



Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie & Rehabilitation

23.–25. November 2017

Abstracts der Posterpräsentationen

A. PATHOPHYSIOLOGIE

1

MiR-146a a key player in bone metabolism

Saferding, V.*¹, Melanie Hofmann¹, Julia S. Brunner¹, Antonia Puchner¹, Silvia Hayer¹, Melanie Timmen², Richard Stange², Stephan Blüml¹

¹Medizinische Universität Wien, Vienna, Austria, ²Universität Krankenhaus Münster, Münster, 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 influence on bone stability and development of osteoporosis is not known.

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.

2

Impact of Toll-like receptor 9 in inflammatory arthritis and osteoclastogenesis

Fischer, A.*¹, Böhm, C², Koenders, M³, van den Berg, W³, Rothe, T⁴, Krönke, G⁴, Dudziak, D⁵, Steiner, G²

¹Innere Medizin III, Rheumatologie, Medical University of Vienna, Austria, ²Department of Rheumatology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria, ³Department of Rheumatology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, Netherlands, ⁴Internal Medicine III, University of Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Germany, ⁵Department of Dermatology, University of Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Germany

Background and Objectives: Release and insufficient removal of endogenous nucleic acids may be involved in triggering autoimmune reactions important in the initiation of systemic autoimmune diseases including rheumatoid arthritis (RA). Nucleic acid sensing molecules, such as the endosomal Toll-like receptors (TLRs) 7 and 9, have been linked to pathogenic autoimmune processes, but their role in RA is less clear.

To gain more insight into the role of TLR9 in autoimmune arthritis, TLR9 inhibition was investigated in rats with pristane-induced arthritis (PIA). To further investigate TLR9 involvement, serum transfer arthritis was induced in TLR9 knock-out mice.

Materials and Methods: Arthritis was induced in mice with arthritogenic K/BxN serum and in rats with the mineral oil pristane. Rats were treated with a TLR9 antagonist, starting before disease induction. Arthritis was scored using established scoring systems, inflammation and bone erosion were quantified by histological analysis. The role of TLR9 in osteoclast differentiation and activation was investigated in vitro.

Results: In the serum transfer model, which is independent of the adaptive immune system, arthritis severity was not changed in mice lacking a functional tlr9 gene. In PIA, which is T cell-dependent, the TLR9 antagonist reduced arthritis severity by ~50%. TLR9 inhibition led to reduced inflammation, bone erosion and cartilage degradation. However, when treatment was started after the onset of arthritis TLR9 inhibition did not influence disease severity. Treatment with the TLR9 antagonist influenced downstream signaling, mainly via NF κ Bp65, in lymph nodes. Remarkably, mRNA levels of TLR7 and TLR9 strongly differed in the course of in vitro osteoclastogenesis. Whereas TLR7 expression did not change throughout osteoclastogenesis, expression of TLR9 was higher in precursor cells than in mature osteoclasts and stimulation with a TLR9 agonist (CpG) completely inhibited osteoclastogenesis.

Conclusions: Taken together, the results suggest a role for TLR9 in the T cell-dependent initiation phase of PIA and thus an important involvement of the DNA (CpG) recognizing TLR9 in the initiation of autoimmune arthritis and during osteoclastogenesis. The precise role(s) of TLR9 in the different stages of arthritis needs to be further elucidated in future experiments.

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

3

In Search of Mechanisms Underlying Fibroblast-like Synoviocyte Cell-to-Cell Cargo Transfer

Byrne, R.^{*1}, Isabel Olmos Calvo¹, Felix Kartnig², Uwe Hansen³, Denise Beckmann³, Adelheid Korb-Pap³, Bernhard Brandstätter¹, Thomas Karonitsch¹, Günter Steiner¹, Johannes Holinka⁴, Peter Ertl⁵, Thomas Pap³, Josef Smolen¹, Hans Peter Kiener¹

¹Div. of Rheumatology, Dept. of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Vienna, Austria, ²CeMM, Vienna, Austria, ³Institute of Musculoskeletal Medicine, University Hospital Münster, Münster, Germany, ⁴Dept. of Orthopaedics, Medical University Vienna, Vienna, Austria, ⁵Dept. of Chemical Technologies and Analytics, TU Vienna, Vienna, Austria

Background/Purpose: The synovium is primarily built by fibroblast-like-synoviocytes (FLS). These cells form a complex tissue network via long-distance connections (nanotubes) and wide intercellular matrix spaces. FLS coordinate and transfer information between each other to carry out tissue functions that are critical to joint homeostasis. For this, they exchange cargo, i.e. organelles like mitochondria either via transfer through interconnecting nanotubes or vesicles. Here we search for the underlying mechanisms of cell-to-cell cargo transfer. As targets, we selected actin and tubulin, both part of the cytoskeleton of nanotube structures, as well as the clathrin pathway for endocytosis.

Methods: Human FLS were taken from joint synovectomies. Passaged FLS were used to generate micromass cell cultures using Matrigel (BD[®]). Within just a few days these cells build a 3D structure that strongly resembles the in-vivo situation of the synovium. Cells were dyed with Celltracker and Mitotracker dyes (TF[®]) and challenged with various blocking agents. Analyses of the 3D confocal and multiphoton imaging data were done with Imaris Bitplane[®] software.

Results: By extracting the actin skeleton from the cells body, we show the triangular arrangement of actin filaments connected by the Arp2/3 complex at the basis of nanotubes as well as their linear arrangement in building nanotubes using electron microscopy. To block actin filament construction via the Arp2/3 complex we used CK666. This not only changed the architecture of the tissue but also significantly lowered the mitochondrial transfer rate between cells.

While thin nanotubes only consist of actin filaments, thick nanotubes may also contain microtubules. Additionally, kinesins use microtubules to shuttle cargo through the cytoplasm. To block tubulin synthesis, we used nocodazole. This treatment changed the structure of FLS micromasses, however, did not significantly lower the mitochondrial transfer rate. Moreover, we determined the mitochondrial travelling speed through nanotubes at 45.4 µm/h. This contrasts kinesin-mediated shuttling which amounts to 0.005 µm/h.

Clathrin mediated endocytosis, and thus the transfer of vesicles between cells, can be blocked by sucrose. Intriguingly, this treatment does not only affect vesicle transfer but also the formation of nanotubes, as it hinders the cell to build curvatures into its membrane. Sucrose treatment resulted in both a change in tissue architecture and significantly lowered the mitochondrial transfer rate.

Conclusion: Since the mitochondrial transfer rate was not affected by blocking the synthesis of microtubules and the traveling speed of mitochondria in our experiments was very different from that of kinesin shuttling, we conclude that microtubules are not involved in cell-to-cell cargo transfer. However, by blocking actin synthesis as well as clathrin mediated endocytosis, mitochondrial transfer was significantly lowered. Thus, cell-to-cell cargo transfer is likely an important feature of synovial tissue function that operates using distinct cellular pathways. Further studies will demonstrate its significance in the normal as well as the diseased synovium.

4

Arginine and the Metabolic Control of Osteoclast Generation

Brunner, J.^{*1}, Hofmann, M¹, Saferding, V¹, Vogel, A¹, Lercher, A², Niederreiter, B¹, Paar, H¹, Schabbauer, G¹, Blüml, S¹

¹Medical University Vienna, Vienna, Austria, ²CeMM, Vienna, Austria

Aim: Osteoclasts are giant, multi-nucleated cells that derive from the monocyte-macrophage lineage and are regulators of bone turnover. Availability and catabolism of L-Arginine have been implicated with immune cell biology, skewing inflammatory responses within myeloid cells in a pro- or anti-inflammatory manner. While the role of L-Arginine within certain myeloid lineages such as macrophages is well appreciated, its role within osteoclasts is relatively unknown. We therefore aim to investigate L-Arginine metabolism in the context of osteoclastogenesis.

Methods: We analyzed osteoclastogenesis of C57BL/6J wildtype bone marrow cells in vitro in the presence and absence of recombinant Arginase 1 (recArg1). This approach was complemented via qPCR analysis of relevant osteoclast marker genes and an extracellular flux assay. We further investigated the effect of recArg1 regarding an in vivo model called serum transfer arthritis, where we treated C57BL/6J wildtype mice with the recombinant enzyme. Disease severity was then assessed using clinical scores and paw histology.

Results: We observed that ARG1 mRNA expression was downregulated from the progression of a precursor to a mature osteoclast. We incubated day 3 osteoclast precursors with recArg1 and observed that addition of 1000 ng/ml recArg1 abolished osteoclastogenesis. L-Arginine deprivation led to a decrease in the oxygen consumption rate of osteoclast precursor cells, assessed 48 h after RANKL addition. Regarding serum transfer arthritis, treated mice showed reduced disease severity combined with a significant decrease in the presence of osteoclasts. Treatment efficiency was evaluated using an L-Arginine ELISA, where the amino acid was found to be absent in the serum of treated mice.

Summary/Conclusion: We propose that the amino acid L-Arginine is critical for the development of osteoclasts from myeloid precursors and hypothesize that its abundance, influenced by recArg1 addition, influences development and severity of osteoclast driven diseases.

5

Dysfunctional telomerase in naïve CD4+ T-cells in primary Sjögren's syndrome

Fasching, P.^{*1}, Raicht, A¹, Hammerl, S¹, Lackner, A¹, Fessler, J¹, Schwinger, W¹, Stradner, M¹

¹Medizinische Universität Graz, Graz, Austria

Background: Lymphopenia is a frequent finding in primary Sjögren's syndrome (pSS) affecting mostly the CD4+ T-cell population. In this study we aimed to examine possible underlying defects.

Methods: We included 46 pSS patients and 50 healthy controls (HC) in a prospective, cross-sectional study. For part of the analysis, patients and HC were split into two groups to analyze data from younger (pSSyoung 39.7 [30.0–47.3]; n = 10 and HCyoung 34.5 [23.3–46.6]; n = 26) and older (pSSold 61.6 [50.3–75.9]; n = 36 and HCold 57.6 [48.2–71.4]; n = 24) individuals separately. The prevalence of total and naïve (CD45RA+ CCR7+) CD4+ T-cells was assessed by flow cytometry according to standard surface staining protocols. Naïve CD4+ T-cells were furthermore isolated by MACS technology for the assessment of telomere length and T-cell receptor excision circle (TREC) levels by real-time PCR, and telomerase activity was analyzed according to the Telomeric Repeat Amplification Protocols (TRAP).

Results: Overall, we found lower numbers of CD4+ T-cells in pSS patients compared to HC (498/µl vs. 721/µl; p = 0.004) with a reduction in the naïve subset accounting for most of this difference (161/µl vs. 386/µl; p < 0.0001). The number of TRECs in naïve CD4+ T-cells was already reduced in young pSS patients (114 copies/ng DNA vs. 8205 copies/ng DNA, p < 0.0001) and was further decreased in older patients (69 cop-

ies/ng DNA vs. 235 copies/ng DNA, $p=0.0001$). To test for an increased proliferative history in the naïve subset we performed telomere length as well as telomerase activity analysis. A decrease in telomere length correlated with increasing age in HC ($rs=-0.377$, $p=0.007$). This correlation could not be observed in pSS patients. Instead, patients already displayed significantly shortened telomeres at young age compared to age-matched HC (6.5 kbp vs. 7.0 kbp, $p=0.04$). Moreover, the increase in age and the shortening of telomeres resulted in an elevation of telomerase activity in HC ($rs=0.579$; $p<0.0001$ and $rs=-0.532$; $p<0.0001$), a finding that we could not observe in pSS patients.

Conclusion: Our data indicate an extensive replicative history of naïve CD4+ T-cells in pSS already at young age, resulting in premature shortening of telomeres. In contrast to HC, naïve CD4+ T-cells from pSS patients are unable to induce telomerase activity. This telomerase deficiency may finally lead to the reduction of the naïve CD4+ T-cell pool resulting in CD4+ T-cell lymphopenia.

6

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

Göschl, L.^{*1}, Bonelli, M.², Saferding, V.², Preglej, T.³, Knapp, S.⁴, Backlund, J.⁵, Bock, C.⁶, Hirahara, K.⁶, Scheinecker, C.⁷, Steiner, G.², Ellmeier, W.⁸

¹Division of Rheumatology, Internal medicine III, Medical University of Vienna, Vienna, Austria, ²Division of Rheumatology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria, ³Division of Immunobiology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria, ⁴Research Center for Molecular Medicine (CeMM), Austrian Academy of Sciences, Vienna, Austria, ⁵Department of Medical Biochemistry and Biophysics, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, ⁶Department for Cell Biology, Chiba University, Chiba, Japan, ⁷Division of Rheumatology, Medical University of Vienna, Vienna, 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 (HDAC1cKO) were generated by using the CD4Cre/LoxP system. The clinical and the histological phenotype were assessed in the collagen-induced arthritis (CIA) and the experimental autoimmune encephalitis (EAE) model. Anti-collagen antibody levels were determined by ELISA. Qualitative and quantitative analysis of T cell subsets of the spleen and draining LN were assessed using flow cytometry. Additionally comparative RNA-sequencing of CD4+ T cells from wild type (WT) and HDAC1cKO mice was performed.

Results: To address whether HDAC1 is involved in the pathogenesis of autoimmune diseases we induced the CIA and the EAE in WT and HDAC1cKO mice. Surprisingly, despite the presence of serum anti-CII antibodies, HDAC1cKO mice did not develop any clinical or histological signs of inflammation in the CIA model. These data were confirmed in an additional T cell dependent model, the EAE model. HDAC1cKO mice were completely protected against the development of EAE. The total number of cells isolated from the CNS, consisting predominantly of CD4+ T cells, was significantly reduced in the absence of HDAC1. Molecular analysis of HDAC1cKO CD4+ T cells revealed diminished expression of CCR6 in activated HDAC1cKO CD4+ T cells, which is an essential chemokine receptor for the development of arthritis and EAE. This was accompanied with an increased production of IFN γ which was associated with an enhancement of STAT1 phosphorylation in activated HDAC1cKO CD4+ T cells in comparison to WT cells. In line with this finding we observed

increased expression of CCR6 in STAT1^{-/-} CD4+ T cells. This indicates a negative role of STAT1 in the regulation of CCR6 expression in HDAC1cKO CD4+ T cells, suggesting an impairment to migrate to the site of inflammation to initiate arthritis and EAE.

