TIA), Myokardinfarkt (MI), Angina pectoris (AP)] wurden im Rahmen der Erstuntersuchung und nachfolgend standardisiert erhoben. Zusätzlich erfolgte eine Messung der Intima-media-Dicke (IMT). In die aktuelle Analyse wurden nur Patienten ohne CVE bei Erstuntersuchung eingeschlossen. Die Kohorte bestand daher aus 143 Pat. [120 Frauen, medianes Alter 37 (14–75) Jahre, mittlere Krankheitsdauer 10,1±7,7 Jahre]. Die Ergebnisse werden als Odds-Ratio (OR) angegeben.

Ergebnisse. Innerhalb von median 4,4 (2,2–5,9) Jahren beobachteten wir 10 CVE-Ersteereignisse (6,9%/Rate: 18,4/1000 Personenjahre [TIA (n=2) 3,67; 95% CI (0,92; 14,67), Schlaganfall (n=3) 5,49; 95% CI (1,77; 17,03), AP (n=5) 9,23; 95% CI (3,84; 21,17). Kein Patient erlitt einen MI]. Es bestand eine Assoziation zwischen CVE und männlichem Geschlecht (OR=8,97; p<0,05) mit dem Tod der Patienten. Es finden sich auch höhere IL-6-Werte bei Patienten mit ILD als bei Patienten ohne Lungenbeteiligung. Für TGF-β, CCL2 und IL-8 im Serum zeigt sich eine Korrelation mit Zytokinen in der BAL.

Tab. 33 | VK.36
Unerwünschte Ereignisse (/ 100 Patientenjahre) mit Belimumab

| Intervall       | 0-1 Jahr | 2-3 Jahre | 4-5 Jahre | 6-7 Jahre |
|-----------------|----------|-----------|-----------|-----------|
| Patienten, n    | 336 (320,1) | 274 (258,1) | 223 (215,8) | 190 (167,0) |
| Alle UE         | 326 (101,8) | 260 (100,8) | 211 (97,8) | 172 (103,0) |
| Schwere UE      | 55 (17,2) | 49 (19,0) | 41 (19,0) | 30 (18,0) |
| Alle Infektionen| 254 (79,4) | 192 (74,4) | 145 (67,2) | 128 (76,6) |
| Schwere Infektionen | 17 (5,3) | 8 (3,1) | 6 (2,8) | 5 (3,0) |
| Malignome       | 0 (0,0) | 2 (0,8) | 3 (1,4) | 1 (0,6) |
| Todesfälle      | 3 (0,8) | 1 (0,4) | 0 | 2 (1,2) |

Im Original präsentiert: ACR 2012, Abstract 2621

VK.36
Belimumab – Daten zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit beim SLE über 1745 Patientenjahre (7 Jahre)

R. Fischer-Betz1, A. Schwarting1, F. Hiepe2
1Heinrich-Heine-Universität, Poliklinik für Rheumatologie, Düsseldorf,
2Universitätsklinikum Mainz und ACURA Rheumazentrum Rheinland-Pfalz AG, Bad Kreuznach

Einleitung. Evaluierung des Wirksamkeits/-Sicherheitsprofils von Belimumab über 7 Jahre bei Patienten mit aktivem SLE.

Methoden. 449 SLE-Patienten (SELENA-SLEDAI ≥4) erhielten in dieser Phase-2-Studie für 52 Wochen Belimumab 1, 4, 10 mg/kg oder Placebo, jeweils plus Standardtherapie. In der offenen Verlängerungsstudie erhielten Placebo-Patienten ab Woche 56, Belimumab-Patienten spätestens ab Woche 80 10 mg/kg Belimumab. Erfassung von unerwünschten Ereignissen (UEs) und Parametern der Krankheitsaktivität.

Ergebnisse. 296 Patienten (66%) gingen in die offene Verlängerungsphase. 190 Patienten vollendeten Therapiejahr 7 (ca. 1745 Patientenjahre). Belimumab wurde generell gut vertragen. UEs/100 Patientenjahre blieben über 7 Jahre stabil bzw. sanken (Tab. 33). Sieben Belimumab-Patienten starben, keine Todesursache dominierte. Das Therapieansprechen (SRI) stieg unter Belimumab von 46% im 1. Jahr (Placebo 29%; p<0,05) über 7 Jahre auf 55–65,2% an. Schwere BILAG-Schübe (1 A-bzw. 2 B) sanken unter Belimumab von 38% nach Jahr 1 (Placebo 44%) auf 7,7% im 7. Behandlungsjahr. Ein zunehmender Anteil der Patienten hatte normalisierte Komplementfaktoren (C3: 66,0%; C4: 71,4%) und eine Anti-ds-DNA-Autoantikörper-Negativität (45,8%). Der Glukokortikoidbedarf nahm in mittel um 55% (absolut: 3,7 mg/Tag) ab.

Schlussfolgerung. Belimumab wurde über 7 Jahre gut vertragen. Autoantikörper-positive Patienten zeigten unter Belimumab eine nachhaltige Verbesserung in SRI und Krankheitsaktivität sowie eine Reduktion von Schüben, Autoantikörper-Spiegeln und Steroidbedarf.

(NCT00071487/NCT00583362)
P. Oelzner1, M. Lungwitz2, M. Busch3, T. Eidner4, G. Wolf5
1Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Abt. Rheumatologie/Osteologie, Jena, 2Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Jena, 3Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Nephrologie, Jena

Einleitung. Ziel unserer Untersuchung war die Evaluation der Langzeitergebnisse nach Remissionsinduktion mit Cyclophosphamid (Cyc)-Puls-Therapie bei Lupusnephritis (LN) und die Herausarbeitung von Prädiktoren des Verlaufs.

Methoden. Daten von 58 Patienten (47 Frauen und 11 Männer, Alter zu Beginn der Remissionsinduktion 37,5±14,8 Jahre, Nachbeobachtungszeit 75,4±46 Monate) mit LN (bei 51 Patienten bioptisch gesichert: WHO Klasse II 27%, Klasse III 24%, Klasse IV 31%, Klasse V 18%) wurden zu drei Zeitpunkten erfasst: vor Remissionsinduktion, nach 6 Pulsen Cyc sowie bei der letzten Vorstellung in unserer Klinik. 44 Patienten erhielten Hochdosis-Cyc (0,75–1,0 g/m2) alle 4 Wochen für mindestens 6 Monate. 12 Patienten wurden entsprechend dem Euro-Lupus Nephritis Trial mit 6 Pulsen zu 500 mg Cyc alle 2 Wochen über 3 Monate behandelt. 2 Patienten erhielten ein kombiniertes Therapie-Regime. 35 Patienten erhielten als primäre Erhaltungstherapie Azathioprin, 18 Mycophenolat-Mofetil. Eine renale Remission wurde definiert als stabile Nierenfunktion mit inaktiver Proteinurie von <0,2 g/Tag (komplette Remission; CR) bzw. ≤0,5 g/Tag (partielle Remission; PR).

