Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie & Rehabilitation 22. – 24. November 2012
Abstracts der Posterpräsentationen

Journal für Mineralstoffwechsel & Muskuloskelettale Erkrankungen 2012; 19 (4), 163-188

Homepage:
www.kup.at/mineralstoffwechsel

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel
Abstracts der Posterpräsentationen

A. Pathophysiologie

Reduced Thymus Function and Accelerated T Cell Aging in Patients with Axial Spondylarthritis

C. Dejaco1, W. Schwinger1, A. Raicht1, R. Husic1, J. Fessler1, C. Ammann2, C. Dufner1, W. Graninger1, M. Schirmer1

Objective

To investigate thymic T cell output, senescence of circulating T cell subsets, and changes of T cell subsets in patients with axial spondylarthritis (aSpA). Results are compared with data from rheumatoid arthritis (RA) patients and healthy controls (HC).

Methods

Patients with aSpA (n = 26; 26.9% female, mean age 37.0, range 21.8–69.7 years) and RA (37.0, 21.4–73.6 years) patients did not differ from HC (35.3, 23.3–54.3 years) regarding age and disease duration (aSpA: mean 7.7 ± 6.8, RA 6.4 ± 5.1 years, each with p > 0.2). Percentages of circulating TH17, naïve CD45RA+, and memory CD45RO+ CD4+ and CD8+ T cells as well as CD4+FOXP3+ T cells differed not between aSpA patients and healthy controls. Reduced thymus function as indicated by a lower TREC content in naïve CD3+CD4+CD45RA+ and CD3+CD8+CD45RA+ T cells was found in aSpA (median age 37.0, range 21.8–69.7 years) and RA (37.0, 21.4–73.6 years) patients compared to HC (2304, 0–64,444, and 2558, 0–103,091, respectively; p < 0.05 for comparisons between aSpA or RA patients and HC).

Results

Senescent T Cells Promote Bone Loss in Rheumatoid Arthritis

J. Fessler, R. Husic, E. Lerchbaum, V. Schwetz, C. Stügler, B. Obermayer-Pietsch, W. B. Graninger, C. Dejaco

Medizinische Universität Graz

Purpose

To study the influence of aged CD28– T cells on systemic osteoporosis in rheumatoid arthritis (RA) patients.

Methods

Prospective, cross-sectional study on 100 patients with RA [mean age 61.9 (± SD 11.2), 75% female, median time since diagnosis 162.4 (range 0–552) months, SDAI 12.7 (± SD 9.3), 81% and 50% received synthetic and/or biologic DMARDs, respectively; 24% used corticosteroids, 16% were treated with bisphosphonates].

Bone mineral density (BMD) was determined by lumbar spine (LS) and total hip DEXA and laboratory markers of bone metabolism included bone-specific alkaline phosphatase, osteocalcin, osteoprotegerin, β-crosslaps, and soluble RANKL. PBMCs were retrieved at the same day of BMD measurement and were stained with anti-RANKL, CD3, CD4, CD8, CD45RA, CD45RO, and/or CD28 mAbs to measure surface expression of RANKL on T cells and to determine the prevalence of T cell subsets by flow cytometry. In vitro RANKL regulation assays were performed using human TNF-α (100 ng/ml), IL-6 (100 ng/ml), IL-15 (100 ng/ml), or solid-phase anti-CD3 (10 ng/ml).

Results

A reduced BMD as determined by DEXA was found in 63% of RA patients (13% with osteoporosis, 50% with osteopenia). The prevalence of aged CD4+CD28– and CD8+CD28– T cells inversely correlated with T scores of LS (corrcoeff = −0.235, p = 0.028, and corrcoeff = −0.266, p = 0.012, respectively) and hip (corrcoeff = −0.235, p = 0.025; corrcoeff = −0.253, p = 0.016, respectively). Patients with a T score below −1.0 tended to have higher prevalence of circulating CD4+CD28– [2.2% (0.1–41.2) vs 0.5% (0–17.6), p = 0.065] and CD8+CD28– T cells (44.8 ± 20.7 vs 37.4 ± 20.1, p = 0.134) than patients with normal bone mass. No association was found between frequencies of aged T cells and blood parameters of bone metabolism. RANKL expression was higher in CD4+CD28– T cells [3.8 (0.2–57.9) compared to naïve CD4+CD28+CD45RA+ [2.2 (0.2–30.5), p < 0.001] and aged T cells [(2.2 (0.2–38), p = 0.009] T cells. In the CD8+ T cell population surface expression of RANKL was higher on memory [4.4 (0.5–44.5) compared to naïve [3.3 (0.5–41.3), p < 0.001] and aged T cells [2.2 (0–20.1), p < 0.001]. In cell culture experiments IL-15 and anti-CD3 stimulation increased RANKL expression on all T cell subsets. IL-15 stimulation showed largest effects on memory CD4+ and CD8+ T cells (4.5-fold and 6-fold higher expression, respectively compared to unstimulated cells, p < 0.05) compared to naïve (3.9-fold and 5-fold, respectively, p < 0.05) and naïve CD4+CD28– T cells (44.8 ± 20.7 vs 37.4 ± 20.1, p = 0.134) than patients with normal bone mass. No association was found between frequencies of aged T cells and blood parameters of bone metabolism.
Conclusion  Aged CD28− T cells are linked with the occurrence of systemic bone loss in RA. Increased expression of RANKL on CD4+CD28− T cells compared to other T cell subsets is compatible with direct stimulation of osteoclastogenesis by aged T cells in RA.

Mice Deficient for Regulatory T Cells Develop Systemic Lupus-Like Disease

Sulphur Inhibits the Stimulation of Fibroblast-Like Synoviocytes from Osteoarthritis Patients in a 3-D Model

Objective Osteoarthritis (OA) is the most common degenerative joint disease showing characteristic features like loss of cartilage, formation of osteophytes, and alteration of subchondral bone leading to joint impairment and pain. The pathogenesis of OA is still not fully understood. Fibroblast-like synoviocytes (FLS), located in the intimal lining layer of the synovial membrane, were shown to promote secondary synovitis by the release of proinflammatory cytokines and matrix-metalloproteinases (MMPs). Patients suffering from OA are frequently treated using sulphur baths but the reported effects have hitherto been controversial. The objective of this study was to analyze the anti-inflammatory potential of hydrogen sulphide (NaHS), an exogenous H2S donor, on activated FLS cultured in a 3-dimensional micromass culture system.

Methods Primary cell lines derived from FLS of patients with OA were cultured in spherical extracellular matrix micromasses for 3 weeks, stimulated with Interleukin-1β (IL-1β), and treated with NaHS. The micromass culture architecture was assessed by histological methods.

Results We observed the spontaneous formation of a compacted, lining layer-like architecture by OA-FLS as described previously [Kienier et al. 2010] for FLS of rheumatoid arthritis patients. Furthermore, clusters of elongated cells underneath the condensed cell layer were observed. Following stimulation with the proinflammatory cytokine IL-1β, a cellular response, which included increased formation of a synovial lining layer, a lack of clustering, as well as an increased globular shape of cells located in the stromal sublining, could be observed. Treatment with 1 mM NaHS partially inhibited structural changes caused by cell activation induced by IL-1β.

Summary/Conclusion These preliminary data show that NaHS has the potential to inhibit the IL-1β response of FLS suggesting cartilage protective effects of sulphur treatment that need to be elucidated in more detail.

mTOR Inhibition in Rheumatoid Arthritis – Another “Janus Paradox”?

The mechanistic target of rapamycin (mTOR) is an evolutionarily conserved serine/threonine kinase that senses various environmental cues to control essential cellular processes, such as cytoskeletal reorganization, protein translation, autophagy, cell growth, and cell survival. Importantly, recent evidence indicates a critical role for mTOR in the regulation of the immune response. Inhibitors of mTOR (eg, rapamycin) are used for the prevention of allograft rejection and have been evaluated as a therapeutic in inflammatory diseases. So far, only one clinical trial examined the efficacy of mTOR inhibition in patients with rheumatoid arthritis (RA). Inhibition of mTOR ameliorates arthritis severity but resulted in an increase of parameters of inflammation such as the erythrocyte sedimentation rate (ESR). These results suggest a complex role for mTOR in chronic inflammatory diseases, especially in RA. In order to asses mTOR activity in RA synovitis, synovial tissue samples of RA patients were stained with phosphospecific antibodies to mTOR and 2 well-known mTOR canonical substrates, S6 and 4E-BP. In rheumatoid synovial tissues, mTOR, 4E-BP, as well as S6 were found to be phosphorylated. Strikingly, all 3 phosphoproteins were preferentially expressed in fibroblast-like synoviocytes (FLS), most prominently in FLS of the hyperplastic synovial lining layer. To explore the functional significance of mTOR activation in RA synovitis we used a simplified, 3-dimensional (3D) in vitro model of the synovial tissue. RA-FLS were re-suspended in a preformed extracellular matrix (ECM). Subsequently, the FLS/ECM mixture was cultured as a floating sphere. In this model system, FLS spontaneously establish a cellular architecture that strikingly resembles the in vivo situation of the synovial tissue. As described, stimulation of the 3D cultures with the proinflammatory cytokine TNF resulted in the hyperplasia of the lining layer at the surface of the spheres. Strikingly, treatment of the 3D cultures with Torin-1, a well-known inhibitor of mTOR, prevented TNF-induced lining layer hyperplasia, suggesting a role for mTOR in the inflammatory remodelling of the synovial tissue. Analyses of supernatants revealed that the combined treatment of cultures with TNF and Torin-1 resulted in increased production of IL-6 as well as IL-8 when compared to cultures that were solely exposed to TNF. These studies provide insight into the regulatory circuits that determine the synovial mesenchymal tissue response to inflammation and suggest a multifaceted role for mTOR in arthritis. Further, these studies may reveal a target for the therapeutic intervention in patients with RA.

Conclusion Aged CD28− T cells are linked with the occurrence of systemic bone loss in RA. Increased expression of RANKL on CD4+CD28− T cells compared to other T cell subsets is compatible with direct stimulation of osteoclastogenesis by aged T cells in RA.

Sulphur Inhibits the Stimulation of Fibroblast-Like Synoviocytes from Osteoarthritis Patients in a 3-D Model

Objective Osteoarthritis (OA) is the most common degenerative joint disease showing characteristic features like loss of cartilage, formation of osteophytes, and alteration of subchondral bone leading to joint impairment and pain. The pathogenesis of OA is still not fully understood. Fibroblast-like synoviocytes (FLS), located in the intimal lining layer of the synovial membrane, were shown to promote secondary synovitis by the release of proinflammatory cytokines and matrix-metalloproteinases (MMPs). Patients suffering from OA are frequently treated using sulphur baths but the reported effects have hitherto been controversial. The objective of this study was to analyze the anti-inflammatory potential of hydrogen sulphide (NaHS), an exogenous H2S donor, on activated FLS cultured in a 3-dimensional micromass culture system.

Methods Primary cell lines derived from FLS of patients with OA were cultured in spherical extracellular matrix micromasses for 3 weeks, stimulated with Interleukin-1β (IL-1β), and treated with NaHS. The micromass culture architecture was assessed by histological methods.

Results We observed the spontaneous formation of a compacted, lining layer-like architecture by OA-FLS as described previously [Kienier et al. 2010] for FLS of rheumatoid arthritis patients. Furthermore, clusters of elongated cells underneath the condensed cell layer were observed. Following stimulation with the proinflammatory cytokine IL-1β, a cellular response, which included increased formation of a synovial lining layer, a lack of clustering, as well as an increased globular shape of cells located in the stromal sublining, could be observed. Treatment with 1 mM NaHS partially inhibited structural changes caused by cell activation induced by IL-1β.

Summary/Conclusion These preliminary data show that NaHS has the potential to inhibit the IL-1β response of FLS suggesting cartilage protective effects of sulphur treatment that need to be elucidated in more detail.

mTOR Inhibition in Rheumatoid Arthritis – Another “Janus Paradox”?
within the tarsal and metatarsal joints (mean area 0.38 ± 0.25 mm²), while wild-type controls did not (p < 0.0001). There were no osteoclasts within the joint space and, consequently, no erosions detectable. Besides fibroblasts, the inflammatory infiltrate consisted mainly of CD3+ T lymphocytes (13 %) and < 3 % neutrophils and macrophages.

Conclusion Treg-deficient Scurfy mice develop systemic lupus-like disease characterized by typical auto-abs, organ involvement, and non-erosive arthritis. Our observations foster the hypothesis that CD4+FoxP3+ Treg are crucial for maintaining peripheral tolerance and that a lack of their function can lead to SLE.

Changing ANCA Spectrum Associated with Cocaine Abuse Challenges the Differential Diagnosis of Vasculitis

S. Eder1, A. M. Hummel2, U. Specks3
1Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg; 2Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

Background Testing for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) is well established in the diagnostic evaluation of patients suspected of having vasculitis because ANCA reactivity with proteinase 3 (PR3) and myeloperoxidase (MPO) have a high positive predictive value for the ANCA-associated vasculitides, granulomatosis with polyangiitis (GPA, former Wegener’s), and microscopic polyangiitis (MPA). However, prescription drugs as well as illegal street drugs can induce ANCA and clinical pathology that mimic GPA and MPA. The presence of ANCA reacting with human neutrophil elastase (HNE) is found in most patients with cocaine-induced midline destructive lesions (CIMDL) and drug-induced vasculitides syndromes, whereas patients with GPA and MPA do not have HNE-ANCA. Patients with CIMDL were also usually MPO-ANCA negative. In recent years, street cocaine has increasingly been adulterated with the anti-helminthic drug levamisole, and a broader autoantibody spectrum as well as more systemic clinical pathologies have been reported in cocaine abusers. Our study was conducted to determine whether there has been an identifiable shift in ANCA reactivity in serum samples from cocaine abusers over the course of the last decade.

Methods Multi-modality ANCA-testing by capture enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs), direct ELISAs, and indirect immunofluorescence was performed for HNE-ANCA, PR3-ANCA, and MPO-ANCA. 135 samples from 122 patients had been submitted to our laboratory for HNE-ANCA testing in order to differentiate cocaine-induced pathology from classic ANCA-associated vasculitis, particularly since the clinical spectrum associated with cocaine abuse has also changed from previously predominant CIMDL to a more systemic vasculitis mimic. HNE-ANCA remain a differentiating marker. To obtain optimal sensitivity, different ANCA testing modalities should be applied for every target antigen in parallel.

PI3-Kinase Controls Inflammatory Bone Destruction by Regulating the Osteoclastogenic Potential of Myeloid Cells

S. Blieml, G. Schabauer, M. Friedrich, A. Puchner, V. Safarling, E. Sahin, B. Niedereiter, J. Smolen, K. Rudich
Medizinische Universität Wien

Objective Local bone destruction in rheumatoid arthritis, psoriasis arthritis, or ankylosing spondylitis is a serious health burden and the major cause of disability and severely reduced quality of life in these diseases. This damage to the bone structures is exclusively mediated by a special cell type, the osteoclast (OC). Therefore, it is important to understand factors and pathways regulating the generation of OCs under inflammatory conditions. As PTEN is a lipid phosphatase and one of the main antagonists of the PI3-kinase, we analyzed the impact of the PI3-kinase/PTEN axis on OC generation and bone biology in an animal model of inflammatory bone loss.

Methods We induced osteoclastogenesis in wt and PTEN-deficient bone marrow cells and measured the generation of OCs, their resorptive capacity, and induction of OC differentiation markers in vitro. Moreover, we analyzed mice with a monocYTE/macrophage-specific deletion of PTEN (myeloid-specific PTEN--/--) by bone histomorphometry and crossed them into hTNFtg mice. In vivo, we induced osteoclastogenesis in vitro and in vivo when compared to wild-type animals. However, under non-inflammatory conditions, enhanced osteoclastogenesis did not result in systemic bone loss in vivo. However, when we crossed myeloid-specific PTEN--/-- into hTNFtg mice, we found significantly decreased grip strength scores in myeloid-specific PTEN--/--hTNFtg mice compared to wt hTNFtg mice. Joint swelling scores, however, were not different between both groups. In line, myeloid-specific PTEN--/--hTNFtg mice displayed enhanced local bone destruction as well as OC formation in the inflamed joints, whereas the extent of synovial inflammation was not different between the groups. Analysis of the synovial membranes of wt and myeloid-specific PTEN--/-- animals revealed similar relative compositions of the cellular infiltrate including macrophages, which serve as OC precursors. This suggests that increased capacity for osteoclastogenic differentiation rather than enhanced recruitment of precursor cells is responsible for the enhanced local generation of OCs.

