

J. Miner. Stoffwechs. Muskuloskelet. Erkrank.
2018 · 25:118–142
<https://doi.org/10.1007/s41970-018-0050-5>
© Springer-Verlag GmbH Austria, ein Teil von
Springer Nature 2018



Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie & Rehabilitation

29. November–1. Dezember 2018, Tech Gate
Wien

Abstracts der Posterpräsentationen

A. KINDERRHEUMATOLOGIE

1

Complement profiling in childhood-onset systemic lupus erythematosus

J. Brunner*

Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria

Background: Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease in which autoantibodies especially against nuclear components are main contributor to its pathogenesis. The subsequently formed immune complexes are deposited primarily at endothelial tissues, serous membranes and the glomeruli of the kidney. Subsequently, complement activation leads to inflammation and eventually organ damages occur. Apart from various internal organs also skin, muscles and joints are typically affected. Twenty percent of SLE patients manifest in childhood and are known to develop a more aggressive course of disease with organ manifestations like glomerulonephritis or central nervous system involvement. The aetiology of SLE is still subject to research, but there is considerable evidence of genetic susceptibility as well as environmental factors leading to disease manifestation.

Objectives: The aim of this study was to investigate the involvement of the complement system in the pathophysiology of childhood-onset SLE. Therefore, the different activation pathways of the complement system and the soluble terminal complement complex (TCC) were analysed. Additionally, we studied their correlation to the systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI) at the time of blood withdrawal. The TCC levels were compared to those of a healthy control group. Furthermore, we screened for complement factor H (CFH)-autoantibodies in our study group.

Materials and Methods: 43 blood samples of eight paediatric patients diagnosed with SLE were tested for the parameters mentioned above. The analytic method used for all assessments was ELISA.

Results: A significant difference between the absolute TCC values of patients and controls could not be detected. However, there was a significant correlation between the patients' TCC levels and the SLEDAI score at the time of withdrawal ($p < 0.007$). A decreased complement activation capacity was found in 60% of the patients in the classical pathway and in 63% of the patients in the alternative and lectin pathway. Moreover, the activation

capacity of all three pathways showed a significant negative correlation to the SLEDAI score ($p < 0.001$ for CP, $p < 0.011$ for AP and $p < 0.01$ for LP). All samples were tested negative for CFH antibodies.

Conclusion: TCC concentration as well as the extent of activation capacity of the three complement pathways could serve as reliable parameters for monitoring individual course of disease in paediatric patients with SLE. Further investigations with a larger study population are needed to possibly implement these findings in clinical routine.

2

Chronisch nicht bakterielle Osteomyelitis (CNO): Unterschiede in Phänotyp und Outcome zwischen pädiatrischen und erwachsenen Patientinnen und Patienten am LKH Graz

P. Singer^{*1}, J. Hermann², C. Wibmer³, A. Skrabl-Baumgartner¹

¹Medizinische Universität Graz, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Klinische Abteilung für Allgemeine Pädiatrie, Graz, Österreich;

²Medizinische Universität Graz, Universitätsklinik für Innere Medizin, Graz, Österreich; ³Medizinische Universität Graz, Universitätsklinik für Orthopädie und Traumatologie, Graz, Österreich

Ziel: Die chronisch nicht bakterielle Osteomyelitis (CNO) ist eine entzündliche Erkrankung des Knochens, die sowohl im Kindes- als auch Erwachsenenalter selten diagnostiziert wird. Für die Erkrankung werden unterschiedliche Bezeichnungen verwendet. Der am häufigsten verwendete Begriff ist bei Kindern und Jugendlichen die chronisch rekurrende multifokale Osteomyelitis (CRMO) und bei Erwachsenen das SAPHO-Syndrom. Vergleichende Studien von Kindern und Erwachsenen mit CRMO und SAPHO-Syndrom existieren nicht. Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob klinische, laborchemische und radiologische Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen existieren.

Methoden: Retrospektive Datenanalyse von Patientinnen und Patienten mit der Diagnose CNO/CRMO oder SAPHO-Syndrom, die zwischen Jänner 1993 und April 2017 am LKH Graz diagnostiziert und/oder behandelt worden sind. Bei Erkrankungsalter unter 18 Jahren erfolgte die Zuteilung zur pädiatrischen Gruppe.

Ergebnisse: 32 Patientinnen und Patienten, davon 23 pädiatrische und 9 adulte, wurden in die Studie eingeschlossen. In beiden Gruppen überwog der Anteil der weiblichen Patientinnen (Päd. 61 % vs. Erw. 56 %). Das mittlere Alter bei Diagnosestellung war 11,7 Jahre in der pädiatrischen und 29,6 Jahre in der adulten Gruppe. Die mittlere Diagnosezeit war in

Bei den mit * gekennzeichneten Autoren handelt es sich um die präsentierenden Autoren

der pädiatrischen Gruppe mit 0,99 Jahren kürzer als in der adulten mit 3,06 Jahren. Unterschiede gab es in der Anzahl und Verteilung der Knochenläsionen. Während in der pädiatrischen Gruppe 61 % einen multifokalen Befall mit häufigerem Befall der langen Röhrenknochen aufwiesen, dominierte in der adulten Gruppe der monofokale Befall (56 %) mit überwiegender Befall des Sternums. Assoziierte Hauterkrankungen fanden sich in der pädiatrischen Gruppe doppelt so häufig als in der adulten. Unterschiede in den Entzündungslaborparametern ergaben sich nur für die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), die in der pädiatrischen Gruppe häufiger erhöht war (Päd. 79 % vs. Erw. 50 %). Beim Einsatz radiologischer Diagnostik zeigte sich ein deutlicher Unterschied in der Anwendung von Ganzkörper-Magnetresonanztomographien (Päd. 0,22 vs. Erw. 0), Nativröntgenuntersuchungen (Päd. 3,70 vs. Erw. 0,78) und Computertomographien (Päd. 0,35 vs. Erw. 1,56). Therapeutische Unterschiede gab es im Einsatz von Bisphosphonaten (Päd. 52 % vs. Erw. 11 %) und Biologika (Päd. 13 % vs. Erw. 0 %). Die häufigste Verlaufsform war im Kindes- und Jugendalter mit 57 % die chronisch rezidivierende, im Erwachsenenalter der primär chronische Verlauf bei 44 %. 52 % der Kinder bzw. Jugendlichen und 11 % der Erwachsenen befanden sich am Ende der Beobachtungszeit in klinischer Remission.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung: Aufgrund der überwiegend gefundenen Übereinstimmungen im klinischen Erscheinungsbild, sowie der radiologischen und laborchemischen Befunde, dürfte es sich bei der CRMO und dem SAPHO-Syndrom um unterschiedliche Ausprägungsgrade derselben Krankheitsentität handeln. Die Erkrankung wird in beiden Altersgruppen verzögert und unter Einsatz unterschiedlicher Methoden diagnostiziert und unterschiedlich behandelt, was auf das Fehlen validierter Diagnose- und Behandlungsrichtlinien und den geringen Bekanntheitsgrad der Erkrankung hinweist.

3

Erfahrungen mit dem IL1 β -Antikörper Canakinumab bei Kindern und Jugendlichen

W. Emminger*, D. Rouhani, A. Ulbrich
MUW/AKH Wien, Vienna, Österreich

Ziel: Darstellung des Ergebnisses bei allen Kindern und Jugendlichen, bei denen Canakinumab verabreicht wurde.

Methoden: Beschreibung der Erkrankungen und des Therapieansprechens auf Canakinumab.

Ergebnisse: Bei 16 Kindern und Jugendlichen wurde Canakinumab verabreicht. 12 Kinder erkrankten an systemic onset juveniler idiopathischer Arthritis (soJIA), 3 Kinder litten an einem cryopyrinassoziierten Fiebersyndrom (CAPS, eines mit der schwersten Form, NOMID, zwei an einem Muckle-Wells-Syndrom) und ein Kind litt an Mevalonatkinasedefizienz (Hyper-IgD-Syndrom). Zu Beginn der Erkrankung waren die Kinder zwischen 2 2/12 Jahren und 17 9/12 Jahre alt. Die Dauer der Gabe von Canakinumab reichte von drei bis 94 Monaten. 13 Kinder kamen in Remission, 9 mit soJIA, drei mit den CAPS-Syndromen und eines mit Mevalonatkinasedefizienz. Die Verabreichung erfolgte subkutan und es gab keine lokalen Reaktionen. Ein Kind hat während der Gabe einen Hautabszess erlitten. Es kam zu keinen schweren Infektionen. Die Therapie wurde aus folgenden Gründen abgebrochen: 2 \times wegen Remission der soJIA, 1 \times in Remission aus Non-Compliance der Eltern, 3 \times wegen ungenügender Wirkung oder eintretendem Wirkungsverlust, von letzteren 3 Patienten wurden 2 Kinder auf den IL6-Rezeptorantikörper Tocilizumab und ein Kind auf Golimumab gewechselt.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung: Die Canakinumabtherapie ist auch bei Langzeitgabe sehr gut toleriert worden. Es gibt bei soJIA die Möglichkeit des Wirkungsverlustes, die einen Switch erforderlich macht.

B. SONSTIGE

4

EULAR points to consider for the conduction of workforce requirement studies in rheumatology

C. Dejaco^{*1}, P. Putrik², J. Unger³, D. Aletaha⁴, G. Bianchi⁵, J. W. Bijlsma⁶, A. Boonen², N. Cikes⁷, A. Finckh⁸, L. Gossec⁹, T. K. Kvien¹⁰, J. Madruga Dias¹¹, E. L. Matteson¹², F. Sivera¹³, T. Stamm⁴, Z. Szekanecz¹⁴, D. Wiek¹⁵, A. Zink¹⁶, S. Ramiro¹⁷, F. Buttgerit¹⁸

¹Krankenhaus Bruneck, Bruneck, Italy; ²Maastricht University Medical Center and CAPHRI Research Institute, Maastricht, Netherlands; ³FH JOANNEUM, University of Applied Sciences, Bad Gleichenberg, Austria; ⁴Medizinische Universität Wien, Wien, Austria; ⁵ASL3-Azienda Sanitaria Genovese, Genova, Italy; ⁶University Medical Center Utrecht, Utrecht, Netherlands; ⁷University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia; ⁸University Hospital of Geneva, Genf, Switzerland; ⁹Sorbonne Universités, UPMC University Paris, Paris, France; ¹⁰Diakonhjemmet Hospital, Oslo, Norway; ¹¹Centro Hospitalar Médio Tejo, Lisbon, Portugal; ¹²Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, United States; ¹³Hospital General Universitario de Elda, Elda, Spain; ¹⁴University of Debrecen, Debrecen, Hungary; ¹⁵EULAR Standing Committee of PARE, Zürich, Switzerland; ¹⁶Deutsches Rheuma-Forschungszentrum, Berlin, Germany; ¹⁷Leiden University Medical Centre, Leiden, Netherlands; ¹⁸Charité University, Berlin, Germany

Background: Recommendations and strategies have been developed for early referral, diagnosis and treatment of rheumatic diseases. These strategies, however, can only be implemented if sufficient manpower is available. An estimation of how many rheumatologists are needed to meet current and future population needs must be provided in order to counsel health care planners and decision makers. Current methods used for forecasting manpower are disparate, as are the variables incorporated into workforce projection models. Consequently, projections for the need of rheumatologists may vary by a factor of five between studies [1].

Objectives: The objective of these EULAR points to consider (PTC) was to guide future workforce studies in adult rheumatology in order to produce valid and reliable manpower estimates.

Methods: The EULAR Standardised Operating Procedures were followed. A multidisciplinary task force with experts including patients with rheumatic diseases from 11 EULAR countries and the USA was assembled. A systematic literature review (SLR) was conducted to retrieve workforce models in rheumatology and other medical fields. PTC were based on expert opinion informed by the SLR, followed by group discussions with consensus obtained through informal voting. The level of agreement with the PTC was voted anonymously.

Results: A total of 10 PTC were formulated (Table 1 | 4). The task force recommends models integrating supply (= workforce available to rheumatology), demand (= health services requested by the population) and need (= health services that are considered appropriate to serve the population). Projections of workforce requirement should consider all factors relevant for current and future workload in and outside direct patient care. Forecasts of workforce supply should consider demography and attrition of rheumatologists, as well as the effects of new developments in health care. **Conclusions:** These EULAR endorsed PTC will provide guidance on the methodology and the parameters to be applied in future national and international workforce requirement studies in rheumatology.

References

1. Dejaco C et al (2016) Arthritis Care Res

Table 1 | 4 EULAR points to consider for the conduction of workforce requirement studies in rheumatology

No.	Point to consider	LoA	LoE
1	Workforce models should integrate supply, demand and need of the respective geopolitical entity (e.g. municipality, region, state, country), and should express results as full time equivalents and as number of rheumatologists.	9.5 (0.9) 95 % ≥8	5
2	Workforce models should provide projections over a period of 5–15 years.	9.1 (1.1) 90 % ≥8	5
3	Workforce models should not assume a current balance between supply and need.	9.6 (0.7) 100 % ≥8	5
4	Workforce models should, where possible, rely on several data sources and include uncertainty analyses.	9.8 (0.4) 100 % ≥8	5
5	Workforce models should be regularly updated; updates should include an analysis of the actual performance (i.e. prediction validity) of the previous model.	9.5 (0.6) 100 % ≥8	5
6	Workforce need for patient care should be based on the prevalence and referral rates of diseases managed by rheumatologists as well as on an estimation of time needed per patient.	9.7 (0.7) 100 % ≥8	5
7	Workforce need for patient care should consider current and future demographics, sociocultural characteristics of the population and disease patterns.	9.5 (0.9) 95 % ≥8	5
8	Workforce need and supply should consider work outside rheumatology patient care (e.g. administrative tasks, research, teaching, non-rheumatologic disease management), as well as patient care performed by other health professionals in rheumatology.	9.4 (0.9) 95 % ≥8	5
9	Workforce supply should account for demographic composition of rheumatologists, the number of rheumatologists entering and leaving the workforce, and generational attitudes of rheumatologists towards scope of practice and work-life balance.	9.1 (2.3) 85 % ≥8	5
10	Workforce models should consider the effects of medical developments, including new technologies, medications, artificial intelligence and e-health, on demand and supply.	9.4 (1.1) 85 % ≥8	5

Numbers in column „LoA“ indicate the mean and SD (in parentheses) of the LoA, as well as the percentage of task force members with an agreement ≥8. None of the studies identified corresponded to any of the categories of Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM). Evidence level was therefore set as „5“, which is the lowest level of evidence. LoA, Level of Agreement; LoE, Level of Evidence according to OCEBM 2011 levels of evidence.

5

Experiences of people with Primary Sjögren's Syndrome in daily life: a multicentre qualitative european study

J. Unger^{*1,2}, M. Mattsson³, R. Dragoi⁴, C. Boström⁵, F. Buttgerit⁶, A. Lackner², T. Witte⁷, B. Raffener⁸, P. Peichl⁹, J. Hermann², T. Stamm¹⁰, C. Dejaco^{1,2}

¹University of Applied Sciences FH JOANNEUM GmbH, Bad Gleichenberg, Austria; ²Medical University Graz, Graz, Austria; ³Sunderby Hospital, Luleå, Sweden; ⁴Victor Babes University of Medicine and Pharmacy Timisoara, Timisoara, Romania; ⁵Karolinska Institutet, Department of Neurobiology, Care Sciences and Society, Stockholm, Sweden; ⁶Charité University Medicine, Berlin, Germany; ⁷Medical University of Hannover, Hannover, Germany; ⁸Hospital of Bolzano, Bolzano, Italy; ⁹Evangelic Hospital of Vienna, Vienna, Austria; ¹⁰Medical University Vienna, Vienna, Austria; ¹¹Hospital of Bruneck, Bruneck, Italy

Background: Primary Sjögren's syndrome (pSS) affects the entire body and influences the patients' whole life. Several studies exist that investigated the impact of the disease using a quantitative approach. Thereby, the full range of the patients lived experiences may not be captured. However, qualitative research identifying the complete burden of pSS from the patient perspective is still scarce.

Objectives: To explore the perspectives of people with pSS from different European countries with various cultural backgrounds in order to achieve a broad understanding of concepts that are important and meaningful to people with pSS. This study is a part of a project which aims to evaluate the coverage of the patient perspectives by patient reported outcome measures in pSS, which is funded by the Austrian Association of Rheumatology (ÖGR).

Methods: A multicentre focus group study was performed in seven centres of five European countries, namely Austria, Germany, Italy, Romania and Sweden. Patients were recruited from the outpatient clinics of the local centres. Focus groups were chaired by a trained moderator and followed an interview guide which included questions about impairments and limitations in body structures, body functions, activities and participation as well as contextual factors and resources, such as coping strategies. Focus

groups were audiotaped and transcribed. We conducted a content-analysis of each focus group and subsequently combined the extracted concepts from each country, using the International Classification of Functioning, Disability and Health as a frame of reference.

Results: A total of 12 focus groups were conducted in seven participating centres in five countries. Fifty-two people (51 women; 98%) with pSS participated in the focus groups (ranging from two to four groups per country). All focus groups resulted in 252 pages of transcript and had a mean duration of 86 minutes (min. 63 min, max. 112 min). From qualitative analysis we derived concepts meaningful to people with pSS that showed that all areas of daily life are affected. Interestingly, the reasons for the limitations differ, but are always characterized by a mismatch between the person, the environment and the activity/occupation. The quantity and quality of dryness, pain and fatigue are experienced and described in different ways. However, some factors such as "fluctuating symptoms", "being alone" or "lack of energy" exist, that intensify the (emotional) problems of the patients. Patients with pSS have a lot of self-management-strategies in order to reduce the symptoms and increase the well-being. In some cases, the strategies have side effects and people with pSS have to weigh if they hazard the consequence of the side effects of the self-management-strategies or accept the symptoms of the disease.

Conclusions: This is the first multicentre qualitative European study which investigated the patient perspectives in pSS with a cross-cultural understanding. The results of this study support the understanding of the lived experiences by health care professionals providing (non-) medical treatment and may improve the patients' satisfaction with care.

6

Vorkommen von Frailty bei PatientInnen mit seropositiver rheumatoider Arthritis im erwerbsfähigen Alter

S. Haider*¹, I. Grabovac¹, C. Berner², T. Lamprecht³, K. H. Fenz³, M. Quittan^{4,5}, L. Erlacher^{2,3}, T. E. Dorner¹

¹Zentrum für Public Health Abteilung für Sozial- und Präventivmedizin, Wien, Österreich; ²Medizinische Abteilung mit Rheumatologie und Osteologie, Kaiser-Franz-Josef-Spital, SMZ Süd, Wien, Österreich; ³Institut für Autoimmunerkrankungen und Rheumatologie, Karl Landsteiner Gesellschaft, Wien, Österreich; ⁴Institut für Physikalische Medizin und Rehabilitation, Kaiser-Franz-Josef-Spital im SMZ Süd, Wien, Österreich; ⁵Institut für Remobilisation und funktionale Gesundheit, Karl Landsteiner Gesellschaft, Wien, Österreich

Ziel: Die Prävalenz von Frailty (Gebrechlichkeit) bei älteren Personen wurde schon in vielen Studien erforscht. Im arbeitsfähigen Alter gibt es jedoch wenige Untersuchungen. Da sowohl bei Frailty als auch bei rheumatoider Arthritis (RA) die Muskelmasse und die Muskelkraft reduziert sind und Erschöpfung häufig vorkommt, liegt die Annahme nahe, dass viele RA-PatientInnen bereits im erwerbsfähigen Alter Frailty aufweisen. Daher war es das Ziel dieser Arbeit, die Prävalenz von Frailty bei jüngeren RA-PatientInnen zu erheben und Faktoren zu bestimmen, die mit Frailty in Verbindung stehen.

Methoden: Diese Studie wurde von 2015 bis 2016 im Kaiser-Franz-Josef-Spital durchgeführt. Insgesamt wurden 100 RA-PatientInnen zwischen 18–65 Jahren eingeschlossen. Frailty wurde mit dem „Frailty Instrument

for Primary Care of the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe“ (SHARE-FI) erhoben. Dieser basiert auf fünf Items und unterteilt die Personen in robust, prefrail und frail. Die Krankheitsaktivität wurde mit dem „Clinical Disease Activity Index“ (CDAI) bestimmt und die Krankheitsdauer wurde in Monaten erfragt. Zusätzlich wurden die funktionellen Einschränkungen mit dem Health Assessment Questionnaire (HAQ) und die Schmerzintensität mit einer „visuellen Analogskala“ (VAS) erhoben. Des Weiteren wurden die Inflammationsparameter CRP, TNF- α und IL-6 bestimmt. Unterschiede zwischen robusten und prefrail/frail Personen wurden mit T-Tests bzw. U-Tests (metrische Daten) und Chi-Quadrat-Tests (kategoriale Daten) berechnet. Um die Zusammenhänge zwischen SHARE-FI und den Parametern Schmerz, Krankheitsdauer, Krankheitsaktivität und Beschäftigungsverhältnis, Alter und Geschlecht zu bestimmen, wurde eine lineare multivariabile Regressionsanalyse durchgeführt.

Ergebnisse: 15 % der eingeschlossenen Personen waren frail, 30 % waren prefrail und 55 % wurden als robust klassifiziert (■ **Tab. 1 | 6**). 89 % der prefrail/frail Personen litten an Erschöpfung. Im Vergleich zu den robusten Personen hatten prefrail/frail PatientInnen einen signifikant höheren Median bei der Krankheitsaktivität, bei der Schmerzintensität und bei den Inflammationsparametern. Außerdem waren bereits weniger Personen erwerbstätig.

Die Ergebnisse der multivariablen Regressionsanalyse zeigten, dass ein höherer Frailty-Score mit einer höheren Krankheitsaktivität ($\beta=0,444$; $p<0,001$), Arbeitslosigkeit ($\beta=0,243$; $p=0,005$), mit höherer Schmerzintensität ($\beta=0,186$; $p=0,060$) sowie längerer Krankheitsdauer ($\beta=0,181$; $p=0,020$) assoziiert war.