Ergebnisse. Unabhängig von Regime der Remissionsinduktion und der primären Erhaltungstherapie lag am Ende der Nachbeobachtungsperiode bei 69% der Patienten eine renale Remission vor (45% 24 PR). 16% hatten eine persistierende Proteinurie von >0,5 g/Tag bei stabiler Nierenfunktion, 3% eine persistierende Niereninsuffizienz mit erhöhtem Kreatinin in inaktiven SLE, bei 12% wurden eine persistierende aktive LN und/oder renale Rezidine beobachtet. 4 Patienten verstarben. Patienten mit Langzeit-CR waren gekennzeichnet durch einen niedrigeren tubulointerstitiellen Chronizitätsindex in der initialen Nierenbiopsie (0,37±0,40 vs. 1,47±1,13; p=0,001), eine hochsignifikant geringere Proteinurie nach 6 Cyc-Pulsen (0,36±0,36 vs. 1,97±1,57 g/Tag; p=0,000) und niedrigere dsDNA-AK (61±72 vs. 110±89 U/ml; p<0,05) zum Zeitpunkt des Beginns der Erhaltungstherapie. Eine Proteinurie von <0,35 g/Tag nach 6 Pulsen Cyc zeigte eine Sensitivität von 71% und eine Spezifität von 94% für eine Langzeit-CR.

Schlussfolgerung. Eine Proteinurie von <0,35 g/Tag nach Remissionsinduktion mit 6 Pulsen Cyc sowie ein geringer tubulointerstitieller Chronizitätsindex in der Nierenbiopsie sind Prädiktoren einer anhaltenden kompletten renalen Remission bei LN.

P. Oelzner, M. Lungwitz, M. Busch, T. Eidner, G. Wolf
1Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Abt. Rheumatologie/Osteologie, Jena, 2Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Jena, 3Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Nephrologie, Jena

Einleitung. Ziel unserer Untersuchung war die Evaluation der Langzeitergebnisse nach Remissionsinduktion mit Cyclophosphamid (Cyc)-Puls-Therapie bei Lupusnephritis (LN) und die Herausarbeitung von Prädiktoren des Verlaufs.

Methoden. Daten von 58 Patienten (47 Frauen und 11 Männer, Alter zu Beginn der Remissionsinduktion 37,5±14,8 Jahre, Nachbeobachtungszeit 75,4±46 Monate) mit LN (bei 51 Patienten bioptisch gesichert: WHO Klasse II 27%, Klasse III 24%, Klasse IV 31%, Klasse V 18%) wurden zu drei Zeitpunkten erfasst: vor Remissionsinduktion, nach 6 Pulsen Cyc sowie bei der letzten Vorstellung in unserer Klinik. 44 Patienten erhielten Hochdosis-Cyc (0,75–1,0 g/m2) alle 4 Wochen für mindestens 6 Monate. 12 Patienten wurden entsprechend dem Euro-Lupus Nephritis Trial mit 6 Pulsen zu 500 mg Cyc alle 2 Wochen über 3 Monate behandelt. 2 Patienten erhielten ein kombiniertes Therapie-Regime. 35 Patienten erhielten als primäre Erhaltungstherapie Azathioprin, 18 Mycophenolat-Mofetil. Eine renale Remission wurde definiert als stabile Nierenfunktion mit inaktiver Proteinurie von <0,2 g/Tag (komplette Remission; CR) bzw. ≤0,5 g/Tag (partielle Remission; PR).

Ergebnisse. Unabhängig von Regime der Remissionsinduktion und der primären Erhaltungstherapie lag am Ende der Nachbeobachtungsperiode bei 69% der Patienten eine renale Remission vor (45% 24 PR). 16% hatten eine persistierende Proteinurie von >0,5 g/Tag bei stabiler Nierenfunktion, 3% eine persistierende Niereninsuffizienz mit erhöhtem Kreatinin in inaktiven SLE, bei 12% wurden eine persistierende aktive LN und/oder renale Rezidine beobachtet. 4 Patienten verstarben. Patienten mit Langzeit-CR waren gekennzeichnet durch einen niedrigeren tubulointerstitiellen Chronizitätsindex in der initialen Nierenbiopsie (0,37±0,40 vs. 1,47±1,13; p=0,001), eine hochsignifikant geringere Proteinurie nach 6 Cyc-Pulsen (0,36±0,36 vs. 1,97±1,57 g/Tag; p=0,000) und niedrigere dsDNA-AK (61±72 vs. 110±89 U/ml; p<0,05) zum Zeitpunkt des Beginns der Erhaltungstherapie. Eine Proteinurie von <0,35 g/Tag nach 6 Pulsen Cyc zeigte eine Sensitivität von 71% und eine Spezifität von 94% für eine Langzeit-CR.

Schlussfolgerung. Eine Proteinurie von <0,35 g/Tag nach Remissionsinduktion mit 6 Pulsen Cyc sowie ein geringer tubulointerstitieller Chronizitätsindex in der Nierenbiopsie sind Prädiktoren einer anhaltenden kompletten renalen Remission bei LN.

P. Oelzner, M. Lungwitz, M. Busch, T. Eidner, G. Wolf
1Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Abt. Rheumatologie/Osteologie, Jena, 2Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Jena, 3Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Nephrologie, Jena

Einleitung. Ziel unserer Untersuchung war die Evaluation der Langzeitergebnisse nach Remissionsinduktion mit Cyclophosphamid (Cyc)-Puls-Therapie bei Lupusnephritis (LN) und die Herausarbeitung von Prädiktoren des Verlaufs.

Methoden. Daten von 58 Patienten (47 Frauen und 11 Männer, Alter zu Beginn der Remissionsinduktion 37,5±14,8 Jahre, Nachbeobachtungszeit 75,4±46 Monate) mit LN (bei 51 Patienten bioptisch gesichert: WHO Klasse II 27%, Klasse III 24%, Klasse IV 31%, Klasse V 18%) wurden zu drei Zeitpunkten erfasst: vor Remissionsinduktion, nach 6 Pulsen Cyc sowie bei der letzten Vorstellung in unserer Klinik. 44 Patienten erhielten Hochdosis-Cyc (0,75–1,0 g/m2) alle 4 Wochen für mindestens 6 Monate. 12 Patienten wurden entsprechend dem Euro-Lupus Nephritis Trial mit 6 Pulsen zu 500 mg Cyc alle 2 Wochen über 3 Monate behandelt. 2 Patienten erhielten ein kombiniertes Therapie-Regime. 35 Patienten erhielten als primäre Erhaltungstherapie Azathioprin, 18 Mycophenolat-Mofetil. Eine renale Remission wurde definiert als stabile Nierenfunktion mit inaktiver Proteinurie von <0,2 g/Tag (komplette Remission; CR) bzw. ≤0,5 g/Tag (partielle Remission; PR).