Summary/Conclusion Taken together, these data demonstrate that sustained PI3-kinase activity in myeloid cells specifically elevated the osteoclastogenic potential of these cells, leading to enhanced inflammatory local bone destruction. Therefore, targeting the PI3-kinase pathway therapeutically may be especially useful for the prevention of structural joint damage.
Dendritic cells could be an important target for rheumatoid arthritis, leading to increased osteoclastogenesis. We have previously observed that lack of TNFR2 on hematopoietic cells leads to increased osteoclastogenesis in vivo. Cross-linking TNF, thereby mimicking membrane-bound TNF, which has been reported to be a ligand for TNFR2, did lead to activation of ERK1/2 as well as AKT/PKB. However, cross-linking TNF, thereby mimicking membrane-bound TNF, which has been reported to be a ligand for TNFR2, did lead to activation of ERK1/2 as well as AKT/PKB. In addition, crosslinked TNF but not soluble TNF induces TNF mRNA in pOC lacking TNFR1. To obtain information on the global transcriptional response initiated by TNFR2, osteoclast precursors lacking TNFR1 were stimulated with soluble as well as crosslinked TNF. RNA was isolated and analysed by microarray. Thereby, we obtained a list of approximately 50 genes specifically induced via TNFR2, including chemokines, surface receptors, and many others.

Summary/Conclusion We show here that TNFR2 is capable of transmitting a TNF-dependent signal independent of TNFR1. We furthermore characterize a TNFR2-specific gene signature, which sheds light on the biological functions of TNFR2.

Characteristics of Arthritis in a Model for Systemic Lupus: Involvement of Joints, Inner Organs and Course of Autoantibodies in Pristane-Induced Lupus

References

1. H. Leiss, B. Niederreiter, T. Bandur, B. Schwarzecker, S. Blüml, G. Steiner, W. Ulrich, J. Smolen, G. Stummvoll. Medizinische Universität Wien; 2. KH Hietzing, Wien

Objectives Arthritis is frequently seen in human lupus, but rarely in lupus models. Pristane-induced lupus (PIL) can be induced in various strains such as BALB/c and C57Bl/6. We herein characterize clinical and histological features of arthritis in the context of systemic lupus and provide a prudent comparison with models of rheumatoid arthritis (RA).

Methods 57 BALB/c received pristane and were analyzed for serum autoantibodies (anti-chromatin, -histone, -Sm), as well as for clinical features and histopathology of joints, lungs, and kidneys. Joint pathology was quantified by image analysis and tissue cytometry. 10 C57Bl/6 mice and historical groups of 2 different RA models were analyzed accordingly.

Results In BALB/c, clinical arthritis started at 3 months, occurred in 79 % of PIL (but not in controls, p < 0.001), and correlated with areas of inflammation, erosion, cartilage damage, osteoclast numbers, and total severity score (for all: r > 0.7, p < 0.001). After 8 months, 58 % of PIL (but no controls, p < 0.001) had mild erosive arthritis. In contrast to RA, the most frequent inflammatory cell type of the pannus was granulocytes (17.7 %). PIL had lower numbers of osteoclasts, erosions rarely affected both layers of the cortical bone, and there was no progression to complete joint destruction (even after 1 year of observation). Serum auto-antibodies preceded arthritis and became significantly elevated in all PIL. Affected joints showed increased deposits of IgG (and IgM) within the inflammatory tissue, indicative for an antibody-mediated process. All PIL mice with arthritis also had pulmonary (100 %) and renal (46 %) lupus. In contrast to BALB/c, Bl/6 mice did not develop any signs of arthritis.
Conclusion PIL in BALB/c mice is characterized by severe organ involvement, typical auto-ants, and a mild-erosive arthritis with similarities, but also with distinct differences to RA. PIL may help to study arthritis along with other key features of SLE after therapeutic interventions or in knockout models based on a BALB/c, but not on a Bl/6 background.

Antinukleäre Antikörper (ANA) bei Patienten unter Therapie mit TNF-α-Hemmern

J. Eibl, W. Klotz, M. Herold
Rheumalabor, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck

Ziel TNF-α-Blocker werden seit Beginn des vergangenen Jahrzehnts vermehrt in der Therapie chronisch entzündlich rheumatischer Erkrankungen (rheumatoid Arthritis [RA]; Spondylarthritiden [SpA]; Psoriasisarthritis [PsA]) eingesetzt. In den vergangenen Jahren wurden die Indikation für eine entsprechende Therapie auf weitere rheumatische Erkrankungen wie Psoriasisarthritis (PsA) und Spondyloarthropathien (SpA) erweitert. Während der Therapie mit TNF-α-Hemmern werden auch immunologische Begleitphänomene in Form von vermehrter Bildung von antinukleären Antikörpern (ANA) beobachtet. Das Ziel dieser Studie war es, durch retrospektive Überprüfung von Patienten unter Anti-TNF-Therapie das Auftreten von ANA bei Patienten mit unterschiedlichen rheumatischen Erkrankungen zu untersuchen.

Methoden Hierbei handelt es sich um eine retrospektive Fallkontrollstudie. Es wurden 117 Patienten, die über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten unter Anti-TNF-Therapie standen, mit indirekter Immunfluoreszenz auf HEp-2-Zellen auf das Vorhandensein von ANA überprüft. Eingeschlossen wurden Patienten mit der Diagnose chronische Polyarthritis (n = 83), Spondylarthritiden (n = 26) und Psoriasisarthritis (n = 8).

Resultate Bei 24 Patienten ließen sich bereits vor Therapiebeginn als positiv zu bewertende ANA-Titer bestimmen, zum überwiegenden Teil bei Patienten mit cP (n = 22) versus bei jeweils einem mit PsA bzw. SpA. Von den übrigen 93 Patienten entwickelten unter Anti-TNF-Therapie 31 einen Anstieg der ANA-Titer (entweder von negativen Werten auf über 1:100 oder zumindest ein Anstieg um 2 Titerstufen), davon 19 mit der Diagnose RA (22,9 %), 3 mit PsA (37,5 %) und 9 mit SpA (34,6 %). Die Immuntoleranzmuster präsentierten sich homogen (n = 20, 64,5 %), gemischt homogen und feingesprenkelt (n = 8, 25,8 %), feingesprenkelt (n = 2, 6,4 %) und nuklear (n = 1, 3,2 %). Der mediane Zeitabstand zum Behandlungsbeginn betrug 33 Wochen, mit einem Minimum von 4 Wochen und einem Maximum von 308 Wochen. Alle in Österreich verfügbaren TNF-α-Blokker wurden zum Einsatz (Adalimumab, n = 39; Etanercept, n = 29; Infliximab, n = 27; Golimumab, n = 9; Certolizumab, n = 1). ANA wurden bei 15 mit Infliximab behandelten Patienten induziert (55,5 %), bei 11 mit Adalimumab behandelten Patienten (28,2 %), bei jeweils einem mit Etanercept (3,4 %) und Golimumab (11,1 %) behandelten Patienten und bei dem einzeln Patienten unter Certolizumab-Therapie. Ein Patient wurde beobachtet, der unter Anakinra (einem IL1-Rezeptorantagonisten) ANA entwickelte und unter Anti-TNF-Therapie messbare Titer beibehielt. Es wurden 13 Therapiewechsel bei ANA-positiven Patienten beobachtet, bei 10 lösich sich keine Änderung der ANA-Titer feststellen. Bei 2 Patienten sanken die Werte, stiegen dann jedoch wieder an. Nur bei einem Patienten ging nach Therapiewechsel der Titer dauerhaft zurück. Kein Patient mit neu gebildeten ANA entwickelte eine zusätzliche Autoimmunerkrankung wie zum Beispiel einen medikamentös induzierten Lupus.

Schlussfolgerung Inzidenz und Anstieg von ANA-Titern unter Anti-TNF-Therapie sind bei Patienten mit verschiedenen Diagnosen vergleichbar, scheinen jedoch unterschiedlich bei mit verschiedenen Präparaten behandelten Patienten.

Involvement of the Nucleic Acid Recognizing Toll-Like Receptors TLR7 and TLR9 in the Pathogenesis of Erosive Arthritis

G. Steiner1, S. Herman2, A. Fischer2, C. Böhm1, M. Koenders1, W. van den Berg3, G. Steiner1
1Univers-Klinik für Innere Medizin III, MUW; 2Abt. für Rheumatologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, MUW; 3Dept. of Rheumatology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, The Netherlands

Background The pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA) is a complex process driven by autoimmune processes that are triggered by still poorly understood mechanisms. Inappropriate release and insufficient removal of intracellular molecules by the phagocytotic system have been suggested to trigger arthritogenic autoimmune reactions. Potential involvement of Toll-like receptor (TLR) 4 has been shown in several studies while the role of the nucleic acid recognizing TLR7 and TLR9 is less clear. Remarkably, in rats with pristane-induced arthritis (PIA) disease can be transferred by T cells in the presence of antigen-presenting cells that are pre-activated with TLR7 or TLR9 agonists [1].

Objective To study the role of TLR7 and TLR9 in the pathogenesis of inflammatory erosive arthritis by antagonizing these TLRs in 2 different disease models, pristane-induced arthritis (PIA) and the KRN serum transfer model.

Methods Arthritis was induced in DA rats by subcutaneous injection of the mineral oil pristane, and in C57Bl/6 mice by injection of arthritogenic KRN serum. Immunoregulatory oligodeoxynucleotide (ODN) sequences (IRS) selectively antagonizing TLR7 or TLR9 were applied twice a week either subcutaneously (PIA) or intra-peritoneally (KRN). A non-inhibitory ODN was used as control, PBS served as placebo. Weight changes were monitored during the experiment and arthritis was scored using established scoring systems. The amount of inflammation and bone erosion was quantified by histology and TRAP staining. Cytokines were measured in serum and cell culture supernatants by ELISA.

Results While the TLR7 inhibitor IRS681 and the control ODN showed no effect on arthritis development and severity, the TLR9 antagonist IRS869 reduced arthritis severity significantly (p < 0.05) by approximately 40 %. Remarkably, bone erosion was almost completely abolished (p < 0.01), whereas it appeared even moderately aggravated (p < 0.05) in animals treated with IRS681, in which also the acute disease phase was prolonged. Furthermore, serum levels of IL-6 were significantly reduced in IRS869-treated animals. However, these effects were only seen when the inhibitor was applied before disease onset. Moreover, and in line with this observation, neither inhibitor affected arthritis onset and severity in the serum transfer model which is independent of the adaptive immune system.

Summary/Conclusion The TLR9 inhibitor significantly reduced inflammation and bone erosion in PIA which is driven by autoimmune processes, but not in the KRN serum transfer model that reflects the late effector phase of erosive arthritis. Therefore, these results suggest important involvement of the DNA (CpG) recognizing TLR9 in the initiation of autoimmune arthritis whereas nucleic acid-binding TLRs do not seem to play a major role in the later phases of the disease. Antagonizing TLR9 in human RA may therefore show beneficial effects only in the very earliest phase of the disease.

References: 1. Hoffmann MH, Skriner K, Herman S, et al. Nucleic acid-stimulated antigen-presenting cells trigger T cells to induce disease in a rat transfer model of inflammatory arthritis. J Autoimmun 2011; 36: 288-300.
B. Kinderheumatologie

Biomarker of Inflammation in Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) 14
J. Brunner1, T. Giner1, G. Weiss2, D. Fuchs3
1Department Kinder- und Jugendheilkunde, 2Department Innere Medizin und 3Biologische Chemie, Biocenter, MUG

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

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

Results Trp in the sera of patients was mean 57.2 ± SD 19.0 µmol/l and Kyn was mean 2.40 ± SD 0.81 µmol/l. Serum neopterin was 5.69 ± SD 1.72 µmol/l. In the synovial fluid, neopterin was mean 10.5 ± SD 7.41 µmol/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.

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

Adalimumab zur Behandlung juveniler Uveitis 15
A. Skrabl-Baumgartner1, B. Langner-Wegscheider2
1Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde und 2Universitäts-Augenklinik, MUG

Ziel Nicht-infektiöse chronische Uveitiden haben ein hohes Komplikationsrisiko, einschließlich Erblindung. Steroid und Immunsuppressiva sind oftmals unzureichend wirksam. Da bei diesen Patienten erhöhte Tumornekrosefaktor-α-Spiegel im Serum und Kammerwasser nachweisbar sind, wurden Anti-TNF-α-Therapie erfolgreich eingesetzt. Unsere Erfahrung zum Einsatz von Adalimumab bei juveniler anteriirer Uveitis ist Gegenstand nachfolgender retrospektiver Analyse.

Methoden 13 Patienten (4–22 J) mit visusbetrohender anteriirer Uveitis wurden mit Adalimumab behandelt und über einen Zeitraum von 12 Monaten beobachtet. 10 Patienten hatten eine juvenile idiopathische Arthritis, 3 hatten keine assoziierte Erkrankung. 5 Patienten hatten einen bilateralen Befall, 8 einen unilateralen. Alle erhielten Adalimumab in der Standarddosisierung (24 mg/m² KO 2× wöchentlich). Alle Patienten hatten zu Beginn topische und/oder systemische Steroid und zumindest ein Immunsuppressivum. 2 Patienten waren zuvor mit Etanercept behandelt worden.

Ergebnisse 15/19 (79 %) betroffene Augen zeigten eine Verbesse rung. 4/19 (21 %) blieben unverändert. Keines zeigte eine Verschlech terung. Eine Vollremission erreichten 13/19 (68 %) Augen, davon 12 nach einem Monat. Nach 12 Monaten waren noch 10/13 Patienten unter Adalimumab. Gründe für den Therapieabbruch waren unzureichendes Ansprechen in 2 Fällen und eine schwere lokale anaphylaktische Reaktion in einem Patienten.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Im Einklang mit den bisherigen Erfahrungen zeigen unsere Daten, an einer ähnlich großen Kohorte, eine gute Effektivität von Adalimumab bei juveniler stand dardtherapiefraktärer Uveitis, mit raschem Therapieansprechen bei guter Verträglichkeit. Dies unterstützt die Notwendigkeit einer rasanten Zulassung des Medikamentes in dieser Indikation.

Infliximab – eine Therapieoption bei generalisierter Psoriasis pustulosa 16
A. Skrabl-Baumgartner1, J. Jahn1, W. Weger2
1Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde und 2Univ.-Klinik für Dermatologie, MUG

Ziel Die Psoriasis pustulosa generalisata ist eine schwere, potenziell lebensbedrohliche Systemerkrankung unbekannter Ursache. Triggerfaktoren sind Infekte, Medikamente und Steroidentzug. Eine Standardtherapie existiert nicht. Neue pathogenetische Kenntnisse zeigen die zentrale Rolle von TNF-α-Basierend auf einer einzelnen Kasuistik [1] auf den positiven Einsatz von Infliximab berichten wir über einen weiteren Fall.

Methoden Ein 9-jähriger Knabe mit lokaliserter Psoriasis pustulosa wurde wegen akuter Verschlechterung des Hautbildes unter lokaler Steroid- und UVB-311-Behandlung an die Kinderklinik zur Einleitung einer systemischen Therapie mit Methotrexat (MTX) zugewiesen. Unter 10 mg/m² KO 1× wöchentlich s.c. kam es zu einer geringen Besserung. In der Folge akquirierte der Patient mehrere Infekte (Rotavirus-assoziierte Enteritis und Zytomegalie), weswegen die Therapie unterbrochen werden musste. Nach antiviraler Therapie wurde mit steroidhaltigen Externa therapiert, was zu keiner Besserung führte. Ein neuerlicher Therapieversuch mit MTX (15 mg/m², 1x wöchentlich s.c.) war ohne Erfolg. In weiterer Folge entwickelte sich eine schwere exsudative Krankheitsform mit über 90 % Befall des Integuments mit stark beeinträchtigtem Allgemeinzustand mit hohem Fieber und deutlich erhöhten Entzündungsparametern. Basierend auf einer Kasuistik und aufgrund der Notwendigkeit, ein rasch wirksames Medikament einzusetzen, wurde eine Therapie mit Infliximab (5 mg/kg KG) additiv zu MTX begonnen.