Tab. 1 | 6 Unterschied in den krankheitsspezifischen Parametern zwischen robusten und frail/prefrail Personen

	Robust	Prefrail/frail	p-value
	n=55	n=45	
Alter	49,3 (10,3)	52,0 (8,8)	0,165
Erwerbstätigkeit (ja)	69,1 %	46,6 %	0,023
Frailty Komponenten (SHARE-FI)			
Müdigkeit (ja)	36,4 %	88,9 %	<0,001
Verlust von Appetit (ja)	3,6 %	4,4 %	0,015
Funktionseinschränkungen (ja)	3,6 %	62,2 %	<0,001
Handkraft (kg); m (SD)	39,3 (13,7)	23,8 (11,9)	<0,001
Körperliche Aktivität			
> weniger als 1 \times pro Woche (ja)	63,6 %	31,1 %	<0,001
1 \times pro Woche (ja)	25,5 %	15,6 %	
1–3 \times pro Monat (ja)	3,6 %	15,6 %	
Kaum oder nie (ja)	7,3 %	37,8 %	
Krankheitsaktivität (CDAI); median (Q25–Q75)			
Remission	40,4 %	17,8 %	0,008
Niedrig	38,5 %	28,9 %	
Moderat	17,3 %	40,0 %	
Hoch	3,8 %	13,3 %	
Krankheitsdauer (Monate); median (Q25–Q75)			
	48,0 (30,0–120,0)	84,0 (48,0–198,0)	0,027
Funktionelle Einschränkungen (HAQ); median (Q25–Q75)			
	0,1 (0,0–1,3)	1 (0,0–2,9)	<0,001
Schmerzintensität (VAS); median (Q25–Q75)			
	3,0 (2,0–4,0)	4,0 (2,8–6,3)	0,001
Inflammationsparameter			
CRP (mg/dl); median (Q25–Q75)	2,0 (0,9–4,4)	4,8 (2,2–9,7)	0,002
TNF- α (pg/ml); median (Q25–Q75)	1,3 (0,4–2,3)	2,0 (1,2–2,9)	0,036
IL-6 (pg/ml); median (Q25–Q75)	2,8 (1,8–6,0)	5,7 (2,6–16,8)	0,007

Zusammenfassung/Schlussfolgerung: Bereits im erwerbsfähigen Alter ist ein Großteil der RA-PatientInnen frail oder hat eine Vorstufe, was mit einer höheren Krankheitsaktivität, Schmerzintensität und Arbeitslosigkeit assoziiert ist. Somit sollte Frailty bereits im erwerbsfähigen Alter berücksichtigt werden.

7 Workforce requirements in rheumatology: a systematic literature review informing the development of a workforce prediction risk of bias tool

J. Unger^{*1}, P. Putrik², F. Buttgerit³, D. Aletaha⁴, G. Bianchi⁵, J. Bijlsma⁶, A. Boonen⁷, N. Cikes⁸, J. Dias⁹, L. Falzon¹⁰, A. Finckh¹¹, L. Gossec¹², T. Kvien¹³, E. Matteson¹⁴, F. Sivera¹⁵, F. Sivera¹⁵, T. Stamm⁴, Z. Szekanecz¹⁶, D. Wiek¹⁷, A. Zink^{18,3}, C. Dejaco¹⁹, S. Ramiro^{20,21}

¹University of Applied Sciences FH JOANNEUM GmbH, Bad Gleichenberg, Austria; ²MUMC+, Maastricht, Netherlands; ³Charité – University Medicine Berlin, Berlin, Germany; ⁴Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ⁵ASL3-Azienda Sanitaria Genovese, Genoa, Italy; ⁶University Medical Center Utrecht, Utrecht, Netherlands; ⁷Caphri Research Institute, Maastricht, Netherlands; ⁸University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia; ⁹Centro Hospitalar Médio Tejo, Torres Novas, Portugal; ¹⁰Columbia University Medical Center, New York, United States; ¹¹University Hospital of Geneva, Geneva, Switzerland; ¹²Sorbonne Université, GRC-08, Pitié Salpêtrière Hospital, Paris, France; ¹³Diakonhjemmet Hospital, Oslo, Norway; ¹⁴Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, United States; ¹⁵Hospital General Universitario de Elda. Comunidad Valenciana, Elda, Spain; ¹⁶University of Debrecen Faculty of Medicine, Debrecen, Hungary; ¹⁷EULAR Standing Committee of PARE, Zurich, Switzerland; ¹⁸German Rheumatism Research Centre (DRFZ), Berlin, Germany; ¹⁹Medical University Graz, Graz, Austria; ²⁰Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands; ²¹Zuyderland Medical Center, Heerlen, Netherlands

Background: Workforce requirement studies should be conducted in order to ensure the right number of people with the right skills, in the right place at the right time to deliver organizational objectives.

Objectives: As part of the EULAR project to develop points to consider for the conduction of workforce studies in rheumatology, we reviewed the literature on workforce prediction with the aim to develop a workforce prediction risk of bias tool and apply it to existing studies in rheumatology.

Methods: Two literature searches were performed in Ovid MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Cochrane Library and the grey literature compris-

ing: (1) an update of a previous systematic literature review (SLR) of workforce prediction studies in rheumatology and (2) a hierarchical SLR of workforce prediction studies in other medical fields. We extracted data on type of model used, details on need, demand and supply factors considered in the model, and other relevant aspects such as regional heterogeneity or uncertainty analyses. Based on the results, key general as well as specific need/demand, and supply factors for workforce calculation in rheumatology were identified and each factor was assigned a risk of bias level (low, moderate, high). The risk of bias tool was applied to the existing workforce modeling studies in rheumatology.

Results: Data was extracted from 14 original workforce prediction studies in rheumatology and 10 SLRs in other fields. Studies used a variety of prediction models based on a heterogeneous set of need and/or demand and/or supply factors. While only a few studies attempted to empirically validate the prediction quality of the model ($n=3$), the consensus was that an integrated model including all these factors is expected to have the highest validity. Based on the different factors considered in existing studies, our risk of bias tool included the three groups of factors: general factors (e.g. type of the model, stakeholder involvement), need/demand factors (e.g. scope of diseases covered by rheumatologists, morbidity, demography) and supply factors (e.g. time dedicated to clinical work, entry to profession, demographic composition of workforce) (Table 1 | 7). The majority of studies revealed high or moderate risk of bias of most of the factors.

Conclusions: The existing evidence on workforce prediction in rheumatology and other fields is scarce, heterogeneous and at moderate or high risk of bias. The new workforce prediction risk of bias tool will enable future evaluation of workforce prediction studies. This review informs the EULAR points to consider for the conduction of workforce requirement studies in rheumatology.

8 Worte, die sich wie Umarmungen anfühlen

D. Wolf^{*1}, R. Lunzer²

¹Ordination, Graz, Österreich; ²Barmherzige Brüder Graz, Graz, Österreich

Hintergrund: Ziel der Untersuchung war es, herauszufinden, inwiefern extramurale klinisch-psychologische Behandlung – im Sinne einer interdisziplinären Behandlung gemäß dem biopsychosozialen Modell – PatientInnen mit Erkrankungen des rheumatoiden Formenkreises (outpatient), im Speziellen bei RA, SpA und PsA, dabei helfen kann, in den Bereichen

Table 1 | 7 Example of application of the workforce prediction risk of bias tool

Factor	Risk of bias	N of studies
General factors		
Type of model	High: model that was only based on demand or need or supply factors	$n=4$
	Moderate: integrated model that considered demand, need and supply [supply (s) = demand (d)]	$n=6$
	Low: integrated model that considered demand, need and supply ($s <> d$)	$n=4$
Need/demand factors		
Projection of population development	High: not considered or only size of population is included	$n=6$
	Moderate: age or/and sex and/or other factors were included but using single source	$n=8$
	Low: age or/and sex structure and/or other factors were included using more than one source and relying on statistics or national population projections	$n=0$
Supply factors		
Time spent on clinical (rheumatologic) care	High: not considered in calculation of supply	$n=4$
	Moderate: % of time dedicated to clinical duties was defined without detailed estimation of number, duration, and type of visit (single or multiple data sources) or % of time dedicated to clinical duties was calculated through estimating the number, duration and type of visits but using single data source	$n=10$ $n=0$
	Low: % of time dedicated to clinical duties was calculated through estimating the number, duration and type of visits, using more than one data source	

Wohlbefinden, Krankheitsbewältigung und Lebensqualität eine positive Veränderung zu erzielen.

Methoden: 14 RheumapatientInnen wurden vor und nach 4 klinisch-psychologischen Behandlungseinheiten bei einer Klinischen PsychologIn (PsychorheumatologIn) mittels dem Depressionsscreening WHO-5 Wohlfühltest nach ihrem Wohlbefinden befragt, machten Angaben zu ihrer Krankheitsbewältigung und schätzten ihre subjektive Lebensqualität auf einer 11-stufigen Ratingskala ein. Der WHO-5 Wohlfühltest (1998; dt. Version E. Brähler et al., 2007; Normierung: $p = .000$, Chronbach's $\alpha = .92$; $rtt = .87$; (<https://econtent.hogrefe.com/doi/10.1026/0012-1924.53.2.83>) besteht aus 5 Items, für die Normwerte bzw. Prozentränge, getrennt nach Altersgruppen und Geschlecht, vorliegen. Die Items lauten: „In den letzten zwei Wochen ... 1) ... war ich froh und guter Laune, 2) ... habe ich mich ruhig und entspannt gefühlt, 3) ... habe ich mich energisch und aktiv gefühlt, 4) ... habe ich mich beim Aufwachen frisch und ausgeruht gefühlt, 5) ... war mein Alltag voller Dinge, die mich interessieren.“

Ergebnisse: Im Mittelwertvergleich hinsichtlich des Wohlbefindens zeigte sich insgesamt bei allen PatientInnen eine Verbesserung nach den 4 Behandlungseinheiten. Bei der Krankheitsbewältigung sind nach der klinisch-psychologischen Kurzbehandlung deutliche Verbesserungen und positive Auswirkungen auf das psychische Wohlbefinden zu beobachten gewesen. Auch die subjektive Lebensqualität hat sich im Mittelwertvergleich verbessert. Die Veränderungsmessung ergab: 75 % der Befragten berichteten über eine starke bis mittlere positive Beeinflussbarkeit ihrer Schmerzen. Mehr als 83 % über eine starke bis mittlere bessere Krankheitsbewältigung. Ebenfalls rund 80 % gaben an, viel besser bis durchschnittlich besser mit den Belastungen ihrer Erkrankung umgehen zu können. Was die Lebensfreude und die Aktivitäten anbelangt, präsentierten 75 % eine starke positive bis mittlere positive Veränderung. Das Verständnis für die eigenen Wünsche und Bedürfnisse betreffend, konnten mehr als 80 % eine starke bis mittlere positive Veränderung bei sich selbst beobachten. Im Umgang mit den eigenen Bedürfnissen wurden von mehr als 70 % starke bis mittlere positive Veränderungen berichtet. Eine starke bis mittelstarke Veränderung wurde bei ca. 80 % im Hinblick auf ihre Selbstfürsorge registriert. Mehr als 91 % berichteten über starke bis mittlere Verhaltensveränderungen, die ihnen gut tun.

Zusammenfassung: Klinisch-psychologische Behandlung kann schon nach kurzer Interventionszeit zu erheblichen Verbesserungen bei RheumapatientInnen im Hinblick auf deren psychisches Wohlbefinden, deren Krankheitsbewältigung und deren subjektiver Lebensqualität führen. Weitere Analysen zur Bestätigung dieser kleinen Fallserie sind im Laufen.

Schlüsselwörter: Klinisch-psychologische Behandlung, Psychisches Wohlbefinden, Krankheitsbewältigung, Lebensqualität, Beeinflussbarkeit Schmerzen, Interdisziplinäre Behandlung, Biopsychosozial

Literatur

1. <https://econtent.hogrefe.com/doi/10.1026/0012-1924.53.2.83>

C. REHABILITATION

9

Zuweisung zur Rehabilitation – Welche Informationen sind für den dort betreuenden Arzt besonders wichtig?

E. Mur^{1,2}, J. Kirchheimer³, A. Falkenbach⁴, C. Wiederer⁵, W. Kullich^{6*}

¹ÖGR Arbeitskreis f. Rehabilitation, Österreich; ²Institut für Physikalische Medizin und Rehabilitation, Universitätsklinikum – LKH, Innsbruck, Österreich; ³ÖGR Arbeitskreis f. Rehabilitation, Villach, Österreich; ⁴ÖGR Arbeitskreis f. Rehabilitation, Bad Ischl, Österreich; ⁵ÖGR Arbeitskreis f. Rehabilitation, Baden bei Wien, Österreich; ⁶L Boltzmann Institute for Arthritis and Rehabilitation, Saalfelden, Österreich

Ziel: Rehabilitationsmaßnahmen stellen eine wesentliche Säule im österreichischen Gesundheitswesen dar. Eine effiziente Informationsvermittlung an das durchführende Zentrum ist eine der wichtigsten Voraussetzungen für die optimale Planung und Durchführung der therapeutischen

Anwendungen bei der Rehabilitation. Um die Qualität der Zuweisung verbessern zu können, wurde eine Erhebung und Evaluierung der möglichen Zuweisungsinformationen vorgenommen.

Methoden: Im Arbeitskreis für Rehabilitation der ÖGR wurde auf Basis des aktuell in Verwendung stehenden Antrags auf Rehabilitations-, Kur- bzw. Erholungsaufenthalt eine Umfrage durchgeführt, bei der in einem ersten Schritt die Möglichkeit eingeräumt wurde, über den jetzt verwendeten Antrag hinausgehende Aspekte mit Relevanz für ein Rehabilitationsverfahren einzubringen. Im zweiten Schritt wurde nachfolgend für jeden Aspekt eine Punktevergabe zwischen 0 (= nicht erforderliche Information) und 10 (= unbedingt nötige Information) vorgenommen. Alle Items wurden den Bereichen a) Informationen, die die Hauptindikation in besonderer Weise betreffen, b) sonstige rehabilitationsrelevante Informationen sowie c) demographische bzw. organisationsrelevante Aspekte zugeordnet. Die Auswertung der Score-Vergabe wurde mit deskriptiver Statistik vorgenommen. **Ergebnisse:** Innerhalb der Informationen, die sich auf die zu behandelnde Hauptindikation beziehen, erhielten neben deren Beschreibung die Angabe der Gehfähigkeit, der Rehabilitationsziele sowie allfälliger Einschränkungen für die Durchführung der Rehabilitationsmaßnahmen die höchste Punktezahl (■ Tab. 1 | 9). Auch die entsprechende Medikation und die Begründung für das Rehabilitationsverfahren sowie die Angabe von Gehstrecke und verwendeter Gehilfe wurden hoch gewichtet. Der Grad der Pflegebedürftigkeit, die zu berücksichtigenden Nebendiagnosen sowie die Verwendung eines Rollstuhls wurden innerhalb der Gruppe der rehabilitationsrelevanten sonstigen Informationen am höchsten gereiht. Es folgten hygienerrelevante Informationen (Erreger bzw. lokale und systemische Infekte, Antibiotikabedarf) sowie Informationen zu der Notwendigkeit der Verwendung von Alltagshilfen, allgemeinen Limitierungen für das rehabilitative Vorgehen sowie Angaben zum allfälligen Vorliegen einer Suchterkrankung, einer Inkontinenz und des mentalen Status des Patienten. Im Bereich der allgemeinen Informationen wurden neben der obligatorischen Angabe von Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht des Patienten die Telefonnummer, Kenntnis über das Vorliegen einer Sachwalterschaft und der Notwendigkeit einer Begleitperson auch die Muttersprache sowie die Pflegestufe des Patienten besonders hoch gewertet.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung: Der Umfang der momentan vom zuweisenden Arzt an das Rehabilitationszentrum übermittelten Informationen erweist sich häufig als unzureichend. Demzufolge sollte eine Adaptierung des derzeitigen Antrags auf Rehabilitations-, Kur- bzw. Erholungsaufenthalt erfolgen. Auf Basis der dargestellten Erhebung und Wertung der entsprechenden Informationen durch den Arbeitskreis für Rehabilitation der ÖGR kann dies in einer zielgerichteten Form geschehen, die auch in einer vielfach von Zeitnot geprägten Tätigkeit der Zuweiser durchaus umsetzbar sein sollte. Es ist davon auszugehen, dass mit einem optimierten Zuweisungsbogen die Vorteile einer optimalen Gestaltung des Rehabilitationsverfahrens klar den Aufwand der Informationserhebung übertreffen und rechtfertigen.

Tab. 1 | 9 Basisinformation zur Reha-Hauptindikation

Information/Punktevergabe (Score 0–10: 0 = nicht nötig bis 10 = unbedingt nötig)	MW	Median	SD
Gehfähig (ja/nein)	9,40	10,00	1,03
Reha-Ziele	8,11	8,00	1,79
Einschränkungen	7,89	8,00	2,51
Medikation	7,30	9,00	3,24
Reha-Begründung	7,30	8,00	2,46
Gehstrecke mit Hilfe	6,50	8,00	3,23
Einschränkung im Beruf	6,50	8,00	2,92
Status Bewegung + Einschränkung	6,25	7,00	3,12
Gehstrecke ohne Hilfe	6,10	7,00	3,20
Bewegungsstatus	6,00	6,00	2,53

10

Aktueller Stellenwert der Rehabilitation im Management von Patienten mit Rheumatoider Arthritis

V. Nell-Duxneuner^{*1}, A. Falkenbach², J. Kirchheimer³, W. Kullich⁴, E. Mur⁵, C. Wiederer⁶, E. Böttcher⁷, W. Habelsberger⁸, M. Mustak-Blagus⁹, G. Stummvoll¹⁰, C. Oliveira-Sittenthaler¹¹, G. Eberl¹², H. Zeindler¹³

¹Klinikum Peterhof der NOEGKK, Baden, Wien, Österreich; ²SKA der PVA, Bad Ischl, Österreich; ³SKA für Rehabilitation, Thermenhof Warmbad Villach, Villach, Österreich; ⁴Ludwig Boltzmann Cluster für Arthritis und Rehabilitation Department für Rehabilitation, Saalfelden, Österreich; ⁵Institut für Physikalische Medizin und Rehabilitation, Universitätsklinikum Innsbruck – Landeskrankenhaus Innsbruck, Innsbruck, Österreich; ⁶Klinikum am Kurpark Baden, Kurhaus Bad Gleichenberg, Baden, Österreich; ⁷Humanomed Zentrum Althofen, Althofen, Österreich; ⁸Physikalische Medizin und Rehabilitation, Krankenhaus Elisabethinen, Linz, Österreich; ⁹Versicherungsanstalt für Eisenbahnen und Bergbau, Wien, Österreich; ¹⁰Klinikum Malcherhof, Baden, Österreich; ¹¹SKA der PVA, Laab im Walde, Österreich; ¹²Kurzentrums Ludwigstorff GmbH, Bad Deutsch Altenburg, Österreich; ¹³Klinikum Austria Gesundheitsgruppe GmbH, Bad Gastein, Österreich

Ziel: Der Fokus der Rehabilitation der rheumatoiden Arthritis (RA) hat sich in den letzten 2 Dekaden verschoben. Waren früher die zunehmenden Funktionsverluste im Laufe der Erkrankung das Hauptaugenmerk, so ist diese Notwendigkeit aufgrund der Vielzahl an wirksamen medikamentösen Therapien stark zurückgegangen. Nach wie vor geht die Diagnose RA in den meisten Fällen mit einer Umstellung der Lebensumstände einher und führt in vielen Fällen zu einem Verlust des sozialen Netzwerkes und des Arbeitsplatzes schon in den ersten Jahren der Erkrankung [1]. Qualitative Studien zeigen, dass Schulung und Training durch ein multidisziplinäres Team die Bereiche Aktivität und Partizipation und damit die persönlichen Faktoren des Patienten stärken [2]. Randomisiert kontrollierte Studien belegen den positiven Effekt einer Stärkung der Selbstwirksamkeit begleitet von strukturierter Trainingstherapie bei RA-Patienten [3]. Ziel dieser Erhebung ist es, die Ziele und die Bedeutung einzelner Komponenten der Rehabilitation von RA-Patienten aus Sicht der Mitglieder des Arbeitskreises (AK) zu ermitteln.

Methoden: Basierend auf einer Initiative des AK aus 2017 haben wir nach einer ersten Orientierung [4] nun einen Fragenkatalog erarbeitet und den Mitgliedern des AK ($n=12$) mittels survey monkey zur Beantwortung zugeschickt. Der hier befragte Kreis beschäftigt sich zum Großteil hauptsächlich mit rehabilitativer Medizin.

Ergebnisse: 12 Mitglieder des AK (7 m/5 w) aus 6 Bundesländern mit einem Durchschnittsalter von $54,17 \pm 7,43$ Jahren haben an der Umfrage teilgenommen. 8 der Teilnehmer sind Fachärzte (FÄ) für Innere Medizin, 2 FÄ für Physikalische Medizin, 1 FÄ für Orthopädie (insgesamt 8 davon mit Zusatzfach Rheumatologie) sowie 1 präklinischer Wissenschaftler. Alle klinisch tätigen Teilnehmer betreuen seit über 5 Jahren Patienten mit RA, vorwiegend (67 %) im stationären Bereich. Zwei Fragenblöcke wurden ausgesandt, mit der Möglichkeit, jede einzelne Frage auf einer Skala von 0 (keine Relevanz) bis 10 (höchste Relevanz) zu bewerten: Der erste Themenblock beschäftigt sich mit den bevorzugten Krankheitsstadien für eine Rehabilitation (■ Tab. 1 | 10).

Der zweite Themenblock beschäftigt sich mit dem Stellenwert bestimmter Maßnahmen im Rahmen der Rehabilitationsmaßnahmen (■ Tab. 2 | 10). Die Frage, ob Patienten mit einer Funktionseinschränkung durch die RA profitieren, wurde erwartungsgemäß mit einem sehr hohen Wert von $8,42 (\pm 1,44)$ von 10 eingeschätzt, und in dem freien Textfeld zur Frage, welche Probleme/Einschränkungen besonders profitieren, wurde die Beeinträchtigung der (Hand-)Funktion entsprechend am häufigsten genannt. Daneben wurde die Befähigung zur Teilhabe am täglichen Leben (ADL) und der Erhalt der Arbeitsfähigkeit als grundlegendes Ziel genannt und damit das Erlernen von Strategien zum Selbstmanagement schon in Frühphasen der Erkrankung. Die Effektivität der heutigen Rehabilitation von RA-Patienten wurde mit $7,67 (\pm 1,37)$ als sehr hoch eingeschätzt, wobei noch Spielraum in der Verbesserung der Rehabilitationsmaßnahmen oder auch der in der Zuweisung geeigneter Patienten sein dürfte.