Ergebnisse. Unabhängig von Regime der Remissionsinduktion und der primären Erhaltungstherapie lag am Ende der Nachbeobachtungsperiode bei 69% der Patienten eine renale Remission vor (45% 24 PR). 16% hatten eine persistierende Proteinurie von >0,5 g/Tag bei stabiler Nierenfunktion, 3% eine persistierende Niereninsuffizienz mit erhöhtem Kreatinin in inaktiven SLE, bei 12% wurden eine persistierende aktive LN und/oder renale Rezidine beobachtet. 4 Patienten verstarben. Patienten mit Langzeit-CR waren gekennzeichnet durch einen niedrigeren tubulointerstitiellen Chronizitätsindex in der initialen Nierenbiopsie (0,37±0,40 vs. 1,47±1,13; p=0,001), eine hochsignifikant geringere Proteinurie nach 6 Cyc-Pulsen (0,36±0,36 vs. 1,97±1,57 g/Tag; p=0,000) und niedrigere dsDNA-AK (61±72 vs. 110±89 U/ml; p<0,05) zum Zeitpunkt des Beginns der Erhaltungstherapie. Eine Proteinurie von <0,35 g/Tag nach 6 Pulsen Cyc zeigte eine Sensitivität von 71% und eine Spezifität von 94% für eine Langzeit-CR.

Schlussfolgerung. Eine Proteinurie von <0,35 g/Tag nach Remissionsinduktion mit 6 Pulsen Cyc sowie ein geringer tubulointerstitieller Chronizitätsindex in der Nierenbiopsie sind Prädiktoren einer anhaltenden kompletten renalen Remission bei LN.
pünkt der Kontrolle einer MMF-Therapie in der klinischen Praxis zu untersuchen.

**Methoden.** Bei 15 Patienten (12-mal SLE, je 1-mal systemische Sklerose, Sharp-Syndrom und primäres Sjögren-Syndrom) die MMF erhielten, wurde 40, 120 und 180 min nach Einnahme von MMF die MPA-Konzentrationen im Serum per HPLC bestimmt. Die MPA-AUC wurde durch die mathematische Methode der Bayes'sche Schätzung berechnet [i].

**Ergebnisse.** Es fand sich eine große Streuung der Ergebnisse der Messung der MPA-AUC (31,2-65,4 µg.h/ml bei 2 g/Tag). In der Dosis von 1g/Tag fand sich nur bei 1 von 5 Patienten (20%) und in der Standarddosis von 2 g/Tag bei 6 von 9 Patienten (66%) eine MPA-AUC von >35 µg.h/ml. Bei zwei Patienten wurde nach der Messung die Dosis ajustiert: Eine Patientin mit einem SLE und diffus-proliferativer Lupusnephritis hatte trotz einer MPA-Dosis von 2 g/Tag nur eine MPA-AUC von 32,9 µg.h/ml. Die Dosis wurde daraufhin auf 3 g/Tag erhöht. Der MPA-AUC stieg danach auf max. 54,9 µg.h/ml und die Krankheitsaktivität nahm ab (SLEDAI von 8 auf 0, Proteinurie von 550 auf 150 mg/24 h und Prednisondosis von 6 auf 4 mg/Tag). Eine Patientin mit einer sekundären Vaskulitis bei primärem Sjögren-Syndrom hatte unter einer MPA-Dosis von 1 g/Tag ein Teilansprechen und eine MPA-AUC von 27 µg.h/ml. Bei 2g/Tag lag der Wert bei 60,8 µg.h/ml mit gebessertem Ansprechen. Bei 2g/Tag fand sich nur bei 1 von 5 Patienten (20%) und in der Standarddosis von 1 g/Tag ein Teilansprechen und eine MPA-AUC von 27 µg.h/ml. Die Dosis wurde daraufhin auf max. 54,9 µg.h/ml und die Krankheitsaktivität nahm ab (SLEDAI von 8 auf 0, Proteinurie von 550 auf 150 mg/24 h und Prednisondosis von 6 auf 4 mg/Tag). Eine Patientin mit einer sekundären Vaskulitis bei primärem Sjögren-Syndrom hatte unter einer MPA-AUC von >35 µg.h/ml. Bei 2g/Tag lag der Wert bei 60,8 µg.h/ml mit gebessertem Ansprechen. Bei 2g/Tag fand sich nur bei 1 von 5 Patienten (20%) und in der Standarddosis von 1 g/Tag ein Teilansprechen und eine MPA-AUC von 27 µg.h/ml. Die Dosis wurde daraufhin auf max. 54,9 µg.h/ml und die Krankheitsaktivität nahm ab (SLEDAI von 8 auf 0, Proteinurie von 550 auf 150 mg/24 h und Prednisondosis von 6 auf 4 mg/Tag). Eine Patientin mit einer sekundären Vaskulitis bei primärem Sjögren-Syndrom hatte unter einer MPA-AUC von >35 µg.h/ml. Bei 2g/Tag lag der Wert bei 60,8 µg.h/ml mit gebessertem Ansprechen.

**Schlussfolgerung.** Die Standarddosis von MMF von 2 g/Tag resultiert nur bei einem Teil der Patienten in einer ausreichenden AUC. Die Messung der MPA-AUC kann in der Praxis helfen, die Dosierung von MMF anzupassen.

1. Zahr N et al (2008) Pharmakokinetic study of mycophenolate mofetil in patients with systemic lupus erythematosus and design of Bayesian estimator
2. Zahr N et al (2008) Pharmakokinetic study of mycophenolate mofetil in patients with systemic lupus erythematosus and design of Bayesian estimator

**Results.** The following statistical methods were used: Kaplan-Meier analysis, cox regression, logistic regression, McNemar test as well as χ² test/Fisher’s exact test.

**VK.40 Colony Stimulating Factor-1 (CSF-1) – neuer Aktivitätsmarker der Lupusnephritis?**

**J. Menke**, **A. Weimann**, **S. Schmidt**, **V. Kelley**, **A. Schwarting**

1. Universitätsklinikum Mainz, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Mainz, 2. Universitätsklinikum Mainz, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Mainz, 3. Universitätsklinikum Mainz, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Mainz, 4. Harvard Institutes of Medicine, Brigham and Wome’s Hospital, Boston, 5. Renal Division, Boston, MA, 6. Universitätsklinikum Mainz und ACURA Rheumazentrum Rheinland-Pfalz AG, Bad Kreuznach

**Einleitung.** CSF-1 ist ein bedeutender Faktor für die Entwicklung, Differenzierung und Proliferation von Makrophagen (Mø). Unsere Vorarbeiten konnten zeigen, dass 1) CSF-1-defiziente MRL-Faslpr Mäuse vor der Lupusnephritis (LN) geschützt sind und 2) die Überexpression von CSF-1 in MRL-Faslpr Mäusen in der Niere und/oder Zirkulation eine Mø vermittelte LN induziert. 

**Methoden.** Um die im Mausmodell erworbenen Informationen über die mögliche Bedeutung von CSF-1 auf die humane LN zu übertragen, untersuchten wir die Expression von CSF-1 in der Niere, Zirkulation und im Urin von SLE-Patienten mit LN im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden.