Ergebnisse Es zeigte sich ein drastischerer Response auf Infliximab mit Ablassen der Allgemeinsymptome innerhalb von 24 Stunden und ein völliges Abklingen der Hautveränderungen innerhalb einer Woche. Unter 8-wöchiger Gabe von Infliximab und Weiterführung von Methotrexat ist der Patient seit 22 Monaten erscheinungsfrei. Nebenwirkungen sind bisher nicht beobachtet worden.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung Unser Fallbericht zeigt, dass Infliximab eine Therapieoption bei dieser schweren Systemerkrankung ist. Im Unterschied zu Pereiras Fall [1], bei dem unter Infliximab-Monotherapie ein Wirkverlust nach 2 Monaten auftrat, ist unser Patienten bisher in anhaltender Remission, was möglicherweise auf die kombinierte Gabe von Infliximab und Methotrexat zurückgeführt werden kann.

Literatur:
Pereira TM, Vieira AP, Fernandes JC, et al. Anti-TNF-alpha therapy in child hood pustular psoriasis. Dermatology 2006; 213: 350–2.
Adalimumab bei juveniler idiopathischer Arthritis und Uveitis: Korreliert ein Therapiever sagen mit dem Auftreten von Anti-Adalimumab-Antikörpern? 18

J. Jahnel1, W. Erwa2, A. Skrabl-Baumgartner3
1Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde und 2Inst. für Pathologie, MUV

Ziel Ein Teil der mit Adalimumab behandelten Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) und/Uveitis zeigt kein Therapieansprechen oder ein sekundäres Therapierespon sen. Eine mögliche Erklärung war bislang die Ausbildung von Anti-Adalimumab-Antikörpern. Ziel dieses Pilotprojektes ist die Evaluierung dieser Hypothese.

Methoden Bei 16 Patienten im Alter zwischen 4 und 18 Jahren unter Adalimumab-Therapie wurde mithilfe eines ELISA-Kits die Serumkonzentration von Anti-Adalimumab-Antikörpern einmalig oder wiederholt bestimmt und in Korrelation mit klinischer Endzunghsaktivität gesetzt.

Ergebnisse Bei 26 Proben von 16 Patienten wurden in 4 Proben von 2 Patientinnen erhöhte Extinktionen nachgewiesen, welche bei vergleichbaren Werten der Positivkontrolle auf das Vorliegen von Anti-Adalimumab-Antikörpern hinweisen. Bei einem 16-jährigen Mädchen mit JIA, seit 2 Jahren unter Adalimumab in Remission, wurde ohne klinische Verschlechterung ein Antikörper-Anstieg (Ex tierungssanstieg von 0,122 auf 0,729; Negativkontrolle 0,052, Positivkontrolle 1,628) beobachtet. Bei einem 17-jährigen Mädchen mit JIA unter anhaltender Remission unter Adalimumab waren ebenfalls erhöhte Anti-Adalimumab-Antikörper (0,240) nachweisbar. Im Gegen satz dazu wurde bei einer 7-jährigen Patientin mit JIA-assoziiert einer Uveitis nach initialem gutem Ansprechen bei sekundärem Therapieversagen nach 5 Monaten Adalimumab abgesetzt. Zu diesem Zeitpunkt waren keine Anti-Adalimumab-Antikörper nachweisbar. Ein zweiter Therapiever sagen nach Versagen anderer TNF-α-Blocker führte erneut zu einer vorübergehenden Therapieansprechen für 3 Monate mit zweitem sekunderem Therapiever sagen ohne Anti-Adalimumab-Antikörper-Nachweis. Bei einem 14-jährigen Patienten mit visusbedrohender Autoimmunuveitis kam es nach promptem Therape Ansprechen nach 12 Monaten zu einer massiven Verschlechterung ebenfalls ohne Anti-Adalimumab-Antikörper-Nachweis.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung In unserem Pilotprojekt mit Adalimumab-behandelten JIA- bzw. Uveitis-Patienten konnte bislang keine Korrelation zwischen dem Auftreten von Anti-Adalimumab-Antikörpern und einer klinischen Verschlechterung beobachtet werden.

Myokardiale Beteiligung bei systemischer juveniler idopathischer Arthritis – eine Fallpräsentation 19

S. Toddy, V. Zaller, S. Albin, W. Ulbrich, W. Emminger
Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien

Wir berichten von einem 19-jährigen Patienten, bei dem nach Auftreten von Fieber, Arthralgien, Myalgien, lachsfarbenem Exanthem und hohen labormieren Entzündungsparametern im Alter von 15 Jahren eine systemische juvenile idiopathische Arthritis (sJIA) dia gnostiziert wurde. Nach Langzeit-Kortisongabe in Kombination mit Azathioprin konnte letztendlich durch Therapieumstellung auf Anakinra eine Komplettremission erreicht werden. Im weiteren Verlauf wurde die immunsuppressive Therapie bei vollständiger Beschwer defreiheit langsam ausgeschlichen und nach insgesamt 2 Jahren gänzlich abgesetzt. Nach weiteren 18 Monaten Rezidivfreiheit präsentierte sich der Patient erneut in einem akuten Schub mit Fieber, Tachykardie, Myalgien sowie deutlich gesteigerten Entzündungsparametern bei gleichzeitig positivem Troponin T und mehrfach erhöhten proBNP-Werten. Im EKG zeigte sich eine unspezifische Repolarisationsstörung über alle Abteilungen. Echokardiographisch fand sich stets eine gute Ventrikelfunktion ohne Hinweis auf regionale Wandbewegungsstörungen. Diese Veränderungen konnten insgesamt als myokardiale Beteiligung bei koronarer Vaskulitis im Rahmen der Grunderkrankung interpretiert werden. Unter sofortiger immunsuppressiver und antiinflammatorischer Therapie mit hochdosierten Kortikosteroiden, Immunglobulinen und nicht-steroidalen Antirheumatis tika wie auch Anakinra kam es innerhalb von 2 Wochen zu einer deutlichen klinischen Besserung sowie Normalisierung der labormi ren Entzündungswerte und Serumkonzentrationen.

Fallbericht: JIA, systemische Arthritis mit begleitender schwerer Non-Specific Interstitial Pneumonitis 20

G. Artacker
Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, SMZ Ost – Donauapital, Wien

Ein 3,5-jähriger Knabe österreichischer Herkunft leidet seit einem Jahr an Fieberschüben, Polyarthritis, häufigen Apathien im Mund und Genitalbereich und einer schweren interstitiellen Lungenkran-
Das Kawasaki-Syndrom – Klinische Daten aus Tirol

E. Binder, M. Sailer-Höck, E. Griesmaier, T. Giner, J. Brunner
Department für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck

Ziel
Ziel dieser Studie war die Erhebung der klinischen Daten aller an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde im Zeitraum von 2003 bis 2012 behandelten Patienten mit der Diagnose Kawasaki-Syndrom und der Vergleich derselben mit der aktuellen Literatur.

Methoden
Es handelt sich um eine retrospektive Analyse. Die Angaben zu den beteiligten Patienten wurden aus elektronischen Datenaufzeichnungen generiert und eine deskriptive Analyse mittels SPSS Version 2.0 durchgeführt.

Ergebnisse
Insgesamt wurden im Zeitraum von 2003 bis 2012 32 Patienten mit Kawasaki-Syndrom an der Universitätsklinik Innsbruck behandelt. Das Patientenkollektiv wurde in 3 Altersgruppen (< 6 Monate, 6 Monate bis 4 Jahre, > 4 Jahre) unterteilt, wobei 59,4 % der Patienten älter als 6 Monate und jünger als 4 Jahre waren und damit der altersabhängigen Häufigkeitsverteilung der Literaturangaben entsprechen. Das mittlere Alter entsprach 32,96 Monaten (2–192 Monate). 46,9 % der Patienten waren männlich, 53,1 % weiblich. Die klinische Untersuchung zeigte die nicht-eitrige Konjunktivitis und das Exanthem an mit jeweils 84,4 % vorkommend als die häufigsten Symptome. 75 % wiesen oropharyngeale Veränderungen auf, darunter 43 % ein Exanthem, 46,9 % Lacklippen und 18,8 % eine Erdbeerzunge. Nur ein Patient zeigte während des stationären Aufenthaltes eine Exfoliation an den Fingern und Zehen. In 21,9 % konnte eine positive Anamnese bezüglich gastrointestinaler Symptome wie Diarrhö, Bauchschmerzen oder Erbrechen erhoben werden. Ein Drittel der Patienten wurde mit einer anderen vorläufigen Diagnose an unsere Abteilung transferiert, 78,1 % dieser Patienten wurden bereits mit einer antibiotischen Therapie vorbehandelt. Die mittlere Fieberdauer bei Erstvorstellung betrug 4,96 Tage (1–14), bei Diagnosestellung und somit Einleitung der entsprechenden Therapie 6,76 Tage (3–15). Bei 75 % der Patienten wurde ein komplet tes, bei 25 % ein inkomplettes Kawasaki-Syndrom diagnostiziert. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Fieberdauer bis zur Diagnosestellung zwischen inkomplettem und komplettem Kawasaki-Syndrom oder in den verschiedenen Altersgruppen. Typische labormikrobiologische Veränderungen waren ein erhöhtes C-reactives Protein (80,6 %), erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit (96 %), Leukozytose (48,4 %) und Thrombozytose (40,6 %), jedoch ohne quantitative signifikante Unterschiede zwischen komplettem und inkomplettem Kawasaki-Syndrom. Im Vergleich zwischen den Altersgruppen war der CRP-Wert in der Gruppe > 4 Jahre signifikant höher als in den anderen Altersgruppen (p < 0,05), 6 Patienten (18 %) erlitten kardiale Komplikationen, davon ein Koronar-Aneurysma diagnostiziert, weitere Patienten (15 %) wiesen tubuläre Dilatationen der Koronararterien auf. Die mittlere Fieberdauer jener Patienten mit Komplikationen war 8,2 Tage im Vergleich zur Gruppe ohne Komplikationen mit 6,46 Tagen, bei sehr kleiner Fallzahl (6/32), jedoch nicht signifikant höher. Jener Patient mit der Komplikation eines Aneurysmas fieberte insgesamt über 2 Wochen, bis eine adäquate Therapie einsetzte. Dieser zeigte zudem eine massive erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit im Vergleich zum Gesamtkollektiv, während die Patienten mit Komplikationen ansonsten keine signifikant höhere Entzündungsparameter aufwiesen.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung
Die Studie zeigt, dass das mittlere Alter und das häufigere Vorkommen in der Altersgruppe von 6 Monaten bis 4 Jahren aktuellen Daten entspricht. Auch die häufig gestellten vorläufigen Diagnosen und die sehr hohe antibiotische Vorbehandlung entsprechen den Literaturangaben. Im Zeitraum von 2003 bis 2012 erlitt nur ein Patient eine Komplikation in Form eines Aneurysmas der Koronararterien, sodass man in Zusammenhang mit der durchschnittlichen Dauer bis zur Diagnosestellung sicher von einem insgesamt erfreulichen Verlauf aller Kawasaki-Patienten berichten kann.

C. Klinische Studien und Präsentationen

SonoeLASTography Detects Salivary Gland Dysfunction in Patients with Primary Sjögren’s Syndrome

C. Deiaco, T. DeZordo, D. Heber, R. Lippo, A. Lutfi, M. Magyar, D. Zauner, W. B. Granger, J. Hermann
1 Medizinische Universität Graz; 2 Medizinische Universität Innsbruck

Objective
Sialoscintigraphy (Sziintig) ist used to investigate salivary gland function in patients with primary Sjögren’s Syndrome (pSS) in Austria. Real-time sonoeLASTography (SeLASTo) indicates tissue rigidity of salivary glands and correlates with an impaired saliva production. The objective of this study was to investigate the value of SeLASTo and B-mode sonography to identify pSS patients with dysfunctional salivary glands. The study included 37 pSS patients fulfilling the American-European consensus group criteria (mean age 59 years; 92 %...
female; median disease duration 3.1 years). Szinti was conducted according to a routine protocol and semi-quantitative scoring was performed: each gland was graded into 1 = mild dysfunction, 2 = moderate dysfunction, 3 = severe dysfunction, and 4 = normal function. B-mode sonography and SElasto of parotid and submandibular glands was performed using a GE Logiq E9 ultrasound device. Parenchymal homogeneity, echogenicity, hypoechoic areas, hyperechoic reflections, and clearness of glandular borders were also semi-quantitatively scored (total score 0–48). SElasto was used to examine the elasticity of glandular parenchyma and a semi-quantitative rating was performed with 0 = no, 1 = up to 25 %, 2 = up to 50 %, 3 = up to 75 %, and 4 = more than 75 % hardened areas within the salivary gland (total score 0–16). Interobserver variability of sonography and Szinti were tested in 30 % of pSS patients.

Results The mean Szinti score of pSS patients was 6.0 (± 4.3). Loss function of 1, 2, or 4 salivary glands was present in 5.3 %, 17.5 %, and 19.3 % of patients, respectively, B-mode (correcoeff 0.65, p < 0.001) as well as SElasto scores (correcoeff 0.39, p = 0.02) correlated with the Szinti score. Patients with at least one dysfunctional salivary gland had higher B-mode [median 27.5 (range 10.0–44.0) vs 12.0 (2.0–6.9), p < 0.001] and SElasto scores [median 7.0 (range 3.0–12.0) vs 6.0 (2.0–7.0), p = 0.032] than patients with normal salivary gland function. In ROC curve analysis we found an area under the curve (AUC) of 0.91 (95 % CI: 0.8–1.0, p < 0.001) and 0.73 (0.56–0.89, p = 0.03) for B-mode sonography and SElasto, respectively, to detect patients with salivary gland dysfunction. A good reproducibility of B-mode and SElasto results was found as indicated by an ICC of 0.926 (95 % CI: 0.565–0.983) and 0.857 (0.787–0.981), respectively. Reproducibility of Szinti results was also good (kappa 0.871).

Summary/Conclusion Structural changes and increased rigidity of major salivary glands as demonstrated by B-mode sonography and SElasto, respectively, correlates closely with salivary gland dysfunction in patients with pSS.

Ultrasound and Clinical Remission in Psoriasis Arthritis: DAPSA and Boolean Definitions Are Nearer to Ultrasound Remission than CPDAI 23

C. Deiaco, R. Husic, J. Gretler, W. Graninger, J. Hermann Medizinische Universität Graz

Objective To compare ultrasound and clinical definitions of remission in psoriasis arthritis (PsA) patients.

Methods Prospective study of 70 consecutive PsA patients [mean age 51.1 (± SD 11.6) years, 30 % female, median disease duration 7.0 (range 0.4–44.7) years]. Clinical and ultrasound examination was performed at 68 joints and 14 entheses (lateral epicondyle, triceps insertion, quadriceps insertion, proximal and distal insertion of patellar ligament, Achilles tendon, plantar fascia), and DAPSA, CPDAI, DAI, and PASI were calculated. Intra-neural PD signals were graded semi-quantitatively. In ROC curve analysis we found an area under the curve (AUC) of 0.91 (95 % CI: 0.8–1.0, p < 0.001) and 0.73 (0.56–0.89, p = 0.03) for B-mode sonography and SElasto, respectively, to detect patients with perisynovial PD signals. A good reproducibility of B-mode and SElasto results was found as indicated by an ICC of 0.871 (95 % CI: 0.565–0.983) and 0.857 (0.787–0.981), respectively. Reproducibility of Szinti results was also good (kappa 0.871).

Summary/Conclusion Structural changes and increased rigidity of major salivary glands as demonstrated by B-mode sonography and SElasto, respectively, correlates closely with salivary gland dysfunction in patients with pSS.

Ultrasound for Diagnosis of Carpal Tunnel Syndrome – Comparison of Different Methods to Determine Median Nerve Volume and Value of Power Doppler Sonography 24

C. Deiaco, M. Stradner, D. Zauner, K. Brickmann, J. Gretler, F. Först-Moazedi, R. Thonhofer, R. Husic, J. Hermann, S. Quasthoff Medizinische Universität Graz

Objective To compare ultrasound measurement of median nerve cross-sectional area (CSA) at different anatomical landmarks and to assess the value of Power Doppler (PD) signals within the median nerve for diagnosis of carpal tunnel syndrome (CTS).