Tab. 1 | 10 Bevorzugte Krankheitsstadien für eine Rehabilitation

Frage: Wie sehr profitieren Ihrer Meinung nach Patienten mit RA von Rehabilitationsmaßnahmen ...	Ranking	Mittelwert	SD
... in den ersten Jahren der Erkrankung?	1	7,33	2,29
... in den ersten Monaten nach Diagnosestellung?	2	7,25	1,92
... von einer regelmäßigen Rehabilitation im Abstand weniger Jahre?	3	6,92	2,47
... nach einem Schub der Erkrankung?	4	5,17	2,41

Tab. 2 | 10 Stellenwert bestimmter Maßnahmen im Rahmen der Rehabilitation

Frage: Wie relevant ist im Rahmen der Rehabilitation von RA-Patienten ...	Ranking	Mittelwert	SD
... die Ergo- und Physiotherapeutische Bewegungstherapie?	1	9,17	0,99
... das Erlernen von Fingerübungen und Gelenkschutzmaßnahmen?	2	8,50	1,66
... die Schulung/Information über die Erkrankung/Behandlung?	3	8,25	2,05
... die Unterstützung durch Psychologen beim Umgang mit der Erkrankung?	4	7,50	2,06
... die Optimierung der medikamentösen Schmerztherapie?	5	7,25	2,86
... die begleitende Schulung durch Diätologen?	6	6,83	2,58
... die Versorgung mit Schienen und Hilfsmitteln?	7	6,67	2,75
... Anwendung ergänzender passiver Therapien (Thermo- und Elektrotherapie)	8	5,33	1,43
... die Einstellung bzw. Umstellung einer bestehenden Basistherapie?	9	4,83	3,21

Zusammenfassung/Schlussfolgerung: Die Ergebnisse der strukturierter Befragung spiegeln die Ergebnisse der modernen Rehabilitationsforschung wider, indem sie sehr gut zeigen, dass die nicht-medikamentösen Therapien in der Rehabilitation im Vordergrund stehen: neben den physio- und ergotherapeutischen Maßnahmen nehmen vor allem die multidisziplinäre Schulung und der Informationsgewinn einen hohen Stellenwert ein, und dies begleitend schon von Beginn der Erkrankung an. In einem zweiten Schritt sollen alle ÖGR-Mitglieder befragt werden. Die Ergebnisse der Kollegen, d. h. aller ÖGR-Mitglieder, könnten vom hier demonstrierten Ergebnis abweichen. Gegebenenfalls sollten die Erkenntnisse der modernen Rehabilitationsmedizin von Initiativen wie dem AK der ÖGR verstärkt vermittelt werden.

Literatur

- Burton W et al (2006) Systematic review of studies of productivity loss due to rheumatoid arthritis. *Occup Med* 56(1):18–27
- Dür M et al (2015) Do patient-reported outcome measures cover personal factors important to people with rheumatoid arthritis? A mixed methods design using the International Classification of Functioning, Disability and Health as frame of reference. *Health Qual Life Outcomes*. 13:27

3. Manning VL et al (2014) Education, self-management, and upper extremity exercise training in people with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Care Res* 66(2):217–27
4. Falkenbach et al (2017) Abstract ÖGR

11

Prävention im Wandel der Zeit – Gesundheitsvorsorge Aktiv (GVA) vs. Kur

E. Böttcher*, V. Grote, H. Puff

Humanomed Zentrum Althofen, Althofen, Österreich

Ziel: Muskuloskeletale Erkrankungen betreffen große Teile der Bevölkerung. Rehabilitation und Prävention sind medizinisch und volkswirtschaftlich relevant. Aktuelle Behandlungsempfehlungen präferieren aktive Therapieformen und edukative Maßnahmen. Nach Abschluss des Pilotprojektes der Pensionsversicherungsanstalt besteht in Österreich neben der Kur seit 2018 die Möglichkeit, sekundärpräventive Maßnahmen der Gesundheitsvorsorge [Gesundheitsvorsorge Aktiv (GVA)] stationär, über drei Wochen, in Anspruch zu nehmen. Die GVA zeichnet sich im Vergleich zur Kur durch einen erhöhten Anteil aktiver Therapieformen aus. Ziel dieser Datenauswertung ist es, den medizinische Outcome zwischen Kur und GVA zu vergleichen.

Methoden: Auf Basis einer standardisierten Datenerfassung (Routine Outcome Measurement) wurde die medizinische Ergebnisqualität evaluiert. Dabei stehen allgemeine (unspezifische, konstitutionelle) Kennwerte im Mittelpunkt. Die Outcome-Parameter beinhalten Basisdaten wie Körpermaße, Kreislaufparameter und psychologische Indikatoren [Schmerz und Gesundheitszustand (EQ-VAS)], welche zu einem Gesamtscore, dem „Gesundheitszustandsindex“ (GZ_{index}), zusammengefasst werden. Veränderungen (Zeitpunkt der Aufnahme vs. Entlassung) werden mit Hilfe von Effektstärken veranschaulicht.

Ergebnisse: Von April 2018 bis September 2018 wurden insgesamt 1505 Patienten am Humanomed Zentrum Althofen erfasst ($52,0 \pm 8,6$ Jahre; 47,4 % Frauen). Der Männeranteil war in der Kur deutlich höher (70,8 % vs. GVA: 46,8 %). Die Interquartilsabstand der GVA-Patienten lag zwischen 47 und 54 Jahren, in der Kur betrug dieser 53 bis 65 Jahre. Die durchschnittliche Dauer des Aufenthalts betrug $21,8 \pm 1,5$ Tage. Im Gesamtscore – dem GZ_{index} – profitierten 73,6 % aller Patienten unmittelbar vom stationären Aufenthalt. Bei 21,1 % der Patienten blieb der GZ_{index} unverändert und bei 5,4 % verschlechterte sich der GZ_{index} . Anatomische Merkmale wie Body-Mass-Index und Bauchumfang blieben in den drei Wochen bei der Mehrzahl der Patienten (83,0 %) unverändert. Blutdruck und Ruhepuls konnten bei 55,7 % der Patienten positiv beeinflusst werden. Der deutlichste Effekt war in Beschwerdekennwerten erkennbar, wo ein hoher Anteil der Patienten (90,5 %) über eine Besserung berichtete. Die medizinischen Ausgangswerte (AGW) zu Beginn des Aufenthalts waren zwischen den beiden Gesundheitsprogrammen (GVA vs. Kur) unterschiedlich und wiesen soziodemografische Unterschiede hinsichtlich Alter und Geschlecht auf. Für die beobachtete Ergebnisqualität (GZi) spielte das Lebensalter ($p=0,243$) jedoch keine Rolle. Frauen sprachen deutlich besser auf den Aufenthalt an ($p=0,001$). Kreislaufbezogene Merkmale veränderten sich in der GVA im Vergleich zur Kur stärker ($p=0,013$). Bei Berücksichtigung des Einflusses unterschiedlicher AGW auf das Gesamtergebnis ($r=-0,462$) ergibt sich folgende aggregierte Bewertung: **Tab. 1 | 11**. **Zusammenfassung/Schlussfolgerung:** Kur und GVA können Risikofaktoren für Herz-Kreislauf- und Stoffwechselerkrankungen reduzieren bzw.

das Allgemeinbefinden und kreislaufbezogene Kennwerte signifikant verbessern. Bei der Mehrzahl der Patienten wird der „konstitutionelle“ Gesundheitszustand gesteigert. Zusammenfassend scheint die GVA nachweislich erfolgreicher als die Kur zu sein. Die praktische Bedeutung der Zusammenhänge mit externen Kriterien (Endpunkten) wie z. B. Arbeitsunfähigkeitszeiten bzw. Inanspruchnahme von rehabilitativ ambulanten Maßnahmen sowie medizinischer Folgebetreuung bleiben Gegenstand künftiger Erhebungen.

D. PATHOPHYSIOLOGIE

12

Validation of the diagnostic accuracy of myositis-related antibodies in a large patient-cohort

A. Lackner*, V. Tiefenthaler, J. Mirzayeva, W. Graninger, M. Stradner

Medizinische Universität Graz, Abteilung für Rheumatologie, Graz, Austria

Background/Purpose: Myositis-specific antibodies (MSA) and myositis-associated antibodies (MAA) are used for the diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies (IIM). A careful evaluation of these antibodies is needed, because of their relevance for establishing the diagnosis and stratification into specific disease subsets. The aim of this study was to assess the diagnostic accuracy of a line immunoassay for IIM in a large real-life patient cohort and to determine the clinical significance of the Myositis-autoantibodies.

Methods: In this retrospective analysis, we retrieved the clinical diagnoses of all patients submitted to our diagnostic laboratory for MSA and MAA testing between October 2014 and October 2017. A line-immunoassay (Euroline Autoimmune Inflammatory Myopathies Immunoblot, Lübeck, Germany) was used to detect autoantibodies directed against Jo-1, Mi-2 α , Mi-2 β , TIF1 γ , SRP, MDA-5, NXP-2, SAE, PL-7, PL-12, EJ, OJ, PM-Scl100, PM-Scl75, Ku as indicated by the manufacturer. We calculated specificity, sensitivity, negative (NPV) -and positive predictive values (PPV) as well as the positive and negative likelihood ratios (LR) for each autoantibody.

Results: In total, 3167 samples were analyzed. After exclusion of samples with repeated measurements, records were reviewed and patients without sufficient clinical data were excluded. In total 1111 patient were included in the final analysis. A total of 64 IIM patients were identified. 242 patients had at least one positive antibody testing result, of which 39 patients had an IIM diagnosis. 25 patients with a diagnosis of IIM tested negative for all autoantibodies. The test accuracy of the line-immuno-assay is shown in **Table 1 | 12**.

Conclusion: Using the line-immuno-assay for diagnostic work-up for IIM in a real-life setting revealed that this method is a suitable alternative to more time-consuming procedures. However, clinicians should be aware that PPVs for most autoantibodies are low, due to a low pre-test probability.

13

Complement endorse the pathogenesis in autoinflammation

J. Brunner*

Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria

Background: The complement system represents a major part of the innate immune system, consisting of more than 30 different proteins in plasma and on cell surfaces and can be activated through three different pathways. Inflammasomes are also part of the innate immune system. A group of disorders in inflammasomes have been associated with autoinflammatory diseases (AIDs). Familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS), Muckle-Wells syndrome (MWS) and chronic infantile neurological, cutaneous and articular syndrome/neonatal onset multisystem inflammatory disease (CINCA/NOMID) were originally described as three distinct diseases. After the identification of their common genetic origin, i. e. mutations in the NLRP3 gene on chromosome 1q44, they are perceived as a continuum of one disease entity and labelled cryopyrin-associated peri-

Tab. 1 | 11 Allgemeine Medizinische Ergebnisqualität (GZi)

[relative Häufigkeit in %] ^a	besser	gleich	schlechter	Ø-Verbesserung [z-Differenz]
GVA	80,5 %	16,0 %	3,6 %	-0,52 ± 0,38
Kur	70,6 %	24,6 %	4,9 %	-0,39 ± 0,38

^aSchwellenwert: 0,33 [z-Differenz]

Table 1 | 12 Test-accuracy of Myositis-antibodies

Myositis AB	n, negative tested	n, positive tested	IIM (n=64)					
			Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	posLR	negLR
Jo-1	1092	19	12.50	98.99	42.11	95.05	12.34	0.88
TIF1γ	1092	19	3.13	98.43	10.53	94.52	2.00	0.98
MDA-5	1098	13	4.69	99.08	23.08	94.64	5.09	0.96
NXP-2	1100	11	4.69	99.26	27.27	94.64	6.36	0.96
SAE	1108	3	1.56	99.82	33.33	94.51	8.48	0.99
PM-Scl100	1086	25	6.25	98.07	16.00	94.67	3.23	0.96
PM-Scl75	1046	65	4.69	94.29	4.62	94.38	0.82	1.01
PL-7	1087	24	9.38	98.34	25.00	94.85	5.66	0.92
EJ	1110	1	0.00	99.91	0.00	94.43	0.00	1.00
OJ	1108	3	0.00	99.72	0.00	94.42	0.00	1.00
PL-12	1084	27	1.56	97.61	3.70	94.39	0.65	1.01
SRP	1078	33	12.50	97.70	24.24	94.99	5.43	0.90
Mi-2α	1100	11	12.50	99.72	72.73	95.08	45.25	0.88
Mi-2β	1090	21	7.81	98.53	23.81	94.77	5.30	0.94
Ku	1087	24	6.25	98.16	16.67	94.67	3.39	0.96

odic syndromes (CAPS). Aim of this preliminary study in a patient with MWS was to find a correlation between the complement system and a disorder of autoinflammation.

Method: PBMCs (peripheral blood mononuclear cells) were isolated from blood of a healthy donor and of an individual suffering from MWS by density gradient centrifugation using a Ficoll Paque Premium (GE Healthcare). After washing, PBMCs were incubated with anti-human CD14 Magnetic Beads (BD) to obtain CD14+ monocytes. These were stimulated by addition of cytokines (IL-4 and GM-CSF) for five days to generate immature moDCs (iDCs), which were used for cytokine ELISAs and flow cytometric analyses. IL-6 and IL-1β cytokine ELISAs were performed according to the manufacturer (Biolegend) following stimulation of cells using either LPS or differentially complement opsonized HIV-1. Phenotypical characterization of pathogen-exposed DCs was performed by analyzing characteristic surface markers (CD11c, DC-SIGN, CD86) by multi-color flow cytometry.

Results: IL-1β production of iDCs is higher in the patients cells than in the cells of the healthy donor. However, the most significant difference was shown in complement opsonized iDCs. DC-SIGN is higher expressed in complement opsonized iDCs in patient cells compared to cells of a healthy donor (37.12% vs 28.64%). DC-SIGN is also higher expressed in the iDCs of the MWS patient after stimulation with LPS.

Conclusion: The complement system may play an important role in the development of a proinflammatory milieu in patients with disorders of autoinflammation. The phenomenon shown in a patient with MWS has to be reproduced in more MWS patients as well as in patients with other disorder of autoinflammation.

14

Complement activation profiles in juvenile idiopathic arthritis

J. Brunner*

Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria

Background: Juvenile idiopathic arthritis (JIA): summarizes a group of phenotypically heterogeneous chronic inflammatory disease of childhood. Besides the well investigated deregulation of B and T-cells also the innate immunity seems to play a role in the pathogenesis of JIA. Complement: can be activated through three pathways; the classical pathway (CP) by immune complexes 1 (f.e. ANA, RF, anti-CCP), the lectin pathway (LP) by

contact to bacterial surface 2 and spontaneously by the alternative pathway (AP) as host defence. In rheumatoid arthritis a high turnover of C3, C4 and C5 in inflamed joints has been shown. The complete role of the complement system in the pathogenesis of JIA is still unclear.

Objectives: This is a controlled prospective observational study. It is focused on the three pathways of complement system (CS) and its effector, the terminal complement complex (TCC), associated with disease activity and inflammation markers in all subgroups of JIA.

Methods: Peripheral blood samples (PB) (n=159) of 60 JIA patients (partially also in longitudinal visits), were analyzed for specific complement pathway activation (COMPL300 ELISA—Wieslab*) (Fig. 4), complement factor H (CFH)-autoantibodies (CFHAb ELISA) and the soluble TCC (sC5b-9 ELISA) in serum (S) and EDTA-plasma (P). JADAS 10 Score3 defined acute phase of disease. As control group we tested (n=118) healthy adults (n=100) and children (n=18) without inflammatory diseases.

Results:—Activated CS (TCC—sC5b-9) in serum and EDTA-plasma in JIA patients with PARf+, OAext, Oaper during acute phase of disease—CS activation in all 3 pathways; particularly in PARf+, OAext, Oaper and ERA during acute phase of disease—No CFH autoantibodies detectable in our JIA cohort—Combined usage of COMPL300 and TCC may be a possible marker in the individually patient course—TCC in synovial fluid was not s. s. different to controls (adults with gonarthritis)—further CS activation markers are pending.

Conclusion:—CS may be helpful as a marker inJIA—Due to CS involvement targeted blockade of CS (p.e. anti C5 antibody) could be considered in therapy resistant JIA patients.

15

MiR-146a a key player in bone metabolism

V. Saferding*, M. Hofmann¹, J. Brunner¹, A. Puchner¹, S. Hayer¹, M. Timmen², R. Stange², J. Smolen¹, S. Blüml¹

¹Medical University Vienna, Vienna, Austria; ²University Hospital Muenster, Muenster, Germany

Aim: Micro RNAs (miRNAs) play a crucial role in the regulation of bone metabolism. MiR-146a, an important anti-inflammatory miRNA, was found to negatively impact osteogenesis and bone regeneration *in vitro*, by controlling the differentiation of mesenchymal stem cells. But to date the role of miR-146a in bone remodelling, its influ-

ence on bone stability and development of osteoporosis is not known. Our aim is to analyse the function of miR-146a in bone metabolism.

Methods: Systemic bone, tibiae and femur, of wt and miR-146a deficient animals was assessed histologically and via μ CT analysis, over a period of 3 to 18 months of age. Serum cytokine levels were analysed by Elisa. MRNA expression levels in bone were analysed by qPCR. To induce osteoporosis, ovariectomy (OVX) induced bone loss was performed.

Results: When we analysed bone volume of long bones histologically as well as with μ CT analysis we detected significantly increased trabecular bone mass in miR-146a deficient compared to wt animals, starting at an age of 6 months. However, cortical thickness of systemic bones from miR-146a knock out animals was significantly reduced compared to control mice. Analysis of serum in aged miR-146a deficient animals displayed elevated activity of bone resorbing osteoclasts as amounts of CTX I in miR-146a^{-/-} mice were significantly increased compared to wt animals. Q-PCR analysis of important osteoclast as well as osteoblast marker genes in bones *ex vivo* displayed elevated expression of signature molecules of both cell types in aged miR-146a deficient mice, suggesting a regulatory role of miR-146a in both osteoclasts as well as osteoblasts. When we induced osteoporosis using the OVX disease model, histological analysis of long bones showed significant trabecular bone loss in ovariectomized wt mice. In contrast, we detected no trabecular bone loss in ovariectomized miR-146a knock out animals, suggesting that loss of miR-146a deficiency protects bone loss induced by estrogen deficiency.

Summary/Conclusion: MiR-146a seems to control bone turnover and miR-146a deficient mice accrue bone over time. Moreover this miRNA has a negative influence on bone loss occurring during oestrogen loss induced osteoporosis. Therefore miR-146a could be possibly used as a therapeutic target in the treatment of osteoporosis.

16

Histone deacetylase 1: a novel therapeutic target for patients with rheumatoid arthritis

L. Göschl¹, V. Saferding¹, S. Knapp², C. Scheinecker¹, G. Steiner¹, W. Ellmeier³, M. Bonelli¹

¹Department of Rheumatology, MUW, Wien, Austria; ²Center for Molecular Medicine of the Austrian, Wien, Austria; ³Division of Immunobiology, MUW, Wien, Austria

Aim: Autoreactive T cells drive the inflammatory process, which leads to an irreversible destruction of the joints. Gene transcription and regulation of proinflammatory cytokine production in T cells is regulated by epigenetic mechanisms. Among them histone deacetylases (HDACs) modify the epigenetic landscape by removing acetyl groups of lysine residues of histones, resulting in chromatin condensation and repression of transcription. The application of pan-HDAC inhibitors has been shown to be a potential therapeutic strategy. However, major side effects limited the clinical use and underline the need of more specific HDAC inhibitors. Therefore we addressed the effects of selective HDACs on the development of autoimmune diseases.

Methods: Mice with a T cell specific deletion of HDAC1 (HDAC1 cKO) were generated by using the CD4Cre/LoxP system. Collagen induced arthritis (CIA) was induced at week 8. Animals were scored for paw swelling and grip strength. After 10 weeks, mice were sacrificed and paraffin sections of the affected joints were analysed for histomorphologic signs of inflammation, cartilage and bone destruction. Anti-CII antibody levels were determined by ELISA. Serum samples were analysed for various cytokines by multiplex assays. CCR6 expression in CD4⁺ T cells was analysed by flow cytometry.

Results: To address potential effects of HDAC1 in the pathogenesis of RA, CIA was induced in HDAC1cKO mice and WT mice. Surprisingly HDAC1cKO mice were completely protected from the development of arthritis. In line with the clinical data, histological analysis revealed no signs of inflammation, no bone erosion and no osteoclasts in the joints of HDAC1cKO mice. Anti-CII antibodies, including total IgG and IgG2c were detected in HDAC1cKO and WT mice. Surprisingly, IL-17 was significantly decreased

in the serum of HDAC1 cKO mice as compared to WT mice, suggesting a role of HDAC1 in the development of Th17 cells. To see whether HDAC1 is involved in the regulation of the chemokine receptor 6 (CCR6), the main marker of Th17 cells, we compared the upregulation of CCR6 in CD4⁺ T cells from WT and HDAC1cKO mice. Indeed, CCR6 could not be upregulated in CD4⁺ T cells from HDAC1cKO mice upon IL-6 *in vitro*. These data support the role of HDAC1 in the regulation of CCR6, an important chemokine receptor, which is necessary for the migration of pathogenic Th17 cells and therefore for the development of arthritis.

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

17

Characterization and functional features of CD20+ T cells in systemic sclerosis

M. D'Orazio¹, E. Flieser¹, F. Moazed-Fürst¹, M. Stradner¹, S. Kielhauser¹, J. Fessler^{1,2}, H. Brezinschek¹

¹Rheumatology and Immunology, Graz, Austria; ²Harvard Medical School, Massachusetts, United States

Background: Recently, it has been demonstrated that a subset of T-cells expresses the B cell specific surface marker CD20. It has been postulated that in rheumatoid arthritis (RA) and multiple sclerosis (MS) the effect of rituximab (RTX), an antibody against this molecule, is partly due to the depletion of this T-cell subset. Interestingly, nothing is known about CD20⁺ T-cells in another autoimmune disease that is effectively treated by RTX, viz. systemic sclerosis (SSc).

Purpose: The aim of our study was to determine the frequency of CD20⁺ T-cells and further investigate phenotypic and functional features of this specific subpopulation in SSc.