Conclusion: Our data show the importance of HDAC1 as a key immune regulator in the pathogenesis of the CIA and EAE model. Therefore it might be considered as an interesting novel therapeutic target in autoimmune diseases, in particular patients with RA

7

TNF-induced IRF1 is critical for the inflammatory gene expression in fibroblast-like synoviocytes

Michael Bonelli^{*1}, Silvia Hayer¹, Karolina Dalwigk¹, Birgit Niederreiter¹, Thomas Pap², Josef Smolen¹, Hans Kiener¹, Thomas Karonitsch¹

¹Division of Rheumatology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria,

²Institute of Experimental Musculoskeletal Medicine, University Hospital Muenster, Muenster, Germany

Background/Purpose: Fibroblast-like synoviocytes (FLS) are increasingly recognized as major pathogenic cells in synovial inflammation of patients with Rheumatoid Arthritis (RA). In response to pro-inflammatory stimuli, such as TNF, FLS produce vast amounts of cytokines and chemokines that help to recruit and activate immune cells and drive the local inflammatory process. The pathways and transcription factors that determine the inflammatory response in FLS are, however, largely unexplored. Here, we investigated the potential contribution of the transcription-factor IRF1 to the inflammatory gene expression in FLS.

Methods: Expression of IRF1 in synovial tissue samples (12 RA and 8 osteoarthritis (OA) patients) was assessed by immunohistochemistry (IHC). Moreover, FLS were isolated according to established protocols and cultured using 2D or 3D culture techniques. IRF1 expression in response to TNF was determined by western blots, qPCR, immunofluorescence microscopy or IHC. FLS were also stimulated with TNF in the presence or absence of IRF1 siRNA pools. Expression of pro-inflammatory cytokines and chemokines was measured by qPCR.

Results: IRF1 expression was significantly increased in rheumatoid synovial tissues as compared to patients with OA on protein level. RA-FLS stimulation with TNF ex vivo caused rapid upregulation of IRF1 and proved the involvement of TNF in the regulation of IRF1. Immunofluorescence analysis further revealed that IRF1 was mainly localized in the nucleus of TNF-stimulated FLS. Moreover, also chronic TNF exposure of FLS grown in a 3-D synovial tissue culture system promoted the expression of IRF1. siRNA-mediated knockdown of IRF1 in FLS significantly reduced the TNF-induced expression of pro-inflammatory cytokines and chemokines, such as IL6, CCL7, CXCL11 and TNFSF13B, which confirmed the role of IRF1 as a critical regulator of proinflammatory genes in RA FLS.

Conclusion: Our data reveal that IRF1 is crucial for the inflammatory response of FLS and support the idea that IRF1 might be an exciting therapeutic target in patients with RA.

8

The effect of Rituximab on leukocyte subsets in patients with rheumatoid arthritis (RA)

Göschl, L.^{*1}, Bonelli, M.², Ferner, E.², Steiner, CW.², Smolen, J.¹, Scheinecker, C.²

¹Division of Rheumatology, Internal medicine III, Medical University of Vienna, Vienna, Austria, ²Division of Rheumatology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

Aim: In recent years it has been shown, that depletion of B cells by administration of the chimeric anti-CD20 antibody Rituximab is a successful treatment of rheumatoid arthritis (RA). It is known that the efficacy of Rituximab is not directly linked to a reduction of circulating autoantibodies since there is no expression of CD20 on plasma B cells. Rituximab was also shown to be a potent drug for T-cell mediated diseases like multiple

sclerosis. This implies that the effects of Rituximab reach beyond B cells and might influence different leukocyte subsets. In this study we aimed to demonstrate the impact of Rituximab on the frequency and function of leukocyte subsets in RA patients.

Methods: Nine patients with active RA were treated with Rituximab. Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were analyzed at baseline, two weeks and twelve weeks after Rituximab treatment. Lymphocyte subsets were analyzed by flow cytometry. In parallel in vitro suppression assays were performed and measured by ³H-thymidine incorporation. Disease activity was assessed using the Clinical Disease Activity Index (CDAI).

Results: We observed that the frequency of leukocyte subsets was not impaired under Rituximab treatment. In addition we could show that the activation status of T cells was not affected by Rituximab treatment. FoxP3+CD25+Treg were decreased in numbers and displayed a downregulation of markers associated with activation and function of regulatory T cells. In addition we observed significantly diminished suppressive capacity of Treg in RA patients under Rituximab treatment.

Conclusion: In this study we could demonstrate an unexpected role of B cell depletion on the frequency, the expression of activation markers and the function of regulatory T cells in patients with RA.

9

Multimodal [18F]FDG PET/CT is a direct readout for inflammatory bone repair: a longitudinal study in TNFalpha transgenic mice

Hayer, S.¹, Markus Zeilinger^{2,3}, Volker Weiss^{2,3}, Markus Seibt⁴, Birgit Niederreiter¹, Tetyana Shvets⁴, Monika Dumanic², Florian Pichler², Wolfgang Wadsak², Bruno Podesser⁵, Thomas Helbich⁶, Marcus Hacker², Josef Smolen¹, Kurt Redlich¹, Markus Mitterhauser²

¹Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Vienna, Austria, ²Department of Biomedical Imaging and Image-guided Therapy, Radiochemistry and Biomarker Development Unit, Medical University of Vienna, Vienna, Austria, ³Faculty of Engineering, University of Applied Sciences Wiener Neustadt, Austria, ⁴Faculty of Health Sciences, University of Applied Sciences Wiener Neustadt, Austria, ⁵Center of Biomedical Research, Medical University of Vienna, Vienna, Austria, ⁶Division of Molecular and Gender Imaging, Department of Biomedical Imaging and Image-guided Therapy, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

Objective: Chronic joint inflammation leading to bone and cartilage damage are the major cause for functional impairment in patients with Rheumatoid Arthritis (RA). Whereas resolution of synovitis and blockade of progressive joint damage can be successfully managed by disease modifying anti-rheumatic therapies, the initiation of bone repair upon therapeutic interventions has only been rarely reported. The aim of this study was to use the in vivo multimodal positron emission tomography/computed tomography (PET-CT) imaging in small animals for monitoring reversibility of systemic inflammatory and destructive bone remodeling processes as well as potential repair of colocalized structural bone destruction during TNF blockade in human tumor necrosis factor transgenic (hTNFtg) mice, an established mouse model of chronic inflammatory, erosive polyarthritis.

Methods: 8 week-old hTNFtg mice were treated with anti-TNF antibodies (Infliximab, i. p., 3x times per week, 10 mg/kg body weight) for 4 weeks. Before and after the treatment period isofluran-anesthetized mice received [18F]FDG (fluoro-D-glucose, tracer for inflammation) or [18F]fluoride (bone tracer) (~25 MBq) static PET scans (45 min post injection) followed by whole-body and high resolution leg CT scans (800 kV, 500 µA, 800 ms, 360 projections) using an Inveon PET/CT/SPECT multimodality system (Siemens Medical Solutions). PET reconstructions were conducted with OSEM3D/MAP, FBP algorithm. Standard uptake values (SUV) were calculated using PMOD software. Radiographic damage score was evaluated in 3D reconstructed in vivo CTs using Inveon Research Workplace software and ex vivo high-resolution µCT imaging (Scanco µCT35). Histopathological features were analyzed in H&E, TRAP and TB stained joint

sections. Relative expression levels of osteoclast, osteoblast and chondrocyte-related genes were determined by real-time qPCR.

Results: Longitudinal PET-CT scans revealed a significant decrease in [18F]FDG SUVs in various joints including knees, ankles and shoulders supposing complete resolution of inflammatory processes after TNF blockade. In contrast, [18F]Fluoride was significantly reduced in ankles indicating resolution of local eroded bone surfaces accompanied by normalized osteoblast activity but increased in knees indicating increased systemic bone turnover at sites of active growth plate after therapy. Of note, comparison of repeated in vivo CT images demonstrated a reversal of pre-existing bone destructions indicated by significantly reduced radiographic damage scores upon TNF blockade. Subsequent histological analysis supported complete resolution of synovial inflammation as well as bone healing phenomena indicated by cartilaginous refillings and hyperproliferation of chondrocytes at sites of former bone erosions. Therapeutic intervention led to a reduction of mRNAs encoding genes for tissue-degrading enzymes and osteoclast activity accompanied by increased SOX9 and collagen type II expression, which supports regenerative potential of lesions.

Conclusion: In vivo small animal multimodal PET/CT imaging provides an objective, non-invasive imaging tool for monitoring and quantifying reversibility of ongoing inflammatory processes and regeneration of existing bone erosions during therapeutic intervention in experimental arthritis.

10

Microfluidic-based 3D synovial organoid culture reveals mechanisms of synovial tissue formation and inflammatory remodeling

Olmos Calvo, I.¹, Byrne, R. A.², Bonelli, M.², Niederreiter, B.², Kartnig, F.³, Alasti, F.², Karonitsch, T.², Holinka, J.⁴, Ertl, P.⁵, Kiener, H. P.²

¹Medical University of Vienna, Vienna, Austria, ²Department of Medicine III, Division of Rheumatology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria, ³Research Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences, Vienna, Austria, ⁴Department of Orthopaedic Surgery, Medical University of Vienna, Vienna, Austria, ⁵Faculty of Technical Chemistry, Vienna University of Technology, Vienna, Austria

Aim: The synovium demonstrates a distinct cellular structure with a densely packed synovial lining layer which sits on top of a loosely organized sublining layer. In rheumatoid arthritis (RA), this tissue hosts the inflammatory reaction and undergoes drastic structural changes. We hypothesize that the structural changes result in tissue dysfunction, thereby perpetuating the inflammatory process. To explore the relationship between tissue structure and function, we use a 3D human synovial organoid culture, microfluidics and 2-photon laser microscopy.

Methods: Isolated fibroblast-like synoviocytes (FLS) from RA patients were placed in 3D synovial cultures for up to 4 weeks. Histological analyses and fluorescent microscopy were used to assess synovial lining formation. 3D synovial organoids were fluorescently labelled, scanned, and digitally reconstructed by using 2-photon laser microscopy and Imaris® Bitplane software. Biochips were designed and fabricated to allow for long-term cultures for up to 7 days. To mimic synovial inflammation, organoids were challenged with TNFα.

Results: Synovial cultures demonstrated thickening of the lining layer over time. When stimulated with TNFα, hyperplasia of the lining layer and cellular aggregation at the sublining layer was observed. In order to identify the origin of cells contributing to the formation of the lining layer, proliferation and migration studies were conducted. Intriguingly, proliferation was increased exclusively at the tissue interface until a mature lining layer was established. In the presence of TNFα, an increased number of proliferating cells at the lining layer was maintained for an extended period of time. Continuous monitoring using time-lapse video microscopy revealed an increase in lining layer FLS that were recruited from the sublining layer. Gene expression analyses showed upregulation of genes involved in tissue formation and inflammatory remodeling.

Summary/Conclusion: The 3D synovial organoid culture was successfully implemented in a microfluidic biochip allowing for long-term live cell imaging. The establishment of the synovial architecture involves differential FLS proliferation and cell locomotion. The techniques used in our studies may provide insight into basic mechanisms of synovial tissue behavior in health and disease.

11

IgA autoantibodies in rheumatoid arthritis and their prognostic value for response to therapy

Sieghart, D.^{*1}, Farideh Alasti¹, Alexander Platzer¹, Paul Studenic¹, Thomas Horn², Daniel Aletaha¹, Josef Smolen¹, Günter Steiner¹

¹Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Vienna, Austria, ²Phadia Austria GmbH, Thermo Fisher Scientific, Vienna, Austria

Aim: Rheumatoid factor (RF) and anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) are the most specific diagnostic markers of rheumatoid arthritis (RA). These antibodies are predominantly of the IgM (RF) or IgG (ACPA) isotype. IgA subtypes of both antibodies have been repeatedly reported but their added diagnostic and prognostic value has still not been fully elucidated. It was therefore the objective of this study to (1) determine the prevalence of IgA-RF and IgA-ACPA in patients with RA and (2) to investigate their potential predictive value regarding response to treatment with methotrexate (MTX) and TNF inhibitors.

Methods: To determine the diagnostic sensitivity and specificity sera from 287 RA patients, 258 disease controls and 100 healthy subjects were tested for the presence of IgA-RF and IgA-ACPA by EliA (Thermo Fisher Scientific). IgM-RF and IgG-ACPA were routinely measured by nephelometry and the anti-CCP EliA, respectively. Therapeutic responses defined by simplified disease activity score (SDAI) and American College of Rheumatology (ACR) responses to MTX ($n=166$) and TNF inhibitors ($n=141$) were analysed.

Results: Diagnostic specificity was 95% for IgA-RF and 98% for IgA-ACPA, respectively. Among the 287 RA patients, 57% had at least one type of IgA antibody: 50% were IgA-RF positive and 35% were IgA-ACPA positive. 12% of IgA-RF positive patients were negative for IgM-RF and 4.7% of IgA-ACPA positive patients were negative for IgG-ACPA. Importantly, 37% of RA patients were tested negative for RF and ACPA by routine diagnostics (seronegative). In total, 5.2% of seronegative patients had at least one IgA antibody. Remarkably, the percentage of patients showing a SDAI50 response to TNFi was significantly lower in patients positive for IgA-RF and/or IgA-ACPA compared to IgA negative (but IgM-RF and/or IgG-ACPA positive) patients. Especially IgA-ACPA positive patients did respond poor to treatment with TNF inhibitory drugs. Seronegative patients also showed a significantly decreased SDAI50 response to TNFi compared to IgM-RF/IgG-ACPA positive patients without IgA antibodies. Similar results were obtained when ACR20 was used as primary response criteria. Interestingly, IgA positive patients showed a slightly increased response to treatment with MTX.