Methods Prospective study on 135 consecutive patients with suspected CTS undergoing 2 visits within 3 months. Final diagnosis of CTS was established by clinical and electrophysiological findings. CSA was sonographically measured at 5 different levels at forearm and wrist, and CSA wrist-to-forearm ratios or differences were calculated. Intra-neural PD signals were graded semi-quantitatively. Diagnostic values of different ultrasound methods were compared by receiving operating characteristic (ROC) curves using SPSS.

Results CTS was diagnosed in 111 (45.5 %) wrists; 84 (34.4 %) had no CTS and 49 (20.1 %) were possible CTS cases. Diagnostic values were comparable for all sonographic methods to determine median nerve swelling with AUCs ranging from 0.75 to 0.84. Thresholds of 9.8 and 13.8 mm² for the largest CSA of the median nerve yielded a sensitivity of 91 % and a specificity of 92 %, respectively. A PD score ≥ 2 had a specificity of 90 % for the diagnosis of CTS. Sonographic median nerve volumetry revealed a good reliability with an intra-class correlation coefficient of 0.90 (95 % CI: 0.79–0.95).

Summary/Conclusion Sonographic assessment of median nerve swelling and vascularity allows for a reliable diagnosis of CTS. Determination of CSA at its maximal shape offers an easily reproducible tool for CTS classification in daily clinical practice.

Rheumatoide Arthritis ist ein Risikofaktor für einen erhöhten Augmentation Index unabhängig von der Koezistenz traditioneller kardiovaskulärer Risikofaktoren 25

H. Piaiogger1, T. Brunsmair1, M. Schmid1, M. Pichler2, A. Hayat-Khayyati1, S. Ebner1, G. Biesenbach1, E. Pohanka1

1AKH Linz; 2LKH Salzburg

Ziel Die rheumatoide Arthritis (RA) ist mit einer erhöhten kardiovaskulären (CV) Morbidität und Mortalität assoziiert. Wir konnten
im Vorfeld zeigen, dass der „Augmentation Index“ (AIx), ein Marker vaskulärer Dysfunktion, bei RA-Patienten ohne traditionelle CV-Risikofaktoren höher ist als bei gesunden Kontrollen. Bis jetzt war es allerdings nicht klar, ob der negative Einfluss der RA auf das Gefäßsystem auch nachweisbar bleibt, wenn – wie oft im realen Leben – traditionelle CV-Risikofaktoren ebenso vorhanden sein können.

In dieser Studie haben wir untersucht ob der Einfluss der RA auf den AIx vernachlässigbar wird, wenn bei RA-Patienten und auch Kontrollen traditionelle CV-Risikofaktoren vorhanden sein können.

**Methoden**
Insgesamt wurden in diese Studie 411 Personen eingeschlossen (203 mit RA, 208 ohne RA [n-RA-Gruppe]). Mittels Applanationstonometrie an der Art. radialis wurde eine Pulsweitenanalyse (PWA) durchgeführt und somit der AIx ermittelt. Der Einfluss der RA auf den AIx wurde mithilfe eines multi-linearen Regressionsmodells ermittelt. LOWESS („locally weighted regression scatterplot smoothing“) zeigte ein nicht-lineares Verhältnis zwischen Alter und dem AIx. Dem Folge tragend wurde die transformierte Variable (Alter) f(x) = arctan((x–35)/10), als Prädiktor im multilinear Regressionsmodell ermittelt. LOWESS („locally weighted regression scatterplot smoothing“) zeigte ein nicht-lineares Verhältnis zwischen Alter und dem AIx. Dem Folge tragend wurde die transformierte Variable (Alter) f(x) = arctan((x–35)/10), als Prädiktor im multi-linearen Regressionsmodell eingesetzt. Ein p-Wert < 0.05 wurde als statistisch signifikant akzeptiert.

**Ergebnisse**
Die Basisdaten der Probanden sind in Tabelle 1 dargestellt. Der mittlere, unkorrigierte AIx lag bei 30,5 ± 9,0 % in der RA-Gruppe und bei 24,0 ± 11,0 % in der n-RA-Gruppe (p < 0,001). Im Regressionsmodell waren die folgenden Variablen statistisch signifikant mit einem erhöhten AIx assoziiert (aufgelistet in absteigender Reihenfolge anhand des Einflusses auf den AIx): Alter > diastolischer Blutdruck > Geschlecht > RA > Körpergröße > Rauchereinsatzstatus (p < 0,001 für alle Variablen). Weibliches Geschlecht war mit einem erhöhten AIx assoziiert. Die Körpergröße war als einzige der aufgelisteten Variablen invers mit dem AIx assoziiert. RA, Körpergröße und Rauchen hatten einen nahezu gleichen Einfluss auf den AIx. RA, Körpergröße und Rauchen hatten einen nahezu gleichen Einfluss auf den AIx.

| Variable                  | Koeffizient | SE des Koeffizienten | T-Ratio | p       |
|--------------------------|-------------|----------------------|---------|---------|
| Konstante                | 27,2329     | 10,81                | 2,53    | 0,0119  |
| BPDiastr                 | 0,213628    | 0,02978              | 7,43    | <0,0001 |
| falter                   | 9,8729      | 0,7252               | 13,1    | <0,0001 |
| ind_RA                   | 3,40431     | 0,7311               | 4,66    | <0,0001 |
| ind_weiblich             | 6,42868     | 1,176                | 5,47    | <0,0001 |
| ind_Raucher              | 3,39897     | 0,8541               | 3,98    | <0,0001 |
| Körpergröße              | –20,3149    | 5,882                | –3,45   | 0,0006  |

**Zusammenfassung/Schlussfolgerung**
Der AIx ist bei RA-Patienten erhöht, unabhängig davon, ob traditionelle CV-Risikofaktoren ebenso vorhanden sein können. Die Ergebnisse zeigen, dass eine vaskuläre Dysfunktion in diesem RA-Kollektiv vorliegt. Der Einfluss der RA auf das vaskuläre System war vergleichbar mit dem des Rauchens.

**References:**
1. Felson DT, Smolen J, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remis-
Objective It was of interest if the use of the different wording influences the agreement of composite scores to patient-centred disease activity assessment tools like for example the Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index comprising 5 questions (RADAI-5) which has shown significant correlation to the commonly used composite indices [2, 3].

Methods 177 consecutive outpatient RA patients (74 % female, mean age 63.6 years, 55.9 % RF positive, mean disease duration 110 months) were asked to answer both questions (“How is your general health today?” and “Considering all of the ways your arthritis has affected you, how do you feel your arthritis is today?”) on a 100-mm visual analogue scale (VASGH and VASDA). Moreover DAS28, SDAI, and CDAI were calculated twice using both questions. Furthermore patients were asked to complete the RADAI-5 to correlate this questionnaire to the other composite scores. Cohen’s kappa was calculated to show the agreement of both results.

Results The mean RADAI-5 was 3.17 (95 % CI 2.85–3.49). Agreement of VASGH and VASDA was moderate (kappa = 0.41). The RADAI-5 agrees better to SDAI and CDAI using VASDA than VASGH (kappa = 0.68 vs 0.27 and 0.76 vs 0.27, respectively). No substantial difference was found for the agreement between RADAI-5 and DAS28 using both wordings (kappa = 0.20 vs 0.26).

Conclusion VASGH and VASDA showed a moderate agreement. No difference in agreement of the DAS28 and the RADAI-5 was seen using both wordings. Using the correct wording for VASDA, the SDAI and the CDAI become much more congruent with the RADAI-5.

Frequencies of Boolean- and Index-Based ACR-EULAR Remission

Frequencies of Boolean- and Index-Based ACR-EULAR Remission Differ Slightly Depending on the Method of Patient Global Assessment

P. Stottinger, J. S. Smolen, D. Aletaha
Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Objective Two definitions of remission have been put forward by the ACR and EULAR: a Boolean-based definition, requiring swollen and tender joint counts (SJC, TJC), C-reactive protein (CRP in mg/dl), and patient global assessment (PGA on a 0–10-cm scale, VAS) to be ≤ 1; and an index-based definition, requiring the simplified disease activity index (SDAI) to be ≤ 3.3. The patient global has been shown to be crucial in fulfilling the criteria [1]. In many settings a numerical rating scale (NRS) is preferred instead of a VAS. Here, we investigated whether the use of an NRS-like assessment would lead to different remission frequencies compared to a VAS.

Methods We obtained data of a random cross-sectional visit of RA patients from a longitudinal observational database. We used simulated (s-)NRS values, in which VAS values were rounded to the closest integer, for calculation of the SDAI. We compared proportions of patients in Boolean and/or SDAI remission between PGA by VAS and sNRS, evaluating their difference or agreement descriptively by kappa and receiver operating curve analyses (ROC).

Results We identified 922 RA patients (80 % female, 56 % rheumatoid factor (RF) positive, mean disease duration 8 years). In the main analysis, 12.8 % of patients were in Boolean remission using sNRS versus 11.3 % using VAS (Table 3). All patients in Boolean remission using VAS were also in remission by sNRS. Boolean remission using VAS and sNRS had a high agreement (κ = 0.93). SDAI remission frequencies were higher than Boolean remission frequencies with a good agreement (Table 3) and showed a κ of 0.94 for the comparison of VAS and sNRS. In sensitivity analyses, in which we rounded all VAS values either up to the next higher integer or down to the next lower integer to obtain the sNRS, confirmed the
Fallbericht: Rheumatoide Arthritis und seltene Tumormanifestation – auf Umwegen zur Remission

M. Gärtner1, C. Schwab1, B. Liegl-Atzwanger2, C. Beham-Schmid3, S. Mätzsch4, S. Celedin5, H. J. Neumann2
1Abt. für Innere Medizin, KH der Elisabethinen Klagenfurt; 2Inst. für Pathologie, MUG; 3Inst. für Pathologie, MUW; 4Abt. für Nuklearmedizin und Endokrinologie, KLAGenfurt
Ziel Fallbericht über den Langzeitverlauf und das Auftreten einer solaren Tumormanifestation bei Patientin mit RA unter Biologikatherapie.

Methodik

Verlauf Die 1941 geb. Patientin wurde im August 2002 in unserer Rheumaabteilung vorstellig. Bereits 1970 Diagnose einer RA, in der Vorgeschichte Therapie mit Gold, Sulfasalazin (SSZ), Hydroxychloroquin, Methotrexat (MTX) sowie Leflunomid (LEF). Bei Erstkontakt zeigte sich eine unzureichend kontrollierte Krankheitsaktivität unter Etanercept-(ETN-)Therapie. In der Folge weitere Kombinationstherapie mit ETN/LEF, ETN/MTX, ETN/SSZ. Im Februar 2003 leitete Rituximab-Therapie führte vorerst zur kompletten Remission und zeigte auch hinsichtlich der RA bisher ein ausgezeichnetes Ansprechen.

Zusammenfassung Fallberichte sowohl über pleomorphe Sarkome als auch über folliculäre Lymphome primär extranodaler Manifestation sind rar. In unserem Fall sind diese Entitäten bei einer Patientin mit RA diagnostiziert worden. Weiters erwies sich die antineoplastische Therapie als effektiv auch für die lange bestehende RA.

Does Joint Sonography Really Add Clinically Important Information Beyond Clinical Joint Examination?
M. Gärtner, H. Radner, G. Supp, P. Mandl, K. Machold, D. Aletaha, J. Smolen
Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien
Objective Sonographic assessment of joint activity in patients with rheumatoid arthritis (RA) is considered to be more sensitive than the respective clinical assessment. However, this difference may be less dependent on the physical technique used (ie, palpation vs sonography), but rather related to differences in arbitrary definitions of the presence or absence of “joint activity”. It was the aim of this study to evaluate the differences in numbers of clinically and sonographically active joints in RA, with special regard to the impact of sonographic definitions of activity.

Methods We performed sonographic imaging of 22 joints of the hands of RA patients in clinical remission (n = 60; defined as CDAI ≤ 2.8). Each joint was assessed for grey scale synovitis (GSS) and Power Doppler (PD) signal on a 4-point scale (0 = no, 3 = marked). Sensitivity and specificity of the clinical swollen joint count (SJC) were calculated using different sonographic cut-points and combinations. We further assessed changes of CDAI if the clinical SJC was replaced by sonographically active joints (sCDAI).

Results Among the 1320 joints of patients in remission, a total of 887 (67.2 %) was GSS positive and 269 (20.4 %) were PD positive. Clinical assessment of joint swelling was 100 % specific for sonographic activity, independent from the applied sonographic criteria. Sensitivity was low with a maximum of 25 % using the most stringent sonographic criteria (GSS = 3 and PD = 3). Calculation of sCDAI resulted in high values using GSS ≥ 1 or PD ≥ 1 (mean sCDAI = 15.7) compared to the clinical CDAI of 1.0. However, accepting only grade-3 PD signals, sCDAI values approached the clinical CDAI with a mean of 1.1 (Figure 2).

Summary/Conclusion Sonography revealed residual signals of joint activity in patients in CDAI remission, but low-grade PD and GSS signals may not reflect active synovitis. Changing the stringency of the sonographic criteria toward higher signals for determination of joint activity led to similar results when considered in the context of overall disease activity, such as in the CDAI.

Figure 2: Gärtner M, et al. (# 32). Mean sCDAI values.
Sonography-Verified Joint Inflammation but Not Ultrasound Scores for Enthesitis and Dactylitis Correlate with Corresponding Clinical Findings in Psoriasis Arthritis

M. Musta

Objective To compare ultrasound-verified inflammation of joints, entheses, and tendons with corresponding clinical findings in psoriasis arthritis (PsA) patients.

Methods Prospective study of 70 consecutive PsA patients [mean age 51.1 (± SD 11.6) years, 30 % female, median disease duration 7.0 (range 0–44.7) years]. Clinical and ultrasound examination was performed at 68 joints and 14 entheses (lateral epicondyle, triceps insertion, quadriceps insertion, proximal and distal insertion of patellar ligament, Achilles tendon, plantar fascia), and clinical scores including the DAPSA, CPDAI, dactylitis score, Leeds enthesis index (LEI), HAQ, and PASI were calculated. Sonography was performed by 2 rheumatologists blinded to clinical data using an ESAOTE Twice ultrasound device. Synovial hypertrophy and/or joint effusion (SH/E) as well as Power Doppler (PD) were subjectively graded at each joint from 0 to 3 in accordance with prior publications. At hands and feet we also recorded the presence of perisynovitis and tenosynovitis. For grading of enthesis by ultrasound the MASEI and GUESS scores were used. Ultrasound signs of dactylitis were defined by the presence of synovitis plus tenosynovitis at MCP/MP,PIP, and DIP joints.

Results The median DAPSA was 12.1 (0.1–70.2), mean CPDAI 4.8 (± 2.5), median clinical Dactylitis score 0 (0–10), median LEI 0 (0–4), mean HAQ 0.73 (± 0.81), and median PASI 1.0 (0–23.2).

Using sonography, we found SH/E and/or PD at 12 (range 3–35) [median SH/E score 16.0 (range 3.0–56.0)] and/or 2 (0–19) [PD-score 3.0 (0–31.0)] joints, respectively. 18 patients (25.7 %) had evidence of perisynovitis in at least one MCP joint and 20 (28.6 %) patients demonstrated flexor or extensor enthesis affecting at least one whole finger or toe. Median MASEI and GUESS scores were 32.5 (7.0–73.0) and 13.0 (4.0–27.0), respectively. Ultrasound signs of dactylitis were found in 5 (7.1 %) patients. DAPSA showed a moderate correlation with total SH/E (correcoeff 0.35, p = 0.003) and PD scores (correcoeff 0.36, p = 0.002), as well as with the number of joints affected by SH/E (correcoeff 0.24, p = 0.045) and/or PD (correcoeff 0.32, p = 0.006). Total CPDAI did not correlate with SH/E, PD, enthesis, or dactylitis scores; however, within the CPDAI joint domain we found differences concerning SH/E and PD scores between patients with no [n = 17, median SH/E 12.0 (3.0–32.0); PD score 1.0 (0–11.0)] and moderate [n = 17, SH/E 25.0 (6.0–43.0), p = 0.009; PD 5.0 (0–31.0), p = 0.005] or high clinical activity [n = 26, SH/E 18.5 (6.0–56.0), p = 0.025; PD 5.5 (0–30.0), p = 0.005]. In the CPDAI enthesis and dactylitis domains no differences were found, comparing the MASEI/GUESS and ultrasound-defined dactylitis, respectively, between the groups. No correlation was found between clinical and sonographic dactylitis scores or LEI (clinical) and MASEI/GUESS (sonography).