Methods: Peripheral blood mononuclear cells from healthy controls (HC; n = 10), SSc patients treated with RTX (SSc^{RTX+}; 500 mg for 2x, every 3 months; n = 16) or not treated with RTX (SSc^{R-}; n = 11) were characterized by flow cytometry for the surface expression of T-cell specific markers as well as the production of different cytokines, i. e. TNF-alpha, IFN-gamma, IL-17, after stimulation with PMA and ionomycin. A detailed medical history regarding disease activity measured by the Activity and Severity Score for SSc patients was obtained.

Results: The levels of CD3⁺CD20⁺ T-cells were balanced between HCs (3.59 ± 2.12%, mean ± SE) and SSc^{RTX+} patients (1.84 ± 0.73%). SSc^{RTX+} patients showed a significantly diminished CD3⁺CD20⁺ T-cell population compared to both SSc^{R-} patients and HCs (0.15 ± 0.10%, p ≤ 0.001). CD3⁺CD20⁺ T-cells showed an inverse distribution of CD4⁺ and CD8⁺ cells compared to CD3⁺CD20⁻ T-cells. In HCs and SSc^{RTX+} patients CD3⁺CD20⁺CD8⁺ cells were significantly more frequent than CD3⁺CD20⁺CD4⁺ cells (p = 0.018, p = 0.026 respectively). RTX therapy predominantly eliminated the CD3⁺CD20⁺CD8⁺ T-cells. The ratio of CD4/CD8 in CD20⁺ T-cells of SSc before RTX was 0.6 similar to HC and increased during RTX to 2.4 (p < 0.001) (Table 1 | 17).

CD3⁺CD20⁺ T-cells of SSc^{RTX+} patients produced significantly more IFN-gamma, IL-2 and IL-4 compared to HCs (p = 0.021, p = 0.010 and p = 0.013 respectively).

Furthermore the production of IFN-gamma was significantly stronger in CD3⁺CD20⁺CD8⁺ T-cells compared to CD3⁺CD20⁺CD8⁻ T-cells (70.37 ± 11.89% & 12.05 ± 21.69% respectively; p = 0.005). Levels of INF-gamma producing CD3⁺CD20⁺ T-cells were significantly reduced in SSc^{RTX+} patients compared to SSc^{R-} patients (25.56 ± 16.53% & 50.53 ± 11.86% respectively; p = 0.003).

Conclusion: SSc patients have a similar percentage of CD20⁺ T-cells compared to HC and to the reported frequency in RA or MS. Furthermore, the cytotoxic T-cell population of SSc is enriched in the CD20⁺ T-cell population. The CD3⁺CD20⁺ T-cell population is successfully depleted in SSc patients after RTX therapy. CD3⁺CD20⁺ T-lymphocytes show a high ability to produce pro-inflammatory cytokines, especially IFN-gamma. The

Group	T-lymphocytes	%	p-value
Healthy Controls (n = 11)	CD3+CD4+	72.97 ± 8.19	<0.001
	CD3+CD20+CD4+	34.06 ± 11.55	
	CD3+CD8+	22.34 ± 7.16	<0.001
	CD3+CD20+CD8+	56.02 ± 13.59	
Systemic Sclerosis RTX- (n = 9)	CD3+CD4+	69.63 ± 12.16	<0.001
	CD3+CD20+CD4+	34.08 ± 10.61	
	CD3+CD8+	22.98 ± 9.73	<0.001
	CD3+CD20+CD8+	55.18 ± 14.23	
Systemic Sclerosis RTX+ (n = 16)	CD3+CD4+	77.89 ± 11.51	<0.001
	CD3+CD20+CD4+	63.63 ± 16.76	
	CD3+CD8+	20.60 ± 8.99	0.033
	CD3+CD20+CD8+	26.69 ± 12.77	

role of IFN-gamma production by these cells in the fibrotic process in SSc is still unclear, since there are reports that indicate pro- as well as anti-fibrotic effects of this cytokine. Whether the therapeutic effect of RTX is related to the preferential elimination of CD3⁺CD20⁺CD8⁺ T-cells needs further investigation.

18

The epigenetic regulator SIRT1 modulates TH17 differentiation in axial Spondyloarthritis

S. Unterberger¹, P. Fasching¹, E. Fliesser¹, A. Lackner¹, C. Dejaco², W. Graninger¹, M. Stradner¹, J. Fessler^{*1,3}

¹Medizinische Universitaet Graz, Graz, Austria; ²Rheumatology Service, Hospital Bruneck, Bruneck, Italy; ³Harvard Medical School, Boston, United States

Background: The NAD⁺-dependent protein/histone deacetylase Sirtuin 1 (SIRT1) acts as an epigenetic regulator and has recently been reported to be involved in the development of murine T_H17 cells. Here, we investigated the role of SIRT1 in polarization of human naïve T-cells in axial Spondyloarthritis (SpA).

Methods: We recruited 23 SpA patients [mean age 45 (±14); 26% female] and 11 healthy controls (HC) [mean age 39 (±11); 55% female]. *In vitro* differentiation of naïve CD4⁺ T cells under T_H17 cell or regulatory T cell (Treg) polarizing conditions was performed. SIRT1 function was modulated using an inhibitor (Ex-527) or activator (Cay10602) of SIRT1 activity. IL-17 producing Th17 cells, CD25⁺FoxP3⁺ Tregs, and SIRT1 protein levels were measured by flow cytometry.

Results: In SpA patients the disease activity measured by Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) correlated positively with T_H17 polarization [corr_{coefficient} = 0.549, *p* = 0.023], and negatively with Treg polarization [corr_{coefficient} = -0.489, *p* = 0.064].

SIRT1 protein levels were higher in SpA patients as compared to HC in naïve CD4⁺ T cells [SpA: 1293 (SD = 447) vs. HC: 984 (SD = 410), *p* = 0.077] as well as in CD4⁺ memory T cells [SpA: 1528 (SD = 527) vs. HC: 1097 (SD = 510), *p* = 0.035].

Modulation of SIRT1 activity with SIRT1 inhibitor (Ex) during T_H17 differentiation decreased the level of T_H17 polarized cells significantly in both, SpA [T_H17: 6.28% (2.89–11.80) vs. T_H17 Ex: 3.42 (1.79–8.21), *p* ≤ 0.001] and HC [T_H17: 6.53% (4.27–11.10) vs. T_H17 Ex: 3.48% (2.45–9.73), *p* = 0.012]. Treatment of T_H17 differentiation culture with SIRT1 activator (Cay) showed an enhancing effect on IL-17 production of T_H17 polar-

ized cells in SpA patients [T_H17: 6.28% (2.89–11.80) vs. T_H17 Cay: 9.55% (4.17–16.20), *p* ≤ 0.001].

Conclusion: Taken together, these data suggest that the epigenetic regulator SIRT1 is involved in SpA pathogenesis by regulating the potential of naïve T-cells to differentiate towards Th17 cells.

E. KLINISCHE STUDIEN

19

Insufficient response rather than intolerance is the reason for changes in biological therapies. Data from Bioreg

B. F. Leeb^{*1,2,3}, G. Eichbauer-Sturm⁴, P. Spellitz⁵, B. Rintelen⁶, F. Singer¹, The BioReg Investigators, M. Herold^{1,7}

¹BioReg, Vienna, Austria; ²Karl Landsteiner Institut für klinische Rheumatologie, Hollabrunn, Austria; ³Karl Landsteiner Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften, Krems/Donau, Austria; ⁴Ordination, Linz, Austria; ⁵Rheumazentrum Wien-Oberlaa, Vienna, Austria; ⁶LK Stockerau, NÖ Zentrum für Rheumatologie, Stockerau, Austria; ⁷Rheumalabor der Univ. Klinik für Innere Medizin II, Innsbruck, Austria

Aim: To figure out the reason for therapeutic changes in patients on biological therapy in daily routine, and to elucidate eventually existing differences with respect to adverse events.

Background: The Austrian registry BioReg was founded in 2009, up to May 2017 2.132 patients have been included, 1.157 with Rheumatoid Arthritis (RA), 497 with Ankylosing Spondylitis (SpA), 401 with Psoriatic Arthritis (PsA), and 77 pts with other rheumatic diseases. It was the aim of this analysis to ascertain drug survival on biologicals during the first five years of treatment. Moreover, it should be investigated whether therapy changes were accomplished primarily for insufficient response or intolerance, and whether differences between RA and spondylarthropathies could be seen with respect to adverse events.

Methods: To this end Kaplan-Maier statistics for all drugs, and also separately related to the reason for a therapeutic change, have been applied, as well as categorizing of adverse events according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities (Med DRA) catalogue. The percentages of side effects per 100 pat yrs. were calculated. The results for RA and spondylarthropathy patients were compared in a descriptive way.

Results: For RA patients the average five years retention rates for biologicals were found between 45% (Certolizumab) and 85% (Infliximab). Intolerance appeared to be the reason for a therapy change between 2% (Rituximab) and 12% (Golimumab), while insufficient response was the reason for a change between 4% (Rituximab) and 42% (Certolizumab). For SpA drug retention was seen between 56% (Certolizumab) and 86% (Infliximab), in PsA between 42% (Adalimumab) and 78% (Infliximab). In both diseases insufficient efficacy was predominantly responsible for therapeutic changes. The overall adverse event rate for SpA and PsA patients was 19.42, and 21.87 per 100 pat yrs., for RA patients it was slightly higher with 26.37/100 pat yrs. The frequency of infections was similar in all patients, while tumors occurred far more often in RA patients than in SpA or PsA-patients.

Summary/Conclusion: As indicated by the particularly lower number of therapeutic changes due to intolerance than to insufficient response biologicals in RA as well as in spondylarthropathies are overall very well tolerated. The market age of the drug plays an important role for drug survival as the willingness for a change could be found increasing with an increasing availability of different biologicals. With respect to tolerability no striking differences between RA and spondylarthropathy pts could be found with the eminent difference in the frequency of newly occurring neoplasms.

References

- Leeb BF, Singer F, Stummer O, Herold M im Namen der BioReg Investigatoren (2018) Biologika-Therapien in Österreich. Daten aus dem Österreichischen Biologika-Register BioReg. Akt Rheumatol. <https://doi.org/10.1055/a-0584-58302>

2. Rintelen B, Zwerina J, Herold M, Singer F, Hitzelhammer J, Halder W, Eichbauer-Sturm G, Puchner R, Stetter M, Leeb BF (2016) Validity of data collected in BIOREG, the Austrian register for biological treatment in rheumatology: Current practice of bDMARD therapy in Rheumatoid Arthritis in Austria. *BMC Musculoskeletal Disorders*. <https://doi.org/10.1186/s12891-016-1207-4>

20

Differential clinical presentation of Adamantiades-Behçet's disease in non-endemic and endemic areas: Retrospective data from a Middle-European cohort study

T. Moosmann¹, C. Veraar¹, J. Brunner², G. Frædrich³, A. Frech³, W. Horninger⁴, G. Ratzinger⁵, W. Streif⁶, B. Teuchner⁷, J. Willett⁸, M. Zlamy⁶, T. De Zordo⁹, M. Schirmer^{*1}

¹Department of Internal Medicine, Clinic II, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria; ²Department of Pediatrics, Department of Pediatrics, Clinic I, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria; ³Division of Vascular Surgery, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria; ⁴Department of Urology, Clinic II, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria; ⁵Department of Dermatology, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria; ⁶Department of Pediatrics, Clinic I, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria; ⁷Department of Ophthalmology, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria; ⁸Department of Neurology, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria; ⁹Department of Radiology, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria

Aims: Middle-Europe is a non-endemic region for Adamantiades-Behçet's disease (ABD). Therefore, the clinical presentation of ABD patients may differ from those of endemic regions—with research needed into a potentially less severe form of ABD. So far clinical data are available for Germany and Italy, but not for patients living in Austria. The aim of this study was to assess demographical and clinical data in a Middle-European cohort of ABD patients.

Methods: In a retrospective cohort study, in- and outpatients of an Austrian secondary and tertiary university hospital center were analyzed independent from the medical discipline involved. After ethical approval screening for ABD patients in the clinical information system resulted in 1821 documents from 1997 to 2016. Patients fulfilling the ICBD criteria were included. ABD symptoms and signs were identified by individual chart reviews. Findings were detailed for female and male patients as well as patients from Austrian and Turkish origin. The latter details were compared to the ICBD dataset, a German and a Turkish ABD cohort. SPSS (IBM, Version 20.0) was used for statistical analyses. Descriptive analyses were performed using the mean percentage. The Fisher's exact test was used to test for significances between groups.

Results: A total of 76 ABD-patients were identified with 39.1% Austrian and 37.0% Turkish origin, each 6.5% with Italian and Balkanese and each 2.2% with German, Armenian, Portuguese, Thai and Tunisian origin. With 5.6 (0–18), 10.0 (0–26) and 6.9 (±6.2) years, the average disease durations were comparable between the Austrian and the Turkish subgroup of the Innsbruck cohort and the cohort living in Turkey. Genital aphthae and skin manifestations were more frequent, neurological, gastrointestinal and vascular manifestations less frequent in ABD patients of Turkish origin living in Austria compared to those living in Turkey (each $p < 0.05$). When comparing the total Innsbruck cohort with the ICBD dataset, the Innsbruck cohort had less oral/genital aphthae and skin manifestations, but more musculoskeletal, vascular manifestations, gastrointestinal and lung manifestations. Innsbruck patients' data also reported more often a positive family history than in the ICBD dataset. 53.9% of Austrian ABD patients were women with an average male-to-female ratio of 0.86. (0.39 in patients with Austrian and 1.43 with Turkish background), and was 3.3 in patients with venous manifestations. The average age was 38.1 (16–64) years.

Conclusions: In this Middle-European ABD-cohort clinical presentations between patients of Austrian and Turkish origin do not strongly vary, whereas Turkish patients from the non-endemic Innsbruck cohort present differently compared to patients living in Turkey. The role of such co-

hort analyses will increase, from the epidemiological as well as the management perspective.

References

1. Leccese P, Yazici Y, Olivieri I (2017) Behçet's syndrome in nonendemic regions. *Curr Opin Rheumatol* 29(1):12–16
2. Altenburg A, Mahr A, Maldini C, Kneifel CE, Krause L, Kötter I, et al (2012) Epidemiologie und Klinik des Morbus Adamantiades-Behçet in Deutschland. *Ophtalmologie* 109(6):531–541
3. Cartella S, Filippini M, Tincani A, Airo P (2014) Prevalence of Behçet's disease in the province of Brescia in northern Italy. *Clin Exp Rheumatol* 32(4 Suppl 84):S176
4. Olivieri I, Leccese P, Padula A, Nigro A, Palazzi C, Gilio M, et al (2013) High prevalence of Behçet's disease in southern Italy. *Clin Exp Rheumatol* 31(3 Suppl 77):28–31
5. Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, Crook JE, Sadeghi-Abdollahi B, Schirmer M, et al (2014) The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 28(3):338–347
6. Sibley C, Yazici Y, Tascilar K, Khan N, Bata Y, Yazici H, et al (2014) Behçet Syndrome Manifestations and Activity in the United States versus Turkey – A Cross-sectional Cohort Comparison. *J Rheumatol* 41(7):1379–1384

21

Rheumatoid factor IgA as a biomarker for disease subtypes in primary Sjögren's Syndrome – A retrospective study

A. Lackner*, J. Hermann, W. Graninger, M. Stradner

Medizinische Universität Graz, Abteilung für Rheumatologie, Graz, Austria

Background/Purpose: Primary Sjögren's Syndrome (PSS) is a heterogeneous disease comprising immunological alterations, sicca, and diverse organ involvement. Many therapeutic studies in pSS may have failed to reach their endpoints because of this heterogeneity. Thus, biomarkers to define relevant subgroups in pSS are needed. This retrospective study aimed to define such biomarkers.

Methods: In this retrospective study, data from PSS patients from the outpatient clinic of the Medical University Graz fulfilling the revised American-European consensus group 2002 classification criteria were included. We analysed basic demographic data, ESSDAI (EULAR Sjögren's Syndrome disease activity index), ESSPRI (EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index), sicca symptoms on a visual analogue scale (0–100 mm, dryness of eyes, mouth, nose, skin, vagina), IgG (Immunoglobulin G) and RF (Rheumatoid factor) IgM and IgA.

Results: Clinical and patient-reported data of 104 PSS patients were included. 92.3% of patients were female, the mean age (±standard deviation) was 59.8 ± 13.0 years of age and 54.4% of patients were RF IgA positive. PSS patients with a negative RF-IgA experienced more intensive sicca symptoms, than RF IgA positive patients (median [minimum-maximum]—RF IgA negative vs positive): dryness of the mouth (74 [0–99] vs. 44 [0–99], $p < 0.01$), dryness of the nose (64 [0–96] vs. 42 [0–93]; $p < 0.05$), overall dryness (6 [2–10] vs. 5 [1–10], $p < 0.05$) and ESSPRI (4.5 [1.33–8.7] vs. 3.6 [0.7–9], $p < 0.01$). In contrast, RF IgA positive patients showed signs of B cell activation as indicated by higher total IgG (12.6 [7.4–35.8] vs. 16.2 [7.7–29.3], $p < 0.01$). After a disease duration of ≥ 8 years IgG correlated negatively with overall dryness ($r = -0.557$, $p < 0.05$) in patients with negative RF-IgA.

Conclusion: Based on RF IgA status, we identified two subgroups in pSS that differ in the extent of symptoms and immunological activity. This observation may help to stratify patients in future studies.

22

Synergieeffekt zwischen Forschung und Klinik – Mögliche Kohortenbildung in der klinischen Routine am Beispiel SolutionX

R. A. Mc Cutchan^{*1}, P. Hasler², M. Schirmer¹

¹Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich; ²Kantonsspital Aarau, Aarau, Schweiz

Ziel: Ziel ist die routinemäßig klinische Dokumentation im Langzeitverlauf, mit der webbasierten Erfassung von Krankheitsaktivität, Struktur-schädigung und anderen PROs unmittelbar bei oder nach Diagnosestellung.

Methoden: In dieser prospektiven Studie werden derzeit alle Patienten des Projektleiters nach der 1. Untersuchung mündlich und schriftlich über das Projekt informiert und um das schriftliche Einverständnis gebeten. Die Studie wird an der Rheumasprechstunde der Univ.-Klinik für Innere Medizin II durchgeführt. Derzeit werden alle Patientenkarteeien retrospektiv aufgearbeitet und mittels Excel analysiert.

Ergebnisse: Insgesamt wurden an 102 klinischen Arbeitstagen von 25/9/2017–27/8/2018 499 neue Patienten in das Projekt SolutionX eingeschlossen. 3 Patienten (=0,6 %) haben die Teilnahme an SolutionX (z. B. wegen möglicher Datenweitergabe an Behörden) abgelehnt. Während aus Zeitgründen anfangs nur Kontrollpatienten eingeschlossen werden konnten, wurden ab 12/2017 auch Patienten mit Erstuntersuchungen in die Rekrutierung einbezogen. Es konnten somit pro Rheumatologen während eines routinemäßigen Arbeitstages durchschnittlich $4,89 \pm 2,45$ Patienten mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises in die Studie rekrutiert werden. SolutionX ermöglicht somit bereits nach einem Jahr die folgenden Aussagen: 1. Die Bereitschaft der Patienten, an einer real-life Kohortenstudie wie SolutionX teilzunehmen, ist sehr groß. 2. Eine Kohortenbildung der wichtigsten immun-mediierten rheumatologischen Erkrankungen (Spondyloarthritis, rheumatoide Arthritis, Psoriasisarthritis, Polymyalgia rheumatica) ist einfach und kann auch in kleinen Zentren rasch erfolgen. 3. Das Design der Studie SolutionX erleichtert somit nicht nur die Durchführung von epidemiologischen Studien, sondern auch die Langzeitverfolgung von Patienten für die Bewertung von möglichen neuen Biomarkern. 4. Aus klinischer Sicht ermöglicht SolutionX die Einberufung von Patienten mit vordefinierten Diagnosen für krankheits- und therapiespezifische Patientenschulungen. 5. Datenaufarbeitung durch Diplomanden zur Anfertigung von medizinischen Diplomarbeiten bedarf eines deutlich geringeren administrativen Aufwandes als bisher. Erste Ergebnisse mit Originaldaten sind somit rascher zu erwarten.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung: SolutionX ist ein Projekt zur Erfassung von allen Patienten in der täglichen Arbeitsroutine. Durchschnittlich können ca. 4–5 Patienten pro Tag neu eingeschlossen werden. Die Erfas-

sung der Patientendaten kann nicht nur für Forschung und Lehre, sondern auch für klinische Fragestellungen, als Tool zur Qualitätssicherung und das gezielte Angebot von Schulungen hilfreich sein.

23

Increasing evidence for possible role of nurses in the management of chronic inflammatory arthritis

V. Lion, M. Schirmer*

Department of Internal Medicine, Clinic II, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria

Aims: To perform a literature update on the role of nurses in the management of chronic inflammatory arthritis as follow up of the EULAR recommendations 2011 for the potential role of nurses in the management of patients with chronic inflammatory arthritis [1].

Methods: A systematic review was performed according to the PRISMA guidelines. EULAR recommendations [1] were considered as protocol for this work concerning information sources, with identical search terms and eligibility criteria. Chronic inflammatory arthritis (CIA) was defined as rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis (AS) and psoriatic arthritis (PsA). MEDLINE was scanned from 2010 to 2018, additional search was performed in Cochrane CENTRAL, EMBASE, CINAHL and Psych Info available from 2010 to 2016. Quality of additional evidence was assessed according to Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2009.

Results: A total of 2515 articles were screened, and 48 articles included in this review: 1 meta-analysis, 17 RCTs, 6 quasi-experimental studies, 5 observational studies, 3 cross-sectional studies and 16 qualitative studies. 31 articles exclusively dealt with the management of RA and 12 with CIAs including RA. 3 studies focused on rheumatic diseases in general and 2 on inflammatory rheumatic diseases. Categories of additional evidence are presented in [Table 1 | 23](#). There was no contradictory evidence to any of the EULAR recommendations. Although nurse consultation costs were lower than physicians' costs, there was only few evidence that nurse-led care decreases total costs compared to physician-led care. When including loss of productivity into total costs, costs of nurse-led community care may be even higher than hospital care.