Summary/Conclusion: Apart from a moderate added diagnostic value of IgA-RF, IgA subtypes and particularly IgA-ACPA appear to be strongly associated with a diminished therapeutic response to TNF blocking biological drugs, irrespectively of IgM-RF and IgG-ACPA. Therefore their determination may help in further stratification of RA patients and therapeutic decision making.

12

Anti-RA33 (hnRNP-A2/B1) autoantibodies are associated with therapeutic responses to methotrexate and anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis

Sieghart, D.^{*1}, Farideh Alasti¹, Thomas Horn², Josef Smolen¹, Daniel Aletaha¹, Günter Steiner¹

¹Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Vienna, Austria, ²Phadia Austria GmbH, Thermo Fisher Scientific, Vienna, Austria

Aim: Rheumatoid factor (RF) and anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) are the most specific diagnostic markers of rheumatoid arthritis (RA). These antibodies are predominantly of the IgM (RF) or IgG (ACPA) isotype. The added diagnostic and prognostic value of IgA autoantibodies is being debated. It was therefore the objective of this study to (1) determine the prevalence of IgA-RF and IgA-ACPA in patients with RA and (2) to investigate their potential predictive value regarding response to treatment with methotrexate (MTX) and TNF inhibitors.

Methods: To determine the diagnostic sensitivity and specificity sera from 255 RA patients, 258 disease controls and 100 healthy subjects were tested for the presence of IgA-RF and IgA-ACPA by EliA (Thermo Fisher Scientific). IgM-RF and IgG-ACPA were routinely measured by nephelometry and the anti-CCP EliA, respectively. Therapeutic responses defined by simplified disease activity score (SDAI) and American College of Rheumatology (ACR) responses to MTX ($n=94$) and TNF inhibitors ($n=105$) were analysed.

Results: Diagnostic specificity was 95% for IgA-RF and 98% for IgA-ACPA, respectively. Among the 255 RA patients, 49% had at least one type of IgA antibody: 45% were IgA-RF positive (as compared to 61% IgM-RF positivity) and 31% were IgA-ACPA positive (as compared to 56% IgG-ACPA positivity). Importantly, 10.5% of IgA-RF positive patients (i. e. 5% of the total cohort) were negative for IgM-RF (and half of also them for IgG-ACPA) while—apart from two exceptions—all IgA-ACPA positive patients had also IgG-ACPA. Thus, the added diagnostic value of IgA-RF was approximately 5% whereas IgA-ACPA only marginally increased the sensitivity of ACPA testing.

Remarkably, the percentage of patients showing a SDAI50 response to TNFi was significantly lower in patients positive for IgA-RF and/or IgA-ACPA ($p < 0.0001$) compared to IgA negative patients: while 58% of IgA negative (but IgM-RF and/or IgG-ACPA positive) patients showed a SDAI50 response only 25% of the IgA positive ones were responders. Interestingly, IgA-ACPA positive/IgA-RF negative patients were the poorest responders with only one out of nine patients showing a SDAI50 response whereas 4/13 IgA-RF positive/IgA-ACPA negative patients were responders. Seronegative patients also showed a significantly decreased SDAI50 response ($p < 0.001$) to TNFi compared to IgM-RF/IgG-ACPA positive patients without IgA antibodies. Similar results were obtained when ACR20 was used as primary response criteria. Interestingly, no difference between the various groups was seen with respect to treatment with MTX.

Summary/Conclusion: Apart from a moderate added diagnostic value of IgA-RF, IgA subtypes and particularly IgA-ACPA appear to be strongly associated with a diminished therapeutic response to TNF blocking biological drugs, irrespectively of IgM-RF and IgG-ACPA. Therefore their determination may help in further stratification of RA patients and therapeutic decision making.

13

Enhanced SIRT1 levels in SpA patients and their effect on Th17 differentiation

Unterberger, S.^{*1}, Fasching P¹, Fließner E¹, Dejaco C¹, Graninger WB¹, Stradner M¹, Fessler J¹

¹Medizinische Universität Graz, Graz, Austria

Aim: Sirtuin 1 (SIRT1) is a NAD⁺-dependent protein/histone deacetylase and was reported to be involved in the development of Th17 cells, a T cell

subset contributing to the disease pathogenesis of SpA. This study aims to investigate the role of SIRT1 in the pathogenesis of SpA.

Methods: Prospective study on 15 patients with aSpA [mean age 42.5 (± 12.5), 20% female] and 9 healthy individuals [HC, 39.7 (± 11.3), 55.6%]. Flow cytometry was used to investigate protein levels of SIRT1 in CD28+CD45RA+ naive, CD28+CD45RA- memory and CD28- senescent T-cells. In vitro differentiation of Th17 cells was performed in cell culture experiments in presence of 20 ng/mL IL-6, 10 ng/mL IL-1 β , 1 ng/mL TGF β -1, 100 ng/mL IL-23, 10 μ g/mL anti-IL-4, 10 μ g/mL anti-IFN γ and CD3/CD28 Activation Beads (in the ratio beads:cell-number = 1:2) for 11 days. Ex-527 (SIRT1 inhibitor) and Cay10602 (SIRT1 activator) were used to modulate SIRT1 function. IL-17 producing Th17 cells as well as CD25+FoxP3+ regulatory T-cells were measured by flow cytometry.

Results: SIRT1 protein levels were higher in naive T-cells of SpA patients compared to HCs [2.08 (1.17–2.62) vs. 1.49 (1.15–1.9), $p=0.025$]. A comparable increase was also noted in memory [2.11 (1.13–2.66) vs. 1.57 (1.08–2.07), $p=0.030$] and senescent SpA T-cells [2.09 (1.13–2.56) vs. 1.66 (1.06–1.92), $p=0.035$].

In vitro assays indicated that Th17 differentiation is influenced by SIRT1 activity. In the presence of SIRT1-inhibitor Th17 differentiation was reduced in SpA patients [SpA: 3.52% (2.25–8.08) vs. 4.93% (2.26–7.85), $p=0.003$]. In concordance, the Sirt1 activator enhanced Th17 differentiation of naive T-cells under Th17 polarizing conditions [8.79% (3.04–15.1) vs. 4.93% (2.26–7.85), $p=0.002$]. Similar results were observed in HCs.

We next investigated if the increased amount of SIRT1 protein in SpA patients leads to elevated capacity of naive T-cells to differentiate to Th17 cells. The frequency of polarized Th17 cells, however, was comparable between SpA and HC [5.04% (2.26–13.7) vs. 5.94% (3.08–13.4), $p=0.904$]. In addition, we tested the potential of naive T-cells to differentiate into regulatory T-cells in vitro. Again, no difference between SpA and HC was noted [5.99% (2.06–26.8) vs. 3.77% (1.31–23.2), $p=0.312$].

Summary/Conclusion: These preliminary data show that SIRT1 is enhanced in naive T-cells of SpA patients. Moreover, SIRT1 has the ability to skew T-cells towards a Th17 immune response. The exact role of SIRT1 in the disease pathogenesis of SpA, however, is elusive and needs further investigation.

B. KINDERRHEUMATOLOGIE

14

Complement endorse the pathogenesis in autoinflammation

Brunner, J.¹, Wilfried Posch², Evelyn Rabensteiner³, Manuela Zlmy⁴, Doris Wilflingseder²

¹Department für Kinder- und Jugendheilkunde, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria, ²Division of Hygiene and Medical Microbiology, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria,

³Department of Pediatrics Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria,

⁴Department of Pediatrics, 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 periodic 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-1 β 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-1 β production of iDCs is higher in the patient 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 an 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.

15

Complement activation profiles in juvenile idiopathic arthritis

Brunner, J.^{*}, Thomas Giner, Lukas Hackl

Department of Pediatrics, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria

Background: Juvenile idiopathic arthritis (JIA) summarizes a group of phenotypically heterogeneous chronic inflammatory disease of childhood. The innate immunity is playing a role in the pathogenesis of JIA. Complement is activated by three pathways (classical pathway (CP), lectin pathway (LP) and alternative pathway (AP)). The role of the complement system in the pathogenesis of JIA is still unclear.

Methods: Peripheral blood samples (PB) ($n=158$) of 57 pediatric JIA patients were analyzed for specific complement pathway activation (COMPL300 ELISA), complement factor H (CFH)-autoantibodies (CFHAb ELISA) and the soluble MAC (sC5b-9 ELISA) in serum (S) and EDTA-plasma (P)- The JIA subgroups were persistent Oligoarthritis (perOA, $n=19$), extended Oligoarthritis (extOA, $n=8$), rheumatoid factor positive Polyarthritis (PARF+, $n=4$) and negative Polyarthritis (PARF-, $n=12$) polyarthritis, Entesitis related arthritis (ERA, $n=4$); Psoriatic arthritis (PsA, $n=3$) and systemic JIA (sJIA, $n=7$). As control group we tested healthy adults ($n=100$) and children ($n=18$) without inflammatory diseases. JADAS10 Score defined acute phase of disease.

Results: JIA patients within acute phase of disease ($n=53$) showed lower capacity in CP (82% [38–97% IQR] vs 104% [97–115% IQR] ($p<0.001$)) and AP (34% [2–97% IQR] vs 85% [70–99% IQR] ($p<0.001$)) compared to the control group in median. This can be concluded to chronic over activation in the two complement pathways even though The: in plasma 3,46 AU/ml and serum 19,55 AU/ml only 40% (29/53) in CP and 36% (26/53) in AP were below the published pathological threshold. Also sMAC was elevated (P 2.3 [1.27–3.43 IQR] vs 1.2 [0.84–1.84] AU/ml) in patients with decreased AP in acute phase ($p<0.009$) compared to the control group. No evidence of CFH-autoantibodies was found in our study group. The sMAC levels were significantly ($p<0.009$) higher in sera (15.5 [12.03–20.91 IQR] AU/ml) and plasma (1.75 [0.9–3.46 IQR] AU/ml) compared to the control group (S 7.78 [4.9–10.32 IQR] AU/ml, P 1.22 [0.78–1.81 IQR] AU/ml) in the patients with extended and persistent OA, in PARF+ and ERA but not in PARF-, PsA and sJIA.

Conclusion: Special groups of JIA showed increased CS activation with elevated levels of MAC in PB in acute phase of disease. The additional decreased capacity in the CP and AP suppose that the complement system

as an additional contributor in pathogenesis and/or course of the acute disease. Therefore the testing of COMPL300 in combination with sMAC could be a helpful biomarker for acute JIA disease and furthermore the pharmaceutical blockage of parts of the complement system might be a therapeutic option in therapy resistant patients.

16

Von der Pädiatrie an die Erwachsenenmedizin – Transition für junge Erwachsene mit juveniler idiopathischer Arthritis

Hemberger S.^{*1}, Krupan S.², Seferagic S.², Ulbrich A.², Fodor S.², Emminger W.²

¹Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Kinderrheumaambulanz, Klin. Abt. für päd. Nephrologie und Gastroenterologie, Wien, Österreich, ²Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, AKH Wien, Wien, Österreich

Ziel: Juvenile idiopathische Arthritis (JiA) ist eine der häufigsten Autoimmunerkrankungen des Kindes- und Jugendalters. Oft besteht sie über das Jugendalter hinaus und kann zu körperlichen Beeinträchtigungen und Einschränkungen im Alltag führen, weshalb eine weitere medizinische Betreuung an einer internistisch rheumatologischen Abteilung erforderlich ist. Für eine zufriedenstellende Weiterbetreuung wird ein strukturierter, individueller und begleiteter Betreuungswechsel (= Transition) international empfohlen. Adoleszente Patienten/innen mit chronischen Erkrankungen haben oft ein unzureichendes Krankheits- und Medikamentenwissen und benötigen daher professionelle Unterstützung, um für diesen Wechsel gut vorbereitet zu sein.

Methoden: Im Rahmen dieser Studie wurde an der Abteilung für pädiatrische Rheumatologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, AKH Wien in Kooperation mit dem Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Wien ein Transitionsprogramm für adoleszente Patienten/innen mit JiA erstellt und wird derzeit evaluiert. 42 Patienten/innen im Alter von 18–25 Jahren wurden randomisiert einer Interventions- (IG) oder einer Kontrollgruppe (KG) zugeteilt. Die Teilnehmer/innen der Interventionsgruppe absolvierten insgesamt 10 Studienvisiten. Bei einem Erstgespräch sowie 5 Folgeterminen wurde mit den Patienten/innen ein individuelles Transitionsprogramm erarbeitet. Während die Kontrollgruppe die gesamten 18 Monate in der pädiatrischen Betreuung verblieb, erfolgte in der Interventionsgruppe die Übergabe an ein Erwachsenenzentrum etwa 6 Monate nach dem Erstgespräch in Absprache mit Patienten/innen und dem Behandlungsteam. Im Anschluss folgten für die Interventionsgruppe noch 3 Evaluations- und Adaptionsgespräche sowie ein Abschlussgespräch.

Zu Beginn, nach 6 bzw. 18 Monaten wurden mittels Fragebögen Krankheits- und Medikamentenwissen, Krankheitsaktivität (DAS 28, HAQ), Lebensqualität (WHOQL-BREF), Krankheitsverarbeitung (FKV), Ressourcen- und Selbstmanagementfähigkeiten (FERUS) sowie Selbstwirksamkeit (KKG) in beiden Gruppen erhoben.