**Ergebnisse.** Dies ergab, dass im Urin von SLE-Patienten sowohl in der Zirkulation, als auch der der Niere [insbesondere durch Tubulussyphäden (TEZ)] CSF-1 exprimieren. Untersucht man Nierenbiopsien, Serum und Urin dieser Patienten, korreliert sowohl die CSF-1-Expression der TEZ als auch die CSF-1-Konzentration im Serum mit dem histopathologischen Aktivitätstindex, hingegen nicht mit dem Chronizitätsindex. Dieses könnte den Verlust CSF-1 sezernierender TEZ mit zunehmender Nierenschädigung widerspiegeln. Zusätzlich zeigt sich eine vermehrte Infiltration durch CD68+ Mø, nicht aber CD3+ T Zellen in Korrelation zur CSF-1-Expression von TEZ und CSF-1 in der Zirkulation. Aktiviert Mo wiederum sezernieren Mediatoren, welche TEZ schädigen, eine lokale Entzündungsreaktion auslösen, die unbehandelt zum Verlust der Nierenfunktion führt. Neben dieser möglichen pathogenetischen Bedeutung von CSF-1 zeigen unsere Daten, dass CSF-1 im Serum von Patienten mit LN mit der systemischen Krankheitsaktivität (ANA, dsDNA, C3/C4 Komplement) korreliert und sich somit als Marker zum Monitoring eignen könnte. In Verlaufsuntersuchungen von LN Patienten können wir zeigen, dass die CSF-1-Konzentrationen im Serum bereits vor Auftreten einer aktiven LN ansteigen und mit Krankheitsaktivität zuerst abnehmen und dann den Verlauf korrelieren können, dass die CSF-1-Konzentrationen im Serum, ein Indikator evtl. sogar Prädiktor für das Vorliegen einer aktiven LN darstellen. CSF-1-Spiegel in Serum könnten daher in Sinne eines Aktivitätsmarkers/Biomarkers zum Therapiemonitoring bzw. zur frühzeitigen Detektion des Auftretens eines Krankheitsschubes angeendet werden.

**VK.41 Onset of organ involvement in SSC-Overlap patients significantly differs from limited and diffuse SSC**

**P. Mainzadeh**, **N. Hunzelmann**, **T. Krieg**, **N. Blank**, **G. Flierbeck**, **E. Genth**, **K. Gräfenstein**, **I. Kötter**, **A. Kreuter**, **J. Melchers**, **C. Pfeiffer**, **U. Müller-Ladner**, **G. Riemekasten**, **M. Sardy**, **C. Seitz**, **C. Sunderkötter**, **G. Wozel**

1. Universitätsklinikum Köln, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Köln, 2. Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik V, Sektion Rheumatologie, Heidelberg, 3. Universitätsklinikum Tübingen, Hautklinik, Tübingen, 4. Rheumaklinik und Rheumaforschungsinstitut, Aachen, 5. Johanniter Krankenhaus in Fläming Treuenbrietzen BV, Fachklinik Rheumatologie, Treuenbrietzen, 6. Robert-Bosch-Krankenhaus, Abteilung für Allgemeine Innere Medizin und Nephrologie, Zentrum für Interdisziplinäre Rheumatologie Stuttgart, Stuttgart, 7. St. Josef Hospital, Dermatologie, Bochum, 8. Universitätsklinikum Freiburg, Klinische Forschergruppe für Rheumatologie (KFR), Freiburg i. Br., 9. Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm, 10. Justus-Liebig Universität Gießen, Keckhoff Klinik GmbH, Rheumatologie u. klinische Immunologie, Osteologie, Physikalische Therapie, Bad Nauheim, 11. Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, 12. Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, München, 13. Universitätsklinikum Göttingen, Dermatologie, Venerologie, Allergologie, Göttingen, 14. Universitätsklinikum Münster, Westfälische Wilhelms-Universität, Klinik für Dermatologie und Venerologie, Münster, 15. Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Dresden

**Background.** Overlap syndromes are a very heterogeneous and remarkable group of patients, who presenting at least two connective tissue diseases (CTDs) at the same time, usually with a specific autoantibody status. Currently it is still debated, whether SSC patients showing signs of overlaps to other connective tissue diseases should be regarded as a specific disease subset. To determine whether patients, classified as overlap syndromes, show a disease course different from patients with limited (lcSSc) and diffuse SSC (dcSSc).

**Methods.** We here present the data of a prospective study, involving well-defined 3323 Patients, registered (with yearly follow-up information) in a database of the German network for systemic sclerosis (DNSS). The following statistical methods were used: Kaplan-Meier analysis, cox regression, logistic regression, McNemar test as well as χ² test/Fisher’s exact test.

**Abstracts**

**VK.41 Onset of organ involvement in SSC-Overlap patients significantly differs from limited and diffuse SSC**
Results. Among 3323 registered patients, 10% (325/3240) were diagnosed as SSc-overlap syndrome. Of these, 82.5% (268/325) were female with a mean age of 49.2±1.2 years. Significantly more of them developed musculoskeletal involvement, compared to lcSSc and dcSSc patients (37.8%, 47.8%; p<0.0001) and carried significantly more often other antibodies (71.4%; p<0.0001), which were separated into U1RNP- (22.7%), Ro- (16.8%), PmScI- (11.5%) antibodies, followed by 10.8% with rheumatoid factors, 7.5% with La- 5.8% with dsDNA- and 2.8% with fo-I and 2.6% with Ku-antibodies. The Kaplan-Meier analysis of the onset of organ involvement revealed a clear inclined position of overlap patients between patients suffering from lcSSc and dcSSc, especially regarding lung fibrosis and heart involvement. Patients suffering from PAH, oesophageal involvement and kidney involvement, overlap and lcSSc patients showed nearly similar curve progression (log rank <0.0001). Furthermore, musculoskeletal involvement was significantly more frequent and more progressive in patients with overlap disease, followed by patients with dcSSc and lcSSc (log rank <0.0001).

Conclusion. These data support the current concept, that SSc-overlap syndromes should be regarded as a separate SSc subset, distinct from lcSSc and dcSSc, due to a different course of the disease, different proportional distribution of specific autoantibodies and skin/organ involvement.

VK.42 Vermehrte IgA-Plasmazellen als Zeichen der HNO-Beteiligung bei Granulomatose mit Polyangiitis?
B. Hoyer1, M. Rothkegel2, A. Taddeo3, L. Khodadadi3, Q. Cheng4, A. Radbruch5, F. Hiepe6
1Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Berlin, 2Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Berlin, 3Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, 4Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin

Einleitung. B-Zellen scheinen eine wichtige Rolle bei der Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, früher M. Wegener) angesichts der Präsenz von Autoantikörpern gegen neutrophile granuläre Enzyme (ANCA) in der großen Mehrheit der Patienten sowie dem durchschlagenden Erfolg von B-Zell-depleterierenden Therapien bei Patienten mit GPA. Die relevanten Manifestationen scheinen direkt ANCA-vermittelt zu sein. Inwiefern Plasmazellen mukosalen Ursprungs eine Rolle bei der HNO-Beteiligung spielen ist unklar. IgA-ANCA können bei 30% der Patienten in der großen Mehrheit der Patienten sowie dem durchschlagenden Erbuckt. Problematisch ist schlechte Standardisierbarkeit der Großgezellen ist IgA-positiv, diese könnten eine Rolle bei der HNO-Beteiligung spielen.