Table 1 | 23 Additional evidence of 2010–2018 literature for EULAR recommendations

	EULAR recommendation 2011	Category of evidence	Additional evidence 2010–2018
1	Patients should have access to a nurse for education to improve knowledge of CIA and its management throughout the course of their disease	1B	1B
2	Patients should have access to nurse consultations in order to experience improved communication, continuity and satisfaction with care	1B	1A for satisfaction with care, 4 for communication/continuity
3	Patients should have access to nurse-led telephone services to enhance continuity of care and to provide ongoing support	3	1B
4	Nurses should participate in comprehensive disease management to control disease activity, to reduce symptoms and to improve patient-preferred outcome	1A	1A
5	Nurses should identify, assess and address psychosocial issues to minimise the chance of patients' anxiety and depression	1B	1B
6	Nurses should promote self-management skills in order that patients might achieve a greater sense of control, self-efficacy and empowerment	3	1A for self-efficacy, 2B for empowerment
7	Nurses should provide care that is based on protocols and guidelines according to national and local contexts	3	2B
8	Nurses should have access to and undertake continuous education in order to improve and maintain knowledge and skills	3	2B
9	Nurses should be encouraged to undertake extended roles after specialised training and according to national regulations	3	3
10	Nurses should carry out interventions and monitoring as part of comprehensive disease management in order to achieve cost savings	1B	1B

Conclusion: There is increasing evidence for the role of nurses in the management of patients with chronic inflammatory arthritis in remission or only with low disease activity. Some recommendations are already practiced in routine clinical work, whereas RCTs are still needed for others.

References

1. van Eijk-Hustings Y, van Tubergen A et al (2012) EULAR recommendations for the role of the nurse in the management of chronic inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 71:13–19

24

Ultrasound assessment of low disease activity cut-offs in psoriatic arthritis

P. Bosch*

Medical University of Graz/Department of Rheumatology and Immunology, Graz, Austria

Objectives: To evaluate low disease activity (LDA) definitions in psoriatic arthritis (PsA) against low level of ultrasound activity.

Methods: 83 PsA patients underwent clinical and ultrasound examinations at two visits 6 months apart. LDA was assessed using the Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis (DAPSA \leq 14), the Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS \leq 3.2), the Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI \leq 4), the Disease Activity Score 28 CRP (DAS28-CRP \leq 2.8) and the Minimal Disease Activity criteria (MDA). Ultrasound was performed at 68 joints and 14 entheses. Minimal ultrasound disease activity (MUDA-j/e) was defined as a Power Doppler score \leq 1, respectively at joints, paratendinous tissue, tendons and entheses.

Results: LDA was present in 33.7–65.0% of patients at baseline and in 44.3–80.6% at follow-up visit, depending on the criteria used. MUDA-j/e was observed in 16.9% at baseline and in 30% at follow-up. At baseline, only the DAPSA-LDA definition was useful to identify MUDA-j/e patients (78.6% correctly identified), whereas at follow-up, all scores classified the majority of MUDA-j/e patients as LDA. MUDA-j/e was found in up to 20% of patients with moderate or high disease activity (MoDA/HDA) at both visits. A global ultrasound inflammation score for joints and entheses (GUIS-j/e) was significantly higher in patients with MoDA/HDA versus LDA according to DAPSA and PASDAS at baseline and according to DAPSA, PASDAS, CPDAI and MDA at follow-up.

Conclusion: Of all tested LDA definitions, DAPSA performed best in differentiating between high and low levels of ultrasound inflammation and also better identified patients with MUDA-j/e as compared to other scores.

25

Durability, maintenance and effects of dose reduction following prolonged treatment with Baricitinib

J. S. Smolen*¹, M. Dougados², T. Takeuchi³, M. C. Genovese⁴, B. Harau⁵, R. Klar⁶, A. Kavanaugh⁷, R. B. Alonso⁸, J. Dudley⁹, P. C. Taylor¹⁰, P. Nash¹¹, C. A. Zerbini¹², P. Durez¹³, G. Pum¹⁴, S. Arthanari¹⁵, F. De Leonardi¹⁶, R. van Vollenhoven¹⁷

¹Medizinische Universität Wien, Wien, Austria; ²Hôpital Cochin, Paris Descartes University, Paris, France; ³Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan; ⁴Stanford University Medical Center, Palo Alto, CA, United States; ⁵Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, Canada; ⁶IQVIA, Durham, NC, United States; ⁷UC San Diego School of Medicine, La Jolla, CA, United States; ⁸Hospital Universitario Valdecilla, Cantabria, Spain; ⁹Hôpital Cantonal, Fribourg, Switzerland; ¹⁰University of Oxford, Oxford, United Kingdom; ¹¹University of Queensland, Brisbane, Australia; ¹²Centro Paulista de Investigação Clínica, São Paulo, Brazil; ¹³Cliniques Universitaires Saint-Luc, Brussels, Belgium; ¹⁴Eli Lilly GesmbH, Vienna, Austria; ¹⁵Eli Lilly & Company, Basingstoke, United Kingdom; ¹⁶Eli Lilly & Company, Geneva, Switzerland; ¹⁷Amsterdam Rheumatology and Immunology Center ARC, Amsterdam, Netherlands

Objectives: It is clinically relevant to understand the durability and maintenance of response to baricitinib (BARI), a selective Janus kinase (JAK)1/

JAK2 inhibitor, over prolonged use, and the dose tapering strategies available after achieving disease control.

Methods: Upon completion of BARI Phase 3 originating studies (OS) (RA-BEGIN, RA-BEAM, RA-BUILD, and RA-BEACON), patients could enter the longterm- extension (LTE) study, RA-BEYOND. Durability of response was evaluated as proportion of patients achieving SDAI \leq 11 in the OS and through 96 weeks in the LTE. Maintenance of response was evaluated as proportion of patients who had responded to BARI at entry into LTE and maintained the response at Week 96. Within RA-BEYOND, patients who received BARI 4-mg for \geq 15 months and who achieved sustained LDA (CDAI \leq 10) or remission (CDAI \leq 2.8) at 2 consecutive visits, were re-randomised in a blinded manner to continue BARI 4-mg or step down to 2-mg.

Results: Durability of response was evident as response rates were higher 96 weeks after entry into RA-BEYOND as compared to Week 12 of the OS. Most responders at entry into LTE maintained their response through Week 96 (data not shown). Dose reduction to BARI 2-mg once daily (QD) resulted in small increases in disease activity up to Week 48, as compared to BARI 4-mg. CDAI \leq 10 rates at Week 48 were 68.2 for BARI 2-mg (vs 80.8 for 4-mg, $p \leq 0.01$). By Week 48, a majority of patients (in both the groups) recaptured (data not shown) or maintained the state of LDA or remission.

Conclusions: Effectiveness of BARI, as measured by durability and maintenance of response, is maintained with prolonged therapy. In line with the observations from OS, 4-mg QD is the most efficacious dose. Dose tapering to 2-mg QD may be a reasonable consideration according to treatment goals and responses of an individual patient.

26

Summary of Baricitinib effect on patient-reported outcomes (PROs) in methotrexate-inadequate responder patient population

M. Dougados¹, B. J. Fautrel², M. A. Van De Laar³, B. Kirkham⁴, R. Alten⁵, J. S. Smolen*⁶, R. Cseuz⁷, J. Sanchez-Burson⁸, P. Bird⁹, M. Scheinberg¹⁰, F. Van Den Bosch¹¹, J. Barry¹², F. Durand¹³, B. Zhu¹⁴, F. De Leonardi¹⁵, P. Taylor¹⁶

¹Department of Rheumatology, Cochin Hospital, Paris, France; ²Rheumatology Department, Sorbonne Université, Paris, France; ³University of Twente, Twente, Netherlands; ⁴Guys Hospital, London, United Kingdom; ⁵Schlosspark Klinik, University Medicine Berlin, Berlin, Germany; ⁶Medizinische Universität Wien, Wien, Austria; ⁷Revita Clinic, Budapest, Hungary; ⁸Hospital Infantil Luisa of Sevilla, Sevilla, Spain; ⁹University of New South Wales, Sydney, Australia; ¹⁰Hospital Israelita Albert Einstein, Sao Paulo, Brazil; ¹¹UZ Gent, Reumatologie, Gent, Belgium; ¹²Eli Lilly and Company Ltd, Basingstoke, United Kingdom; ¹³Lilly France, Neuilly-sur-Seine, France; ¹⁴Eli Lilly and Company, Indianapolis, United States; ¹⁵Eli Lilly Export S.A., Vernier – Geneva, Switzerland; ¹⁶Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, Kennedy Institute of Rheumatology, University of Oxford, Oxford, United Kingdom

Objectives: Patient-Reported Outcomes (PROs) have become increasingly important in the evaluation of rheumatoid arthritis (RA) patients (pts). This is a summary of the effect of baricitinib (BARI) on PROs.

Methods: In RA-BEAM (NCT01710358), 1305 pts with inadequate response to MTX were randomised 3:3:2 to PBO QD, BARI 4 mg QD, or ADA 40 mg EOW. Post-hoc analyses focused on the impact of BARI on PRO measures such as the Pain visual analogue scale (VAS), Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), duration of morning joint stiffness (MJS): i) the proportion of patients who achieved pain improvement of \geq 50% of their baseline pain (VAS: 0–100 mm) in each treatment arm; ii) differences in PROs, at week (Wk) 24, among pts with DAS28-ESR defined low disease activity (LDA) and remission per treatment group.

Results: A significantly greater proportion of patients treated with BARI achieved \geq 50% pain improvement as early as Wk1 compared to PBO (26% vs 13%; $p \leq 0.001$) and as early as Wk4 compared to ADA (48% vs 37%; $p \leq 0.01$); improvements were sustained through Wk24 (BARI 61% vs ADA 52%; $p \leq 0.05$). Patients in LDA at Wk24, treated with BARI, re-

ported significantly greater improvements in pain and HAQ-DI than those with ADA and PBO. Among patients in remission at Wk24, significantly greater improvements in HAQ-DI scores were reported with BARI than with PBO; among patients with LDA, significantly greater improvements in morning joint stiffness duration were also observed with BARI and ADA than with PBO (data not shown).

Conclusions: BARI demonstrated rapid and sustained improvements in pain. Attainment of remission or LDA is associated with improvements in pain, physical functioning, and health-related quality of life for patients treated with BARI, ADA or PBO but with most marked improvements on BARI and ADA.

27

Safety profile of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 5.5 years: an updated integrated safety analysis

M. C. Genovese¹, J. S. Smolen^{2*}, T. Takeuchi³, D. Hyslop⁴, T. P. Rooney⁴, L. Chen⁴, C. L. Dickson⁴, T. E. Cardillo⁴, J. R. Camp⁴, T. Ishii⁵, K. L. Winthrop⁶

¹Stanford University Medical Center, Palo Alto, United States; ²Medizinische Universität Wien, Wien, Austria; ³Keio University, Tokyo, Japan; ⁴Eli Lilly and Company, Indianapolis, United States; ⁵Eli Lilly and Company, Kobe, Japan; ⁶Oregon Health Sciences University, Portland, United States

Objectives: Baricitinib (bari), an oral, selective JAK 1 and JAK 2 inhibitor is approved in the EU for the treatment of moderate to severely active RA in adults. We further describe the drug's safety profile with updated data from an on-going long-term extension (LTE) study.

Methods: Long-term safety of once-daily bari was evaluated in "all-bari-RA" dataset [all active RA patients on bari from 8 randomized trials (4 Ph3, 3 Ph2, 1 Ph1b) and 1 LTE study (data up to 01-Sept-2016)]. Placebo (PBO) comparisons were evaluated up to Wk 24 in "PBO-4 mg" dataset from 6 Ph2/3 trials, in which patients were randomized to bari 4 mg, censoring at rescue or treatment switch. Dose responses were evaluated from 4 Ph2/3 trials, in which patients were randomized to 2 or 4 mg and includes data from LTE ("2 mg-4 mg-extended" dataset) censoring at rescue or dose change (as-treated analysis). Because of latent period for malignancy, 2 mg4- mgextended- was analyzed without censoring for rescue or dose change. Incidence rates (IR) per 100 patientyears- (PY) were calculated.

Results: 3492 patients received bari for 6637 total PY of exposure (>2400 PY increase from previous analysis); maximum exposure was 5.5 yrs. No differences were seen for bari 4 mg vs PBO in Adverse Events leading to permanent discontinuation, death, malignancy, serious infection, or major adverse cardiac events (MACE). Herpes zoster IR was significantly higher for bari 4 mg vs PBO (IR 1.0 vs 4.3). Malignancy (excluding non-melanoma skin cancer) IR were 0.5 and 1.3 for 2 mg and 4 mg (as-treated analysis) and 0.7 and 0.9 (as-randomized analysis). IRs for aforementioned events and lymphoma (0.09), gastrointestinal perforation (0.05), and tuberculosis (0.15, all in endemic areas) in the current all-bari-RA were similar to previous reports. Less than 1% of patients discontinued due to abnormal lab results.

Conclusions: Baricitinib maintained a safety profile similar to previous reports [1] and acceptable in the context of demonstrated efficacy [2, 3].

References

- Smolen JS et al (2016) Safety Profile of Baricitinib in Patients with Active RA: An Integrated Analysis. *Ann Rheum Dis* 75(Suppl 2):243-244
- Taylor PC, et al (2017) Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 16;376(7):652-662
- Genovese MC et al (2016) Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 374(13):1243-1252

28

Efficacy and safety of ixekizumab at week 52 in biologic naïve patients with active psoriatic arthritis (SPIRIT-P1)

E. Lespessailles¹, B. Kirkham², A. F. Nebro³, R. Blanco⁴, C. Strehlbow^{5*}, J. Inciarte-Mundo⁵, V. Porsdal⁶, M. Garcia⁵, M. Kurzawa⁵, C. Sapin⁵, P. Geussens⁶, P. Goupille⁷, H. Tahir⁸

¹Hospital La Source, University of Orleans, Orleans, France; ²Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust and King's College, London, United Kingdom; ³Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, Spain; ⁴University Hospital Valdecilla, Santander, Spain; ⁵Eli Lilly and Company, Indianapolis, United States; ⁶University of Hasselt, Diepenbeek, Belgium; ⁷CHRU Tours, Tours, France; ⁸Barts Health NHS Trust, London, United Kingdom

Goal: Ixekizumab is a humanized monoclonal antibody, selectively targeting interleukin-17A with high affinity. At 24 weeks, ixekizumab was superior to placebo in achieving American College of Rheumatology (ACR) 20/50/70 response, resolution of enthesitis, dactylitis and inhibiting the progression of structural joint damage in biologic DMARD-naïve patients with active psoriatic arthritis. This analysis investigates the efficacy and safety of ixekizumab after 52 weeks of treatment.

Methods: In a phase 3, multicenter, double-blind randomized trial (SPIRIT-P1; NCT01695239), 417 patients were randomized to receive up to 24 weeks of treatment with placebo (N=106), adalimumab 40 mg once every two weeks (Q2 W; N=101), or ixekizumab 80 mg every two weeks (Q2 W; N=103) or every four weeks (Q4 W; N=107) following an 160 mg initial dose at baseline. Patients who completed the 24w visit enrolled in the open-label extension period (EP), and received ixekizumab Q4 W or Q2 W up to one year. Efficacy and safety were analysed using the EP population, i.e. all patients who received at least 1 dose of study drug. Missing values were imputed by non-response-imputation for categorical variables and modified baseline-observation-carried-forward approach for continuous variables.

Results: A total of 304 patients completed the EP. At Week 52 for the Q4 W/Q4 W and Q2 W/Q2 W groups, the response rates for ACR 20/50/70 were 69.1/54.6/39.2% and 68.8/53.1/39.6%, respectively. Throughout 52w, minimal changes in modified Total Sharp Score and improvement for enthesitis and dactylitis were observed. The improvement persisted through the EP in the Q4 W/Q4 W and Q2 W/Q2 W groups for Psoriasis Area and Severity Index 75/90/100 (78.8/66.7/56.1% and 81.8/78.2/67.3%), the changes from baseline to 52w for percent Body Surface Area involvement of psoriasis were -13.5% and -9.3%, respectively and for Nail Psoriasis Severity Index -16.5 and -21.6, respectively. The number of treatment-emergent adverse events in the EP was comparable to that observed in the first 24-week period; and the majority was mild or moderate in severity, see [Table 1 | 28](#) for full results.

Conclusion: Over a 52-week period, ixekizumab demonstrated sustained efficacy improving articular signs and symptoms of PsA, as well as plaque-psoriasis and patient reported outcomes with safety comparable to those reported at week 24. This study was sponsored by Eli Lilly and Company.

29

Upadacitinib as monotherapy: a phase 3 randomized controlled double-blind study in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate

J. Smolen^{1*}, S. Cohen², P. Emery³, W. Rigby⁴, Y. Tanaka⁵, A. Friedman⁶, A. Othman⁷, H. Camp⁸, A. Pangan⁹, Y. Zhang⁹

¹Medical Univ of Vienna, Austria, Vienna, Austria; ²Metroplex Clinical Research Center, Texas, United States; ³Leeds Inst of Rheumatic & Musculoskeletal Medicine, Leeds, United Kingdom; ⁴Dartmouth College, NH, United States; ⁵Univ of Occupational and Environmental Health, Japan, Japan; ⁶AbbVie, IL, United States; ⁷AbbVie, IL, United States

Aim: Upadacitinib (UPA), an oral JAK inhibitor, showed efficacy in rheumatoid arthritis (RA) patients (pts) with an inadequate response to csDMARDs or bDMARDs on continuing stable csDMARD(s) [1, 2].

Table 1 | 29 Efficacy endpoints at week 14 and adverse event summary. Efficacy Endpoints at Week 14

	cMTX N=216	Upa 15 mg N=217	Upa 30 mg N=215
ACR20 (%)	41.2 %	67.7 % ^c	71.2 % ^c
DAS28-CRP≤3.2 (%)	19.4 %	44.7 % ^c	53.0 % ^c
ACR50 (%)	15.3 %	41.9 % ^c	52.1 % ^c
ACR70 (%)	2.8 %	22.6 % ^c	33.0 % ^c
DAS28-CRP<2.6 (%)	8.3 %	28.1 % ^c	40.5 % ^c
CDAI≤10 (%)	24.5 %	34.6 % ^a	46.5 % ^c
ΔDAS28-CRP (LSM)	-1.20	-2.29 ^c	-2.61 ^c
ΔHAQ-DI (LSM)	-0.32	-0.65 ^c	-0.73 ^c
ΔSF-36 PCS (LSM)	4.32	8.28 ^c	10.19 ^c
ΔMorning (AM) Stiffness Duration (min.) (LSM)	-53.0	-94.6 ^b	-102.3 ^c

cMTX Continuing MTX as a blinded study drug, LSM least square means, Δ Change from baseline, CPK creatine phosphokinase, NMSC non-melanoma skin cancer, MACE major adverse cardiovascular event (cardiovascular death, non-fatal MI, non-fatal stroke)

Results for binary endpoints are based on NRI. Results for DAS28-CRP and HAQ-DI are based on Multiple Imputation. Results for other endpoints are based on Mixed Effect Model Repeat Measurement.

^ap<.05,

^bp<.01

^cp.001 respectively

assessed the safety and efficacy of switching to UPA 15 or 30 mg monotherapy vs continuing methotrexate (MTX) as a blinded study drug was evaluated in pts with inadequate response to MTX (MTX-IR).

Methods: Pts with active RA (TJC≥6, SJC≥6, hsCRP≥3 mg/L) on stable MTX were enrolled and randomized 1:1:1 in a double-blind manner to once-daily (QD) UPA 15 mg or 30 mg monotherapy or to continue MTX (cMTX) at their prior stable dose. At BL, all pts discontinued prior MTX without washout and received PBO (for pts on UPA) or MTX at prior dose (cMTX) as blinded study drug. The primary endpoints at Week (Wk) 14 were the proportion of pts achieving ACR20, and the proportion achieving DAS28-CRP ≤3.2 (NRI).

Results: 648 pts were randomized, all received study drug; 598 (92.3%) completed 14 wks. BL demographics and disease characteristics were generally similar across arms. Both primary endpoints were met (*p*<.001); at Wk 14, a significantly greater proportion of pts receiving UPA monotherapy (15 mg and 30 mg) vs cMTX achieved ACR20 (67.7% and 71.2% vs 41.2%), and DAS28-CRP≤3.2 (44.7% and 53.0% vs 19.4%) (Table 1 | 29). All key secondary endpoints also showed UPA 15 and UPA 30 monotherapy to be superior to cMTX, including ACR50 (41.9% and 52.1% vs 15.3%), ACR70 (22.6% and 33.0% vs 2.8%), DAS28-CRP<2.6 (28.1% and 40.5% vs 8.3%), ΔHAQ-DI (-0.65 and -0.73 vs -0.32). ΔSF-36 PCS and ΔMorning Stiffness data are also shown (Table 1). The proportion of pts achieving CDAI≤10 was significantly greater with UPA 15 and 30 vs cMTX (34.6% and 46.5% vs 24.5%). Adverse events (AEs) were reported at similar frequencies across arms; serious AEs were numerically higher in UPA 15 but similar between cMTX and UPA 30 (Table 2 | 29). Numerically more infections were reported in cMTX and UPA 30 vs UPA 15. One serious infection each was reported in UPA 15 and cMTX, and none in UPA 30. Herpes zoster was more frequent in UPA 30 vs UPA 15 or cMTX. 3 malignancies (1 in cMTX and 2 in UPA 15) and 3 adjudicated MACE (1 in UPA 15 and 2 in UPA 30) were reported. One adjudicated pulmonary embolism was reported (UPA 15) in a pt with known risk factors (BMI 36; on estrogen therapy). One death (hemorrhagic stroke due to ruptured aneurysm) was reported in UPA 15. No TB, renal dysfunction or GI perforation was

Table 2 | 29 Adverse event summary

n (%)	cMTX N=216	Upa 15 mg N=217	Upa 30 mg N=215
Any Adverse Event (AE)	102 (47.2)	103 (47.5)	105 (48.8)
Serious AE	6 (2.8)	11 (5.1)	6 (2.8)
AE Leading To Discontinuation Of Study Drug	6 (2.8)	8 (3.7)	6 (2.8)
Infection	57 (26.4)	42 (19.4)	54 (25.1)
-Serious Infection ^a	1 (0.5)	1 (0.5)	0
-Opportunistic Infection ^b	1 (0.5)	0	3 (1.4)
-Herpes Zoster	1 (0.5)	3 (1.4)	6 (2.8)
Hepatic disorder ^c	4 (1.9)	4 (1.8)	5 (2.3)
Any Malignancy (including NMSC) ^d	1 (0.5)	2 (0.9)	0
-NMSC	1 (0.5)	0	0
MACE (adjudicated) ^e	0	1 (0.5)	2 (0.9)
Venous Thromboembolism (adjudicated)	0	1 (0.5) ^f	0
Death	0	1 (0.5)	0

^aSerious Infection events: cMTX: urosepsis; UPA 15: abscess limb

^bOpportunistic infection events: cMTX: fungal oesophagitis; UPA 30: 2 oral candidiasis, 1 oropharyngeal candidiasis

^cHepatic disorders: Except for 1 case of mild hepatic cyst, all due to liver enzyme elevation

^dMalignancies: cMTX: basal cell carcinoma; UPA 15: 1 non-Hodgkins' lymphoma, 1 breast cancer

^eMACE (adjudicated): UPA 15: 1 hemorrhagic stroke due to ruptured aneurysm (fatal), investigator deemed as unrelated to study drug; UPA 30: 1 myocardial infarction, 1 stroke; investigators reported both events as unrelated to study drug

^fVTE: Pulmonary embolism (BMI 36, estrogen hormone therapy); investigator deemed as unrelated to study drug

reported. Rates and types of laboratory abnormalities were consistent with prior UPA RA studies to date.