Ergebnisse: In der Studie haben 15 männliche und 27 weibliche Patienten/innen teilgenommen. Davon haben insgesamt 39 Versuchspersonen die Studie beendet. Drei Versuchspersonen haben die Studie aufgrund von persönlichen Gründen abgebrochen. Die Teilnehmer/innen der Interventionsgruppe haben das Transitionsprogramm als sehr unterstützend erlebt und sehen sich für die weiteren Herausforderungen in der Erwachsenenmedizin gut vorbereitet. Die bisherige Datenanalyse hat gezeigt, dass die Patienten/innen der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe einen signifikanten Zuwachs an Wissen hinsichtlich ihrer Erkrankung und Medikation innerhalb der ersten sechs Monate und auch über die gesamte Studiendauer hinweg erreichen konnten. Hinsichtlich der Krankheitsaktivität und Lebensqualität hat sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen und über die gesamte Studiendauer hinweg gezeigt. Die anderen Ergebnisse sind noch ausständig.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung: Neben gesundheitlichen Folgen für den Einzelnen können auch ökonomische und gesundheitspolitische Konsequenzen relevant werden, wenn Patient/innen die Abgabe an die Erwachsenenmedizin ohne professionelle Hilfe meistern müssen. Ein strukturierter, individueller und begleiteter Betreuungswechsel von der

Pädiatrie an die Erwachsenenmedizin führt dazu, dass Patienten/innen zu eigenständigen Experten ihrer Erkrankung werden und so für einen Betreuungswechsel gut vorbereitet sind.

17

Interleukin 1-Hemmung bei Kindern und Jugendlichen mit systemic onset juveniler idiopathischer Arthritis

Emminger, W.^{*1}, Ulbrich, A.², Rouhani, D.²

¹Abt. f. Kinder- und Jugendheilkunde, Kinderrheumaambulanz, Wien, Österreich, ²Kinderrheumaambulanz, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Ziel: Einsparen der Corticosteroidtherapie bei systemic onset juveniler idiopathischer Arthritis durch Interleukin 1-Hemmung mit Anakinra

Methoden: Querschnittsanalyse aller Kinder und Jugendlichen, die an systemic onset juveniler idiopathischer Arthritis (soJIA) erkranken und Anakinra erhalten haben

Ergebnisse: 15 Kinder und Jugendliche haben als Therapie der soJIA oder wegen rezidivierender Perikardergüsse Anakinra erhalten. Die Dosen reichten von 1–4 mg/kg/Tag. Bei 4/15 Kindern musste die Therapie umgestellt werden, 3× wegen Verlust der Wirksamkeit, 1× wegen Unverträglichkeit. Bei einem Kind mit Oligoarthritis und heterozygoter FMF wurde Anakinra bei trotz Colchicin bestehenden erhöhten Entzündungsfaktoren (CRP, SAA) hinzugefügt mit folgender Entzündungsruhe durch 6 Monate. 14 von 15 Kinder kamen komplett von den Corticosteroiden weg, 1 von 15 hat jeden 3. Tag nur 5 mg Prednisolon.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung: Die Interleukin-1-Blockade mit Anakinra hilft Kindern mit soJIA zur Corticosteroidunabhängigkeit. Früher gefürchtete corticosteroidbedingte Nebenwirkungen wie Minderwuchs, Wirbelkörperbrüche, Bluthochdruck, Striae der Haut und Gluco-seutilisierungsstörungen entfallen damit.

18

Einfluss von Belimumab bei Patientinnen mit juvenilem systemischem Lupus erythematoses (jSLE) auf den Komplementverbrauch

Rouhani D.^{*1}, Ulbrich A.¹, Böhm M.², Emminger W.¹

¹Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Kinderrheumaambulanz der Klinischen Abteilung für Pädiatrische Nephrologie und Gastroenterologie, Wien, Österreich, ²Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Klinische Abteilung für Pädiatrische Nephrologie und Gastroenterologie, Wien, Österreich

Der systemische Lupus erythematoses ist eine schubweise verlaufende Autoimmunerkrankung, die durch B-Zellen vermittelt wird und im Kindesalter im Allgemeinen komplizierter als im Erwachsenenalter verläuft. Vor allem die ZNS- und Nierenbeteiligung stellt eine häufige und schwerwiegende Komplikation dar.

Die derzeit etablierte Therapie mit Cyclophosphamid und Rituximab ist aufgrund der Toxizität oft limitiert. Belimumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der die Bindung von löslichem BLYS, einem B-Zell-Überlebensfaktor, an seinen Rezeptor auf den B-Zellen blockiert. Belimumab ist in Österreich für die Behandlung erwachsener SLE-Patienten zugelassen. In der Pädiatrie erfolgt die Therapie off-label. In der Literatur findet man bisher wenige Daten dazu.

Wir berichten über 4 Patientinnen der Kinderrheumaambulanz Wien mit jSLE, die eine Erhaltungs-therapie mit Belimumab bekommen.

Alle 4 Patientinnen sind weiblich, durchschnittlich 12 ± 5 Jahre alt und waren bei Erstdiagnose 7 ± 3 Jahre. Die Symptome bei Erstmanifestation umfassen Müdigkeit (n=2), Exanthem (n=2), Arthralgien (n=1), Gewichtsverlust (n=1), Kopf-, Bauch- und Muskelschmerzen (n=1), Übelkeit (n=1), Erbrechen (n=1), Makrohämaturie (n=1) und Anämie (n=1). Alle Patientinnen erhalten derzeit als orale Dauertherapie Corticosteroide und Hydroxychloroquin, 3 zusätzlich Azathioprin, 1 zusätzlich Mycophenolat-Mofetil. Der erste Schub trat durchschnittlich 1 ± 1 Jahr nach Erstdiagnose

in einem Alter von 8 ± 2 Jahren auf und manifestierte sich bei 1 Patientin mit ZNS-Beteiligung, bei 1 Patientin mit Hautnekrosen, bei 1 Patientin mit Lungen- und Nierenbeteiligung und bei 1 Patientin mit Nierenbeteiligung. Zur Schubtherapie erhielten alle Patientinnen Methylprednisolonstöße und Cyclophosphamid, bei 2 wurden auch Plasmaseparationen durchgeführt, bei 2 Immunglobuline und bei 3 Rituximab verabreicht.

2 von 4 Patientinnen hatten vor Beginn mit Belimumab trotz massiver immunsuppressiver Therapie serologische Aktivität und Komplementverbrauch, 1 Patientin Komplementverbrauch und eine deutliche Proteinurie und 1 Patientin keine serologische Aktivität und keinen Komplementverbrauch, aber insgesamt einen sehr schweren Verlauf mit ausgeprägter ZNS-Beteiligung. Zum Zeitpunkt des Beginns mit Belimumab waren im Durchschnitt 3 ± 3 Jahre seit der Erstdiagnose vergangen.

Bei allen 4 Patientinnen kam es nach Beginn mit Belimumab zu einem deutlichen Rückgang des Komplementverbrauchs und der dsDNA-Antikörper und zu keinen weiteren Schüben. Die orale tägliche Methylprednisolonosis konnte von $0,8 \pm 0,6$ mg/kg KG/d bei Beginn mit Belimumab nach 11 ± 11 Monaten auf $0,1 \pm 0,2$ mg/kg KG/d reduziert werden.

Unsere Querschnittsanalyse zeigt, dass unsere pädiatrischen Patienten auf eine Behandlung mit Belimumab ein sehr gutes Ansprechen zeigen. Der Komplementverbrauch und die serologische Aktivität konnten deutlich reduziert werden. Zusätzlich konnten Corticosteroide erheblich eingespart werden.

In Zusammenschau der Literatur gibt es noch wenige Studien und Erfahrungen mit Belimumab bei Kindern. In einer Studie von Hui-Yuen et al. 2015 wurden 39 Patienten mit jSLE mit Belimumab behandelt, davon waren allerdings nur 4 Patienten unter 18 Jahren zum Zeitpunkt des Beginns mit Belimumab. Von den 39 Patienten sprachen 65 % auf eine Behandlung mit Belimumab an. Eine weitere Studie von Barthel et al. 2015 beschreibt einen Fall einer 16-jährigen Jugendlichen, die auf eine Behandlung mit Belimumab ebenfalls gut ansprach. Weitere Studien sind hier notwendig.

C. KLINISCHE STUDIEN UND PRÄSENTATIONEN

19

Zigarettenrauchen: Prävalenz und Einfluss auf die Krankheitsaktivität bei Rheumatoider Arthritis

Gaugg, M.^{*1}, Zarfl, S¹, Neumann, H²

¹Rheumaambulanz, Elisabethinenkrankenhaus Klagenfurt GmbH, Klagenfurt, Österreich, ²Abt. f. Innere Medizin, Elisabethinenkrankenhaus Klagenfurt GmbH, Klagenfurt, Österreich

Ziel: Erhebung der Prävalenz des Zigarettenrauchens bei Pat. mit RA in Kärnten im Sommer 2017. Analyse des Einflusses von Zigarettenrauchen, Zigarettenrauchen in der Anamnese und Nichtraucher auf die Krankheitsaktivität bei RA.

Methoden: Erhoben wurden Daten von Patientinnen mit RA ($n=126$), welche unsere Ambulanz im Zeitraum von 12.07.2017 bis 11.08.2017 besuchten. Erhoben wurden die visual analogue scale (general health) VAS (GH), C-reaktives Protein (CRP) im venösen Serum, sowie die Anzahl aller schmerzhaften Gelenke (TJCabs).

Ergebnisse: 69/126 Patienten waren niemals Raucher (NR, 54,7%). 32/126 (25,3%) aller Patienten waren aktive Raucher (R). 25/126 (19,8%) waren Ex-Raucher [ER; \emptyset 29 pack years ($n=21$ mit exakter Angabe)]. $n=116$ Pat. (92%) mit RA konnten hinsichtl. Krankheitsaktivität analysiert werden. Das mittlere Alter aller analysierten Patienten lag bei 61,7 a (19–97). Raucher waren signifikant jünger als Nichtraucher ($54,6 \pm 12,5$ a; 95% CI for Mean: 50,25–58,99; vs. $64,3 \pm 11,5$ a 95% CI for Mean: 61,34–67,22; $p=0,0004$) und Exraucher (ER: $63,7 \pm 10,7$ a; 95% CI for Mean: 58,81–68,67; $p=0,0078$). 93/116 Pat. waren Frauen (80,2%). Die erhobenen CRP Werte der Raucher, Exraucher und Nichtraucher (NR) unterschieden sich nicht signifikant [R: $5,7 \pm 1,44$ mg/l (SEM) vs. ER: $8,9 \pm 3,6$ mg/l (SEM) vs. NR: $7,37 \pm 3,0$ mg/l (SEM)], ebenso wenig das allgemeine Krankheitsgefühl [R: VAS $27,4 \pm 3,8$ mm (SEM), ER: $18,5 \pm 3,8$ mm (SEM), NR: 27,

$2 \pm 3,0$ mm (SEM)], bei einem leichten Trend zu besserem Gesundheitsempfinden für Exraucher vs. Raucher ($p=0,05669$) sowie ER vs. NR ($p=0,06008$). Auch im TJCabs fanden sich keine signifikanten Gruppendifferenzen [R: $3,76 \pm 1,0$ (SEM); ER: $2,65 \pm 1,2$ (SEM) NR: $3,78 \pm 0,9$ (SEM)].

Zusammenfassung/Schlussfolgerung: 25,3% aller Patienten waren aktive Raucher, insgesamt etwa 45% hatten eine Raucheranamnese und waren daher mit einem zusätzlichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen bzw. Malignome behaftet. Im von uns untersuchten Kollektiv fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Rauchern, Exrauchern und Nichtrauchern in Bezug auf Krankheitsgefühl bzw. die Anzahl aller schmerzhaften Gelenke bzw. serologisch gemessene entzündliche Aktivität. Die erhobenen Daten zeigen ein deutliches Potential der Raucherentwöhnung zur allgemeinen Risikoreduktion, möglicherweise ein geringeres Potential zur Eindämmung der Krankheitsaktivität der RA per se.

20

Österreichische gastroenterologisch-rheumatologisch-dermatologische Konsensus-Empfehlungen zum Einsatz von Medikamenten bei Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit

Sautner, J.^{*1}, Dejaco Clemens², Gröchenig Hans-Peter³, Helmy-Bader Yvonne⁴, Hermann Josef⁵, Högenauer Christoph⁶, Koch Robert⁷, Reinisch Sieglinde², Studnicka-Benke Andrea⁸, Weger Wolfgang⁹, Puchner Rudolf¹⁰

¹2. Med. Abteilung, LK Korneuburg-Stockerau, Stockerau, Österreich, ²Univ.Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich, ³KH der Barmherzigen Brüder, St. Veit an der Glan, Österreich, ⁴Institut Medpoint, Wien, Österreich, ⁵Klinische Abt. f. Rheumatologie und Immunologie, Med.Uni Graz, Graz, Österreich, ⁶Klinische Abt. f. Gastroenterologie und Hepatologie, Med. Uni Graz, Graz, Österreich, ⁷Univ. Klinik für Innere Medizin I, Med.Uni Innsbruck, Innsbruck, Österreich, ⁸Univ. Klinik f. Innere Medizin III, Paracelsus Uniklinikum Salzburg, Salzburg, Österreich, ⁹Univ.Klinik für Dermatologie und Venerologie, Med. Uni Graz, Graz, Österreich, ¹⁰Ordination für Innere Medizin, Gastroenterologie und Rheumatologie, Wels, Österreich,

Ziel: In der Rheumatologie muss – ebenso wie in der Gastroenterologie und Dermatologie – oft immunsuppressiv behandelt werden. Neben konventionellen Immunsuppressiva kommen hier häufig Biologika zum Einsatz. Auch viele junge Frauen im reproduktionsfähigen Alter werden mit diesen Substanzen behandelt, ein gewisser Prozentsatz davon interdisziplinär. Naturgemäß treten bei Kinderwunsch oder bereits eingetretener Schwangerschaft besonders viele Fragen zu Fortführung oder Absetzen der Therapie, Risiko für Mutter und Kind, Sicherheit und Langzeitfolgen auf. Da die Hauptverantwortung für das sich entwickelnde Kind die werdende Mutter selber trägt, ist ein aktives Mittragen therapeutischer Entscheidungen im Sinne eines „shared decision making“ das Ziel. Dazu bedarf es professioneller Information und optimalerweise einer gemeinsamen Linie der betreuenden Ärzte und Gynäkologen bzw. Geburtshelfer. Abseits spezifischer Empfehlungen einzelner Fachgesellschaften fehlen interdisziplinäre Empfehlungen zu diesem Thema bis dato. Erschwert wird die Beratung durch den Umstand, dass Studien zu Schwangerschaft und Stillzeit aus ethischen Gründen rar sind und Daten dazu hauptsächlich retrospektiv aus Registern und Fallberichten zu gewinnen sind. Unter den einzelnen Fachrichtungen besteht Konsens darüber, dass unkontrollierte entzündliche Aktivität die schlechteste Voraussetzung für den Eintritt bzw. den Erhalt einer Schwangerschaft darstellt.