Conclusion. .We demonstrate a casesampling of 20 schwer krankeien Patienten mit Riesenzellarteriitis, die wir mit Cyclophosphamid behandeln. Die Ergebnisse waren insgesamt gut bei allerdings (be-kannter) nennenswerter Therapieerfolg. Bei einem Teil der Patienten überblicken wir den langjährigen Verlauf. Abschließend werden Eindrücke der Studie und die Indikationen für Cyclophosphamid bei Riesenzellarteriitis diskutiert.

Schlussfolgerung. Nach unserer Auffassung wird zur Therapie der Riesenzellarteriitis mit Cyclophosphamid zu wenig publiziert und das Medikament dadurch unterschätzt.
### Autorenindex

| Name | Zeitschrift | Seite |
|------|-------------|-------|
| Abdulahad W | VK.23 | |
| Abele H | VK.27 | |
| Abrams K | KR.08 | |
| Adebayo A | SP.03, SP.23 | |
| Adler S | VK.32 | |
| Afeldt K | DI.10 | |
| Ahls M | FA.17 | |
| Ahmadi-Simab K | VK.24 | |
| Ahmed D | DI.11 | |
| Aktay N | KR.38 | |
| Alasti F | EV.16 | |
| Alber M | KR.18 | |
| Alessio M | ER.17 | |
| Alexander T | ER.17 | |
| Almanzar G | ER.24 | |
| Alonso-Ruiz A | RA.09 | |
| Alten R | OS.09, RA.04, RA.05, RA.07, RA.17, RA.18, RA.21, RA.26, RA.32, RA.37, RA.39 | |
| Althoff C | SP.17 | |
| Amberger C | EV.17, RA.27 | |
| Angerer A | FA.02 | |
| Angerer P | EV.04, EV.05 | |
| Angermann C | RA.35 | |
| Anton J | KR.08, KR.18 | |
| Appel H | ER.1.05, SP.06 | |
| Aries P | RA.02, RA.38 | |
| Aringer M | RA.26 | |
| Arledge T | SP.16, SP.20 | |
| Armbricht G | OS.01 | |
| Arnold R | ER.22 | |
| Arnold S | FA.31, VK.02 | |
| Asfour M | EV.15 | |
| Asslam M | FA.23 | |
| Assmann G | ER.30 | |
| Austrup F | DI.26 | |
| Bartholomä N | FA.33 | |
| Baschitz U | ER.1.04 | |
| Bauer C | FA.27 | |
| Bauknecht H | FA.29 | |
| Becker C | V.10 | |
| Becker M | RA.08, VK.16, VK.21, VK.25 | |
| Becker M | ER.19, VK.32, VK.34 | |
| Becker-Capeller D | DK.18 | |
| Beckmann D | ER.35 | |
| Beer M | KR.39 | |
| Beham A | ER.1.02 | |
| Behmer O | SP.04 | |
| Behnert M | DI.06, ER.28 | |
| Behrens F | SP.07, SP.21, SP.22 | |
| Beier J | RA.09 | |
| Beimler J | V.08 | |
| Belavý D | OS.10 | |
| Benesova K | DI.12, FA.18 | |
| Bensen W | RA.05, RA.17 | |
| Berendes R | KR.37, KR.41 | |
| Berger T | KR.37 | |
| Bergmann G | EV.17 | |
| Berner R | FA.28, KR.08, KR.13 | |
| Berrang J | KR.33, KR.37 | |
| Bieneck S | OS.09 | |
| Bienemann K | KR.25, KR.32 | |
| Bisen R | ER.16, ER.18, ER.22, FA.29, VK.15, VK.38 | |
| Bingham 3rd C | RA.04 | |
| Birbara C | SP.03 | |
| Bitzer R | FA.40 | |
| Blank N | DI.12, ER.11, ER.17, FA.18, V.01, V.14, VK.33, VK.41 | |
| Blank N | V.08 | |
| Blanke P | FA.33 | |
| Blaschke S | ER.1.02 | |
| Bleek E | RA.12 | |
| Bleil J | ER.1.05 | |
| Block A | RA.04 | |
| Bobacz K | V.18 | |
| Bock O | OS.02 | |
| Bodaghi B | RA.02, RA.29 | |
| Bohi-Bühl E | ER.31, ER.33 | |
| Borah B | SP.19 | |
| Boro D | FA.30 | |
| Boumpas D | RA.05, RA.17 | |
| Box J | RA.37 | |
| Boßheroff A | KR.22 | |
| Bräunlein C | RA.02 | |
| Braun J | DI.22, DI.23, RA.24, SP.01, SP.05, SP.21, SP.14, SP.15, SP.18, SP.21 | |
| Braun M | RA.33, SP.11 | |
| Braun T | EV.12, EV.13 | |
| Brauneuwel L | KR.37 | |
| Breil T | KR.05 | |
| Bremens E | FA.17 | |
| Breunig M | RA.35 | |
| Breyeasch C | ER.1.02 | |
| Brezinschek H | EV.11 | |
| Brinks R | DI.17, EV.02, EV.04, EV.05, VK.35 | |
| Bruck N | FA.28 | |
| Bruin G | V.07 | |
| Brumm G | KR.18 | |
| Brunk J | VK.13 | |
| Brunner H | KR.08 | |
| Brunner J | KR.19, KR.24 | |
| Brühl H | ER.01 | |
| Buchbinder C | DK.02, DI.05, DI.17, DI.23 | |
| Buhl B | VK.23 | |
| Buhlbeck D | KR.11 | |
| Burkhardt H | RA.26, SP.07, SP.21, SP.22 | |
| Burmester G | ER.03, ER.1.05, ER.11, ER.17, ER.21, ER.22, ER.23, ER.27, ER.32, EV.12, EV.13, ER.29, OS.01, RA.01, RA.05, RA.17, VK.12, VK.15, VK.34, VK.38 | |
| Busch M | VK.37 | |
| Buttgereit F | ER.05, ER.06, ER.21, ER.1.01, EV.12, EV.13, OS.01 | |
| Butz S | ER.35 | |
| Böttcher J | DI.04, EV.14, RA.28 | |
| Böttcher M | ER.1.06 | |
| Böttger A | EV.17 | |
| Bürgin V | KR.27 | |