Summary/Conclusion: In this MTX-IR study population, switching to UPA as monotherapy at 15 mg and 30 mg QD showed significant improvements in RA signs and symptoms vs continuing MTX. Numerically higher responses were observed for UPA 30 mg vs 15 mg, particularly for more stringent efficacy criteria. Safety observations were similar to those in prior UPA studies.

References

- Burmester et al (2017) Arth Rheum 69:10
- Genovese et al (2017) Arth Rheum 69:10

30

Social media use for health-related purposes by people with rheumatic diseases

P. Studenic^{*1}, S. Stones², A. Alunno³, V. Ritschl⁴, E. Nikiphorou⁵

¹Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Innere Medizin 3, Abteilung für Rheumatologie, Vienna, Austria; ²University of Leeds, School of Healthcare, United Kingdom, Leeds, United Kingdom; ³University of Perugia, Rheumatology Unit, Department of Medicine, Perugia, Italy; ⁴Medizinische Universität Wien/Section for Outcomes Research, Vienna, Austria; ⁵Kings College London, Department of Inflammation Biology, London, United Kingdom

Aim: Smartphone applications and social media (SM) are increasingly used, transforming the way in which people communicate. Peer interac-

tion, remote information access and community building are just some of the uses of SM, presenting novel opportunities and challenges, especially for people with chronic conditions such as rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs). This study aimed to explore the perspectives of people with RMDs on using social media for health-related purposes.

Methods: A questionnaire-based survey, co-designed in English by rheumatologists and patient research partners and translated into German, Italian, Spanish, Russian and French, was launched at the beginning of May 2018, distributed via patient organizations and SM platforms. We report on interim data analyzed after 4 weeks of data collection.

Results: A total of 417 complete responses were received across 44 countries (50% of the UK, Russia, Spain and Italy). 13% of respondents were from non-European countries, with USA and New Zealand being the largest contributors. More than half of respondents were between 35 and 54 years, 87% were female, two thirds had >1 RMD, with inflammatory arthritis and connective tissue diseases being most prevalent. Sixty percent of participants had multimorbidity, with gastrointestinal, thyroid disease and hypertension leading. 38% were involved in patient organizations or as research partners and 65% had a higher education diploma. Practically all (96%) were using SM, half of them more than 6 hours per week. Three quarters reported using SM for health-related purposes, in particular to connect with other people living with the same condition (63%), with Facebook, YouTube and Twitter being the top 3 commonly used platforms. There was an overall positive perspective for SM, as an easy means to acquire different experiences and exchange knowledge with peers. However, more than half voiced concerns regarding confidentiality. Only 6% had experiences with virtual medical appointments, in most cases for follow-up, with 28% indicating to have more than one RMD. SM use was comparable between groups with different levels of multimorbidity, although general health rating was poorer than those with ≤ 1 comorbidity ($p=0.002$), they were older and more frequently considered that information provided by primary care physicians was inadequate ($p=0.005$).

Summary/Conclusion: This study demonstrates that use of SM for health-related purposes is widespread among people with RMDs and is mainly used as a means to connect with peers and exchange knowledge and experience, supporting empowering patients in managing their disease. Despite concerns about confidentiality and the sharing of sensitive data, the considerable use of SM by patients with RMDs is impressive and represents new avenues to explore in health care.

31

Characterization of anemia and monocyte iron homeostasis in patients with rheumatoid arthritis

J. Held*, B. Mosheimer-Feistritzner, E. Mur, J. Gruber, M. Seifert, G. Weiss
Department of Internal Medicine II, Innsbruck, Austria

Aim: We investigated the prevalence and characteristics of anemia and its association with disease duration, seropositivity and erosive disease in 260 rheumatoid arthritis (RA) patients. We further evaluated the expression of iron metabolism genes in circulating monocytes of patients.

Methods: We included therapeutic naïve RA patients as well as patient on treatment with with or without cDMARD or bDMARD. Based on ethical approval and written patient's consent we obtained 35 ml of blood during a routine blood draw to perform the analyses and to isolate monocytes via Magnetic-activated cell sorting (MACS) separation. The expression of iron genes was studied by RT-PCR and Western Blots. As far as available, blood count, iron parameters (iron, ferritin, transferrin, transferrin saturation), renal function, vitamin status, disease activity (CDAI, DAS-28), drug therapy and X-rays were collected at the time of initial diagnosis and at inclusion in the study during a routine follow-up. Anemia was defined as hemoglobin <12 g/dl in women and <13 g/dl in men. We further characterized the underlying type of anemia based on iron status, kidney function, markers of inflammation and hemolysis and concentrations of folate and vitamin B12 as described [1]. Wilcoxon and Mann-Whitney-U-test was performed to compare subgroups, Spearman-Rank-analysis was applied to analyze for correlations.

Results: A total of 260 RA patients were evaluated of whom 74% were female. The prevalence of anemia was 21.1% whereas 58% of patients had a pathological iron status. Most patients had iron deficiency anemia (IDA) without systemic signs of inflammation or anemia of chronic disease (ACD) with combined true iron deficiency (ACD/IDA). When analysing all patients, anemia was neither associated with longer disease duration, nor with seropositivity, gender or erosive disease. In patients with cDMARD-treatment, we found no significant correlation between hemoglobin levels and disease activity. In patients without cDMARD-treatment (newly diagnosed, contraindication for cDMARD-treatment, patients refusing cDMARD) a significant correlation was shown ($p<0.05$). When analysing the expression of iron genes in monocyte of patients, most surprisingly, we could not find a correlation between anemia type and the predicated alterations f. e. of ferritin expression which was indifferent between patients with IDA and ACD and surprisingly we found no correlation between serum iron parameters and monocyte iron stores.

Summary/Conclusion: Our data show that most patients with RA suffer from anemia with true iron deficiency which may emerge from occult (medication triggered) gastrointestinal bleeding, urogenital blood losses or insufficient dietary iron absorption which needs to be included in the diagnostic work up of such patients. Our study further shows that the majority of RA patients have a pathological iron status. Moreover, our molecular analysis indicated no association between circulating parameters of iron homeostasis such as ferritin with iron levels of monocytes which may be related to effects of DMARDs on iron homeostasis and hematopoiesis. Future studies have to identify novel biomarkers which can better characterize anemia in RA patients, study the impact of DMARDs on iron regulation and hematopoiesis and analysis the impact of alterations of iron homeostasis and anemia type as well as their therapeutic correction on the course of diseases.

References

1. Weiss G, Schett G (2013) Anaemia in inflammatory rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 9(4):205–215

32

Autoantibodies as predictors of response to therapy in rheumatoid arthritis

D. Sieghart*, A. Platzer¹, P. Studenic¹, F. Alasti¹, M. Grundhuber², H. Haslacher³, S. Blüml¹, J. Smolen¹, G. Steiner¹

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

Aim: Anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) and rheumatoid factor (RF) are the most specific diagnostic markers of rheumatoid arthritis (RA). In a previous study we showed that the determination of multiple isotypes of ACPA and RF as well as RA33 (hnRNP-A2/B1) antibodies may provide an added diagnostic value since the presence of multiple reactivities in sera of patients compared to disease controls was found to be highly specific for RA [1]. Moreover, determination of autoantibody isotypes might even provide a predictive value regarding the response to therapy [2–4]. This study aimed to investigate the predictive value regarding the response to Methotrexate (MTX) of IgA, IgG and IgM isotypes of RF, ACPA and RA33 antibodies in RA patients.

Methods: 165 patients fulfilling the 1987 American College of Rheumatology classification criteria for RA and starting their first MTX therapy (inception) were analysed for the presence of IgA, IgG and IgM isotypes of RF and ACPA by EliA™ (Thermo Fisher Scientific). RA33 antibody isotypes were detected by newly developed prototype assays using the EliA™ platform (Thermo Fisher Scientific) and the previously established cut-offs [1]. Therapeutic responses were analysed after 3–6 months using the American College of Rheumatology (ACR)20 response criteria. For generating classification models the machine learning tool Weka was employed. **Results:** Based on the titers of autoantibodies at baseline we were able to generate a well performing cross-validated decision tree (method C4.8 in

Weka) for predicting the ACR20 response to MTX treatment with an accuracy of 77% ($p=0.00034$). This tree provides further insights into the prognostic relevance of IgM-RF: patients with high levels of IgM-RF (>133 IU/ml) had a higher likelihood for achieving a ACR20 response after 6 months of MTX therapy (15 of 21 patients). Remarkably, patients with IgM-RF ≤ 133 and low levels of IgG-RA33 antibody (≤ 3.2 $\mu\text{g/l}$) were found to be associated with non-response to MTX as 42 of 45 patients (93%) did not reach an ACR20 response after 6 months. In addition, patients testing positive for four or more antibodies were found having an increased likelihood to reach an ACR20 response compared to seronegative patients ($p=0.0038$) or patients with 1 to 3 antibody reactivities ($p=0.0152$).

Summary/Conclusion: Autoantibodies, especially IgM-RF and IgG-RA33, appear to be feasible tools for the prediction of MTX responses. According to our classification model combining autoantibodies may therefore improve accuracy of prediction.

References

1. Sieghart D et al (2018) Determination of Autoantibody Isotypes Increases the Sensitivity of Serodiagnostics in Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol* 9:876
2. Cuchacovich M et al (2014) Clinical parameters and biomarkers for anti-TNF treatment prognosis in RA patients. *Clin Rheumatol* 33(12):1707–1714
3. Maneiro RJ et al (2013) Rheumatoid factor as predictor of response to rituximab, tocilizumab and abatacept in RA: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 43:9–17
4. Gottenberg JE et al (2016) Brief Report: Association of Rheumatoid Factor and Anti-Citrullinated Protein Antibody Positivity With Better Effectiveness of Abatacept: Results From the Pan-European Registry Analysis. *Arthritis Rheum* 68(6):1346–1352

33

Prävalenz der knöchernen Veränderungen in den dorsalen Wirbelsäulenabschnitten bei Spondyloarthritis-PatientInnen in einer Evaluierung mittels MRT

A. Haidmayer^{*1}, G. Adelsmayr², V. Klocker¹, C. Spreizer², F. Quehenberger³, M. Janisch², A. Lackner¹, M. Fuchsjaeger², W. Graninger¹, J. Hermann¹

¹Medical University Graz, Dep. of Internal Medicine, Div. of Rheumatology, Graz, Österreich; ²Medical University Graz, Dep. of Radiology, Div. of General Radiology, Graz, Österreich; ³Medical University Graz, Institute for Medical Informatics, Statistics and Documentation, Graz, Österreich

Hintergrund: Bei der axialen Spondyloarthritis (axSpA) ist eine langsame Progression der knöchernen Veränderungen des Achsenskeletts charakteristisch. Die Standardmethode, diese strukturellen Veränderungen zu detektieren, ist die Nativröntgenaufnahme der ventralen Wirbelkörperabschnitte an der Hals- und Lendenwirbelsäule. In der klinischen Routine beobachten wir oft PatientInnen mit geringen radiographisch darstellbaren Veränderungen und dennoch merklichen funktionellen Einschränkungen. Eine Arbeit von Maas et al. [1] zeigte ein Auftreten ossärer Veränderungen von 40 % im Bereich der dorsalen Abschnitten an der HWS. **Ziel:** Prospektive, monozentrische Studie zur Evaluierung der Lokalisation und Häufigkeit radiographisch darstellbarer knöcherner Veränderungen in den hinteren Wirbelsäulenabschnitten bei PatientInnen mit axialer SpA (aSpA) mittels Magnetresonanztomographie (MRT) der gesamten Wirbelsäule.

Methoden: In einer Kohorte von 56 PatientInnen mit diagnostizierter axSpA (mittleres Alter 50,29, mittlere Krankheitsdauer 14,4 Jahre, 88,7 % HLA-B27 pos., Männer 76,4 %) wurde eine MRT der gesamten Wirbelsäule mittels sagittaler hochauflösender T1-Sequenz und Fett-unterdrückter T2-Sequenz (TIRM) durchgeführt. Die Wirbelsäule wurde in vier Abschnitte eingeteilt: vordere und hintere Hälfte der Wirbelkörper, Intervertebralgelenke und Pedikel/Processus spinosus. Die Wirbelkörper wurden bezüglich Sklerosierung, Erosionen, Syndesmophyten und Ankylosierung evaluiert, die Intervertebralgelenke hinsichtlich Ankylosierung (größer/kleiner 50 % des Gelenkspaltes bzw. Fusion) und die Processi spinosi für Fibroostosen und Ankylosierung.

Ergebnisse: Ankylosen im Bereich der Vorderkanten fanden sich vom zerviko-thorakalen Übergang (C7/Th1, 1,8 %) bis zum lumbosakralen Übergang (L5/S1, 3,6 %) mit einem Maximum bei Th7/8 (10,9 %). Im Bereich

der Hinterkanten waren C7-L1 betroffen, mit einem Maximum an der mittleren BWS (Th3/4 5,4 %, Th6-10 4,5 %). Erosionen an den Wirbelkörpern fanden sich vor allem an den Vorderkanten (gehäuft mittlere HWS, untere BWS, gesamte LWS; Maximum L1/2 22,7 %), an den Hinterkanten hingegen waren nur wenige Erosionen (Maximum L4/5 4,5 %) darstellbar. Syndesmophyten waren ebenfalls vorwiegend an den Vorderkanten detektierbar (Maximum Th3-Th10; Maximum Th6/7 58,2 %), während es an den Hinterkanten eine geringere, aber gleichmäßige Verteilung gab (Maximum Th7-9 9,1 %). Ankylosen <50 % in den Intervertebralgelenken fanden sich an der gesamten Wirbelsäule mit einer Präferenz der HWS (Maximum C5/6, 27,7 %) sowie der LWS (Maximum L2/3, 47,3 %), Ankylosen >50 % konnten ebenfalls an der gesamten WS mit einer deutlichen Präferenz der LWS (Maximum L3/4, 11,4 %) dargestellt werden. Komplexe Fusionen der Intervertebralgelenke traten nur in Einzelfällen auf (C5/6, 1,36 %). Fibroostosen der Processi spinosi waren hauptsächlich an der mittleren und unteren BWS (Th5-11, je 2,7 %) zu finden, geringer auch an L2-4 (je 1,8 %). Ödeme fanden sich in allen Kompartiments mit einer Betonung der Wirbelkörpervorderkanten (Maximum Th4/5, 12,7 %). Eine Fettmetaplasie betraf die Vorderkanten deutlich häufiger als die Hinterkanten, hier zeigte sich eine sehr diffuse Verteilung.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung: Mittels hochauflösender MRT können strukturelle Veränderungen (Syndesmophyten, Teilankylosen und komplette Fusionen) in den dorsalen Wirbelsäulenabschnitten detektiert werden, die im konventionellen Röntgen nicht darstellbar sind und helfen, die bei den PatientInnen nachweisbaren funktionellen Einschränkungen zu erklären.

Literatur

1. Maas F, Arends S, van der Veer E, Wink E, Efde M, Bootsma H, et al (2015) The Prevalence and Incidence of Radiographic Zygapophyseal Joint Involvement in Patients with Ankylosing Spondylitis Before and During 4 Years of TNF-Alpha Blocking Therapy. *Ann Rheum Dis* 74(Suppl. 2):747–748

FALLSTUDIEN

34

Vaskulitis, Allergie oder doch was anderes??

J. Brunner*

Medical University Innsbruck, Innsbruck, Österreich

Fallbeschreibung: Anamnese: Seit Kindergartenalter zunehmende Belastungsdyspnoe, gehäufte ganzjährige Hustensymptomatik verstärkt bei Sport. Länge und Gewicht unter der 3er Perzentile. Häufig Bauchschmerzen. Ekzeme periorbital und retroaurikulär. Bläulich livide verfärbte Zehen mit kleinen Ulcera. Laborparameter: Hohe Entzündungsparameter ANA Suchtest negativ PR3 ANCA high sensitiv negativ MPO ANCA high sensitiv positiv 6,3 IU/ml. Bildgebung: Restriktive Ventilationsstörung. Thorax CT: Basal interlobäre Septenvermehrung, keine Mattglasverschattung, keine Mikronoduli, keine Distension des Parenchyms, drei maximal 6 mm große Rundherde im Oberlappen rechts, einer davon mit angedeuteter Gravitation. Molekulargenetik: V155M Mutation und A232H im Exon 5 des TMEM 173 Gens auf Chromosom 5q31.2.

Schlussfolgerung/Empfehlung für die Praxis: SAVI (STING Associated Vasculopathy with onset in Infancy), eine Interferonopatzhie, also eine Autoinflammationsstörung als relevante Differenzialdiagnose bei unklarer „Vaskulitis“.

35

Takayasu-Arteriitis des Kindesalters nach allogener Stammzelltransplantation bei schwerstem Hyper-IgE-Syndrom – Fallpräsentation

C. Reiser^{*1}, A. Kurringer¹, A. Lawitschka², A. Schuster³, J. Kümmerle-Deschner^{4,5}, C. Huemer¹

¹Abteilung für Kinderheilkunde, Bregenz, Österreich; ²St. Anna Kinderspital, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich; ³Abteilung für Radiologie, Bregenz, Österreich; ⁴Division of Pediatric Rheumatology, University Hospital Tuebingen, Tübingen, Deutschland; ⁵Autoinflammation Reference Center Tuebingen, Tübingen, Deutschland

Fallbeschreibung: Die Takayasu-Arteriitis des Kindesalters (c-TA) als seltene Entität der Großgefäßvaskulitis ist sowohl in der initialen Diagnostik als auch im Krankheitsmanagement immer wieder herausfordernd, entsprechend hoch ist die Morbidität und Mortalität. Als eine möglicherweise erfolgversprechende Therapieoption bei therapieresistenten Vaskulitiden wird die Stammzelltransplantation in der Literatur diskutiert. In dem hier präsentierten Fall eines 10-jährigen Jungen, bei dem eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation aufgrund eines schwersten Hyper-IgE-Syndroms durchgeführt worden war, wurde im Verlauf nach Transplantation die Diagnose einer Takayasu-Arteriitis gestellt. Das Management der immunsuppressiven Therapie gestaltete sich schwierig, inzwischen zeigt sich aber unter einer intensivierten Therapie mit Infliximab kein weiterer Progress der Erkrankung. Im Rahmen der weiteren ätiologischen Abklärung fand sich eine NOD2/CARD15 Genmutation auf Exon 4 (S506PfsX11), deren klinische Relevanz aktuell noch unklar ist.

Schlussfolgerung: Anhand dieses Falls illustrieren wir die Schwierigkeiten des Monitorings der Krankheitsaktivität wegen mangelnder spezifischer Biomarker, den Stellenwert der radiologischen Diagnostik, die häufigsten Komplikationen sowie die Therapieoptionen.

36

Anakinra bei colchicinresistentem familiärem Mittelmeerfieber (FMF) – Erfahrung aus mehr als 2 Jahren Therapiedauer bei einem Kind

D. Rouhani^{*1}, A. Ulbrich¹, E. Pernecky-Hintringer², W. Emminger¹

¹Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Kinderreumaambulanz, Wien, Österreich; ²St. Anna Kinderspital, Wien, Österreich

Fallbeschreibung: Wir berichten über einen bei Erstdiagnose knapp dreijährigen Knaben türkischer Abstammung mit familiärem Mittelmeerfieber (heterozygote M694V-Mutation) und juveniler idiopathischer Arthritis (JIA). Aufgrund der JIA wurden zweimalige intraartikuläre Cortisongaben durchgeführt. Bei adäquat dosierter Colchicintherapie (0,5 mg/d) und hochdosierter oraler Prednisolontherapie mit 1–2 mg/kgKG/d kam es weiterhin zu Fieberschüben, Arthritis und hohen Akut-Phase-Parametern; unser Patient blieb corticosteroidabhängig. Unter Anakinra kam es zu einer klinischen und laborchemischen Remission. Prednisolon konnte innerhalb von einer Woche auf unter 0,4 mg/kgKG/d reduziert und nach 3 Monaten schließlich komplett ausgeschlichen werden. Wegen weiterhin bestehender Arthritis wurde Methotrexat zusätzlich 4 Wochen nach Therapiebeginn mit Anakinra eingesetzt. Unter einer Dreifachtherapie mit Colchicin, Anakinra und Methotrexat kam es bei unserem Patienten nun schon seit 18 Monaten zu keinen weiteren Fieberschüben und Arthritis-episoden; außerdem kam es zu einer Normalisierung des CRP und SAA. An Nebenwirkungen war lediglich eine Lokalreaktion nach Injektion von Anakinra zu verzeichnen.

Schlussfolgerung/Empfehlung für die Praxis: 5–10 % aller FMF-Patienten sind colchicinresistent; die IL-1-Blockade ist vielversprechend. Sowohl für Anakinra (Ben-Zwi et al. 2017) als auch für Canakinumab (De Benedetti et al. 2018) gibt es rezente randomisierte placebokontrollierte doppelblinde klinische Studien, welche die Wirksamkeit beider Medikamente eindrucksvoll darlegen. Laut den rezentesten EULAR-Guidelines (Ozen et al.

2016) sind Biologika bei colchicinresistentem FMF indiziert. Unser Fallbericht unterstreicht die Wirksamkeit der IL-1-Blockade.