Methoden: Eine österreichische Gruppe von vier Gastroenterologen, vier Rheumatologen und zwei Dermatologen hat sich – mit Unterstützung einer auf diese Patientengruppe spezialisierten Gynäkologin und Geburtshelferin – mit dem Ziel getroffen, unter Einbeziehung der aktuellen Literatur Empfehlungen zum Einsatz konventioneller Immunsuppressiva und Biologika in diesen Situationen zu erstellen. Jedem Teilnehmer wurden – unter Berücksichtigung der Fachrichtung – Medikamente zugeleitet, für die nach Literaturrecherche ein Empfehlungsvorschlag erstellt, in der Gruppe diskutiert, im Wording angepasst und abgestimmt wurde.

Begleitend wurden Statements zur Therapie bei Männern mit Zeugungswunsch formuliert.

Ergebnisse: Aus diesem Prozess gingen konsensuelle Empfehlungen zu allen verfügbaren immunsuppressiven Medikamenten (in alphabetischer Reihenfolge: Abatacept, Anakinra, Antimalarika, Apremilast, Azathioprin, Belimumab, Cyclosporin A, Cyclophosphamid, Ixekizumab, Leflunomid, Methotrexat, Mycophenolat Mofetil, Rituximab, Secukinumab, Sulfasalazin, Tacrolimus, TNFα-Blocker, Tocilizumab, Tofacitinib, Ustekinumab, Vedolizumab) der drei Fachrichtungen hervor.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung: Dies sind die ersten österreichischen interdisziplinär erstellten Empfehlungen zum Einsatz von Immunsuppressiva bei Kinderwunsch, in Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei geplanter Zeugung. Sie sind als Grundlage und Hilfe für die Beratung bzw. Therapieentscheidungen von Kinderwunschpaaren und werdenden Müttern und Vätern gedacht.

21

Determinants of refractory rheumatoid arthritis

Bécède, M.^{*1}, Alasti, F¹, Haupt, L², Hütter, L², Gessl, I¹, Kerschbaumer, I¹, Landesmann, U¹, Loiskandl, M¹, Supp, GM¹, Smolen, JS¹, Aletaha, D¹

¹Medizinische Universität Wien, Vienna, Austria, ²KH Hietzing, Vienna, Austria

Aim: It is an ongoing matter of research, whether the course of rheumatoid arthritis (RA) can be altered by an early intervention, a concept historically referred to as the “window of opportunity”. So far, only short-term disease activity outcomes have been investigated, which are, however, inherently affected by the unknown rate of underlying rate of self-limiting disease. It is unclear, whether the disease course is really affected by the timing of initial treatment. In the present study, we explored whether a long-term adverse course of RA, so called treatment refractory disease, is more likely in patients with longer delays to initial treatment.

Methods: Patients were identified from a clinical database at the Medical University of Vienna. We used stringent criteria to define refractory RA (“reRA”): ≥ 3 treatment courses (≥ 1 biological) over ≥ 18 months since diagnosis without reaching low disease activity (LDA) or remission (REM) defined by a Clinical Disease Activity Index (CDAI, ≥ 10). In contrast, we defined treatment amenable RA (“taRA”) as patients reaching LDA, or REM within the first 2 treatment courses.

We first matched patients with reRA and taRA 1:1 for time of inclusion in our database to avoid bias by secular trends in management over time. Using the reRA or taRA status as the dependent variable, we performed logistic regression analysis. Furthermore, we performed the same analyses in an unselected group of “all-comers” at baseline regarding their probability of developing reRA.

Results: We identified 412 patients who had their last clinic visit at or after July 1st, 2016: 70 reRA and 102 taRA patients were identified; 240 patients

fulfilled neither definition. In the reRA group, female gender was more frequent, age of disease onset lower, and CDAI higher at first presentation. Remarkably, the time to first DMARD treatment was significantly delayed between reRA and taRA (Fig. 1).

In the matched multivariate model, treatment delay ($p=0.047$), female gender ($p=0.038$) and higher disease activity ($p<0.001$) were significant. In the logistic regression analysis of the 412 patients, treatment delay was significant univariately ($p<0.001$) and after adjustment for other significant predictors ($p=0.007$). We then conducted a matrix model based on this analysis with predicted probabilities of developing reRA.

Summary/Conclusion: Our data suggest that delay to initial treatment affects the long-term course of RA. Earlier treatment initiation thus may change the severity of RA.

22

Clinical presentation and treatment of Adamantiades-Behçet’s disease in Middle-Europe: A retrospective cohort study

Moosmann Thomas^{*1}, Veraar Cecilia¹, Schirmer Michael¹, Innsbruck Behcet-Cooperative group²

¹Medizinische Universität Innsbruck, Innere Medizin II, Innsbruck, Austria,

²Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Austria

Objectives: To assess epidemiological data in a Middle-European cohort of ABD-patients, together with the adherence of their medication with international guidelines.

Methods: In a retrospective cohort study, data from an Austrian 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 ICBBD criteria were included, and ABD-symptoms and -signs together with medical interventions for immunosuppression, anticoagulation and pain management were identified by individual chart reviews and evaluated for conformity with international recommendations.

Results: A total of 76 ABD-patients were identified with 39.1% Austrian and 37.0% Turkish origin, and an average male-to-female ratio of 0.86 (0.39 in patients with Austrian and 1.43 with Turkish background) and 3.3 in patients with venous manifestations.

Out of 174 medical interventions, 55.2% fully matched the EULAR-recommendations and 93.7% were considered at least as equal to the recommendations. Indications for TNF-inhibition were in line with the recommendations by Sfikakis P et al.

Unfortunately, approvals by BASG/EMA- and FDA-authorities are missing for most medications used for ABD-treatment even if according to EULAR-guidelines.

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 pres-

ReRA vs non-ReRA		Estimated for First Visit in 2010				Time to First Treatment
Gender	Female	8.8 (3.0; 23.5)	35.3 (21.7; 51.8)	48.6 (32.3; 65.1)	>2 years	
		5.6 (1.8; 16.0)	24.8 (13.6; 40.8)	36.4 (21.9; 53.8)	>1; ≤2 years	
		2.1 (0.7; 6.3)	11.0 (6.3; 18.3)	17.6 (10.7; 27.6)	≤1 year	
	Male	2.5 (0.6; 10.1)	12.5 (4.4; 30.9)	19.9 (7.3; 44.0)	>2 years	
		1.5 (0.4; 6.2)	8.0 (2.8; 20.7)	13.1 (4.8; 31.0)	>1; ≤2 years	
		0.6 (0.1; 2.3)	3.3 (1.1; 8.5)	5.3 (1.9; 13.9)	≤1 year	
		REM/LDA (≤ 10)	MDA (>10, ≤22)	HDA (>22)		
		Disease Activity (CDAI)				

Fig. 1 ▲ Risk Model Gender Time CDAI 2010

ent differently compared to patients living in Turkey. 93.7% of medical interventions were considered at least as equal to the recommendations, even if including those before publication of the EULAR guidelines. EULAR-recommendations not necessarily adhere to authorities' approvals. In the future, the role of such cohort analyses will increase, both from the epidemiological as well as the management and quality of care perspective.

23

SolutionX – next level in eHealth solutions

Schirmer, M.¹, Schnaiter, S.², Krommer, K.³, Kornfeld, M.³

¹Medizinische Universität Innsbruck, Innere Medizin II, Innsbruck, Österreich, ²oncotyrol, Innsbruck, Österreich, ³ACMIT, Wiener Neustadt, Wien, Österreich

Ziele:

1. Aufbau einer Kooperationsstruktur von Stakeholdern wie IT, Ärzten/Patienten und Wissenschaftlern zur Wahrung der legalen, ethischen, wirtschaftlichen und wissenschaftlichen Interessen
2. Einführung einer webbasierten Pilot-Software für MedDRA-codierte, strukturierte Dateneingabe in klinischer Routine
3. Abbildung von Zeitverläufen, Option von Expertensystemen, Codierung für Kooperationen, Erfüllung der Sicherheitsvorgaben durch die Ärztekammer.

Methoden: Die Interessen der einzelnen Stakeholders werden gemeinsam erhoben und während des Projektes kontinuierlich aktualisiert.

Das IT-System IcoSYS ist eine webbasierte Softwareanwendung, die auf einer SQL-Server-Architektur basiert, die durch eine „back office application“ für Wartungstätigkeiten und ein Java/HTML7 User-Interface unterstützt wird. Diese wird an die Interessen der User angepasst und für 10 Erkrankungen adaptiert. Die Items werden nach internationalen Guidelines krankheitsspezifisch zusammengestellt, sowohl ICF- als auch MedDRA-codiert und entsprechend dem klinischen Workflow geordnet. Die Items werden entsprechend dem klinisch erforderlichen Bedarf eines „Common technical documents“ zusammengestellt. Der ethische und gesetzliche Rahmen wird erhoben und umgesetzt.

Ergebnisse: 1. Gemeinsame Definition der allgemeinen Prinzipien: Anwendbarkeit für Patienten, Ärzte, Pflege, Therapeuten, unabhängig von niedergelassenem oder Spitals-Setting; Freiwilligkeit aller Teilnehmer, positives Ethikvotum; Datensicherheit mit Erfüllung der Auflagen der Ärztekammer, Kooperation mit ELGA zur Nützung vorhandener Optionen zur Vereinfachung administrativer Prozesse, Flexibilität durch mobile Software-Version, Kooperation mit Tirol-Kliniken und Datenschutzbeauftragter, Suchfunktion in personalisierten Daten nur für „eigene Daten“ der User, anonymisierte Daten für Qualitätssicherung und Wissenschaft
2. Medizinisch: Ausgewählte Erkrankungen mit Itemkonfiguration, MedDRA-codiert (Entwicklung einer neuen SOP)
3. Technisch: Das IT-System IcoSYS wird an die Interessen der User angepasst (z. B. MedDRA zusätzlich zu ICF-Codierung) und für 10 ausgewählte Erkrankungen als Webversion zur Verfügung gestellt.
4. Administrativ: Datenregisteranmeldung, Ethikantrag, Risikoassessment und erste Vorbereitungen zur Zertifizierung wurden durchgeführt. Somit steht ein Prototyp von SolutionX zur weiteren Verwendung zur Verfügung.

Zusammenfassung: Ausgehend von einem standardisierten Arbeitsablauf visualisiert die Software die verschiedenen Arbeitsschritte. Zu jeder der vorbereiteten Erkrankungen unterstützt die Software die Informationsfindung. Mit SolutionX steht ein Prototyp zur Verfügung, der bereits einem Usability-Test und einer Risikoanalyse im Hinblick auf eine zukünftige Medizinprodukt-Zulassung unterzogen wurde. Das Pilotprojekt erfüllt weitgehend die Sicherheitsauflagen der Österreichischen Ärztekammer, und wurde von der Innsbrucker Ethikkommission als Projekt angenommen. In Zukunft werden anonymisierte real-life Langzeitdaten für Qualitätssicherung, Evaluation von Guidelines und andere Studien zur Verfügung stehen.

24

Safety profile of baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis: an integrated analysis

Smolen, J.¹, Genovese, M.², Takeuchi, T.³, Hyslop, D.⁴, Macias, W.⁴, Rooney, T.⁴, Chen, L.⁴, Dickson, C.⁴, Riddle, J.⁴, Cardillo, T.⁴, Winthrop, K.⁵

¹Medical University of Vienna, Vienna, Austria, ²Stanford University Medical Center, Palo Alto, CA, USA, ³Keio Univ, Tokyo, Japan, ⁴Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA, ⁵Oregon Health Sciences University, Portland, OR, USA

Aim: Baricitinib (bari) (an oral janus kinase [JAK]1/JAK2 inhibitor) is in development for patients (pts) with active rheumatoid arthritis (RA). To assess the safety of bari in pts with active RA across 8 completed studies (4 phase 3, 3 phase 2, 1 phase 1b) and 1 ongoing long-term extension study).

Methods: Primary safety analysis was based on 6 studies (all with bari 4-mg once daily [QD] and placebo [PBO] arms) and dose response assessments on 4 studies (all with bari 2- and 4-mg QD and PBO arms). In addition, the „all-bari“ RA set included all pts exposed to any bari dose. Two studies contained active comparators.