Summary/Conclusion Ultrasound-verified joint inflammation moderately correlates with DAPSA and CPDAI joint components in PsA patients. No association was found between sonographic and clinical assessment of enthesis and dactylitis.

IgG4 Immune Response in Churg-Strauss Syndrome

J. Zwerin1, J. Streil1, B. Manger1, C. Bayer1, G. Schlett2, A. Vaglio2

Objectives T-helper type-2 responses are crucial in Churg-Strauss Syndrome (CSS) and may enhance the production of IgG4 antibodies. The authors assessed the IgG4 immune response in CSS patients.

Methods The authors included 46 consecutive patients with CSS (24 with active and 22 with quiescent disease), 26 with granuloma-
Figure 3: Radner H, et al. (# 38). Differences of sensitivity and specificity of 2010 ACR/EULAR criteria versus 1987 ACR criteria in different cohorts using different reference standards.

VCAM-1 Serum Levels Are Associated with Arthropathy in Hereditary Hemochromatosis

V. Nell-Duxneune1, R. Axmann1, E. Husar-Memmer1, T. Dallas2, C. Datz4, E. Aigner4, G. Schett3, J. Zwerina1,3
1LBI für Osteologie, Hanusch-Krankenhaus, Wien; 22nd Dept. of Paediatrics, Comenius University Bratislava, Slovakische Republik; 3Abt. für Innere Medizin 3, Universität Erlangen-Nürnberg, Deutschland; 4KH Oberndorf

Objectives The aim of the study was to assess the role of VCAM-1 in patients with hereditary hemochromatosis (HH) with or without arthropathy.

Methods Sera from a large cross-sectional cohort of unselected HH patients (n = 147) were obtained and compared to healthy individuals. Serum levels of VCAM-1 were measured by ELISA and correlated to clinical measures.

Results VCAM-1 serum levels were elevated in HH patients as compared to healthy controls (mean 913 ± 456 vs 672 ± 216 ng/ml, p < 0.0001). Within the HH patient group, VCAM-1 levels were much higher in patients with arthropathy and joint replacement surgery. VCAM-1 levels correlated well with radiographic measures of HH arthropathy (r = 0.36, p < 0.0001). Multivariate regression analysis confirmed a highly significant association of VCAM-1 serum levels and the presence of HH arthropathy, independent from diabetes, BMI, and age.

Conclusion VCAM-1 serum levels emerge as a biomarker for hemochromatosis arthropathy.

Performance of the 2010 ACR/EULAR Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis – A Systematic Literature Review

Radner H, Smolen, D. Aletaha
Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Objective To summarize the diagnostic performance of the 2010 ACR/EULAR criteria from published literature performing a systematic literature search (SLR).

Methods Using a comprehensive search strategy a SLR was performed using the main databases (Medline, Embase, Cochrane central) as well as ACR and EULAR conference proceedings. Raw data of included studies were extracted in order to calculate sensitivity (SENS), specificity (SPEC), and positive and negative predictive values (PPV, NPV). Taking into account heterogeneity, meta-analyses were performed if possible.
Summary/Conclusion

independent of reference standard, cohort used, or performance ac-

spec 2010 – SPEC 1987 criteria = –0.08) but higher overall sensi-

abstracts directly compared 1987 and 2010 criteria using different 

0.64); 28 vs 44 vs 66/68 JC, respectively. 7 studies and 6 meeting 

observed using different joint counts (JC): pooled SENS (95 % CI) 

0.82 (0.8–0.84), vs 0.81 (0.78–0.84) vs 0.81 (0.78–0.84) vs pooled 

compare according to different application. Compared to the 1987 criteria higher sensitivity and almost equal specificity was observed.

BioReg – ein österreichisches Biologikaregister 39

M. Herold

Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck

Einleitung

In Österreich wurde 2009 der Verein „Biologikaregister für erklärend rheumatische Erkrankungen e. V.“, kurz BioReg (www.bioreg.at), mit dem Ziel gegründet, ein mit anderen Ländern vergleichbares, nationales Register für erklärt rheumatische Erkrankungen, die mit Biologika behandelt werden, zu schaffen. Die Notwendigkeit eines österreichischen Biologikaregisters wurde unbe-

Zusammenfassung/Schlussfolgerung

Die Arthrose ist eine häufige, chronische und oft behindernde Erkrankung. Ein prämaturer Beginn der Arthrose sollte den Rheumatologen dazu veranlassen, nach zugrunde liegenden Ursachen zu suchen. Wir be-

Ziel

Die prämature Arthrose als Symptom einer Typ-II-Kollagenopathie: Fallbericht und Literaturrecherche 40

E. Husar-Mannur1, A. Eckl1, A. Al Kaissi1, H. Sticht1, B. Manger1, G. Schett1, J. Zwerina1

1LBI für Osteologie, Hanusch-Krankenhaus, Wien; 2Inst. für Humangenetik, 

3Inst. für Biochemie und 4Abt. für Innere Medizin 3, Universität Erlangen-

Nürnberg, Deutschland

Methoden

Wir berichten über eine Patientin mit schwerer Polyarthrose beginnend im frühen Erwachsenenalter aufgrund einer hete-

rozygoten Mutation im COL2A1-Gen. Wir besprechen die klinischen Merkmale, die Diagnose und die bereits bekannten Mutationen von zuvor publizierten Fällen aufgrund einer PubMed-Literaturrecherche.

Ergebnisse

Eine 43-jährige kaukasische Patientin mit normaler Wuchs präsentierte sich mit einer 24 Jahre dauernden Vorgeschichte einer symmetrischen, polyartikulären Arthrose sowohl der großen als auch kleinen Gelenke. Zum Zeitpunkt der Vorstellung hatte die Pati-

ten bereits 6 Gelenkersatzoperationen hinter sich. Die Familien-

amnese war unauffällig. Klinische, serologische, bildgebende und 
histologische Untersuchungen ergaben keinen spezifischen Grund für dieses ungewöhnliche klinische Bild. Eine genetische Analyse ergab schließlich eine heterozygote COL2A1-Mutation (R519C) passend zum klinischen Phänotyp der Patientin. Wir besprechen an-

hand einer Durchsicht der Fachliteratur das klinische Spektrum von Typ-II-Kollagenopathien mit Betonung einer frühzeitigen Arthrose als einziges Leitsymptom.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung

Eine ungewöhnliche klinische Symptomatik einer Arthrose sollte den Rheumatologen dazu veranlassen, nach zugrunde liegenden Ursachen zu suchen. Typ-II-

Kollagenopathien sollten bei jungen Patienten mit schwerer symme-

trischer rheumatischer Erkrankung, die mit Biologika behandelt werden, stets bei der Diagnose und Behandlung in Betracht gezogen werden. Die richtige Diagnose ermöglicht eine Klassifikation der Erkrankung und genetische Beratung des Pa-

D. Rehabilitation

Dynamic Spinal Traction in Inpatient Rehabilitation of Low Back Pain: Sustained Improvement of Pain Experience 41

W. Kullich1, B. Stritzinger1, M. Arnold2, C. Goldberger1, H. Schwanor1, E. Murr3

1Boltzmann-Cluster für Rheumatologie, Balneologie und Rehabilitation, 

LBI für Rehabilitation interner Erkrankungen, Saalfelden; 2Rehabilitati-

onszentrum/SKA der PVA, Saalfelden; 3MUl und Inst. für orthopädische 

Physiotherapie, UMIT, Hall in Tirol

Background/Aim

Intensive multidisciplinary rehabilitation pro-

grammes can improve pain and function in chronic low back pain. Dynamic traction therapy with the device GammaSwing, which trans-
fers rhythmic swings on the spinal column under traction, can be employed. Aim of the study was to observe if a series of dynamic extension treatments in inpatient rehabilitation would have a sus-
tainable effect in patients with chronic low back pain.

Methods

57 patients (45 male, 12 female) with chronic low back pain were divided into 2 randomized groups at the beginning of a 3-

week inpatient rehabilitation. Group A was treated with a standard-

ised rehabilitation programme + 6 therapy units with the extension system GammaSwing (GS), while group B was treated with a standardised rehabilitation programme + 6 therapy units of back massage (MA). Pain at rest and pain on motion [measured with the visual

ÖGR-Jahrestagung 2012 – Abstracts

J MINER STOFFWECHS 2012; 19 (4) 177
analogue scale (VAS), finger-floor distance, and Schober’s test were measured after each of the 6 treatments during the inpatient stay in the rehabilitation centre. PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index), RM (Roland & Morris Disability Questionnaire), and SES (Subjective Experience of Pain Scale) were assessed and statistically analyzed at baseline (admission), after 3 weeks (discharge), after 3 and 6 months.

**Results** In the course of the inpatient rehabilitation stay a significant improvement of the pain parameters in both groups was observed after application of GS respectively MA. The pain on motion decreased successively during the 6 treatments. This effect was more distinctive in the GS group and showed a statistic significance from the second treatment on, but in the MA group significant changes occurred first after the fifth treatment. In contrast to this, regarding the pain at rest the massage group showed better results at the beginning of the rehabilitation. The affective SES of both groups showed comparably good results after 3 weeks of rehabilitation. This effect could be kept up for 6 months only in the GS group. Also the sensory pain experience showed a significant improvement in the MA group, which only lasted a short time. People in employment showed a significantly reduced sensory SES after 3 months. In comparison to non-employed patients the affective SES in professionals was statistically sustainable (3 and 6 months; Figure 4).

**Conclusion** The integration of dynamic extension therapy with the GammaSwing to a rehabilitation concept achieves a sustainable, longer lasting improvement on the experience of pain in chronic low back pain than a series of massages. A positive effect on the sustainability of the inpatient rehabilitation can be obtained.

Concepts Important to People Living with Crohn’s Disease and their Coverage by Patient-Reported Outcome Instruments: Patient’s Perspective Elevated by a Qualitative Study

Table 4: Dür M, et al. (# 42). Characteristics of the identified patient-reported outcomes.

| Abbr. | Patient-reported outcomes | Content | Items | Response options | Time frame |
|-------|---------------------------|---------|-------|------------------|------------|
| ADAPT | Assessment of the Demand for Additional Psychological Treatment | Need for psychological treatment | 12 | Visual analogue scales | Present |
| BDI-II | Beck Depression Inventory-II | Depression | 21 | 4 statements: increasing severity | Past, present, future |
| CPWQD | Crohn’s disease perceived work disability Questionnaire | Work capacity | 14 | 4 statements: increasing frequency | Last year |
| DS-14 | Type-D Scale 14 | Negative affectivity & social inhibition | 14 | Verifying statements | Present |
| EO-SD | EuroQoL Health Questionnaire | Health status | 5 | Statement (no, some, extreme problems) & visual analogue scale | Present |
| ESSI | ENRICH Social Support Scale | Extent of social support | 7 | Question 1-6 (none, a little, some, most or all of the time), Question 7 (yes/no) | Present |
| FIQL | Fecal Inconsistency Quality of Life Scale | Health-related quality of life | 29 | Different Likert scales | Present |
| HADS | Hospital Anxiety and Depression Scale | Anxiety, depression | 14 | Frequency: 4-point Likert scale | Present |
| IBDQ-32 | Inflammatory Bowel Disease Questionnaire | Health-related quality of life | 32 | 7-point Likert scale (1 = significant impairment, 7 = no impairment) | 2 weeks |
| IBDQ-SES | Inflammatory Bowel Disease Self-Efficacy Scale | Self-efficacy | 29 | 10-point Likert scale (1 = not sure at all, 10 = totally sure) | Present |
| LOT-R | Life Orientation Test-Revised | Optimism | 8 | 5-point Likert scale (0 = strongly disagree, 4 = strongly agree) | Present |
| PAM-13 | Patient-Activation Measure Short Form | Health management skills, knowledge, confidence, motivation | 13 | 5-point Likert scale (0 = strongly disagree, 4 = strongly agree) | Present |
| PSQ (PSQ-V) | Perceived Stress Questionnaire recent form (PSQ-V) | Perceived stress | 30 | 4-point scale on frequency (1 = almost never, 4 = usually) | Past month/ past 2 years |
| PSQ-R | Perceived Stress Questionnaire Reconsidered | Perceived stress | 20 | 4-point scale on frequency (1 = almost never, 4 = usually) | Present |
| RIFIC | Rating Form of Inflammatory Bowel Disease Patient Concerns | Worries, concerns regarding IBD | 25 | Visual analogue scale | Present |
| SF-36 | Short Form 36 health survey | Health-related quality of life | 36 | Different response scales | 4 weeks |
| SIBDQ | Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire | Quality of life | 10 | 7-point Likert scale on frequency | Last year |
| STAI | State-Trait Anxiety Inventory | Anxiety about an event & trait anxiety | 40 | 4-point Likert scale | Present |
Methods

A qualitative study was conducted. Told life stories were analysed by the biographical narrative interpretative method, findings were linked to concepts determining health in a positive way. Furthermore the qualitative data were analysed regarding gender differences. Two systematic literature searches were done to identify relevant concepts and clinically relevant PROs. Concepts and the instruments' coverage were linked to concepts determining health in a positive way. Two systematic literature searches were done to identify relevant concepts and clinically relevant PROs. Concepts and the instruments' coverage were linked to concepts determining health in a positive way.

Results

15 people with CD with a median age of 46 years (IQR 34–60) and median disease duration of 15 month (IQR 8–30) participated. 14 participants mentioned self-efficacy and social support (93 %), and 13 described job satisfaction (87 %) as being important, which were the 3 commonest concepts. Most of them experienced relations between their health behaviour and disease course and tried to "gain control over their disease" by being self-efficient. While participation had more meaning for men, appreciation and resilience to "gain control over their disease" by being self-efficient. While participation had more meaning for men, appreciation and resilience to "gain control over their disease" by being self-efficient.

Gender Differences of Concepts Important to People Living with Rheumatoid Arthritis and their Coverage by Standard Measures of Function, Health, and Well-Being

Background/Purpose Rheumatoid arthritis is a chronic autoimmune disease that has a major impact on functioning, health, and well-being. Concepts which determine health in a positive way are often not addressed in a busy clinical setting. The aim of this study is to explore which concepts determine health in a positive way and are meaningful to patients with RA. Furthermore we wanted to analyse whether they are covered by patient-reported outcome (PRO) instruments and which of them could be recommended for clinical use and/or research.

Methods

We conducted a qualitative narrative biographic study consisting of 3 steps (Figure 5). People with RA were asked to tell their life stories which were analysed with the biographical narrative interpretative method afterwards. Hereinafter, we linked concepts which determine health in positive way derived from a systematic literature search to the perspective of patients. Finally, we explored whether these concepts were covered by PROs identified in another systematic literature search. The evaluation of the PROs' coverage was based on the model of the WHO International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF).

Results

15 people with RA with a median age of 52.5 years (IQR 35.75–62.5) and median disease duration of 24.5 years (IQR 10–59.25) participated in the qualitative study. Occupational balance, social support, participation, and coping were the most frequently mentioned meaningful concepts (Table 6). While coping was men-

Table 5: Dür M, et al. (# 42). Coverage of the health determinants which determine health in a positive way by patient-reported outcome instruments.
tioned by a higher number of men (83 % of all men), optimism and vocational gratification were only important for women (78 resp 67 %). The concept of work-life balance did not appear in the qualitative data. Secondary gain from illness was found only in 2 participants (13 %). 31 PROs were derived from the systematic literature search. The concepts coping, self-efficacy, participation, optimism, and social support were covered particularly.

**Conclusion** Several concepts which determine health in a positive way show a gender difference. Social support and coping should get more attention in clinical routine and research of people with RA. The use of the Life Orientation Test – Revised (LOT-R) [Scheier et al. 1994] and Functional Assessment Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACT-F) [Nicklin et al. 2010] is recommended, because they cover most determinants of health.