37

Kombinierte Induktionstherapie bei Granulomatöser Polyangitis (GPA) mit Multiorganbeteiligung

B. Chinaemelu^{*1,2}, Y. Bounab^{1,2}, M. Kasper^{1,2}, I. Exner³, L. Erlacher^{1,2}

¹2. Medizinische Abteilung, Wien, Österreich; ²Karl Landsteiner Institut für Autoimmunerkrankung und Rheumatologie, Wien, Österreich; ³1. Medizinische Abteilung, Wien, Österreich

Fallbeschreibung: Entsprechend der rezenten S1-Leitlinie [1] zur Therapie von ANCA-assoziierten Vaskulitiden mit bedrohter Organfunktion stehen gegenwärtig folgende Therapieregime zur Verfügung: Zur Remissionsinduktion kann einerseits die Kombination aus Glukokortikoiden (GC) und Cyclophosphamid (CYC) lt. CYCLOPS-Protokoll [2] oder andererseits eine kombinierte Therapie von GC und 2 × CYC mit Rituximab (RTX) nach dem RITUXVAS-Schema [3] zur Anwendung kommen. Beiden Schemata ist eine Langzeittherapie mit hochdosiertem oralem GC gemeinsam. In unserem Fallbericht soll gezeigt werden, dass eine kombinierte Induktionstherapie nach dem CYCLOPS-Schema (CYC alter- und nierenfunktionsadaptiert) erweitert um RTX 1000 mg zweimal eine effektive Therapieoption darstellt, um einen drohenden Organfunktionsverlust, bei hoch aktiver PR3 positiver GPA mit hohem GC-Verbrauch und Multiorganbeteiligung, abzuwenden.

Fallbericht: Wir präsentieren eine 68-jährige Patientin ohne wesentliche Vorerkrankungen, die aufgrund einer zunehmenden Verschlechterung des Gangbildes mit Dysästhesien und motorischer Schwäche im Bereich der linken unteren Extremität (UE) vorstellig wurde. Es wurde außerdem eine PR3-Positivität (39 U/ml) sowie eine CRP-Erhöhung (134 mg/L) festgestellt. Zusätzlich bestand seit einigen Monaten beidseitig eine therapieresistente Sinusitis. Zu diesem Zeitpunkt erfolgte die Übernahme an unsere Abteilung. Der auffälligste Befund war eine deutliche Verschlechterung der Nierenfunktionsparameter (NFP) innerhalb von 24 Stunden trotz extern bereits etablierter hochdosierter Glukokortikoidtherapie. Außerdem wurden eine mäßige Proteinurie und ein nephritisches Harnsediment mit dysomorphen Erythrozyten nachgewiesen. Initial lag der Kreatinin-Wert (Krea) bei 0,6 mg/dl, die GFR bei 93 ml/min mit einem BUN von 8 mg/dl. 24 Stunden später zeigten sich bereits deutlich verschlechterte Laborparameter (Krea 1,06 mg/dl, GFR 54,07 ml/min, BUN 17 mg/dl). In der Autoimmundiagnostik war auch der PR3-AK-Titer massiv angestiegen (598,8 U/ml). Elektrophysiologisch wurde eine hochgradige, gering asymmetrische, axonale, sensomotorische Polyneuropathie (PNP) an den unteren Extremitäten diagnostiziert. Aufgrund der raschen Verschlechterung der Nierenfunktion und einer massiven Zunahme der Proteinurie (TP/Krea-Ratio 3039 mg/l) im Sinne einer rapid progressiven Glomerulonephritis (GN) wurde in Zusammenarbeit mit der nephrologischen Abteilung die Indikation zur Nierenbiopsie gestellt, welche eine Pauci-immune crescentic GN mit floriden Schlingennekrosen bzw. fibrozellulären Halbmonden in gut zwei Drittel der Glomerula mit nekrotisierender Arteriitis zeigte. Im Rahmen der Multiorganbeteiligung wurden auch zerebrale Vaskulitzeichen im MRT des Gehirns festgestellt, weiters eine Milchglastrübung in der Lunge im HR-CT-Thorax sowie ein Aszites. In Zusammenschau der Befunde bestätigte sich die Diagnose einer granulomatösen Polyangitis (GPA) mit Multiorganbeteiligung. Aufgrund des raschen renalen Funktionsverlustes mit drohender Dialysepflichtigkeit und progressiver sensomotorischer PNP der UE (keine motorischen oder sensiblen Amplituden mehr ableitbar) wurde eine Remissionsinduktion entsprechend dem CYCLOPS-Schema etabliert. Nach dem zweiten Zyklus CYC verschlechterten sich – trotz weiterhin hoher GC-Therapie (1 mg/kgKG) – die renale Funktion sowie die neurologische Situation zunehmend. Um einen drohenden Organfunktionsverlust abzuwenden, wurde ein um RTX 1000 mg zweimal im 2 Wochenabstand erweitertes Therapieregime beschlossen. Unter dieser Therapie konnte nun eine deutliche Regression des Aktivitätsmarkers PR3 (14,2 U/ml) und des CRP (1,8 mg/l) verzeichnet werden. Die Retentionsparameter verbesserten sich nach Abschluss der kombinierten

Induktionstherapie eindeutig (Nadir: Krea 4,97 mg/dl, GFR 8,35 ml/min, BUN 82 mg/dl auf Krea 1,66 mg/dl, GFR 31,38 ml/min, BUN 32 mg/dl). Im Weiteren kam es zu einer Regression der Proteinurie, die Lungenmitbeteiligung bildete sich in der HR-CT Kontrolle völlig zurück, ebenso zeigte sich eine stetige Verbesserung der motorischen Fähigkeiten.

Schlussfolgerung/Empfehlung für die Praxis: In der Literatur wird die Kombinationstherapie aus RTX 1000 mg zweimal und CYC zur Remissionsinduktion mit rascher Reduktion von oralem GC als effektiv beschrieben [4, 5]. Darauf basierend wurde aufgrund des fulminanten Krankheitsverlaufs, des ausgedehnten histopathologischen Befundes, der multiplen Organbeteiligung und der Schwere des klinisch-neurologischen Verlaufs die Entscheidung zu dieser kombinierten Immuntherapie getroffen. Im Falle unserer Patientin konnte die Effektivität dieses spezifischen Therapieresimes gezeigt werden.

Literatur

1. J H Schirmer et al (2017) S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden, *Z Rheumatol* 76 (Suppl 3):S77–S104
2. European Vasculitis Study Group (EUVAS), Clinical Trial Protocol – CYCLOPS, 30.11.2006
3. European Vasculitis Study Group (EUVAS), RITUXVAS Clinical Trial Protocol, EU-DRACT number: 2005–003610-15, REC reference:05/Q1604/153
4. F B Cortazar et al (2018) *Kidney International Reports* 3:394–402
5. McAdoo SP et al (2018) *Nephrology Dialysis Transplantation* 33(5):S899

38

Eine Vaskulitis versteckt sich

K. Brickmann*, S. Kielhauser

UKIM, Klin. Abteilung für Rheumatologie, Graz, Österreich

Fallbeschreibung: Die 71-jährige Patientin kam zur geplanten Routinekontrolle in die Ambulanz. Die seit Jahren bestehende seronegative rheumatoide Arthritis zeigte sich unter MTX Monotherapie in stabiler Remission, sie berichtete jedoch über starke Muskelschmerzen im Bereich der Arme und Beine. Sie gab an, bereits seit ca. 2 Monaten unter produktivem Husten zu leiden, außerdem bestünde Nachtschweiß, jedoch kein Fieber. In der Laborkontrolle waren die Entzündungswerte deutlich erhöht, zudem bestand eine ausgeprägte Leukozytose. Unter der Verdachtsdiagnose eines bakteriellen Infektes mit parainfektösen Myalgien wurde die Patientin stationär aufgenommen. Im Thoraxröntgen konnte kein Infiltrat nachgewiesen werden. Eine antiinfektive Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure wurde eingeleitet. In den folgenden Tagen entwickelte die Patientin eine zunehmende B-Symptomatik, dazu traten immer wieder Fieberschübe bis deutlich über 39 °C auf. Bei steigenden CRP-Werten bei neg. PCT wurde die Antibiose auf Ciproxin gewechselt. Eine TEE blieb unauffällig, die Blut- und Harnkulturen zeigten kein Keimwachstum. Ebenso unauffällig blieben sämtliche aerologischen Tests, sowie der Quantiferontest. Bei persistierend hohen Entzündungswerten und Fieberschüben führten wir schließlich einen Naproxen-Test durch, der zu einem prompten Abfiebern führte. Thorax-CT, Abdomen-Sonographie, Leukozytenszintigraphie blieben unauffällig, das PET-CT ebenso. Unter Naproxen blieb die Patientin fieberfrei, als dieses jedoch aufgrund steigender Leberfermenten wieder abgesetzt wurde, begannen die Fieberschübe von neuem, mit keinem Medikament war eine Fiebersenkung zu erzielen. Im Verlauf traten Parästhesien im Bereich der Finger auf, Schädel-CT und MRT waren unauffällig. Die Parästhesien bildeten sich nach einigen Tagen vollständig zurück. Die FACS-Analyse war ebenso wie das Differentialblutbild unauffällig, die Entzündungsparameter blieben auch unter der Antibiose mit Piperacillin/Tazobactam unverändert hoch. Im Verlauf zeigte sich ein Hb-Abfall ohne klinische Blutungszeichen, ein CT-Abdomen/Becken war unauffällig, auch die Knochenmarkspunktion ergab keinen Hinweis auf eine maligne Erkrankung. Die Schilddrüsen-sonographie ergab eine Struma binodosa regressiva, eine Szintigraphie war aufgrund der mehrfachen vorrangegangenen Kontrastmittelgabe nicht möglich. Die Suche nach Infektionskrankheiten wurde auf Bilharziose, Brucellose, Toxoplasmose und HIV ausgeweitet, blieb aber ergebnislos. Als einzig auffallender immunologischer Befund waren die p-ANCA erhöht. Immer noch auf der Suche

nach einem Infektfokus führten wir schließlich eine zweite TEE durch, die den Verdacht auf eine Blutkultur-negative Endokarditis ergab. Daraufhin wurde die Therapie auf Ceftriaxon und Vibravenös umgestellt – der Fall schien endlich gelöst. Eine Woche später waren die Entzündungswerte immer noch hoch, die Patientin fieberte nach wie vor, aber in der Kontroll-TEE waren die zuvor beschriebenen Vegetationen nicht mehr nachweisbar. In der Zwischenzeit gab die Patientin zunehmende Gefühlsstörungen der Beine an, die NLG/EMG erbrachte den Nachweis einer ausgeprägten distal symmetrischen sensomotorischen atonalen Polyneuropathie. Zeitgleich kam es zu einem Kreatininanstieg sowie einer Proteinurie, unter dem Verdacht einer interstiellen Nephritis wurde diesmal neuerlich Kortison in einer Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht verabreicht. In der zwischenzeitlich ebenfalls erfolgten MRT des Herzens zeigten sich noduläre Verdickungen an der Aortenklappe, bei fehlenden Hinweisen auf eine infektiöse Genese kam der Verdacht auf eine Endokarditis Libman Sacks auf. Unter der hohen Kortisondosis fieberte die Patientin schließlich ab, auch die Entzündungsparameter waren endlich regredient. Leider stürzte die Patientin und zog sich eine Prellung des linken Hemithorax zu. Kurz darauf kam es zu einem deutlichen Blutbildabfall, das Abdomen CT zeigte eine Blutung im Mittelbauch – eine diagnostische Laparoskopie erfolgte, ohne dass eine eindeutige Blutungsquelle detektiert werden konnte. Kurz darauf kam es neuerlich zu einem Blutbildabfall, daher erfolgte eine Relaparotomie. Dabei zeigten sich reichlich intraabdominelle Blutkoagel bei spontaner Retroperitonealblutung, aufgrund klinischer Malperfusion musste zudem die Splenektomie erfolgen. Bei nunmehrigen Verdacht auf eine Vaskulitis wurde die histologische Aufarbeitung der Milz angestrebt. Diese zeigte multiple Infarkte sowie unterschiedlich alte Gefäßverschlüsse. Histologisch zeigte sich kein Hinweis auf eine Vaskulitis. Kurz nach Rückübernahme der Patientin von der Chirurgie kam es neuerlich zu einem Blutbildabfall, das noch liegende Redon förderte Blut. In der neuerlichen Laparoskopie zeigte sich eine Blutung ins Omentum majus. In der histologischen Aufarbeitung dieses Präparates zeigten sich schließlich Hinweise auf eine Vaskulitis. In Anbetracht des Befalls der abdominalen Gefäße und der positiven p-ANCA war der Verdacht auf eine Polyarteritis nodosa oder eine ANCA-assoziierte Vaskulitis gegeben. Die CT-Angiographie der mesenterialen Gefäße zeigte jedoch einen unauffälligen Befund, sodass wir uns von einer PAN verabschiedeten und die Diagnose einer atypisch verlaufenden ANCA-assoziierten Vaskulitis stellten. Unter niedrig dosiertem Kortison und Azathioprin zeigte sich die Patientin bei der letzten Kontrolle beschwerdefrei und sehr zufrieden.

Schlussfolgerung/Empfehlung für die Praxis: Bei unklarem Fieber die Vaskulitis immer im Hinterkopf behalten und suchen, bis man etwas findet.

39

Unklare Gangstörung bei systemischer Sklerose

S. Weissteiner^{#1}, C. Dejaco¹, S. Lanzinger², A. Gasperi², S. Weger³, S. Brandt³, M. Notdurfter³, M. Roed³, A. Maneschg³, E. Bonsante⁴

¹Südtiroler Sanitätsbetrieb, Abteilung für Rheumatologie, Bruneck, Italien;

²Südtiroler Sanitätsbetrieb, Abteilung für Neurologie, Bruneck, Italien;

³Südtiroler Sanitätsbetrieb, Abteilung für Innere Medizin, Bruneck, Italien;

⁴Südtiroler Sanitätsbetrieb, Abteilung für Kardiologie, Bozen, Italien

Fallbeschreibung: Eine 1952 geborene Patientin mit seit 2010 bekannter limitierter systemischer Sklerose (CENP-B+; klinische Manifestationen bis 2016: Ösophagusmotilitätsstörung, pulmonal arterielle Hypertonie, Raynaud-Syndrom) wird im Oktober 2016 zur Abklärung von Gewichtsverlust und einer zunehmenden Gangstörung stationär aufgenommen.

Es erfolgte eine Fokussuche mit Ganzkörper-CT, Gastro- und Koloskopie sowie eine gynäkologische und dermatologische Untersuchung. Im CT-Thorax zeigten sich bilhilar vergrößerte Lymphknoten, welche bereits 2015 im Rahmen einer CT-Untersuchung zur Abklärung einer Lungenbeteiligung der Sklerodermie festgestellt wurden, nun allerdings größenprogredient waren. Die weitere Fokussuche ergab eine Soorösophagitis und einen Retentionsmagen (Motilitätsstörung im Rahmen der Sklerodermie). Seitens der Neurologie wurde die Diagnose einer sensibel be-

tonten sensomotorischen Polyneuropathie gestellt und eine Therapie mit Pregabalin eingeleitet.

Zwei Monate nach Entlassung aus dem stationären Aufenthalt (Dezember 2016) wurde die Patientin erneut in der Notaufnahme vorstellig und berichtete über Fieber und zunehmende allgemeine Schwäche. Während des nachfolgenden stationären Aufenthaltes kam es plötzlich zu einer unklaren Wesensveränderung. Es erfolgten eine Liquorpunktion und eine MRT-Schädel. Der Liquorbefund ergab eine leichte lymphozytäre Pleozytose (13 Lymphozyten, leicht erhöhtes Eiweiß und Lactat) ohne direkten Erregernachweis. Die MRT Schädel war unauffällig und schlussendlich wurde die Diagnose einer Begleit-Meningoenzephalitis im Rahmen eines grippalen Infekts gestellt. Es erfolgte eine symptomatische Therapie und in Folge kam es zu einer Besserung der zerebralen Symptomatik, es verblieb jedoch weiterhin die ausgeprägte Gangstörung.

Die Patientin wurde in Folge auf eigenen Wunsch in diskretem Allgemeinzustand nach Hause entlassen. Auf Grund der unklaren bihilären Lymphadenopathie erfolgte im März 2017 eine Mediastinoskopie, wobei histologisch die Diagnose einer Sarkoidose gestellt wurde. Im Juni 2017 wurde die Patientin aufgrund einer Progression der Gangstörung und zunehmender Reduktion des Allgemeinzustandes erneut stationär aufgenommen. Die Patientin war zu diesem Zeitpunkt nicht mehr in der Lage, selbständig aus dem Bett aufzustehen. Es erfolgte erneut eine cerebrale MRT, welche auch diesmal keine spezifischen Veränderungen ergab. Eine MRT der Wirbelsäule zeigte leichte degenerative Veränderungen. Die elektrophysiologische Untersuchung der unteren Extremität zeigte diskrete Zeichen eines neurogenen Umbaus. Die in Folge durchgeführte Biopsie des N. suralis ergab histologisch eine ausgeprägte interstitielle Fibrose mit nur ganz vereinzelt perineural gelegenen Lymphozyten ohne Nachweis von mehrkernigen Riesenzellen oder histiozytären Granulomen. Auch eine Liquorpunktion wurde neuerlich durchgeführt, diese ergab wiederum eine geringe Erhöhung des Eiweißes und der Zellzahl ohne spezifischen Erregernachweis.

In Zusammenschau der Klinik und der Befunde wurde schließlich der Verdacht einer Neurosarkoidose gestellt und eine immunsuppressive Therapie mit Methylprednisolon (60 mg/d für 5 Tage bei 80 kg KG) und Azathioprin (2 × 50 mg/d in Woche 1, dann 150 mg/d) eingeleitet, sowie Immunglobuline i. v. (8 g täglich über 5 Tage) verabreicht.

In Folge zeigte sich bereits nach wenigen Tagen eine deutliche Besserung des Allgemeinzustandes und der Gangstörung, nach 2 Monaten war die Patientin wieder selbständig mobil. Die Glukokortikoidtherapie wurde im Juni 2018 nach 13 Monaten abgesetzt, unter der laufenden immunsuppressiven Therapie mit Azathioprin zeigt sich ein stabiles Zustandsbild.

Schlussfolgerung/Empfehlung für die Praxis: Die Neurosarkoidose ist eine seltene Komplikation der Sarkoidose, das klinische Bild ist variabel und oft Folge einer aseptischen granulomatösen Meningitis. Die MRT-Befunde sind variabel und eine normale Bildgebung schließt eine Neurosarkoidose nicht aus. Auch ein Befall des peripheren Nervensystems mit klinisch sehr variablem Erscheinungsbild wie etwa einer distal symmetrischen Polyneuropathie ist möglich. Der Liquor ist unspezifisch verändert, meist findet sich eine milde lymphozytäre Pleozytose, eine Schrankenstörung, IgG-Erhöhung und oligoklonale Banden.

Nachdem bei der Patientin eine bioptisch gesicherte Sarkoidose vorlag, konnte nach Ausschluss von Alternativdiagnosen eine Neurosarkoidose diagnostiziert werden. Dies wird durch den erfreulichen Verlauf nach Einleitung der immunsuppressiven Therapie untermauert.

40

Mycobakterium-kansasii-Infektion des Kniegelenkes als Differentialdiagnose einer Juvenilen idiopathischen Arthritis

B. Kohlmaier^{*1}, N. A. Schweintzger¹, M. Sperl², R. Marterer³, W. Zenz¹, A. Skrabl-Baumgartner¹

¹Medizinische Universität Graz, Univ.-Klinik f. Kinder- u. Jugendheilkunde, klin. Abteilung f. Allgemeinpädiatrie, Graz, Österreich; ²Medizinische Universität Graz, Univ.-Klinik f. Orthopädie, klin. Abteilung f. Kinderorthopädie, Graz, Österreich; ³Medizinische Universität Graz, Univ.-Klinik f. Radiologie, Abteilung f. Kinderradiologie, Graz, Österreich

Das Outcome einer monoartikulären Arthritis hängt von der frühen und exakten ätiologischen Zuordnung und Einleitung einer adäquaten Therapie ab. Der folgende Fallbericht soll die differentialdiagnostischen Herausforderungen bei Juveniler idiopathischer Arthritis demonstrieren.

Fallbeschreibung: Vorstellung einer 2,5-jährigen Patientin von der Kinderorthopädie mit 2. Episode einer entzündlichen Kniegelenksschwellung und Verdacht auf JIA. Laborchemisch fand sich eine geringgradige hypochrome Anämie und eine milde CRP- und BSG-Erhöhung. ANA, HLA-B27 und Borrelien-Serologie waren negativ, die Urgroßmutter hatte eine Psoriasis. Sonographisch waren ein Erguss und eine Kapselverdickung mit Pannusformation nachweisbar. Bei fehlendem Ansprechen auf NSAR erfolgten 2 intraartikuläre Steroidapplikationen (IAS) im Abstand von 4 Monaten mit jeweils nur kurzfristiger Beschwerdefreiheit. Aufgrund des 2-maligen blutig-serösen Punktats wurden ein MRT und eine Biopsie zum Ausschluss einer pigmentierten villonodulären Synovialitis (PVNS) durchgeführt. Histologisch zeigten sich „kleinstnoduläre Synovialstrukturen bei akut-ulzeröser Synovialitis mit epitheloidzelliger granulomatöser Entzündung, ohne Hinweis auf Sarkoidose oder Fremdkörper. Die Ziel-Neelsen-Färbung und PCR auf Mycobacterium-tuberculosis-Komplex waren negativ“. Bei für JIA atypischen Befunden erfolgte die Vorstellung zur Zweitmeinung am Deutschen Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, wo in Zusammenschau der synovitischen Schwellung mit beginnendem Streckdefizit, Morgensteifigkeit, entzündlichen Laborparametern und Nachweis von ANA (1:160–1:640) nach Ausschluss eines Blau-Syndroms und negativem Tb-ELISpot die Diagnose einer JIA vom Subtyp einer ANA-positiven Oligoarthritis gestellt und eine Therapie mit IAS, Methotrexat (MTX) und nachfolgender additiver anti-TNF-Therapie mit Etanercept eingeleitet wurde. Bei insuffizientem Therapieansprechen erfolgte nach einer weiteren IAS die Synovektomie. Histologisch fand sich eine „chronisch-rezidivierende Synovialitis, typisch für JIA, mit jedoch auffälligen Gewebsnekrosen und mehrzeitiger Fibrinexsudation und vereinzelt mehrkernigen Riesenzellen vom Fremdkörpertyp“. Der postoperative Verlauf war unkompliziert, das Entzündungslabor bei Entlassung im Normbereich. Drei Monate später erfolgte bei neuerlicher Verschlechterung und Wiederholung des Tb-ELISpots die Umstellung der Antizytokintherapie auf Adalimumab. Vier Monate später erfolgte die Wiederherstellung im Haus wegen starker, nächtlich betonter Kniebeschmerzen, hohem Fieber seit 10 Tagen und CRP-Erhönungen bis 201 mg/l. Intraoperativ zeigte sich ein „Pannus mit Ablagerungen, wie bei JIA und ein medial gelegener subkutaner Abszess“. Der Keimnachweis war negativ. Neben der operativen Herdausräumung erfolgte die Antibiose mit Cefuroxim und Dalacin. 4 Wochen nach Operation kam es zur Fistelbildung mit spontaner Abszessentleerung. Nach neuerlicher Abszessrezidivierung und Anlage eines VAC-Verbandes konnte in der Gewebekultur *Mycobacterium kansasii* vom nationalen Referenzzentrum für Mykobakterien, Borstel nachgewiesen und mittels PCR bestätigt werden. Sämtliche immunmodulativen Therapien wurden abgesetzt und eine tuberkulostatische Therapie mit Isoniazid, Rifampicin, Etambutol über insgesamt 17 Monate durchgeführt, worauf es zu einer deutlichen Besserung mit langsamer Abheilung der Fistelgänge kam. Eine umfassende Immundefekt-Diagnostik war negativ. Bei ausgeprägter Flexionskontraktur des Kniegelenkes erfolgte mit 7½ Jahren eine epiphysäre Arthrodesis unter perioperativer tuberkulostatischer Therapie. Bei der Kontrolle 2 Monate nach der Operation zeigten sich blande Wundverhältnisse und unauffällige Laborparameter.