Results: In total, 3464 pts were exposed to bari (4214 patient-years [PY]; 2166 pts [62.5%] >1 year; 467 [13.5%] >2 years). In controlled periods of the program, no increases in deaths, adverse events leading to study drug discontinuation, malignancies, major adverse cardiac events, or serious infections were seen for bari versus PBO/active treatment. Herpes zoster was reported more frequently for bari vs PBO. In randomised, controlled periods of the program, tuberculosis (TB) was reported in 2 pts: 1 bari 4 mg, 1 adalimumab; in uncontrolled periods, 6 TB events were reported (bari 4 mg: 2 with incomplete TB screening, 3 without organism confirmed). All TB occurred in endemic areas. Two gastrointestinal perforations were reported (0.05/100 PY). Bari treatment has been associated with changes in selected hematology/clinical chemistry analytes; few pts (<1%) discontinued due to abnormal laboratory results. There was no increased risk over time for the above outcome measures with prolonged exposure.

Conclusions: In the context of reported efficacy, bari had an acceptable safety profile in pts with moderately to severely active RA.

This abstract was previously presented at EULAR 2016. Citation: Annals of the Rheumatic Diseases, volume 75, supplement 2, year 2016, page 243

25

Durability and maintenance of efficacy following prolonged treatment with Baricitinib

Smolen, J.¹, Li, Z.², Klar, R.³, Xie, L.⁴, Walker, D.⁴, Ghizdavescu, A.⁴, Ortmann, R.⁴, Dougados, M.⁵

¹Medical University of Vienna, Vienna, Austria, ²Peking University People's Hospital, Beijing, China, ³Quintiles IMS Holdings, Inc., Durham, North Carolina, United States, ⁴Eli Lilly and Company, Indianapolis, United States, ⁵Hôpital Cochin, Paris Descartes University, Paris, France

Aim: Baricitinib (bari) demonstrated clinical efficacy in Ph3 trials in RA patients (pts) naïve to DMARDs (RA-BEGIN1); and in RA pts with inadequate response to conventional synthetic DMARDs (RA-BEAM2 and RA-BUILD3) or biologic DMARDs (RA-BEACON4). The objective was to evaluate durability and maintenance of efficacy over an additional 96 weeks (wks) of bari treatment.

Methods: Pts included were those randomised to bari in an originating study (OS), completed that study without rescue (52 wks in RA-BEGIN or RA-BEAM; 24 wks in RA-BUILD or RA-BEACON), and entered the long-term extension (LTE) study ≥96 wks prior to data cut-off. Durability of response was evaluated as pts achieving low disease activity (LDA) of SDAI ≤11 and minimal clinically important difference (MCID) of HAQ-DI improvement ≥0.22. Maintenance of response was evaluated as proportion of pts who had responded to bari at entry into LTE and maintained response at wk 96. Data are also provided for pts who had not responded to bari at entry into LTE who achieved response.

Results: Approximately half the pts in the durability analyses were categorised as LDA by wk 24 and the proportion of pts in the LDA category were

similar or higher at wk 96. Three quarters of pts across groups demonstrated HAQ-DI improvement by wk 12 and more than half achieved MCID at wk 96. Most responders at entry into LTE maintained their response through wk 96. More than 25% of SDAI and HAQ-DI nonresponders at entry into LTE achieved response after 96 wks of treatment.

Conclusions: These data provide further evidence of the effectiveness of bari treatment in achievement of meaningful clinical control of disease activity long term.

This abstract was previously presented at EULAR 2017, Madrid, 14th–17th June and published in the *Annals of the Rheumatic Diseases*, June 2017, Volume 76 (Supplement 2), page 515–516.

26

Temporary interruptions of study drug during the baricitinib phase 3 rheumatoid arthritis program

Smolen, J.^{*1}, Emery, P.², Tanaka, Y.³, Cardillo, T.⁴, Schlichting, D.⁴, Beattie, S.⁴, Chen, L.⁴, Rooney, T.⁴

¹Medical University of Vienna, Vienna, Austria, ²Leeds MSK Biomed/Chapel Allerton Hosp, Leeds, ³University of Occupational & Environmental Health, Kitakyushu, Japan, ⁴Eli Lilly and Company, Indianapolis, United States

Aim: Temporary interruption of RA therapy is common in clinical practice; therefore, rapid clearance and low immunogenicity may be useful DMARD attributes. Baricitinib (bari) is a non-biologic Janus kinase (JAK)1/JAK2 selective inhibitor with a pharmacokinetic half-life in RA patients of approximately 13. It has demonstrated improved clinical efficacy compared to MTX, adalimumab and placebo (pbo) with a satisfactory safety profile when administered once daily to RA patients in 4 completed Phase 3 studies.

These analyses aimed to characterize temporary interruptions of study drug during these studies and explore the kinetics of RA symptoms during and following interruption.

Methods: During bari Phase 3 studies, investigators were required to document temporary interruptions of study drug, including timing, reason and duration, using electronic case report forms. In 2 studies, patients recorded RA symptoms (duration and severity of morning joint stiffness, worst tiredness and worst joint pain) daily for 12 weeks. Post hoc analyses investigated changes in these scores among patients randomized at least 7 days prior to interruption, having an interruption that lasted at least 3 days, and retreated.

Results: Across the 3 pbo-controlled studies, interruptions occurred in a larger proportion of patients with bari than pbo only in the biologic DMARD-inadequate responder (IR) study RA-BEACON. In the 2 active comparator-controlled studies, the lowest rates of interruption were in the bari monotherapy arm of the DMARD-naive MTX-controlled RA-BEGIN study, and proportions were similar for bari and adalimumab in the MTX-IR study, RA-BEAM. Adverse events (predominantly non-serious, mild or moderate infections, most commonly of the respiratory tract) were the most frequent reason for interruption. Few patients interrupted for the reason of abnormal laboratory results. Most interruptions lasted for 2 weeks or less; in RA-BEAM, interruptions appeared shorter in duration for bari than for adalimumab. Diary measures indicated modest symptom increases during interruption compared to the last pre-interruption value, with a return to pre-interruption values or better after resumption of study drug.

Conclusions: Consistent with its pharmacologic properties, brief temporary interruptions of bari during Phase 3 studies were associated with minor increases in RA symptoms, which resolved following resumption of therapy. A small molecule with a short half-life may offer advantages over injectable biologic therapies with respect to drug interruption for clinical cause in RA patients.

This abstract was previously presented at EULAR 2017, Madrid, 14th–17th June and published in the *Annals of the Rheumatic Diseases*, June 2017, Volume 76 (Supplement 2), pages 527–528

27

What do reduced joint counts miss in patients with psoriatic arthritis?

Kerschbaumer, A.^{*1}, Smolen, JS², Aletaha, D¹

¹Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Abteilung für Rheumatologie, Vienna, Austria, ²Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Abteilung für Rheumatologie; 2. Medizinische Abteilung, Krankenhaus Hietzing, Vienna, Austria

Background/Purpose: Clinical joint assessment by the rheumatologist is a key examination of patients with psoriatic arthritis (PSA). A clinically swollen joint is predicting subsequent joint damage. Since joint assessment is regarded time-consuming, a tension exists between comprehensiveness, e.g. using complete joint counts (JC; 76/78 or 66/68), and feasibility. Reduced JC, such as the 28 joint count, however, may be less valuable in PSA than RA due to differences in joint patterns.

Here, we examined the validity of a reduced 28 swollen and tender JC, using the extended JC as comparators.

Methods: We analyzed data from a random subset of 80% of patients enrolled in the ADEPT ($n=264$) and the IMPACT-2 trial ($n=163$). In ADEPT a 76/78 JC was performed, in IMPACT-2, it was the 66/68 JC only. At week 24 of the two trials, patients with a complete absence of SJC or TJC by the 28-count were analyzed for their residual joint activity. Sensitivity and NPV for each joint count were calculated for each study. Finally, we analyzed the residual tender and swollen joints of 76/78 and 66/68 JC remained active in patients with a 28-joint count of 0 at endpoint.

Results: Investigation of SJC at week 24 in ADEPT showed that 63 of all 264 patients (23.9%) achieved a SJC28=0; of these 63 patients, 51 (81%) also had a SJC66=0 and 50 (79.4%) had a SJC76=0. Twelve and 13 patients, respectively, had residual SJC76 or SJC66 while having a SJC28=0. Of the 52 patients with a TJC28=0, 41 and 39, respectively, had also TJC78=0 and TJC68=0, while 11 and 13 patients had residual TJC68 or TJC78.

In IMPACT2, 50 of 163 patients (30.7%) achieved SJC28 remission, with 15 patients (30%) of these remaining active by SJC66. TJC28 remission was achieved by 44 patients, with 17 patients (38.6%) not achieving complete TJC68 remission.

Exploration of individual residual swollen and tender joints showed mainly foot and ankle joints being active/tender at week 24.

Conclusion: Absence of swelling by the 28 joint count in PsA seems to not adequately reflect the situation of all relevant joints, as in at least one of four patients residual clinical activity is detectable by more comprehensive 76/78 and 66/68 joint counts. Assessment of ankle and foot joints, especially MTPs, contributed numerically most to the missed joints. These limitations should be considered when treating PsA patients to target.

28

Abatacept retention and clinical outcomes in austrian patients with rheumatoid arthritis: 2-year analysis from the real-world ACTION study

Peichl P.^{*1}, Alten R², Galeazzi M³, Lorenz H⁴, Nüßlein H⁵, Navarro F⁶, Elbez Y⁷, Chartier M⁸, Hackl R⁹, Rauch C¹⁰, Connolly S¹¹

¹Evangelical Hospital, Vienna, Austria, ²Schlosspark-Klinik University Medicine, Berlin, Germany, ³University of Siena, Siena, Italy, ⁴University Hospital, Heidelberg, Germany, ⁵University of Erlangen-Nuremberg, Nuremberg, Germany, ⁶University Hospital Virgen Macarena, Seville, Spain, ⁷Excelya, Boulogne-Billancourt, France, ⁸Bristol-Myers Squibb, Rueil-Malmaison, France, ⁹Bristol-Myers Squibb, Vienna, Austria, ¹⁰Bristol-Myers Squibb, Munich, Germany, ¹¹Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ, USA

Aim: In the AbataCepT In rOutiNe clinical practice (ACTION, NCT02109666) study, 2-year abatacept retention rates in patients with RA were shown to be higher in earlier vs later treatment lines (biologic naïve, 54.5% [95% CI: 50.5, 58.3] vs biologic experienced, 45.2% [42.7, 47.7]) [1]. When evaluated by country, abatacept retention rates have shown some variation [1, 2]. To provide a local perspective, we compared 2-year

retention rates and clinical outcomes by treatment line in the Austrian cohort of patients enrolled in ACTION.

Methods: ACTION was a 2-year, prospective, observational, international study of patients (≥18 years) with moderate-to-severe RA who initiated IV abatacept as first- or second-/further-line biologic therapy in routine clinical practice. Biologic-naïve and -experienced patients were enrolled between May 2008 and December 2013. Baseline demographics and disease characteristics were recorded. Crude abatacept retention rates were estimated by Kaplan-Meier analysis, and clinical outcomes (EULAR response based on DAS28 [ESR, otherwise CRP]) were evaluated at 2 years and compared by treatment line.

Results: The Austrian cohort comprised 100 patients, of whom 98 (98.0%) were evaluable at 2 years. Overall, 33/98 (33.7%) patients were biologic naïve and 65/98 (66.3%) had received ≥1 prior biologic treatment (1 TNF inhibitor, 36/65 [55.4%] patients; ≥2 TNF inhibitors, 29/65 [44.6%] patients). Baseline characteristics in biologic-naïve and -experienced patients

are shown in **Fig. 1**. The overall crude abatacept retention rate (95% CI) at 2 years was 60.5% (49.4, 69.8; **Fig. 2**). At 2 years, retention rates (95% CI) in biologic-naïve and -experienced patients were 65.1% (45.7, 79.0) and 58.0% (44.1, 69.6), respectively (**Fig. 2**). The most common reasons for discontinuation among biologic-naïve and -experienced patients, respectively, included inefficacy (3/11 [27.3%] and 15/25 [60.0%]) and safety (1/11 [9.1%] and 1/25 [4.0%]). At 2 years, 81.3% and 88.9% of biologic-naïve and -experienced patients, respectively, had achieved CDAI low disease activity or remission. Good/moderate EULAR response rates (95% CI) at 2 years were 85.7% (67.1, 100) in biologic-naïve and 100% (100, 100) in biologic-experienced patients.