**Table 6:** Dür M, et al. (# 43). Frequency determinants of health per sex.

| Range | Determinants of health | n (%) | Female | Male |
|-------|------------------------|-------|--------|------|
| 1     | Occupational balance   | 12 (80) | 8 4    |
| 2     | Social support         | 10 (67) | 6 4    |
| 3     | Coping                 | 9 (60)  | 4 5    |
| 4     | Self-efficacy          | 7 (47)  | 6 1    |
| 5     | Reflecing in a positive way/optimism | 7 (47) | 7 0    |
| 6     | Job satisfaction       | 6 (40)  | 4 2    |
| 7     | Vocational gratification| 6 (40)  | 6 0    |
| 8     | Participation (social) | 5 (33)  | 5 0    |
| 9     | Appreciation           | 5 (33)  | 2 3    |
| 10    | Resilience             | 4 (27)  | 3 1    |

**Method** We conducted a quantitative study using the Educational Needs Assessment Tool (ENAT) questionnaire in a convenience sample of patients with either RA, PsA, or HOA in a rheumatology centre in Austria. 130 patients with RA, 125 patients with PsA, and 48 patients with HOA diagnosed according to the ACR criteria participated in this study. Descriptive statistics were calculated for demographic data, disease activity measures, and each item of the ENAT questionnaire. In addition, we ranked the items with the highest and lowest importance to the patients and compared between all 3 diseases.

**Results** 130 RA Patients (75 % female), 125 PsA patients (45 % female), and 48 HOA patients (83 % female) participated in the study. Age was comparable between the 3 groups (mean ± SD in RA: 56 ± 13.5 years; PsA: 51 ± 10.5 years; HOA: 64 ± 7 years), however, patients with HOA were slightly older. Mean disease duration ranged from 11 (both RA and PsA) to 14 years (HOA). A high percentage of patients (above 70 %) in each group expressed interest to receive education about their disease. RA and PsA patients described almost similar educational interests (items marked “extremely important” and “very important” were collapsed into one category), while HOA patients had also similar, but somewhat different interests. This refers to “Taking the best medicine for me” (RA group: 56.9 %, PsA group: 55.2 %, HOA group: 44.4 %), “What the side-effects of my medicines are” (RA group: 57.6 %, PsA group: 57.6 %, HOA group: 62.5 %), “Ways my arthritis can be treated” (RA group: 58.5 %, PsA group: 55.2 %, HOA group: 58.3 %), and “What might happen in the future” (RA group: 60 %, PsA group: 60 %, HOA group: 58.3 %). In addition, patients in the HOA group were most interested in “Things that should be avoided to do” (58.3 %) and “Foods and vitamins that might help” (54.2 %), deal with their disease. The following items were considered less important to know by patients of all 3 groups: “Where I can find groups who will help me to cope with arthritis” (RA group: 22.3 %, PsA group: 25.6 %, HOA group: 27.1 %) and “Who I can ask about financial help” (RA group: 22.3 %, PsA group: 26.4 %, HOA group: 18.8 %). Questions describing depression were also rated low by the RA group (“Why I am feeling down or depressed” (20 %), “Ways to deal with moods or depression” (18.5 %)).

**Conclusions** Educational interests of patients with RA and PsA were most similar, while the interests of HOA patients differed slightly from those 2 groups. As a large percentage of patients expressed interest in education in general, the ENAT might be an interesting tool to assess individual needs. While there are hardly structured education sessions for patients with arthritis in Austria, education may be taught informally by health professionals. Our findings of the ENAT questionnaire may also be useful in guiding physicians and health professionals in elaborating individualized and target-centred treatment programmes for patients with arthritis.

**Acknowledgments** The author Razvan Gabriel Dragoi benefitted by a fellowship from the POSDRU/88/1.5/S/63117 grant.

**E. Sozioökonomie/Berufspolitik**

Der niedergelassene Rheumatologe in Österreich – erste Leistungsposition für Rheumatologie ab 1. Juli 2012

**R. Puchner**

Rheumatologische Praxis, Wels

**Ziel** Die Gesamtzahl österreichischer Rheumatologen ist gering. Die ambulante rheumatologische Versorgung wird in Österreich mehrheitlich durch Ärzte in überfüllten Krankenhausambulanzen mit langen Wartezeiten erbracht. Der Anteil an niedergelassenen Rheumatologen ist im Vergleich zu Deutschland sehr niedrig. Ein wesentlicher Grund dafür dürfte sein, dass rheumatologisch tätige Ärzte in einer Kassenpraxis mit den fehlenden spezifischen (das Fach Rheumatologie betreffenden) Abrechnungsmöglichkeiten unzufrieden sind.
Methoden  Im Frühjahr 2011 wurden erstmals konkrete Verhandlungen zwischen Vertretern der oberösterreichischen Ärztekammer und der Gebietskranenkasse (GKK) aufgenommen. In Österreich gibt es entsprechend der Anzahl der Bundesländer 9 Länderkammern, die mit den ebenfalls 9 österreichischen Gebietskranenkassen die Leistungspositionen und Honorare verhandeln bzw. bestimmen. Die überwiegende Mehrzahl österreichischer Patienten ist durch ihre (Landes-) Gebietskranenkasse versichert. Die Honorare der GKK bestimmen im Wesentlichen das Einkommen der niedergelas- senen Ärzte in Österreich und damit auch Ausstattung, Umfang und Positionierung eines Facharztes. Eine ärztlicherseits erbrachte Leis- tung kann aber in einem Bundesland im Vergleich zu einem anderen gleichwertig, unterschiedlich oder eben überhaupt nicht erstattet werden. Üblicherweise erfolgt aber eine bundesweite Abstimmung und Angleichung der Leistungspositionen.

Ergebnisse  Erfreulicherweise ist es mit 1. Juli 2012 gelungen, die erste Leistungsposition für Rheumatologie in die oberösterreichi- sche Honorarordnung aufzunehmen. Die Position 108 „rheumatologische Therapieeinstellung mit krankheitsmodifizierenden Anti- rheumatika bzw. deren Therapieüberwachung“ wird mit € 60,– einmal im Quartal vergütet und ist nur von Fachärzten mit Zusatzfach Rheu- matologie verrechenbar. Die Verrechenbarkeit ist derzeit mit 7 % der Fälle (aller in einem Quartal rechnungsberechtigten Patienten, nicht nur der an einer [Poly-] Arthritis erkrankten) limitiert. Die Position ist nur 1x pro Fall und Quartal verrechenbar. Die Verhandlungen waren langwierig, aber stets korrekt. Die Kamm hat bei den Besprechun- gen der vergangenen Monate das Leitern der berufstädtischen Sek- tion der österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie freie Hand gelassen und stets den Rücken gestärkt. Gerade die Höhe der Position war bis zuletzt ein Verhandlungsthema, konnte aber schließlich doch „gehalten“ werden. Die Höhe des Betrages sollte den Stellenwert der Rheumatologen in der kassenärztlichem Praxis symbolisieren, außer Acht lassend die noch sehr hohen Einschränkung der Verre- chenbarkeit. Dieses hohe Limit muss jedoch vorläufig in Kauf ge- nommen werden. Der Präzedenzcharakter der neuen Position für die anderen Bundesländer ist allen Beteiligten bewusst.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung  Dies ist ein wesentlicher Fortschritt und geradezu als ein Meilenstein für die Berufs- gruppe der Rheumatologen in Österreich anzusehen. Erstmals wird eine ärzt- liche Tätigkeit, die vordergründig mit Wissen, Erfahrung, zeitlichem Aufwand und Zuwendung einhergeht, entsprechend vergütet, und eben nicht ausschließlich eine apparative Leistung. Es ist zu hoffen und wohl auch zu erwarten, dass diese Leistungsposition in den näch- ten Monaten auch in den anderen Bundesländern eingeführt wird. In der Folge ist ein Zuwachs an niedergelasenenn Rheumatologen zu erwarten und damit eine Verbesserung der Versorgung von Patien- ten mit entzündlichen Gelenkerkrankungen.

Rheumatologische Versorgung in Österreich – eine Statuserhebung 46

R. Pechner¹, M. Gaugg², W. Granninger²
¹Rheumatologische Praxis, Wels; ²Abt. für Rheumatologie, MUG

Ziel  Erhebung der Umsetzung der internationalen Empfehlungen zum Behandlungsmanagement der rheumatoiden Arthritis in Öster- reich („treat-to-target“).

Methoden  Ein Fragebogen wurde an alle 494 Mitglieder der Öster- reichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation (ÖGR) postalisch versandt. Es wurden folgende Aspekte berücksich- tigt: Infrastruktur der BehandlungsEinheit, Dokumentation und Quali- tätssicherung, Gestaltung der Patienteninformation und Therapie- vereinbarung, Erfassung der Krankheitsaktivität, Konsequenzen der Dokumentation und Einfluss auf die Therapie, Hindernisse für opti- male Betreuung.

Ergebnisse  Die durchschnittliche Fallzahl von chronischer Poly- arthritis bei den teilnehmenden Rheumatologen beträgt 15 Patienten pro Woche. Die Dokumentation der Patientenbehandlung erfolgt in 80 % durch den Arzt, in 20 % unterstützen medizinische Fachkräfte die Dokumentation. Rheumatologisch ausgebildete, nicht-ärztliches Fachpersonal wird in 29 % der Praxen und Ambulanzen eingesetzt. In 88 % bzw. 81 % werden schriftliche Informationsmaterialien bzw. die Aufklärungs- und Einverständnissformulare der ÖGR zur Basis- therapie der rheumatoiden Arthritis verwendet. 82 % der Mediziner nehmen regelmäßig an Qualitätszirkeln und Arbeitskreisen teil. Zur regelmäßigen Erfassung der Krankheitsaktivität verwenden 71 % der Antwortenden immer einen validierten Summenwert, bei allen An- gaben ist allerdings die geringe Rücklaufquote der Befragung zu berücksichtigen (15 %). Als stärkstes Hindernis für eine optimale ziellorentierte Therapie werden die fehlenden Abrechnungsmöglich- keiten der ärztlichen Leistungen mit den Krankenkassen gesehen.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung  Die teilnehmenden Rheumatologen haben einen entsprechenden Informationenstand über das Management von Patienten mit rheumatoider Arthritis und do- kumentieren überwiegend selbst den Krankheitsverlauf. Der unter- stützende Einsatz von spezialisierten Fachassistenten wird mehrheit- lich sowohl in niedergelasenenn als auch in stationären Einrichtungen gewünscht. Die „Treat-to-target“-Empfehlungen werden im Rahmen der ökonomischen Gegebenheiten von der überwiegenden Mehrheit der befugungsaktiven Rheumatologen umgesetzt.

ACQM als Beispiel für eine webbasierte Registerlösung 47

M. Schirmer
Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck

Ziel  Die Bedeutung von nationalen und internationalen Registern ist für die Erfassung von Real-life-Daten in der Rheumatologie heu- te unbestritten. Prinzipiell können Register mit oder ohne IT-Unter- stützung geführt werden. Die Praktikabilität der gewählten Technik in der klinischen Praxis kann dabei ausschlaggebend für die Auf- nahme von Routinepatienten in das Register sein. Ziel des Projektes war es, eine webbasierte IT-Lösung für die Anwendung als rheuma- register in der klinischen Praxis anzubieten.

Methoden  Aufbauend auf die Erfahrungen von Swiss Clinical Qua- lity Management (SCQM) wurde eine webbasierte IT-Lösung ent- wickelt, die voll in die tägliche Routine integrierbar ist (Open Clini- cal Quality Management [OCQM]; österreichische Version: Austrian Clinical Quality Management [ACQM]). Zudem bietet OCQM we- sentliche Hilfsmittel für die klinische Praxis:

- Anpassung an den Routinearbeitsablauf durch Aufgliederung der Datenerfassung in Anamnese, Klinik, Befunde usw.
- Ermöglicht gezielte Delegation von einzelnen Arbeitsschritten an nicht-ärztliches Personal oder Studenten.
- Ausbaufähigkeit mittels Expertensystem (z. B. für Medikamen- teneingabe bezüglich Interaktionen, Nebenwirkungen, Kontrain- dikationen und entsprechenden Dosisanpassungen).
- Kann Fehlerquote reduzieren.
- Automationsunterstützte Berichtsgenerierung statt Diktat.
- Kann helfen, kostbare Zeit zu sparen.

Ergebnisse  ACQM ist nur ein Beispiel für eine webbasierte Re- gisterlösung. Aufgrund der Modularität des ACQM-Programms wer- den derzeit neben einem Modul zur allgemein-internistischen Unter- suchung auch solche zur rheumatologischen Erstuntersuchung und zur Untersuchung von Patienten mit rheumatoider Arthritis, Spondyl- arthritis, Psoriasis arthropathica und Polyarthritis rheumatica ange- boten.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung  Zur Implementation ei- nes derartigen IT-Systems bedarf es in Österreich insbesondere noch der Abstimmung mit der Elektronischen Gesundheitsakte (ELGA). Sollte das Einspielen der Laborbefunde in die Module von ACQM möglich sein, wäre dies eine weitere Arbeitsleichterung für die kli- nische Praxis.
Nur eine Phlegmone? – Erstmanifestation einer Wegener-Granulomatose

K. Schmidt, M. Kasper, B. Duhn, M. Mustak
2. Medizinische Abteilung, SMZ Süd – Kaiser-Franz-Josef Spital, Wien

Einleitung Ein 48-jähriger Patient kommt zur stationären Aufnahme mit einer phlegmönosen Rötung und Schwellung des rechten Auges und einem Erythema nodosum an allen vier Extremitäten. Ergänzend bestehen Fieber, Dyspnoe und Abgeschlagenheit seit einigen Tagen. Aufgrund der erhöhten Entzündungswerte (CRP 1135mg/dl, BSG 41/h) wird von einer Orbitaphlegmone ausgegangen und eine antibiotische Therapie etabliert. Der Patient fiebert weiterhin, CRP ist steigend. Eine Biopsie einer Effloreszenz am linken Oberschenkel wird durchgeführt. Histologisch wird ein Erythema nodosum diagnostiziert. Es wird davon ausgegangen, dass dieses infektiösassoziert ist. Bei Nichtansprechen der Antibiose wird erneut biopsiert – dieses Mal direkt vom rechten Unterlid. Der histologische Befund ist von einer Wegener-Granulomatose vereinbar. Die Therapie mit Kortison führt prompt zu einer Besserung der Symptomatik.

Der Fall Ein 48-jähriger Patient kommt zur stationären Aufnahme mit multiplen kutanen Veränderungen: (1) eine phlegmönose Rötung des rechten Auges und (2) ein druckschmerzhaftes Erythema nodosum der Extremitäten. Weiters klagt der Patient über Fieber, Dyspnoe und Abgeschlagenheit seit einigen Tagen. CRP und BSG sind bei Aufnahme erhöht. Weiters auffällig waren eine Trombopenie und eine normozytäre Anämie. Bei klinischem Verdacht auf eine Phlegmone war der Patient dermatologisch, ophthalmologisch und HNO-arztlich beurteilt. Eine Orbitaphlegmone wurde ausgeklammert. In der Entzündungsdiagnostik zeigten sich Infiltrate aus Granulozyten, Histiozyten und T-Lymphozyten. Im Harn wurden Erythrozyten sowie Protein nachgewiesen. Procalcitonin und Leukozyten waren ebenfalls rückläufig.

Zusammenfassung Bei unserem Patienten wurde initial sowohl dermatologisch, augen- und HNO-ärztlich eine Phlegmone mit para-infektiösem Erythema nodosum diagnostiziert und daraufhin eine antibiotische Therapie eingeleitet. Zur richtigen Diagnose „Wegener-Granulomatose“ führte schließlich die Tatsache, dass der Patient auf die eingelegte antibiotische Therapie nicht ansprach und bei Erythema nodosum der Verdacht auf eine Autoimmunerkrankung naheliegt.

Die Diagnoseicherung brachte der histologische Befund. Interessant an diesem Fall ist, dass sich die WG hier in einer ganz speziellen Form erstmanifestiert hat. Manchmal ist es schwierig, allein durch die Klinik, vor allem bei Bestehen von Fieber, eine infektiöse Erkrankung von einer Autoimmunerkrankung zu unterscheiden.