Schlussfolgerung/Empfehlung für die Praxis: Das Spektrum der Differentialdiagnosen bei JIA umfasst auch Infektionen mit seltenen und schwer nachweisbaren Keimen. Bei remittierendem, insbesondere monoartikulärem Befall und schlechtem Ansprechen auf Standardtherapie sollte frühzeitig an eine Mycobacterium-kansasii-Infektion gedacht werden. Ob die Infektion primär oder sekundär im Rahmen der immunmodulativen Therapie einer vermeintlichen JIA auftrat, bleibt spekulativ.

41

4-jähriger Bub mit Hypertonie – was steckt dahinter?

A. Ulbrich^{*}, K. Arbeiter, D. Rouhani, W. Emminger

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Wien, Österreich

Fallbeschreibung: Wir berichten über einen vierjährigen Buben, bei dem im Rahmen der Mutterkindpassuntersuchung als Zufallsbefund eine ausgeprägte Hypertonie von 180/100 mmHg festgestellt wurde. In den Folgeuntersuchungen zeigte sich eine einseitige Schrumpfniere sowie ein Aneurysma der kollateralen Nierenarterie und der Aorta abdominalis mit Beteiligung der Arteria iliaca. Im Labor waren die Entzündungsparameter anfangs im Normbereich und erst im Verlauf erhöht. ANA und ANCA blieben negativ. Die genetischen Abklärungen hinsichtlich Bindegewebskrankung und ADA2-Defizienz waren ebenfalls negativ. Unter einer anfangs 4-fachen antihypertensiven Therapie konnte der Blutdruck schließlich eingestellt werden. Bei unklarer, aber sehr wahrscheinlicher Diagnose einer Vaskulitis wurde eine immunsuppressive Therapie mit hochdosiertem Cortison begonnen. Klinisch war der Patient in einem guten Zustand, wobei es im Intervall immer wieder zu Arthralgien, Bauchschmerzen, rektalen Blutungen, Muskelschmerzen und Aphthen kam. Aufgrund der Klinik wurde als weitere Differentialdiagnose der Morbus Behcet überlegt und eine Therapie mit Colchizin begonnen. Vor allem das S100A8 blieb bei unserem Patienten immer erhöht, sodass auf Grund der Schwere der Befunde mit Adalimumab begonnen wurde. Auch hierunter wurde das S100A8 nicht negativ. Es erfolgte eine Umstellung auf Tocilizumab.

Schlussfolgerung/Empfehlung für die Praxis: Trotz massiver Klinik und Gefäßbefunde gibt es in diesem Fall keine eindeutige Diagnose. Eine entzündliche Komponente als Ursache für die massiven Gefäßveränderungen ist, zumal das S100A8 immer sehr hoch ist, sehr wahrscheinlich. In wieweit das S100A8 jedoch als Therapieparameter herangezogen werden sollte und kann, ist fraglich.

42

Vitamin D: immer nur harmlos? – ein Fallbericht

B. Polster*, J. Burmester-Kiang, L. Erlacher

2. Medizinische Abteilung für Rheumatologie und Osteologie, Wien, Österreich

Einleitung: In der Komplementärmedizin wird die Hochdosis-Therapie mit Vitamin D zur Behandlung rheumatologischer Erkrankungen bereits seit einigen Jahren angewendet. Dies beruht auf der Annahme der immunmodulierenden Wirkung von Vitamin D.

Fallbericht: Es handelt sich um eine 68-jährige Patientin, die bei einer bekannten Sklerodermie mit Arthritis unter einer Therapie mit MTX aufgrund eines akuten Nierenversagens stationär aufgenommen wurde. Auffallend im Labor waren ein akutes Nierenversagen mit einer GFR von 23 ml/min/1,7 m² (Normwert >90) sowie eine ausgeprägte Hyperkalzämie von 3,33 mmol/l (Normwert: 2,2–2,55 mmol/l) mit ebenso deutlich erhöhtem ionisiertem Kalzium (1,9 mmol/l, normal ca. 50 % des Gesamtkalziums). Zusätzlich berichteten die Angehörigen über eine deutliche Wesensveränderung während der letzten Wochen. Der Verdacht auf eine renale Krise im Rahmen der Grunderkrankung ließ sich aufgrund der vorhandenen Befundkonstellation nicht bestätigen. Eine symptomatische Therapie der Hyperkalzämie mittels Flüssigkeit, Diuretika sowie Kortikosteroiden wurde eingeleitet. Unter zusätzlicher forcierter Flüssigkeitsgabe besserten sich die NFP rasch und der Kalziumspiegel normalisierte sich innerhalb 1 Woche. Die Analyse des Knochenstoffwechsels ergab bei normalem Knochenumsatz einen deutlich erhöhten Vitamin-D-Spiegel in der Höhe von 1418 nmol/l (adäquater Status: 50–75 nmol/l) im Sinne einer Vitamin-D-Intoxikation. Somit waren sämtliche, bei Aufnahme bestehenden Symptome (ANV, Wesensveränderung) auf die Vitamin-D-bedingte Hyperkalzämie zurückzuführen. Auf Befragung gab die Patientin an, aufgrund der belastenden Hautbeteiligung in komplementärmedizinischer Betreuung zu stehen. Bereits seit 6 Wochen hatte sie täglich 50.000 IE Vitamin D zu sich genommen, eine weitere Dosissteigerung war geplant. Nach Entlassung der in der Zwischenzeit beschwerdefreien Patientin erfolgten regelmäßige ambulante Kontrollen der Laborparameter. Dabei zeigten sich die Vitamin-D-Spiegel jedoch nur langsam regredient, die Kalziumwerte blieben im Normbereich.

Schlussfolgerung: Zusammenfassend muss von einer unkontrollierten Hochdosis-Therapie mit Vitamin D angesichts der potenziell lebensbe-

drohlichen Komplikationen eindringlich gewarnt werden – trotz der komplementärmedizinischen Annahme, dass hochdosiertes Vitamin D das Immunsystem stärkt sowie die Immunantwort moduliert und so chronische Entzündungen verhindert. Die Substitution von Vitamin D bei Defizienz ist hingegen sinnvoll und von dieser Warnung nicht betroffen.

43

Lunge vor Rheuma – eine seltene Reihenfolge bei Autoimmunerkrankungen

G. Holak*¹, I. Gessl², P. Mandl²

¹5. Medizinische Abteilung mit Endokrinologie, Rheumatologie und Akutgeriatrie, Wilhelminenspital der, Wien, Österreich; ²Klinische Abteilung für Rheumatologie, Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Fallbeschreibung: Eine 76-jährige Patientin wurde im Juli 2018 wegen starker Knieschmerzen bei Gonarthrose stationär aufgenommen. Auffallend im Routinestatus waren die synovitischen Schwellungen im Bereich der kleinen Fingergelenke, anamnestisch seit einigen Wochen bestehend. Das rheumazentrierte Labor ergänzte den klinischen Verdacht einer seropositiven, rheumatoiden Arthritis (RA) durch den Nachweis hochtitriger Antikörper gegen citrullinierte Peptide/Proteine (ACPA) von 120,1 U/ml und Erhöhungen der entzündlichen Serummarker. Die weitere Aufarbeitung der Krankengeschichte ergab, dass erst ein Jahr zuvor bei der Patientin – im Zuge der Nachbetreuung einer stationär behandelten Pneumonie – eine interstitielle Lungenerkrankung diagnostiziert worden war. Wegen persistierendem, trockenem Husten und basalem Knistern in der Auskultation wurde zunächst eine hochauflösende Computertomographie der Lunge veranlasst, die nachfolgende biopsische Abklärung erbrachte als finale Diagnose: „Interstitielle Fibrose mit Überwiegen des Musters einer gewöhnlichen interstitiellen Pneumonie“. Nachdem zum damaligen Zeitpunkt kein Hinweis auf zugrundeliegende rheumatisch-entzündliche Systemerkrankung vorlag, wurde unter der Annahme des Vorliegens einer idiopathischen Lungenfibrose therapeutisch mit Nintedanib begonnen. Im Zuge der Manifestation der RA erhielt die Patientin zunächst eine Stoßtherapie mit Methylprednisolonäquivalent 25 mg über 14 Tage in deszendierender Dosis, worunter es zu einer zufriedenstellenden Remission kam. Die anschließende Wahl der Basistherapie wurde besonders sorgfältig diskutiert und die Entscheidung darüber erst nach Konsultation des interdisziplinären IL-Boards am Allgemeinen Krankenhaus/Wien gefällt. Trotz des in der Literatur beschriebenen Begleitrisikos der pulmonalen Affektion wurde nach Re-Evaluierung der respiratorischen Situation für den Beginn mit Methotrexat (MTX) entschieden, was bisher erfreulicherweise problemlos vertragen wird – eine Remission gemäß EULAR-Kriterien besteht weiterhin.

Schlussfolgerung/Empfehlung für die Praxis: Zusammenfassend besteht bei der Patientin die fallweise anzutreffende Kombination aus interstitieller Lungenerkrankung und rheumatoider Arthritis (RA-ILD). Ungewöhnlich ist die Kasuistik dahingehend, dass die Diagnose der Lungenerkrankung den Gelenksbeschwerden voranging, was laut Literatur nur in maximal 15 % aller Fälle besteht. Im Zuge der verbesserten Zusammenarbeit von Rheumatologen und Pulmologen hat sich in letzter Zeit das Bewusstsein beider Fachrichtungen für dieses kombinierte Entzündungsgeschehen erhöht, was sich nicht zuletzt im verbesserten, interdisziplinären Therapie-management niederschlägt. Dank moderner Bildgebung konnte in den letzten Jahren auch ein bis dahin unbemerkt hoher Anteil an subklinischer IL-2 unter rheumatischen Krankheitsbildern von – je nach Literaturangabe – bis zu 60 % nachgewiesen werden. Da die Lungenbeteiligung jedoch in den meisten Fällen langsam progredient verläuft, ist eine rechtzeitige Diagnosestellung nach wie vor nicht immer gesichert. Zur Ursache der Pathophysiologie der RA-ILD existieren mehrere Theorien wie ein möglicher Zusammenhang mit Erhöhungen bestimmter Zytokinpiegel (IL-33). Eine andere Hypothese beschreibt die Kreuzreaktion mit ACPA, wie sie mittlerweile auch im Lungengewebe nachgewiesen werden konnten. Für das optimale, therapeutische Management bei RA-ILD gibt es mangels ausreichender Evidenz keine klaren Richtlinien. MTX kann als

„klassisch“ – konventionelles DMARD in der Lunge die bekannte MTX-Pneumonitis wie auch eine ILD auslösen. Die Auswirkung einer Gabe von MTX bei einer bestehenden ILD-RA ist allerdings unklar, und Hinweise für MTX als kausale Noxe für Entstehung, oder Progression einer RA-ILD wurden zuletzt mehr und mehr in Zweifel gezogen. In einigen Studien war MTX sogar mit einem besseren Überleben assoziiert und eine rezente Metaanalyse aus 21 Studien zeigte letztlich keine Assoziation zwischen einer MTX-Gabe und dem erhöhten Risiko für das Auftreten einer ILD. Auch für Patienten unter TNF-Blockade wurde die Entstehung oder die Exazerbation einer bestehenden ILD beschrieben, weshalb ihr Einsatz umstritten ist. Teils positive Daten existieren für Abatacept wie auch für Rituximab, zuletzt gab es positive Signale für einen Behandlungsansatz mit IL6-Blockern. Abschließend handelt es sich bei der RA-ILD um ein komplexes, entzündliches Krankheitsbild unterschiedlicher Organstrukturen. Ein konsequentes, interdisziplinäres Management sollte daher bei allen betroffenen Patienten im Mittelpunkt der therapeutischen Erwägungen stehen.

44

Gicht loco non typico – Gichttophus in der Wirbelsäule

G. Holak*, D. Reinhart-Mikocki

5. Medizinische Abteilung mit Endokrinologie, Rheumatologie und Akutgeriatrie, Wilhelminenspital, Wien, Österreich

Fallbeschreibung: Eine 89-jährige Patientin präsentierte sich an der internistischen Abteilung eines Akutspitals mit zunehmender Lumboischialgie beidseits bei Zustand nach operativer Sanierung eines Diskusprolapses L5/S1 vor Jahren. Eine Magnetresonanztomographie der Lendenwirbelsäule zeigte einen unklaren Weichteiltumor mit Vertebrostenose in nahezu derselben Höhe. Wegen persistierender Schmerzen erfolgte im März 2018 eine neurochirurgische Intervention. Es wurde eine Dekompression vorgenommen und die unklare Gewebestruktur – makroskopisch als bröckelige, weiße Substanz beschrieben – aufgearbeitet. Der histologische Befund beschrieb homogenes Material umgeben von Langhans-Riesenzellen, morphologisch einem Gichttophus entsprechend. Dazu korrelierten postoperativ deutlich erhöhte Harnsäurespiegel (max. 11,2 mg/dl). Anschließend an die Operation kam es zu Komplikationen im Sinne einer transfusionspflichtigen Nachblutung und anschließendem epiduralem Hämatom, was letztlich eine chirurgische Revision erforderlich machte. An ergänzender Diagnostik folgte aufgrund fortbestehender Schmerzen an den unteren Extremitäten eine Ganzkörperszintigraphie, in der es zu verstärkten Anreicherungen bzw. Umbauzeichen im Verlauf der gesamten Wirbelsäule, mehrere großer Gelenke sowie des Großzehengrundgelenkes links kam. Die Darstellung der Herde legte einen entzündlichen Prozess nahe, so dass wir retrospektiv von weiteren Gichttophi ausgehen, eine sichere Diagnose besteht mangels Gewebssicherung in diesen Lokalisationen nicht. Postoperativ kam es zu einem klassischen Gichtanfall im Sinne einer Podagra links, der durch einen passageren Cortisonstoß beherrschbar war. Die Frage, ob auch vor dem neurochirurgischen Eingriff Gichtanfälle bestanden hatten, blieb mangels Erinnerung an solche Episoden seitens der Patientin letztlich unbeantwortet. Auf eine ergänzende „dual-energy“ Computertomographie (CT) zur Verifizierung von weiteren Gichtkristallformationen wurde angesichts der letztlich klaren klinischen Verhältnisse verzichtet. Nach Abklingen des beschriebenen Akutanfalls erhielt die Patientin eine urikostatische Therapie. Damit einhergehende, milde Gichtattacken in Knie und Ellbogen konnten durch neuerlichen Einsatz von Cortison kupiert werden und sistierten dauerhaft nach wenigen Wochen.

Schlussfolgerung/Empfehlung für die Praxis: Gicht definiert sich als intraartikuläre, entzündliche Manifestation von Uratkristallen auf Basis erhöhter Harnsäurespiegel. Die klassischen Lokalisationen einer Gichtarthritis betreffen bevorzugt periphere Regionen wie die Großzehe, aber auch Knie-, Daumengrund- oder Sprunggelenke, andere Gelenke sind weniger häufig betroffen. Jahre nach dem ersten Anfall entwickeln etwa 30 % aller Patienten Tophi, die an variablen Orten auftreten können. Häufige Erscheinungsorte befinden sich periartikulär, vielfach trifft man auch auf

trophöse Ablagerungen im Bereich von Sehnen oder der Ohrmuschel. Die Wirbelsäule als Erstmanifestation eines Tophus lässt sich erstmals 1950 publizistisch erfassen, seither wurden weltweit weniger als 150 Fälle wissenschaftlich beschrieben. Gichttophi können dabei in praktisch allen Kompartimenten der Wirbelsäule angetroffen werden, Hauptlokalisationen sind Halswirbel- sowie der untere Bereich der Lendenwirbelsäule. Klinische Beschwerden treten bei ungefähr 2/3 der Betroffenen auf und äußern sich vor allem durch anhaltende Schmerzen, vielfach kommt es aber auch zum Auftreten neurologischer Ausfälle, Spondylodiszitiden oder Harnverhalt. Bei 85 % aller Fälle gab es eine bekannte Gichtgeschichte, etwa 2/3 davon mit tophösen Ablagerungen. Hinsichtlich der Ursachen des Auftretens von Gichttophi im Bereich der Wirbelsäule ist die Pathophysiologie nach wie vor unzureichend verstanden. Eine mögliche Erklärung sind neben hohem Harnsäurespiegel degenerative Veränderungen im Bereich der Wirbelkörper sowie lokale Entzündungsprozesse mit Gewebsaffektion. Inwieweit ein vorangegangener operativer Eingriff – wie er im beschriebenen Fall bestanden hatte – eine relevante Rolle spielt, bleibt laut Literatur spekulativ. Die auffallende Similarität in der Lokalisation lässt einen Zusammenhang aus unserer Sicht möglich erscheinen. Abschließend bleibt ein Tophus im Bereich der Wirbelsäule eine Rarität im Verlauf einer Gichterkrankung. Die operative Intervention birgt dabei ein hohes Begleitrisiko, weshalb eine strenge Indikationsstellung angesichts der Alternative einer rein medikamentösen Tophusauflösung relevant ist. Durch verbesserte bildgebende Methoden („dual-energy“ CT) sollte es in Zukunft möglich sein, mit hoher Sensitivität auch in ungewöhnlichen Lokalisationen Gichtkristalle nachzuweisen, um eventuell unnötige Operationen zu verhindern. Eine umfassende Anamnese, die neben Feststellung des Harnsäurespiegels vor allem die Exploration vorangegangener Gichtattacken, typischer Tophuslokalisationen und auch Erhebung metabolischer Risikofaktoren beinhaltet, kann dabei maßgeblich zur Diagnosedstellung beitragen.

Autorenverzeichnis

B		R	
Bosch P.	24	Reiser C.	35
Brickmann K.	38	Rouhani D.	36
Brunner J.	1, 13, 14, 34		
Böttcher E.	11	S	
C		Saferding V.	15
Chinaemelu B.	37	Sieghart D.	32
D		Singer P.	2
D'Orazio M.	17	Smolen J.	29
Dejaco C.	4	Smolen J.S.	25
Dougados M.	26	Studenic P.	30
E		U	
Emminger W.	3	Ulbrich A.	41
G		Unger J.	5, 7
Genovese M.C.	27	Unterberger S.	18
Göschl L.	16	W	
H		Weissteiner S.	39
Haider S.	6	Wolf D.	8
Haidmayer A.	33		
Held J.	31		
Holak G.	43, 44		
K			
Kohlmaier B.	40		
L			
Lackner A.	12, 21		
Leeb B.F.	19		
Lespessailles E.	28		
Lion V.	23		
M			
Mc Cutchan R.A.	22		
Moosmann T.	20		
Mur E.	9		
N			
Nell-Duxneuner V.	10		
P			
Polster B.	42		

Neue Erkenntnisse über die Autoimmunkrankheit Morbus Bechterew

Wissenschaftler an der Jacobs University in Bremen haben die molekularen Mechanismen hinter der Krankheit näher entschlüsselt.

Morbus Bechterew führt zu langwierigen und schmerzhaften Entzündungen der Gelenke und letztlich zu einer Verformung der Wirbelsäule. Forscher vermuten als Ursache für die Krankheit ein bestimmtes Protein, welches die meisten Patienten in ihren Zellen aufweisen: HLA-B27. Es wird vermutet, dass dieses Protein durch seine besonders langsame und komplizierte Faltungsweise die Krankheit auslöst.

Forscher der Jacobs University haben gemeinsam mit Kollegen der Freien Universität Berlin herausgefunden, wie die Faltung und die Qualitätskontrolle des HLA-B27-Proteins ablaufen. Dr. Zeynep Hein, Postdoc in der Forschungsgruppe von Prof. Dr. Sebastian Springer an der Jacobs University, hat dazu den Transport des Proteins genau untersucht. Dazu wird eine gentechnisch stabilisierte Form des HLA-B27-Proteins hergestellt und mit dem in unserem Körper vorkommenden Protein verglichen.

Unter anderem konnten Hein und ihr Team herausfinden, dass das Protein sich nur sehr schwer in seine spezielle Struktur falten kann. Und selbst wenn es sich falten kann, neigt es dazu, gleich wieder zu zerfallen und dadurch seine Funktion zu verlieren. "Natürlich können wir zu diesem Zeitpunkt noch nicht sagen, wie genau diese Grundlagenkenntnisse später zu einer möglichen Therapie der Bechterew-Krankheit beitragen", sagt Springer. "Das Erforschen fundamenteller Mechanismen ist unabdingbar, um letztendlich Therapien und Medikamente zu entwickeln."

*Z. Hein, et al, Distinct mechanisms survey the structural integrity of HLA-B*27:05 intracellularly and at the surface. PLOS ONE 2018; doi:10.1371/journal.pone.0200811.*

Press Office, Jacobs University Bremen