**C**

| Name | Zeitschrift | Seite |
|------|-------------|-------|
| Calabrese L | RA.04 | |
| Callhoff J | DI.22, EV.03, EV.06, EV.07 | |
| Capellino S | ER.07 | |
| Carnarius H | VK.06 | |
| Cerwenka A | ER.17 | |
| Chang H | ER.39, ER.1.08 | |
| Chartier M | RA.05, RA.17 | |
| Chehab G | EV.15, VK.19 | |
| Cheng Q | ER.08, ER.14, ER.23, ER.39, VK.42 | |
| Chew C | ER.35 | |
| Chieng A | KR.08 | |
| Choy E | RA.21 | |
| Cihak J | ER.01 | |
| Clanien L | ER.13 | |
| Cloose M | RA.16 | |
| Cocchi N | KR.14 | |
| Cohen R | RA.07 | |
| Cohen B | RA.04 | |
| Conrad K | SP.06, SP.08 | |
| Constantine T | KR.08, KR.38 | |
| Cornelia D | VK.38 | |
| Corona F | KR.08 | |

---

**B**

| Name | Zeitschrift | Seite |
|------|-------------|-------|
| Backhaus M | DI.03, DI.19, DI.20, DI.21, ER.27, EV.13, RA.40 | |
| Baczkowska I | DI.20 | |
| Baerlecken N | DI.11, V.15 | |
| Baerwald C | ER.09, ER.10, ER.25, FA.37, RA.26, RA.30, VK.02 | |
| Baeten D | SP.19 | |
| Baker T | RA.15 | |
| Bansmann P | VK.18 | |
| Baraliakos X | DI.22, DI.23, RA.24, SP.01, SP.13, SP.14, SP.15, SP.18, SP.29 | |
| Barash J | KR.08 | |
| Barghwin H | RA.30 | |
| Barth J | DI.10 | |
| Name                  | Code       |
|-----------------------|------------|
| Coteur G              | SP.02, SP.16 |
| Covarrubias-Cobos J   | RA.37      |
| Croce L               | KR.03      |
| Csernok E             | ER.30      |
| Culemann S            | ER-I.04    |
| Curtis J              | RA.04      |
| Cutolo M              | KR.38, SP.03 |
| Cuttica R             | KR.08      |
| Danckwardt M          | DI.10      |
| Daridon C             | ER.38, VK.08 |
| Dauer M               | ER.30      |
| Davide N              | KR.40      |
| Davies O              | RA.21      |
| de la Camp R          | RA.32      |
| de Longueville M      | RA.21      |
| de Vries U            | EV.10      |
| Debatin K             | FA.06      |
| Dechant C             | FA.32, V.05 |
| Delaet I              | RA.07, RA.18, RA.37 |
| Deniffel D            | ER.15      |
| Deodhar A             | SP.02, SP.16, SP.20 |
| Dechant-Sieg C        | FA.23      |
| Desjonguères M        | KR.08      |
| Detert J              | EV.12, EV.13, RA.01 |
| Deurer C              | VK.20      |
| Diekhoff T            | DI.29      |
| Diekmann J            | V.10       |
| Diener H              | KR.02      |
| Dimitrova T           | FA.21      |
| Dinges H              | EV.17      |
| Dippel V              | V.16, VK.14 |
| Dockhorn R            | EV.19      |
| Dong J                | ER-I.08    |
| Doria C               | DI.01      |
| Dougdados M           | RA.06, SP.16 |
| Dressler F            | FA.43, KR.37 |
| Drynda S              | V.17       |
| Dudeck A              | ER-I.04    |
| Dudko P               | FA.35      |
| Durez P               | RA.18, RA.37 |
| Dybowski F            | SP.14      |
| Dzinek A              | VK.15, VK.38 |
| Dörrler R             | FA.38      |
| Döring J              | KR.27      |
| Dörner T              | DI.11, ER.38, RA.20, VK.08 |
| Dückers G             | KR.09, KR.37 |
| Emmering W            | KR.08      |
| Enderlein M           | VK.43       |
| Endres T              | V.03, V.14 |
| Engels J              | EV.17      |
| Enghard P             | ER.26, VK.03, VK.15, VK.38 |
| Engbrecht M           | RA.26      |
| Ens K                 | DI.10      |
| Erbes E               | KR.02      |
| Erdmann M             | DI.21      |
| Ernst D               | FA.02      |
| Ertl G                | RA.35      |
| Ewert R               | VK.34      |
| Ezechieli M           | V.10       |
| Fadle N               | ER.30      |
| Falkowski J           | FA.26      |
| Fay J                 | RA.04, RA.06 |
| Fechner K             | DI.10      |
| Feirer C              | DI.10      |
| Feist E               | EV.13, RA.14, RA.22, VK.12 |
| Felsenberg D          | OS.01, OS.02 |
| Fend F                | FA.12      |
| Feuchtenberger M      | RA.35      |
| Fichtner A            | SP.01, SP.16 |
| Fick S                | FA.19      |
| Fleibig B             | FA.28      |
| Flehn C               | FA.18, V.02, VK.39 |
| Fieb G                | FA.14      |
| Fiehn M               | FA.14, VK.28 |
| Flierbeck G           | VK.33, VK.41 |
| Fillatreau S          | VK.08      |
| Finck A               | RA.36      |
| Fischbach M           | KR.08      |
| Fischbach R           | DI.24, FA.04 |
| Fischer N             | KR.33      |
| Fischer T             | ER.18      |
| Fischer-Setz R        | EV.02, EV.15, VK.13, VK.04, VK.05, VK.11, VK.35, VK.36 |
| Fitzner R             | OS.01      |
| Flieg W               | V.09       |
| Fleck M               | DI.01, DI.13, DI.15 |
| Fleischer S           | ER.38      |
| Fleischmann S         | SP.20      |
| Fleischmann R         | RA.03, RA.06, RA.18, RA.19 |
| Fleischmann R         | RA.21      |
| Fleming S             | ER.31      |
| Fliedner G            | RA.14, RA.26, RA.29 |
| Fließer E             | FA.20      |
| Foeldvari L           | KR.18, KR.23, KR.38 |
| Frank S               | VK.27      |
| Freund G              | KR.13      |
| Fricke D              | RA.01      |
| Fritz C               | SP.15      |
| Fritzius M            | DI.06, ER.28 |
| Frommer K             | ER.03, ER.04, ER.37 |
| Fürst D               | RA.19      |
| Fühler B              | VK.21, VK.25 |
| Föll D                | KR.31      |
| Förster R             | RA.16      |
| Gaber-Elsner T        | ER.05, ER.06, ER.21, ER.-L01, OS.01 |
| Gadeholt D            | V.06       |
| Galeazzi M            | RA.05, RA.17 |
| Galie P               | V.11       |
| Ganser G              | FA.21, KR.09, KR.31, KR.33 |
| Garbe S               | FA.08      |
| Gaubitz M             | RA.23, RA.40 |
| Gawaz A               | KR.20      |
| Gebhardt C            | FA.27      |
| Gehlen M              | FA.35      |
| Geiselmann N          | KR.32      |
| Geißinger E           | V.06       |
| Gellert R             | ER.11, ER.20 |
| Genovese M            | RA.04, RA.07, RA.18, RA.37 |
| Genth E               | VK.33, VK.41 |
| Georgi M              | DI.25, KR.17, KR.29 |
| Gerhold K             | RA.34      |
| Gerl V                | ER.18      |
| Giese A               | KR.37      |
| Girschick H           | KR.15, KR.39 |
| Glasier C             | V.04       |
| Glimm A               | DI.19      |
| Goebel C              | FA.38      |
| Goebel N              | ER.01      |
| Golbasi M             | RA.08, VK.16 |
| Goldbach-Mansky R     | V.14       |
| Gomez-Reino J         | SP.03, SP.23 |
| Govoni M              | RA.09      |
| Granzon W             | DI.03      |
| Greger G              | SP.07, SP.21, SP.22 |
| Grifka J              | ER-I.07    |
| Gross W               | ER.30, VK.29 |
| Grote V               | EV.18      |
| Grulich-Henn J        | KR.04, KR.05, KR.27, KR.35 |
| Gräber A              | RA.13      |
| Gräfenstein K         | VK.33, VK.41 |
| Grässel S             | ER-I.07    |
| Gräßler A             | RA.34      |
| Grün J                | ER.16, ER.27, ER-L08 |
| Grünke M              | DI.07, DI.27, DI.28, EV.09, FA.27 |
| Grützkau A            | ER.16, ER.22, ER.27, ER.31, ER.32, ER.33, VK.15, VK.38 |
| Gutenberg S           | V.04       |
| Gäfgen A              | FA.13      |
| Gofl N                | VK.17      |
| Göttel K              | SP.04      |
| Günther J             | ER.19, VK.32, VK.34 |
| Günther P             | KR.05      |
| Günther S             | ER.31      |
| Haddad E              | KR.08      |
| Hadjisofoikia A       | OS.09      |