Conclusions: In this cohort of Austrian patients with RA treated in a real-world setting, the overall IV abatacept retention was >60% at 2 years and similar to that in the overall ACTION study (54.4%) [1]. Retention rates were higher in patients receiving earlier treatment lines. In contrast

Baseline Characteristics of the Austrian Population of ACTION (N=98)

Characteristic	Biologic naïve (n=33)	Biologic experienced (n=65)
Age, years	56.8 (14.4)	56.4 (13.8)
Weight, kg	71.7 (17.7)	71.8 (12.3)
Female, n (%)	28 (84.8)	54 (83.1)
BMI, kg/m ²	26.1 (6.7) n=32	25.6 (4.2)
RA duration, years	5.2 (5.7)	10.5 (7.6)
TJC (28)*	7.9 (4.1) n=32	11.9 (6.1) n=60
SJC (28)*	5.0 (2.6)	7.4 (4.6) n=60
PGA,* 100 mm VAS	54.9 (20.8) n=32	64.6 (17.0) n=58
ESR,* mm/h	34.9 (20.8) n=24	34.5 (20.5) n=56
CRP,* mg/dL	1.2 (1.6) n=23	2.1 (3.9) n=50
HAQ-DI	1.2 (0.7) n=31	1.5 (0.6) n=60
DAS28 (CRP)*	4.5 (0.9) n=22	5.2 (0.9) n=48
CDAI*	24.1 (6.7) n=30	32.0 (8.5) n=58
SDAI*	25.1 (7.0) n=21	33.6 (9.8) n=48
Radiographic erosion,* n/N (%)	20/33 (60.6)	39/60 (65.0)
RF positive,* n/N (%)	23/28 (82.1)	42/56 (75.0)
Anti-CCP positive,* n/N (%)	20/28 (71.4)	41/56 (73.2)
Previous MTX, n (%)	31 (93.9)	64 (98.5)
Number of previous TNFi	NA	1.5 (0.6)
Previous corticosteroids, n (%)	24 (72.7)	63 (96.9)
Treatment pattern at initiation, n (%)		
Monotherapy	10 (30.3)	22 (33.8)
MTX (± other csDMARDs)	19 (82.6)	30 (69.8)
Other csDMARDs	4 (17.4)	13 (30.2)
Concomitant corticosteroids, n (%)	11 (33.3)	37 (56.9)

Data are mean (SD) unless otherwise stated
 *Effectiveness analysis population
 Anti-CCP=anti-cyclic citrullinated peptide; csDMARD=conventional synthetic DMARD; PGA=Patient Global Assessment; TNFi=tumour necrosis factor inhibitor; VAS=visual analogue scale

Fig 1 ▲ Baseline characteristics of the Austrian population of ACTION (N=98)

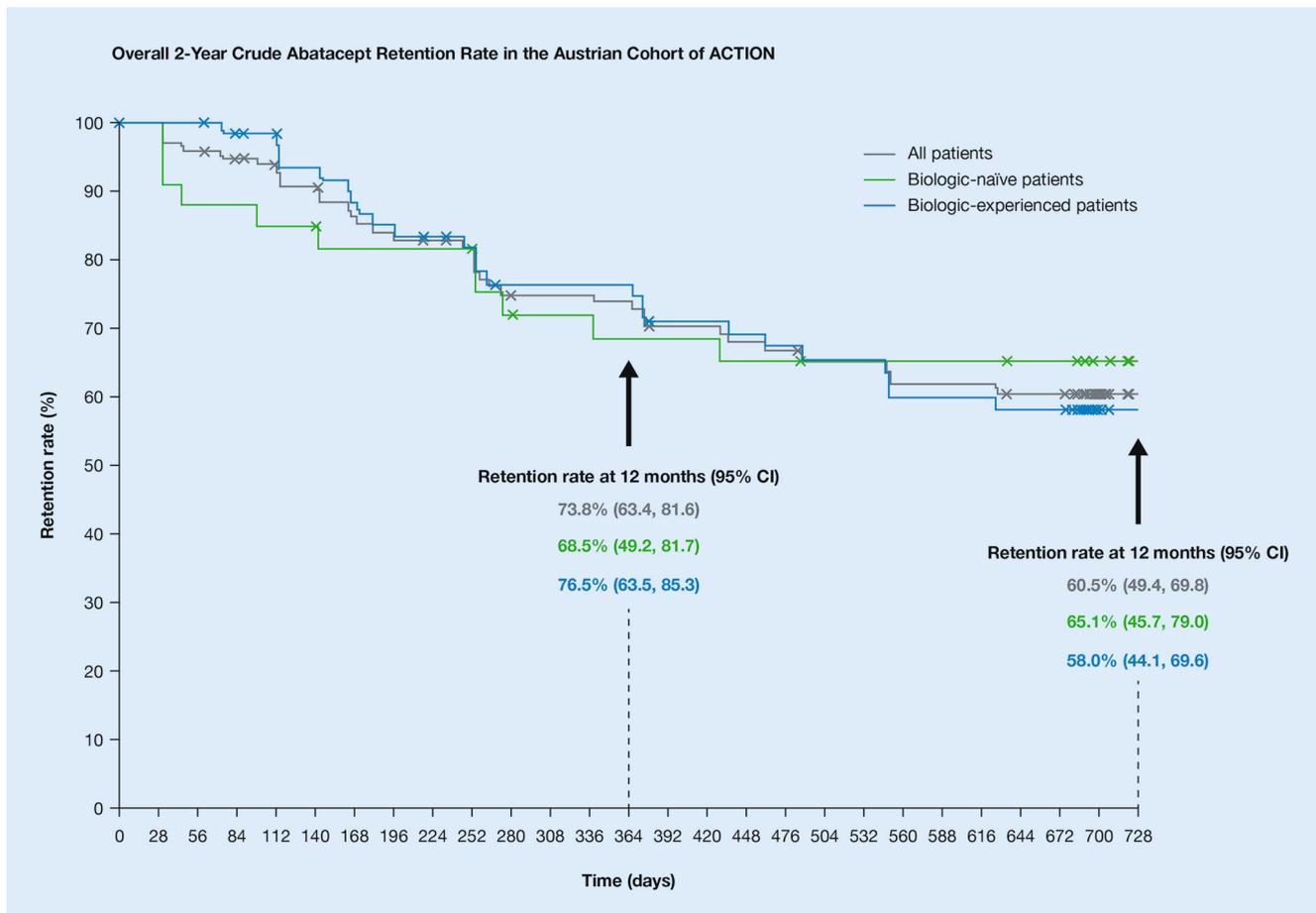


Fig 2 ▲ Overall 2-year crude abatacept retention rate in the Austrian cohort of ACTION

to the overall ACTION study, clinical outcomes at 2 years in this Austrian cohort were better in biologic-experienced than biologic-naïve patients.

References

1. Alten R, et al. (2017) Ann Rheum Dis. 76(Suppl 2):577–578.
2. Alten R, et al. Presented at DGRh Annual Congress of the German Association for Rheumatology, Stuttgart, Germany, 6–9 September 2017. Poster RA.29.

29

RABBIT risk score and ICU admission due to infection in patients with rheumatoid arthritis

Pieringer, H.^{#1}, Hintenberger, R¹, Pohanka, E¹, Steinwender, C², Meier, J³, Gruber, F⁴, Auer-Hackenberg, L¹

¹2nd Department of Internal Medicine, Kepler University Hospital, Med Campus III, Linz, Austria, ²1st Department of Internal Medicine, Kepler University Hospital, Med Campus III, Linz, Austria, ³Department of Anesthesiology and Operative Intensive Care Medicine, Kepler University Hospital, Med Campus III, Linz, Austria, ⁴Department of Neurology 2, Kepler University Hospital, Med Campus III, Linz, Austria

Aim: Rheumatoid arthritis (RA) patients are at increased risk of infection. Aim of the present study was to investigate whether RA patients admitted to an intensive care unit (ICU) due to infection have higher RABBIT risk scores compared to control RA patients.

Methods: 74 RA patients (32.4% male) admitted to an ICU due to infection (from January 2002 till December 2013) and 74 frequency matched control RA patients (16.2% male) were included in this cross-sectional study.

Results: There was strong evidence for a higher RABBIT risk score in ICU patients (median 2.0; IQR 1.3–3.2) as compared to controls (1.3; IQR 0.8–2.0; $p < 0.0001$). Traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) (82.4% vs 64.9%; $p = 0.015$) and biological DMARDs (28.4% vs 14.9%; $p = 0.012$) were more frequently given to RA patients without ICU admission. Glucocorticoid users were more frequently found in the ICU group (51.4% vs 31.1%; $p = 0.012$). In a multivariable analysis tDMARD use was associated with lower (OR 0.38; 95%CI 0.15–0.93; $p = 0.034$) and glucocorticoid use with borderline higher odds of ICU admission (OR 2.05; 95%CI 0.92–4.58; $p = 0.078$). Chronic obstructive pulmonary disease (OR 2.89; 95%CI 1.10–7.54; $p = 0.03$), chronic kidney disease (OR 16.08; 95%CI 2.00–129.48; $p = 0.009$) and age category (OR 2.67; 95%CI 1.46–4.87; $p = 0.001$) were strongly associated with ICU admission.

Summary/Conclusion: There was a strong trend towards higher odds of ICU admission with increasing RABBIT risk score. Use of tDMARDs was associated with lower odds of ICU admission. In an adjusted analysis bDMARDs were not associated with ICU admission. COPD, CKD and age were strong risk factors for ICU admission.

30

Anti-acetylated peptide antibodies positive rheumatoid arthritis patients show a more favourable response to tumor-necrosis-factor inhibitor treatment and better disease activity control over time

Studenic, P.^{*1}, Blüml, S.², Bang, H.³, Sieghart, D.², Aletaha, D.², Haslacher, H.⁴, Smolen, J., Steiner, G.²

¹Medizinische Universität Wien Innere Med III, Abt. f. Rheumatologie, Vienna, Austria, ²Medizinische Universität Wien, Abteilung für Rheumatologie, Klinik für Innere Medizin 3, Vienna, Austria, ³Orgentec Diagnostika GmbH, Mainz, Germany, ⁴Medizinische Universität Wien, Klinisches Institut für Labormedizin, Vienna, Austria

Aim: Anti-acetylated-peptide antibodies (AAPA) have been found in rheumatoid arthritis (RA) patients and may be additional markers for diagnosis, particularly in rheumatoid factor (RF)/anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) negative patients. Here we investigated whether the presence of AAPA may be useful for prediction of Tumor-Necrosis-Factor-inhibitor (TNFi) treatment response.

Methods: RA patients starting their first TNFi treatment were identified and tested for AAPA (by ELISA using two acetylated peptides derived from vimentin), RF (by nephelometry), and ACPA (by ELISA) at baseline. Based on logistic regression analysis, Odds Ratios (OR) including 95% confidence intervals (95% CI) for association with a 50% response of the Simplified disease activity index (SDAI50) and for reaching SDAI low disease activity (LDA) or remission at 6 months were calculated. We also performed longitudinal analysis by General Estimated Equation analyses (GEE) and Cox-regression.

Results: Among the 93 patients starting on a TNFi (85% female, mean disease duration: 7.7 ± 7 years; mean SDAI: 20 ± 13), 53% were positive for AAPA, 57% for ACPA and 61% for RF; 35.5% were triple positive, and 7.5% only for AAPA. There was a higher proportion of RF+ and ACPA+ patients in the AAPA+ group.

Presence of AAPA was associated with significantly higher rates of SDAI50 response (44% vs. 18%; OR 3.58 95%CI: 1.1–11.6; $p=0.034$) and LDA (72% vs. 48%; OR: 3.01; 1.05–8.64; $p=0.041$). Analogous analysis for RF or ACPA did not show such association either with achieving SDAI50 (RF: 35% vs. 30%; OR: 1.15; 0.39–3.39; $p=0.796$; ACPA: 38% vs. 25%; OR: 1.66; 0.532–5.21; $p=0.282$) or LDA (RF: 68% vs. 52%; OR: 2.08, 0.74–5.82; $p=0.163$; ACPA: 67% vs. 52%; OR: 2.17; 0.75–6.27; $p=0.155$).

AAPA+ patients showed significantly higher relative changes in SDAI ($p=0.021$), CDAI ($p=0.025$), DAS-ESR ($p=0.022$) and DAS-CRP ($p=0.014$) compared to AAPA- patients. Respective analyses for RF and ACPA were not significant for any of the indices.

Longitudinal analyses of the SDAI in patients on TNFi revealed significant difference in SDAI over time between AAPA+ vs. AAPA- patients ($p=0.045$); again, this was not seen in the analyses of RF ($p=0.597$) or ACPA ($p=0.407$). Treatment retention was significantly higher for AAPA+ patients (Hazard Ratio, HR: 0.506; 0.310–0.829; $p=0.007$); this effect remained significant after adjustment for RF and ACPA (HR=0.556; 0.327–0.946; $p=0.03$). For RF or ACPA the crude HR were 0.689 (0.420–1.131; $p=0.141$) and 0.613 (0.376–1.000; $p=0.050$), respectively.

Summary/Conclusion: Although validations in other cohorts are warranted for confirmation, in this observational cohort, AAPA positivity is a good discriminator of response to the first TNFi-treatment and associated with more favorable long-term control of disease activity and treatment retention.

31

Hereditary hemochromatosis screening in patients with severe hip osteoarthritis

Oppl, B und Husar-Memmer, E.^{*1}, Zenz, P.², Wurnig, C.³, Engel, A.⁴, Stadlmayr, A.⁵, Uyanik, G.⁶, Brozek, W.¹, Klaushofer, K.¹, Zwerina, J.¹, Datz, C.³

¹Ludwig Boltzmann Institute of Osteology at the Hanusch Hospital of WGKK and AUVA Trauma Centre Meidling, ^{1st} Medical Department, Hanusch Hospital, Vienna, Austria, ²Orthopedic Centre, Otto-Wagner-Hospital, Vienna, Austria, ³^{1st} Orthopedic Department, Orthopedic Hospital Speising, Vienna, Austria, ⁴Orthopedic Department, Sozialmedizinisches Zentrum Ost – Donau Hospital, Vienna, Austria, ⁵Department of Internal Medicine, Hospital Oberndorf, Oberndorf, Germany, ⁶Centre for Medical Genetics, Hanusch Hospital, Vienna, Austria

Objective: Despite the high frequency of HFE gene mutations in Western Europe, widespread screening for hereditary hemochromatosis is not recommended due to its variable phenotype. A premature osteoarthritis-like disease including the hip joints is the most frequent manifestation of hereditary hemochromatosis. Therefore, screening of patients with severe osteoarthritis of the hip could identify patients with hereditary hemochromatosis.

Methods: In this prospective cross-sectional study, 940 patients aged <70 years with end-stage osteoarthritis of the hip undergoing elective joint replacement surgery were screened for hereditary hemochromatosis and compared to age- and sex-matched controls.

Results: No increase in prevalence of the homozygous C282Y mutation or ferritin and transferrin saturation levels was found in the study cohort with severe osteoarthritis of the hip compared to controls from the general population.

Conclusion: Our screening approach could not identify an increased prevalence of HFE gene mutations and iron overload in younger patients with severe osteoarthritis of the hip.