Auß Integrin Inhibition with Cilengitide both Prevents and Treats Collagen-Induced Arthritis

D. Sykouti1, N. Geetha1, S. Hayer1, P. Mandi1, J. Smolen1,2, G. Prager2, K. Redlich2
1Abt. für Rheumatologie, Univ. Klinik für Innere Medizin III, MUW; 2Medizinische Universität Wien; 3KH Hietzing, Wien

Background/Purpose Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease characterized by synovial inflammation and osteoclast- (OC-) mediated bone erosions. AlphaVaBeta3 (αvβ3) integrin is highly expressed in osteoclasts and its inhibition disturbs their function. αvβ3-blocking antibodies can reduce bone resorption and mice lacking β3 are osteopetrotic. However, the role of αvβ3 in the development of collagen-induced arthritis (CIA), a well established model for human RA, has not been examined extensively. We aimed to study the role of the αvβ3 inhibitor cilengitide, a synthetic Arginine-Glycine-Asparagine amino acid peptide (RGD peptide), on osteoclastogenesis and its efficacy in preventing and treating CIA.

Methods For in vitro analysis, mouse bone marrow-derived cells (BMCs) were differentiated into tartrate-resistant acid phosphatase positive (TRAP+) mononuclear OC precursor cells (pre-OCs) and TRAP+ multinucleated mature OCs in the presence of macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) and receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL). Cilengitide was added in increasing concentrations (2 nM to 20 µM) to the culture. Moreover, we performed osteoclastogenesis assays on plates coated with RGD containing matrix molecules such as osteopontin, fibronectin, and fibrinogen, but also on Poly-D-lysine coatings to assess for αvβ3 integrin dependency. For in vivo analysis, CIA was induced in 6–8-week-old male DBA/1 mice by immunisation with bovine type-II collagen at day 1, followed by boosting at day 21. For the CIA prevention study mice were injected 1.5 mg/kg cilengitide (n = 15) or placebo (n = 15) subcutaneously (s.c.), 5 days per week, starting one day prior to CIA induction until day 53. In the CIA treatment study mice with established arthritis were randomized and treated s.c. with 1.5 mg/kg (low-dose, n = 19) or 75 mg/kg (high-dose, n = 7) cilengitide or placebo (n = 21) 5 days per week until day 59. The preventive and treatment effects were evaluated by investigating the clinical course of arthritis assessed by paw thickness and grip strength.

Results In vivo increasing concentrations of cilengitide (KC50: 250 nM) dose-dependently reduced pre-OC numbers on all plate coatings, indicating an inhibiting effect at the early stage of pre-OC proliferation. OCs were significantly reduced between 20 nM and 200 nM, followed by complete blockade of OC formation above 2 µM. At 200 nM, cilengitide significantly reduced incidence and the fusion capacity at the early pre-OC stage. In the in vivo preventive experiment, cilengitide significantly reduced incidence (92.8 % vs 40 %) and severity of CIA as evidenced by the reduction in OC size, suggesting that cilengitide may disrupt spreading and the fusion capacity at the early pre-OC stage. In the in vivo preventive experiment, cilengitide significantly reduced incidence (92.8 % vs 40 %) and severity of CIA as evidenced by the reduction in the clinical disease activity scores of paw swelling and grip strength. In the in vivo treatment experiment, both low-dose and high-dose cilengitide effectively inhibited the progression of established arthritis.

Conclusions Osteoclastogenesis requires intact αvβ3 integrin function. Systemic αvβ3 integrin inhibition with cilengitide potently prevents and treats experimental CIA arthritis. Therefore, cilengitide may be a novel therapeutic target in RA.
Similar Problem in the Activities of Daily Living, But Different Experience – A Qualitative Analysis in Six Rheumatic Conditions and Eight European Countries

T. Stamm1, R. Hiebelinger2, C. Boström3, C. Miha4, F. Birrer5, C. Thorstensson6, V. Fialka-Moser7, S. Meriaux-Kratochvila8, J. Smolen4, M. Coenen9

1 Univ.-Klinik für Innere Medizin III, MUW; 2 Physikalische Medizin und Rehabilitation, Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland; 3 Inst. für Neurobiology, Caritas Häuser Universitätsmedizin, München, Deutschland; 4 Dept. of Rheumatology, Internal Medicine, Carola Davila University, Bucharest, Romania; 5 Northumbria Healthcare NHS Foundation Trust, Newcastle University, UK; 6 Spenshult, Dept. of Research and Development, Österbotten, Sweden; 7 Inst. for Neurobiology, Cares Sciences and Society, Stockholm, Sweden; 8 Inst. for Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland

Objective To compare the concepts of functioning in daily life important to patients with six rheumatic conditions for similarities and differences regarding their qualitative content.

Method A qualitative analysis of 44 focus groups of 8 European countries in 229 patients with fibromyalgia, hand osteoarthritis, psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and systemic sclerosis using the WHO International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) as a framework. Concepts and, where necessary, also sub-concepts and transcripts were combined and compared independently by 2 researchers who – in case of disagreement – achieved consensus through discussion.

Results 20 concepts out of 109 were described similarly in all 6 diseases, eg, body image, fatigue, emotional issues, mobility, and hand function. However, even if the same concept was mentioned, patients’ experiences were different, such as mental and physical aspects limiting the ability to drive in patients with fibromyalgia compared to only physical problems in all other diseases. Within body functions and structures, several concepts were relevant for certain conditions only.

Conclusion A large number of similar problems is mentioned as “typical” by patients with different rheumatic conditions. These could probably be targeted, with a disease-specific approach, in interventions by non-physician health professionals.

The Polyphenols Curcumin and Resveratrol Effectively Block IL-1β and PMA-Induced IL-6 and VEGF-A Expression in Human Synovial Fibroblasts

B. Klösch1, E. Dietersborsor2, H. P. Kienz3, G. Steiner4

1 LBI für Rheumatologie und Balneologie, Wien-Oberlaa; 2 Medizinische Universität Wien

Aim Polyphenols such as curcumin (diferuloylmethane) and resveratrol (trans-3,4,5-trihydroxystilbene) have a wide range of pharmacological and biological activities. The anti-oxidant, anti-inflammatory, and apoptotic effects of these compounds have been assessed in various in vitro and in vivo systems. This study investigated possible anti-inflammatory effects of curcumin and resveratrol on a human synovial fibroblast cell line (MHT7A) and FLS obtained from RA patients. Particular attention was paid to the modulation of IL-6- and VEGF-A expression by these substances.

Methods The human synovial fibroblast cell line MHT7A and FLS derived from RA patients were stimulated with IL-1β (10 ng/ml) or PMA (100 ng/ml) in the absence or presence of increasing concentrations of curcumin or resveratrol (12.5–100 µM). After 6 h, the cell culture supernatants were harvested and IL-6 and VEGF-A release was quantified by enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs). Furthermore, modulation of mitogen-activated protein kinase (MAPKs) such as p38 and ERK1/2 as well as transcription factor NF-κB were analysed by immunoblotting.

Results Both curcumin and resveratrol effectively blocked IL-6 and VEGF-A expression in MHT7A cells and RA-FLS in a concentration-dependent manner. Notably, VEGF-A expression was only induced by PMA, but not by IL-1β, and could be detected only following PMA stimulation. In MHT7A cells however, VEGF-A expression could not be detected. Furthermore, both substances induced deactivation of ERK1/2 and blocked activation of NF-κB.

Summary/Conclusion Curcumin and resveratrol are natural compounds representing strong anti-inflammatory effects and could be natural remedies in the treatment of chronic inflammatory diseases like RA.

Alimentärer Marasmus bei Schizophrenie als Ursache einer Gichtarthritis

M. Kasper1, M. Thalhammer1, G. Straw1, M. Mustak1, J. Steidl2

1 Rheumatologie, Psychiatrie und Radiologie, SMZ Süd – Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien

Ziel Diagnose einer Gichtarthrose bei Patienten mit Arthritis und Mangellernährung infolge einer psychiatrischen Erkrankung.

Methoden Fallpräsentation.

Ergebnisse Wir präsentierten den Fall eines 40-jährigen Mannes mit Schizophrenie, der aufgrund von Wahnideen (Vergiftungsideen) seine Flüssigkeits- und Nahrungszufuhr so stark reduzierte, dass es zu einer Kachexie (BMI 12,2) kam, die eine vorübergehende Behandlung auf einer ICU notwendig machte. Nach intemistischer Behandlung für 7 Tage wurde der Patient auf die psychiatrische Abteilung transferiert. Der Patient stand aufgrund seines schizophrenen Erkrankung schon mehrmals in stationärer psychiatrischer Behandlung. Auch damals lag aufgrund von Vergiftungsideen eine ausgeprägte Mangellernährung vor. Während des stationären Aufenthalts auf der Psychiatrie begann der Patient unter neuroleptischer Therapie (Olanzapin bis max. 35 mg tgl.) wieder ausreichend zu essen und zu trinken. Der Patient berichtete über heftige Schmerzen in beiden Händen, es zeigten sich deutlich geschwollene Gelenke. Zum Zeitpunkt der klinischen Untersuchung durch den Konsiliarhautarzt und rheumatologische Kontrollen nahegelegt. Schließlich willigte er in eine Untersuchung mittels Gicht-CT (Dual-Energy-CT) ein. Im Gicht-CT zeigten sich Uratablagerungen volarseitig des linken PIP-I-Gelenkes, geringer ausgeprägte Uratablagerungen zusätzlich auch noch in den beiden MCP-III Gelenken, zum Zeitpunkt der klinischen Untersuchung durch den Konsiliarhautarzt und rheumatologische Kontrollen außerdem auch noch im rechten MCP-V-Gelenk. Winzige, nahezu punktförmige Uratablagerungen fanden sich auch volarseitig des linken PIP-II-Gelenkes. Die Verdachtsdiagnose einer Gichtarthrose nahe. Eine Punktionsbiopsie des linken PIP-I-Gelenkes lehnte der Patient wiederholt ab, sodass vorderst eine symptomatische analgetische Therapie mit Diacolfenac erfolgte.

Es kam nur zu einer mäßigen Besserung der Beschwerden. Um eine Basistherapie einleiten zu können, wurde dem Patienten eine weiterführende Diagnostik abermals nahegelegt. Schließlich willigte er in eine Untersuchung mittels Gicht-CT ein. Im Gicht-CT zeigten sich Uratablagerungen volarseitig des linken PIP-IV-Gelenkes, ebenfalls eine ausgeprägte Uratablagerung im zweiten und dritten Strahles rechts sowie des zweiten Strahles links. Es kam nun eine therapeutische Maßnahme herbei, indem er mit einem Uricosurikum (Allopurinol 300 mg tgl.) sowie niedrig dosierten Kortikosteroiden (Prednison 5 mg tgl.) behandelt wurde. Die Gelenke zeigten eine deutliche Besserung. Bei einem Patienten mit einer Synovialfibrose und rheumatologischer Kontrolle wurde eine zusätzliche therapeutische Maßnahme herbeigeführt. Schließlich willigte er in eine Zusatztherapie ein, die eine deutliche Besserung der Beschwerden herbeiführte.
The H2S-Donor Sodium Hydrogen Sulphide Effectively Attenuates TNF-α and IL-6 Expression in the Human Monocyte Cell Line U937

S. Löbisch1, G. Steiner1, B. Klossch1
1LBI für Rheumatologie und Balneologie, Wien-Oberlaa; 1Medizinische Universität Wien

Objective

Approximately 1 % of the European population suffer from rheumatoid arthritis (RA), a chronic systemic inflammatory disease. Enhanced severe changes in the synovium and articular structures are characteristic features. To relieve arthritis pain and reduce or slow the pathogenetic processes, treatments include drugs (eg., “biologicals”), surgery, and balsalicyl therapy (ie, Oberlaa’s sulphur baths). Mononuclear cells, namely lymphocytes and monocytes, are considered to enforce the severity of RA dramatically. Their role as initiators of RA is unlikely but secretion of mediators by activated cells have broad proinflammatory, destructive, and remodelling functions. The object of this work was to analyze the efficacy of sodium hydrogen sulfi(de (NaHS) treatment on LPS-stimulated monocytes (U937 cell line).

Methods

After phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) treatment (10 ng/ml) for 24 hours, U937 cells were incubated with increasing concentrations of NaHS (0.125–1.0 mM) for 30 minutes before being stimulated for 6 hours with lipopolysaccharide (LPS; 100 ng/ml). In parallel, LPS-stimulated U937 cells have been treated with NaHS after 3 hours. To quantify IL-6, TNF-α, and IL-1β secretion, enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) were performed. The effect of H2S on ERK1/2 and p38 mitogen-activated protein kinases (MAPKs) modulation was examined by western blot analysis.

Results

Our data strongly suggest that H2S suppressed IL-6 and TNF-α expression intrinsically. The highest H2S concentration (1.0 mM) reduced TNF-α and IL-6 production up to 40–50 %. Moreover, re-treatment of LPS-stimulated cells with NaHS resulted in almost complete IL-6 repression. Unlike suppressive effects of H2S on IL-6 and TNF-α expression, high concentrations of H2S stimulated IL-1β expression dramatically. We also observed that high H2S concentrations (0.5–1.0 mM) induced phosphorylation of ERK1/2. U0126, a specific inhibitor of MEK1/2, suppressed TNF-α, IL-6, and IL-1β expression completely, while SB203580, a specific inhibitor of p38-MAPK pathway, blocked only IL-6 expression.

Summary/Conclusion

H2S is a gaseous molecule with controversial effects. Its anti-inflammatory properties resulted in downregulation of IL-6 and TNF-α expression whereas its proinflammatory effects led to ERK1/2 phosphorylation and enhanced IL-1β expression.
Effects of Cholic Acid and its Derivatives in Experimental Arthritis

S. Haye1, E. Halibasic1, B. Niederreiter1, M. Willburger1, P. Mandl1, V. Safderding1, S. Blüm1, J. Smolen1, M. Trauner2, K. Redlich1

1Abt. für Rheumatologie und 2Abt. für Gastroenterologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Introduction Derivatives of cholic acid (CA) such as nor-ursodeoxycholic acid (norUDCA) are promising therapeutic agents in the treatment of cholangiopathies. Previous studies demonstrated anti-inflammatory and anti-fibrotic properties of norUDCA in experimental sclerosing cholangitis.

Objective To investigate the anti-inflammatory potential of CA and its derivatives ursodeoxycholic acid (UDCA) and nor-UDCA in other inflammatory disorders, we investigated the effect of these substances in collagen-induced arthritis (CIA), an animal model for inflammatory erosive arthritis.

Methods To study the role of CA, UDCA, and nor-UDCA in inflammatory erosive arthritis, animals were prophylactically treated with CA-, UDCA-, or nor-UDCA-enriched diet pellets (5 mg/kg diet) or standard diet pellets (placebo) starting 1 week before the first immunisation with collagen. Animals were weekly assessed for clinical signs of arthritis such as paw swelling and grip strength. Bodyweight and food consumption were also weekly assessed during the experimental period. After 10 weeks of treatment hind paws, liver, sera, and lymph nodes were isolated for further analysis. Sera were investigated for anti-collagen antibodies, cytokine responses, and liver parameters such as alkaline phosphatase (AP) and alanine transaminase (ALT). Paraffin-sections of hind paws were examined for histopathological changes in synovial inflammation, subchondral bone erosion, cartilage damage, and osteophyte formation. Joint pathology was quantified using Osteomasure Software connected with a digital camera and a Zeiss microscope.

Results Prophylactic treatment of CIA mice with CA derivatives UDCA and norUDCA could not significantly prevent disease incidence. In contrast, treatment with CA showed a marked increase in disease incidence and severity compared to placebo-treated animals. Whereas UDCA and norUDCA showed a similar course of clinical signs of arthritis, CA significantly increased paw swelling and exacerbated the loss of grip strength compared to the placebo group. Histological analysis of hind paws revealed an increase in synovial inflammation, bone erosion, and cartilage damage in the CA-treated animals compared to the placebo group. No changes in joint pathology were observed in the UDCA- or norUDCA-treated group compared to the placebo group. Similar amounts of total anti-collagen IgG and its subtypes IgG2 and IgG2c were found in all treatment groups suggesting that CA, UDCA, and norUDCA have no effects on the adaptive immune system (T and B cells). Furthermore, FACS analysis revealed no differences in surface markers of lymph node cells including T cells, B cells, dendritic cells, and macrophages. Uptake of CA, UDCA, and norUDCA was confirmed by serum analysis. In addition, CA-, UDCA-, and norUDCA-treated animals showed reduced ALT levels and increased AP levels compared to the placebo-treated group, in addition, serum analyses revealed a trend toward increased IL-6 levels suggesting that CA exacerbates IL-6 levels driving disease onset and severity in the CIA model.