Zeitschrift für Rheumatologie Suppl 2 · 2013
| Name                     | Zitate |
|--------------------------|--------|
| Nasonov E                | RA.37  |
| Neeck G                  | RA.38, SP.04, RA.37 |
| Nemcová D                | KR.38  |
| Nemirovsky K             | RA.10  |
| Nesbitt A                | RA.15  |
| Nestler O                | OS.08, VK.43 |
| Neuberger D              | FA.40  |
| Neudorf Ü                | KR.01, KR.33, KR.37 |
| Neumann E                | ER.03, ER.04, ER.37, ER-I.03, OS.03, OS.04, OS.10 |
| Niggl T                  | V.04   |
| Nieweber U               | KR.01, KR.33, KR.37 |
| Niewerth M               | KR.30, KR.31, KR.36, KR.41 |
| Nigg A                   | DI.27, DI.28 |
| Nikolau C                | ER.33  |
| Nothnagl T               | EV.11  |
| Nurmohamed M             | RA.05, RA.17 |
| Nüsslein H               | RA.01, RA.05, RA.17 |
| Ochel J                  | VK.35  |
| Oelzner P                | DI.04, EV.14, RA.11, RA.28, VK.37 |
| Offenburg M              | KR.06  |
| Ohl K                    | ER.36, KR.07 |
| Olbert S                 | DI.03, DI.19, DI.20, DI.21 |
| Olk J                    | FA.16, FA.40 |
| Oommen P                 | KR.25, KR.32 |
| Ostendorf B              | DI.02, DI.05, DI.17, DI.23, RA.12, V.13 |
| Ostermeier E             | V.12   |
| Ostkirchen G             | KR.02  |
| Otto S                   | FA.32  |
| Ozimkowski T             | VK.15, VK.38 |
| Pacheco-Tena C           | RA.37  |
| Pade S                   | ER.27, ER.32 |
| Pain C                   | KR.38  |
| Pandis I                 | ER.33  |
| Pap T                    | ER.35, ER.106 |
|Pasquali J                | ER.30  |
| Patel A                  | KR.01  |
| Patel S                  | RA.18  |
| Patschan D               | FA.20, RA.10, VK.30 |
| Patschan S               | FA.17, FA.20, RA.10, VK.30 |
| Pattloch D               | EV.08  |
| Pauly T                  | RA.12  |
| Pavelak K                | RA.05  |
| Pavelka K                | RA.17  |
| Pavenstädten H           | ER.35  |
| Peceny M                 | RA.02  |
| Peitz J                  | KR.26  |
| Perschel F               | OS.01  |
| Peter H                  | RA.05, RA.17 |
| Petermann F              | EV.10  |
| Peters M                 | RA.20  |
| Petzke S                 | KR.39  |
| Pfannenberg C            | DI.09  |
| Pfeiff B                 | EV.17, RA.08 |
| Pfeiffer C               | VK.33, VK.41 |
| Pfeil A                  | DI.04, EV.14, RA.28 |
| Pfeil J                  | KR.05, KR.27, KR.35 |
| Pfister R                | V.12   |
| Pfundenschuh M           | ER.30  |
| Philipp S                | DI.21  |
| Philippkova P             | RA.12  |
| Pick D                   | EV.17  |
| Pieker B                 | V.18   |
| Piere M                  | FA.37  |
| Pillukat T               | VK.01  |
| Piott D                  | KR.38  |
| Piper B                  | FA.38  |
| Pischon N                | EV.13  |
| Poddubnyj D              | SP.05, SP.06, SP.08, SP.17 |
| Poeppel T                | DI.23  |
| Poh C                    | OS.09  |
| Poncet C                 | RA.05, RA.17 |
| Pongratz G               | ER.15  |
| Pradella S               | FA.22  |
| Preis M                  | RO.01  |
| Prelog M                 | ER.24, KR.15, KR.39 |
| Preuss K                 | ER.30  |
| Prinz J                  | DI.27, DI.28, SP.12 |
| Profitik T               | RO.02  |
| Prof T                   | DI.07, EV.09, V.05 |
| Protopopov M             | SP.09, SP.10 |
| Puchner R                | EV.11, V.18 |
| Pütter C                 | KR.37  |
| Quandt D                 | ER.25  |
| Raab P                   | KR.39  |
| Rabinovich E             | KR.18  |
| Radbruch A               | ER.08, ER.12, ER.16, ER.18, ER.22, ER.23, ER.27, ER.29, ER.32, ER.39, ER.108, VK.15, VK.38, VK.42 |
| Radford K                | SP.19  |
| Racie M                  | ER.19, VK.32, VK.34 |
| Rainer F                 | RA.05, RA.17 |
| Ramanan A                | KR.18  |
| Ranak C                  | FA.23  |
| Rateik M                 | DI.10  |
| Rauch C                  | RA.05, RA.17 |
| Raulen N                 | ER.10  |
| Regitz E                 | ER.30  |
| Rehmt C                  | ER.03, ER.04, ER.37, ER.103 |
| Reich R                  | RO.02  |
| Reindl W                 | VK.26  |
| Reinl C                  | DI.07, FA.10, FA.32 |
| Reinhardt L              | EV.14  |
| Reinhold-Keller E        | VK.29  |
| Relle M                  | VK.09, VK.16, VK.21, VK.25 |
| Renz D                   | DI.04, RA.28 |
| Richter A                | EV.19  |
| Richter C                | RA.01, RA.40 |
| Richter J                | EV.04, EV.05, EV.15 |
| Rieckert M               | ER.03, ER.103 |
| Riebe N                  | KR.40  |
| Riechers E               | FA.41  |
| Riegl W                  | FA.16, FA.22, FA.40 |
| Riemekasten G            | ER.19, ER.26, ER.40, EV.13, VK.03, VK.32, VK.33, VK.34, VK.38, VK.41 |
| Rietischel C             | KR.33, KR.37, V.03, V.14 |
| Riewerts F               | VK.20  |
| Ritz-Timme S             | V.13   |