Conclusion Bile acid derivatives UDCA and norUDCA could not modulate collagen-induced arthritis. In contrast, cholic acid exacerbated the incidence and severity of inflammatory erosive arthritis in this model. Thus, promising anti-inflammatory and anti-fibrotic agents for cholangiopathies have no beneficial effects on an experimental arthritis model.

Physical Function Continues to Improve in Sustained Clinical Remission of Rheumatoid Arthritis

H. Radner, F. Alastl, J. Smolen, D. Aletaha

Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Objective Physical function is one of the major outcomes in RA as it predicts work disability, quality of life, health care resource utilisation, and mortality. It is currently still unclear what the minimum duration of remission is that would improve functional capacity to the best possible degree. To investigate the course of functional status assessed by health assessment questionnaire (HAQ) in RA patients with sustained clinical remission for at least 6 months.

Methods We provided a random 80–90 % data sample of RA patients enrolled in recent clinical trials (ASPIRE, ATTRACT, DE019, ERA, Leflunomide, PREMIER, and TEMPO; n = 4863) by the respective sponsors. We identified patients who at some point during the trials achieved sustained remission in consecutive visits of at least 6 months by the DAS28-CRP ≤ 2.6 or SDAI ≤ 3.3. We obtained HAQ scores during these 6-month remission periods, and were thus able to investigate the course of physical function over
time in sustained remission using the Wilcoxon test. Furthermore we explored the proportion of patients achieving full function (HAQ = 0 over time period investigated).

**Results**

Out of 4362 patients we identified 605 patients in sustained remission by DAS28-CRP and 385 patients by SDAI. No significant differences of baseline characteristics were found between these 2 groups. We found a significant decrease of mean HAQ values over time within the first 6 months in remission by DAS28-CRP (mean ± SD HAQ monthly from baseline to month 6: 0.25 ± 0.4 to 0.22 ± 0.38 to 0.22 ± 0.39 to 0.21 ± 0.38 to 0.20 ± 0.37 to 0.18 ± 0.31 to 0.16 ± 0.32) as well as SDAI (0.17 ± 0.3 to 0.16 ± 0.32 to 0.15 ± 0.3 to 0.14 ± 0.29 to 0.13 ± 0.29 to 0.13 ± 0.26 to 0.11 ± 0.27) with significantly (p < 0.05) lower levels of HAQ in remission by SDAI compared to DAS28-CRP at remission entry until month 4 in sustained remission. Achievement of full function (HAQ = 0 over course of remission) was observed in 42.5 % of patients in DAS28-CRP and 50.1 % of patients in SDAI remission at beginning of sustained remission, and in more patients with early RA (DAS28-CRP: 47.6 %; SDAI: 52.6 %) compared to late RA patients (DAS28-CRP: 33.3 %; SDAI: 44.1 %). Further, at remission entry only 57.4 % of patients in DAS28-CRP-REM fulfilled SDAI remission; this percentage increased over time to 71.9 % at 3 months and 76.9 % at 6 months of sustained remission. Thus, the improvement of HAQ in DAS28 remission went at least partly in parallel with the increasing frequency of SDAI remission in DAS28 remitters over time (Figure 6).

**Summary/Conclusion**

Physical function continues to improve over time in sustained remission. The stringency of the remission criteria determines how quickly patients in remission achieve their best possible functional improvement.

**Antinukleäre Antikörper (ANA) vom Typ DFS70 sprechen gegen eine Autoimmunerkrankung**

**Ziel**

Antinukleäre Antikörper (ANA) gelten als primärer Screening- parameter bei Patienten mit Verdacht auf systemische Autoimmunerkrankungen (SAE). Positive ANA werden als Diagnosekriterien beim systemischen Lupus erythematodes angeführt. ANA wurden aber auch bei gesunden Personen mit zunehmendem Alter in steigender Frequenz gefunden. Ein Teil dieser Antikörper, die bei klinisch gesunden Personen nachgewiesen werden, reagieren mit einem „dense speckled-70“ (DFS70) oder „lens epithelium-derived growth factor“ (LEDGF) genannten Antigen. Ziel der vorliegenden Studie war es, die Erkennbarkeit dieser Antikörper beim Screening auf ANA mit indirekter Immunfluoreszenz (iIF) auf der humanen Epithelzell linie 2 (HeP-2) am Patientenkollektiv einer Universitätsklinik zu erheben und die Wichtigkeit eines positiven Befundes für die Diagnostik zu prüfen.

**Methoden**

173 iIF-ANA-positive Proben (Titer > 1:100) wurden von 3 unabhängigen Untersuchern auf das Vorliegen eines auf DFS70 hinweisenden Musters (definiert als fein granuläre Fluoreszenz des Nukleoplasmas und fein granuläre Anfärbung des kondensierten Chromosomenmaterials bei Metaphasezellen) oder eines anderen Fluoreszenzmusters getestet. Mindestens 2 übereinstimmende Ergebnisse wurden als Konsens gewertet. Alle Proben wurden parallel dazu mit einem ANA-ELISA (INOVA Diagnostics, San Diego) und einem neuen automatisierten Chemolumineszenzanalysator (Bioflash®, INOVA Diagnostics, San Diego) auf ANA, Antikörper gegen extra- hierbare nukleäre Antigene (ENA) und DFS70-Antikörper getestet. Bei jenen Proben mit positiven DFS70-Antikörpern wurde die klinische Diagnose anhand der Patientenakte erhoben.

**Ergebnisse**

Von 173 ANA-positiven Proben wurde bei 42 im Konsens ein DFS70-Muster erkannt. 24 (57 %) davon wurden im Immunoassay positiv auf DFS70-Antikörper getestet. Bei den restlichen Proben wurden folgende Fluoreszenzmuster gefunden: fein gesprinkelt 51, homogen und fein gesprinkelt 33, homogen 30, zentromer 4, sonstige 13. Insgesamt ließen sich im Immunoassay in 35 Proben DFS70-Antikörper nachweisen. Die Übereinstimmung zwischen iIF und Immunoassay betrug 84 %. Im ANA-ELISA waren 62 von 173 iIF-positiven Proben (64 %) und 17 von 35 DFS70-positiven Proben positiv. 5 von 173 Proben (2,9 %) wurden sowohl auf DFS70-Antikörper als auch imENA-Screen positiv getestet. Damit schlossen sich DFS70-Antikörper und ENA in 97,1 % der Fälle gegenseitig aus. Von 35 der als DFS70-positiv getesteten Personen konnte von 32 eine klinische Diagnose erhoben werden. Bei 27 (84 %) gab es keinen Hinweis auf eine SAE. 2 Patienten litten an einer Polyarthritis, 2 waren aufgrund einer Lupus-Nephritis in Behandlung, ein Patient litt an einer differenzierteren Kollagenose. 4 der 5 DFS70- und an einer SAE erkrankten Patienten fanden sich in der Gruppe der DFS70/ENA-doppelpositiven Patienten.

**Zusammenfassung/Schlussfolgerung**

DFS70-Antikörper können bei Screening auf ANA in den meisten Fällen (84 %) durch das charakteristische Fluoreszenzmuster erkannt oder ausgeschlossen werden, zur Bestätigung ist aber ein spezifischer Immunoassay notwendig. Im ANA-ELISA wurden nur 49 % dieser Proben erkannt. In den meisten Fällen schließen sich DFS70-Antikörper und die diagnostisch relevanten Antikörper der ENA-Gruppe gegenseitig aus. Ein isoliertes Auftreten von DFS70-Antikörpern spricht eher gegen das Vorliegen einer systemisch-rheumatischen Autoimmunerkrankung.

**Anti-Sa-Antikörper-Serumkonzentration ändert sich nicht mit der Krankheitsaktivität der RA**

**Ziel**

Anti-Sa-Antikörper zählen zu der Gruppe der Antikörper gegen citrullinierte Proteine und Peptide (ACPAs) und lassen sich in Sera von Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) finden. ACPAs sind Teil der neuen Klassifikation der RA, die 2010 veröffentlicht wurde. Das Ziel dieser Studie war es herauszufinden, ob es einen Zusammenhang zwischen der Krankheitsaktivität, gemessen am DAS28 (Disease Activity Score gemessen an 28 Gelenken) und der Konzentration des Anti-Sa-Antikörpers gibt.

**Methoden**

In dieser retrospektiven Korrelationsstudie wurden aus einem Patientenkollektiv von 202 anti-CCP-positiven Patienten 36 Anti-Sa-Antikörper-positive Patienten evaluiert, die über einen definierten Zeitraum von 1–3 Jahren klinisch untersucht wurden. Diese Patienten wurden nach deren Krankheitsverlauf beurteilt und dieser anhand des DAS28 in Gruppen zugeteilt: DAS28 sinkend (n = 25), gleichbleibend (n = 17) oder steigend (n = 11). Innerhalb der Gruppen wurden die Konzentrationen des Anti-Sa-Antikörpers zu verschiedenen Zeitpunkten im Intervall von 6 Monaten mit Hilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rank-Tests verglichen. Der Anti-Sa-Antikörper wurde in Seren, die bei einer Temperatur von –20 °C bis zur Analyse in Seren, die bei einer Temperatur von –20 °C bis zur Analyse
Ergebnisse  Der Paarvergleich zeigt in keiner Gruppe einen signifikanten Unterschied der Anti-Sa-Titer zwischen den verschiedenen Zeitpunkten. Nur in der Gruppe mit sinkendem DAS28 nach 6 und 12 Monaten und in der gemessenen optischen Dichte der Substratreaktion konnten signifikante Unterschiede erkannt werden (p = 0,020/ p = 0,005).

Schlussfolgerung  Auch wenn sich in einzelnen Fällen eine Korrelation zwischen dem Krankheitsverlauf und dem Anti-Sa-Antikörpertiterverlauf finden lässt, so gilt dieser Zusammenhang nicht für das Kollektiv. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass auch der Anti-Sa-Antikörpertiter sich nicht mit der Krankheitsaktivität der RA ändert.

Monocytes Are Targets of Abatacept (CTLA-4Ig) Therapy in Patients with Rheumatoid Arthritis (RA)

L. Göschl, M. Bonelli, E. Ferner, A. Hladik, T. Karonitsch, H. Kiener, S. Blüml, C. W. Steiner, E. Rath, R. Bryme
Medizinische Universität Wien

Objective Abatacept (CTLA-4Ig) inhibits the binding of CD28 to the B7 ligands CD80/CD86 and thereby effector T cell activation. In addition, binding of CTLA-4Ig and reverse signalling via CD80/CD86 potentially exerts effects on antigen-presenting cells (APC) and might therefore contribute to the therapeutic effect. In order to further elucidate the mechanism of CTLA-4Ig we performed phenotypic and functional analysis of APC in rheumatoid arthritis (RA) patients before and after the initiation of CTLA-4Ig therapy.

Methods Peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from RA patients (n = 12) were analyzed before and 2 and 4 weeks after the initiation of CTLA-4Ig therapy. Proportions of CD14+ monocytes, CD19+ B cells, CD1c+ myeloid dendritic cells (DC), and CD303+ plasmacytoid DC were determined by flow cytometry. Monocytes were further analyzed for the expression of costimulatory and adhesion molecules and for their transendothelial migratory capacity in vitro. Further, CD14+ cells from healthy controls (HC) were isolated by fluorescence-activated cell sorting (FACS) and magnetic cell sorting (MACS), incubated with CTLA-4Ig, and analyzed for their migratory and spreading capacity.

Results Proportions of CD14+ monocytes were significantly increased in RA patients treated with CTLA-4Ig. Phenotypic analysis revealed no significant differences in the expression of costimulatory molecules whereas the expression of several adhesion molecules was found to be significantly diminished. In addition isolated monocytes displayed a significant reduction in their adhesion and transendothelial migratory capacity upon treatment with CTLA-4Ig. Likewise, isolated monocytes from HC displayed a significant reduction in their migratory capacity after pre-incubation with CTLA-4Ig in a dose-dependent manner. In line with these findings, spreading assays also revealed a profound impact of CTLA-4Ig on actin cytoskeletal and focal adhesion reorganization in CD14+ monocytes.

Summary/Conclusion Our data suggest that CTLA-4Ig directly affects phenotypic and functional characteristics of monocytes, which might decrease monocyte migration to the synovium. These findings represent an additional mechanism of CTLA-4Ig therapy in RA.
CTLA-4Ig or with antibodies (Abs) against costimulatory B7 molecules.

**Results** Proportions of CD4+ T cells and T_{reg} substantially increased 2 and 4 weeks after the initiation of CTLA-4Ig treatment. No differences were observed for the percentage of memory and naïve CD4+ T cells. Phenotypic analyses revealed a downregulation of activation-associated marker molecules and of CD95 on CD4+ T cells and T_{reg}. Likewise, pre-incubation of PBMCs from HC with CTLA-4Ig before stimulation led to a dose-dependent downregulation of activation markers on CD4+ cells and T_{reg}. Moreover in vitro analyses of CD4+ T cells and T_{reg} from HC showed a dose-dependent decrease in AICD after incubation with CTLA-4Ig. Functional analysis of isolated T_{reg} from RA patients revealed a diminished suppressive capacity of T_{reg} 4 weeks after treatment with CTLA-4Ig. However, only the pre-incubation of responder T cells, but not of T_{reg} from HC with CTLA-4Ig or with Abs against B7 molecules resulted in a decreased T cell suppression.

**Summary/Conclusion** Within our study we were able to demonstrate for the first time a direct effect of CTLA-4Ig on T cells in RA patients, which results in increased proportions of CD4+ and T_{reg}, the downregulation of CD95, and a decrease in AICD. Blockade of B7 costimulatory molecules on T cells by CTLA-4Ig leads to a diminished susceptibility of T cells for T_{reg} suppression which might be counterbalanced by increased T_{reg} numbers.

---

**Autorenindex**

(Errstautoren)

| A | Artacker G. ..................................... 169 |
| B | Binder E.......................................... 170 |
|   | Blüml S...................................165, 166 |
|   | Brunner J......................................... 168 |
| D | Dejaco C.................163, 170, 171 (2×) |
|   | Dragoi R. ................................. 180 |
|   | Dür M. .................................... 178, 179 |
| E | Eder S. ............................................ 165 |
|   | Eibl J. .............................................. 167 |
|   | Emminger W..................................... 168 |
| F | Fessler J.......................................... 163 |
|   | Fodor S. .......................................... 169 |
| G | Gärtnar M. ........................................... 174 |
|   | Gaugg M........................................ 174 |
|   | Göschl L. ............................ 184, 187 (2×) |
|   | Grisar J. ........................................... 166 |
| H | Hayer S. ................................. 185 (2×) |
|   | Herold M ........................................ 177 |
|   | Husar-Memmer E. ............................ 177 |
|   | Husic R. ............................................ 175 |
| J | Jahnel J. ............................................ 169 |
| K | Karonitsch T. .................................. 164 |
|   | Kasper M. ......................................... 183 |
|   | Klösch B. ...................................... 183 |
|   | Klotz W. ........................................... 186 |
|   | Kullich W. ........................................ 177 |
| L | Leiss H. ............................................ 166 |
|   | Löbsch S. ........................................ 184 |
| M | Mustak M. ............................................ 175 |
| N | Nell-Duxneuner V. ......................... 176 |
| P | Pieringer H. ..................................... 171 |
|   | Polster B. ........................................ 173 |
|   | Puchner A. ........................................ 166 |
|   | Puchner R. ........................................ 180, 181 |
| R | Radner H................................. 176, 185 |
|   | Rintelen B........................................ 172, 173 |
| S | Saferding V. ................................. 184 |
|   | Sautner J. ................................. 172 |
|   | Schirmer M. ........................................ 181 |
|   | Schmied K. ....................................... 182 |
|   | Sieghart D. .................................... 164 |
|   | Skrabl-Baumgartner A. ......... 168 (2×) |
|   | Stamm T. ........................................ 183 |
|   | Steiner G. ........................................ 167 |
|   | Studenic P. ..................................... 173 |
|   | Stummvoll G. ................................. 182 |
|   | Sykoutri D. ...................................... 182 |
| V | Vavrovsky M................................. 186 |
| Z | Zwerina J................................175 (2×) |
Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

- Bilddatenbank
- Artikeldatenbank
- Fallberichte

e-Journal-Abo
Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.
Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.
Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

- Bestellung e-Journal-Abo

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

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

- Impressum
- Disclaimers & Copyright
- Datenschutzerklärung