| Rivalan M                | ER.29  |
| Robakidzé-Torbjörn M     | VK.33  |
| Robinson B               | KR.42  |
| Rockwitz K               | RA.34  |
| Rohweder E               | DI.10  |
| Rose A                   | EV.26, ER.40 |
| Rose T                   | VK.15, VK.38 |
| Rosenbaum D              | KR.16  |
| Rosenblatt L             | RA.19  |
| Roske A                  | RA.26, RA.40 |
| Rossol M                 | ER.09, ER.10 |
| Rotte K                  | ER.25  |
| Rothkegel M              | VK.42  |
| Rothhoff T               | V.13   |
| Rowe A                   | ER.33  |
| Rudolph B                | FA.29  |
| Rudolph S                | FA.08  |
| Rudwaleit M              | SP.05, SP.06, SP.16, SP.17 |
| Rumbaur C                | OS.09  |
| Ruperto N                | KR.08  |
| Rus R                    | OS.09  |
| Ruch S                   | RA.38  |
| Sachs A                  | ER.03, ER.04, ER.37, ER.103 |
| Sander O                 | EV.02, FA.05, KR.25, V.13, VK.19 |
| Saracbei-Zender E        | SP.14  |
| Sardy M                  | VK.33, VK.41 |
| Saurenmann T             | KR.18  |
| Saunter J                | V.18   |
| Schable A                | KR.17  |
| Schäfer M                | ER.17  |
| Scharbatke E             | V.06   |
| Schavan R                | V.10   |
| Scheidt C                | VK.18  |
| Schendel M               | FA.19  |
| Scherer A                | RA.36  |
| Schermyl I               | VK.10  |
| Schett G                 | EV.03, ER.103, ER.106, EV.07, RA.26, SP.03 |
| Scheuern W               | KR.10  |
| Schick B                 | DI.20  |
| Schif F                  | RA.03, RA.06, RA.18, RA.19 |
| Schiffer M               | DI.06, ER.28 |
| Schindel H               | RA.08  |
| Schiller M               | ER.11, ER.13 |
| Schlattmann P            | EV.13  |
| Schiech C                | DI.05, RA.12 |
| Schlimberger W           | VK.38  |
| Schmalzing M             | ER.24, V.06, VK.31 |
| Schmeling H              | KR.34  |
| Name                  | Code   |
|-----------------------|--------|
| von Spee-Mayer C      | ER.26, ER.40 |
| von Zabern C          | RA.24  |
| Vordenbäumen S        | DI.05, RA.12 |
| Wagner M              | VK.31  |
| Wagner N              | ER.36, KR.07 |
| Wagner S              | RA.20, RA.39 |
| Wagner U              | ER.09, ER.10, ER.25 |
| Warnatz K             | V.04   |
| Wassenberg S          | DI.08, RA.39, RA.40 |
| Weber K               | KR.36  |
| Weber M               | ER.29  |
| Weidemann J           | FA.09  |
| Weigand S             | DI.15  |
| Weinblatt M           | RA.03, RA.07, RA.18, RA.19 |
| Weinmann A            | VK.40  |
| Weiß A                | SP.17  |
| Weißbarth-Riedel E    | KR.33, V.03 |
| Wendler J             | RA.26, RA.38 |
| Weng H                | RA.09  |
| Wenning D             | KR.05  |
| Wermke W              | FA.29  |
| Werner S              | DI.03, DI.19, DI.20, DI.21, EV.14 |
| Werthmann M           | VK.18  |
| Westendorf K          | ER.29, ER.108 |
| Westhoff G            | EV.03, EV.06, EV.07 |
| Wiebe E               | ER.101 |
| Wiedmann F            | ER.13  |
| Wiemann O             | EV.01, EV.14 |
| Wiener A              | KR.07  |
| Wiener A              | ER.36  |
| Willburger R          | OS.07  |
| Willers R             | EV.15  |
| Williams S            | RA.16  |
| Wilms C               | RO.02  |
| Windhagen H           | V.10   |
| Windschall D          | KR.12  |
| Winkler-Rohlfing B    | EV.15  |
| Winter O              | ER.08, ER.14, ER.18, ER.23, ER.39 |
| Winter Y              | ER.29  |
| Wirsung C             | V.04   |
| Witt M                | EV.09, FA.27 |
| Witte T               | DI.11, FA.02, FA.41, V.15 |
| Wittig B              | SP.07, SP.21, SP.22 |
| Wittkowski H          | KR.33  |
| Wittsack H            | DI.02, DI.05 |
| Wlodarski A           | RA.08  |
| Wolf D                | RA.16  |
| Wolf G                | ER.102 |
| Wolf G                | DI.04, EV.14, RA.11, RA.28, VK.37 |
| Wolff C               | ER.02  |
| Wollenhaupt J         | RA.09, RA.39, SP.03, SP.19, SP.20, SP.23 |
| Wollesen E            | KR.06  |
| Woltering F           | SP.02, SP.20 |
| Wong D                | RA.04  |
| Wordsworth P          | SP.19  |
| Worsch M              | DI.16  |
| Wozel G               | VK.33, VK.41 |
| Wright A              | SP.19  |
| Wulffraat N           | KR.08  |
| Wuttig D              | DI.10  |
| Wüller S              | KR.07  |
| Xenitidis T           | DI.09, DI.14, FA.25, VK.20, VK.27 |
| Yao R                 | RA.09  |
| Yard B                | VK.23  |
| Yazici Y              | RA.03  |
| Zabarylo U            | DI.20  |
| Zahr N                | VK.39  |
| Zaks M                | ER.30  |
| Zeglam S              | VK.18  |
| Zeh G                 | FA.25  |
| Zernicke J            | VK.12  |
| Zhou H                | ER.101 |
| Zielinska A           | FA.26  |
| Ziese W               | EV.17  |
| Zimmer V              | ER.30  |
| Zink A                | EV.03, EV.06, EV.07, EV.08, RA.32, RA.34 |
| Zinke S               | RA.29  |
| Zuber M               | FA.08  |
| Zänker M              | VK.22  |