32

Characterization of patients with primary Sjögren's Syndrome

Lackner, A.^{*1}, Fasching, P.¹, Hermann, J.¹, Graninger, W.¹, Stradner, MH.¹

¹Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

Aim: The aim of this study was to characterize our cohort of patients with primary Sjögren's Syndrome (PSS) for a better understanding of patients and course of disease.

Methods: In this observational study PSS patients fulfilling the American-European consensus classification criteria from the outpatient clinic of the Medical University Graz were characterized by routinely assessed parameters like disease duration, ESSDAI (EULAR Sjögren's Syndrome disease activity index), ESSPRI (EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index), PROFAD (Profile of Fatigue and Discomfort), sicca score (mean of 10 VAS scales about dryness-symptoms), IgG (Immunoglobulin G), ANA (Antinuclear-Autoantibody) and RF (Rheumatoid factor). The spearman's correlation coefficient was calculated for association between the different parameters. Group differences were compared by using the t-test for independent variables or Kruskal-Wallis test.

Results: Clinical and patient-reported data of 101 patients were available. 93.1% of patients were female. Patients had been suffering about 60 months from symptoms prior to final diagnosis of PSS. The mean disease duration was 4.9 years (±4.4 (SD)) in this cohort.

The comparison of four different age groups revealed a statistically significant difference between the age groups ≤50 years and ≥70 years of age. Within these groups the IgG value (18.18 vs. 12.7 (mean)), and a Sicca Score (21.3 vs 44.9) demonstrated a statistically significant difference ($p<0.05$). We found a negative correlation of IgG with age ($r=-0.345$, $p<0.01$) and the PROFAD score ($r=-0.233$, $p<0.01$).

Patients who were positive for ANA, RO, LA and RF had a lower disease burden as measured by ESSPRI (3.4 vs. 5.0) and a higher IgG (18.3 vs 12.5) compared to patients with a negative RF.

Summary/Conclusion: We characterized a large Austrian PSS cohort. Our results suggest that IgG values normalize with age while the extent of sicca symptoms increases with age. Data of a longitudinal study will be needed for better description of the natural course of the disease.

33

Work ability in patients with rheumatoid arthritis: A cross sectional study on the role of muscle strength and lower extremity function

Berner, C.^{*1}, Thomas Ernst Dorner², Sandra Haider², Igor Grabovac², Thomas Lamprecht², Karl Heinrich Fenzl³, Ludwig Erlacher⁴

¹1. Med. Abteilung, SMZ Süd, Wien, Österreich, ²Department of Social and Preventive Medicine, Centre for Public Health, Medical University of Vienna, Vienna, Austria, ³Karl Landsteiner Institute for Autoimmune Diseases and Rheumatology, Vienna, Austria, ⁴Karl Landsteiner Institute for Autoimmune Diseases and Rheumatology, Kaiser Franz Josef Hospital, Sozialmedizinisches Zentrum-Süd, Department of Rheumatology and Osteology, Vienna, Austria

Aims: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic disabling disease that can lead to work disability. Work ability in RA appears to be multifactorial and the role of muscle strength and lower extremity function has not been studied yet. Aim of this study was to assess levels of work ability in an outpatient population with seropositive rheumatoid arthritis, and to

explore the association between muscle strength, lower extremity function and work ability, at given socio-demographic and clinical conditions.

Methods: We conducted a cross-sectional study at a Viennese rheumatologic outpatient clinic. For 100 seropositive RA patients between 18 and 65 years (working age), work ability was determined with a single item of the Work Ability Index, the Work Ability Score (WAS). The WAS measures current work ability compared to lifetime best and is scored on a 0–10 response scale. Handgrip strength and femoral muscle strength were measured with a dynamometer and lower extremity function with the Short Physical Performance Battery (SPPB). Pain intensity was obtained with a visual analogue scale and disease activity with the Clinical Disease Activity Index (CDAI). Linear multiple regression analyses, stepwise adjusted for sociodemographic and clinical factors were used to assess associations of muscle strength and lower extremity function with work ability.

Results: Mean age of participants was 50.5 years and two thirds were female. The majority was living in a relationship and had at least secondary school education. Median disease duration was 6 years, median disease activity was low (CDAI = 8 points) and mean pain intensity was 3.6 points on a VAS scale of 1–10 points. More than half of the participants suffered from at least one comorbidity and took at least one additional medication (other than RA).

59% of participants were employed at time of inclusion and reported a good work ability (WAS median = 8; IQR = 6.25–9) as compared to those without employment reporting poor workability (WAS median = 4; IQR = 2.5–7). **Fig. 1** presents linear multivariate regression models of the association of hand grip strength, M. quadriceps femoris strength and

Model	Parameter	Handgrip strength (HG)		Quadriceps strength (QS)		Short physical performance battery score (SPPB)	
		β	p	β	p	β	p
I*	HG/ QS/ SPPB	0.273	0.007	0.412	<0.001	0.580	<0.001
II**	HG/ QS/ SPPB	0.494	<0.001	0.533	<0.001	0.510	<0.001
	Age	-0.213	0.024	-0.141	0.129	-0.175	0.048
	Sex (female)	0.371	0.001	0.339	0.001	0.025	0.769
	Education	0.181	0.052	0.180	0.045	0.135	0.118
	Marital status	0.037	0.678	-0.018	0.838	0.060	0.478
III*	HG/ QS/ SPPB	0.291	0.018	0.365	0.001	0.442	<0.001
	Age	-0.139	0.137	-0.67	0.463	-0.106	0.217
	Sex (female)	0.256	0.024	0.260	0.008	0.035	0.651
	Education	0.069	0.442	0.087	0.307	0.034	0.674
	Marital status	0.047	0.564	0.008	0.922	0.087	0.267
	Disease duration	-0.137	0.111	-0.120	0.149	-0.060	0.456
	Comedication	-0.192	0.150	-0.225	0.080	-0.180	0.143
	Comorbidities	0.051	0.696	0.051	0.683	0.035	0.765
	Pain intensity	-0.438	<0.001	-0.409	<0.001	-0.467	<0.001
	Disease activity	0.036	0.155	0.143	0.163	0.271	0.010

β = Standardized Beta Coefficient, HG= Handgrip strength, QS= Quadriceps strength, SPPB= short physical performance battery. Model I: unadjusted, Model II: adjusted for demographic variables, Model III: adjusted for demographic and clinical variables

Fig. 1 ◀ Hierarchical multiple regression analysis modeling the associations of grip strength, musculus quadriceps femoris strength and lower extremity function (SPPB) with workability in 100 patients with rheumatoid arthritis

lower extremity function (SPPB) with work ability. The total variance of work ability explained by the fully adjusted model was 39.9% for hand grip strength, 44.6% for M. quadriceps femoris strength and 48.9% for the SPPB score. All three parameters remained significantly associated with work ability after adjusting for socio-demographic and clinical variables. In the fully adjusted model for hand grip strength and M. quadriceps femoris strength also female sex and a pain intensity and in the fully adjusted model for lower extremity function (SPPB) also pain intensity and disease activity (CDAI) were significantly associated with work ability.

Conclusion: Workability, hand grip strength and M. quadriceps femoris strength are lower in RA patients than in the general population of that age. Hand grip strength, M. quadriceps femoris strength and lower extremity function (SPPB) were significantly associated with work ability, also after adjustment to sociodemographic and clinical characteristics.

Work disability occurs early in RA. Staying at work despite this chronic disease must be an important therapeutic and rehabilitative goal for physicians and healthcare coverage. We identified potentially modifiable factors to improve work ability in RA. Our results indicate that work ability may be improved by increasing lower extremity function and muscle strength additionally to efforts to reduce pain intensity and disease activity.

34

European league against rheumatism recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice

Dejaco, C.^{*1}, Ramiro, S.², Duftner, C.³, Besson, F.L.⁴, Bley, T.⁵, Blockmans, D.⁶, Brouwer, E.⁷, Cimmino, M.A.⁸, Clark, E.⁹, Dasgupta, B.¹⁰, Diamantopoulos, A.P.¹¹, Direskeneli, H.¹², Iagnocco, A.¹³, Klink, T.¹⁴, Neill, L.⁹, Ponte, C.¹⁵, Salvarani, C.¹⁶, Slart, R.¹⁷, Whitlock, M.¹⁸, Schmidt, W.A.¹⁹

¹Krankenhaus Bruneck, Bruneck, Italy, ²LUMC, Leiden, Netherlands, ³Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Austria, ⁴Université Paris-Sud, Paris, France, ⁵Universität Würzburg, Würzburg, Germany, ⁶University Hospitals Gasthuisberg, Leuven, Belgium, ⁷University Medical Center Groningen, Groningen, Netherlands, ⁸University of Genova, Genova, Italy, ⁹PMRGCAuk, Bristol, UK, ¹⁰Southend University Hospital NHS Foundation Trust, Southend-on-Sea, UK, ¹¹Martina Hansens Hospital, Oslo, Norway, ¹²Marmara University, Istanbul, Turkey, ¹³Università degli Studi di Torino, Torino, Italy, ¹⁴Universität Würzburg, Würzburg, Germany, ¹⁵Istituto de Medicina Molecular Lisbon, Leuven, Belgium, ¹⁶Azienda Ospedaliera ASMN, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Reggio-Emilia, Italy, ¹⁷University of Groningen, ¹⁸Southend University Hospital, Southend-on-Sea, UK, ¹⁹Immanuel Krankenhaus Berlin, Berlin, Germany

Aim: Modern imaging modalities including ultrasound, magnetic resonance imaging (MRI), computed tomography (CT) and 18F-FDG positron emission tomography (PET/CT) have been increasingly used in primary large vessel vasculitis (LVV) including giant cell arteritis (GCA) and Takayasu arteritis (TAK). However, there is still significant controversy and uncertainty about when to use which imaging technique, and whether imaging might be helpful during follow-up to assess disease activity and damage. We aimed to develop EULAR recommendations for the use of imaging modalities in LVV in clinical practice.

Methods: The EULAR Standardised Operating Procedures have been followed. A systematic literature review was conducted to retrieve data on the role of imaging in LVV. Based on evidence and expert opinion, the task force consisting of 20 experts (physicians, a health care professional and patients) from 12 EULAR countries developed recommendations, with consensus obtained through informal voting. The final level of agreement was voted anonymously.

Results: A total of 12 recommendations have been formulated. The task force recommends an early imaging test in patients with suspected LVV, assuming high expertise and prompt availability of the imaging technique. Ultrasound has been suggested as the first choice imaging modality in GCA, because of a good performance of the test, easy access, absence of radiation and other procedural risks, and low resource use. MRI, and in case of predominant large vessel (LV)-GCA, PET and CT, might be alternatives to ultrasound. For TAK, MRI is the preferred imaging modality,

because of the absence of radiation exposure and the possibility to assess simultaneously the vessel wall and luminal changes of the aorta and its proximal branches. PET, CT and ultrasound can be used as alternatives. In patients with a suspected flare of LVV, imaging might be helpful to assess disease activity. The frequency and choice of imaging modalities for long-term monitoring of structural damage remains an individual based decision. All imaging should be performed by a trained specialist using appropriate equipment, operational procedures and settings.

Summary/Conclusion: These are the first EULAR recommendations providing up-to-date guidance on the role of imaging in the diagnosis and monitoring of patients with (suspected) LVV.

35

Evoked potential amplitudes during emotional face processing in patients with fibromyalgia syndrome

Fischer, L.^{*1}, Montoya, P.², Halder, W.³, Duschek, S.¹

¹Department of Psychology and Medical Sciences, UMIT—University for Health Sciences, Medical Informatics and Technology, Hall in Tirol, Austria, ²Research Institute on Health Sciences (IUNICS), University of the Balearic Islands, Palma, Spain, ³Department of Internal Medicine, (LKH) Landeskrankenhaus Hochzirl, Zirl, Austria

Aim: Fibromyalgia syndrome (FMS) is a chronic condition of widespread pain accompanied by symptoms such as depression, fatigue and sleep disturbance. In addition to central nociceptive sensitization, emotional dysregulation may play a role in FMS pathogenesis. This is indicated, for example, by altered reactivity to affective stimuli, selective processing of negative information, and deficits in affective communication and emotion-based decision-making. This study explored the central nervous processing of facially expressed emotions in FMS.

Methods: Event-related potentials (ERPs) of the EEG were recorded in 40 FMS patients and 45 pain-free controls during exposure to 160 images of faces, which had to be classified according to their emotional content (fear, anger, disgust, or sadness).

Results: While patients exhibited an overall weaker early positive potential shift (70–250 ms) than controls and stronger negative ERP components (30–340 ms), no group differences were found for later potential components, i. e. the P300 or late positive slow wave. Patients rated the emotional faces as more arousing than did the controls; classification performance did not differ between groups.

Summary/Conclusion: ERP results indicate that differences between FMS patients and controls were restricted to early processing stages. The stronger negative components in patients may be connected to stronger early allocation of attention towards emotional faces, greater effort during decoding of facial expressions and evaluative affect-recognition. Weaker positive potentials may be related to reduced visuo-spatial orienting or reflect a mechanism of avoidance and early attentional disengagement. The lack of group difference for later potentials suggests that patients did not differ from controls in the magnitude of the central nervous affective response related to affect evaluation and perceived emotional arousal. Results concerning task performance and subjective ratings suggest no deficits in recognition performance but elevated intensity of emotional experience in FMS patients.

36

Autoantikörperbestimmung aus der Sicht von klinisch tätigen Ärzten

Herold, M.^{*1}, Demel, U.², Klotz, W.¹, Horn, Th.³, EASI Austria⁴

¹Universitätsklinik für Innere Medizin II, Innsbruck, Austria, ²Abteilung für Rheumatologie und Immunologie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich, ³Thermo Fisher Diagnostics Austria GmbH, Wien, ⁴EASI Austria, Wien, Österreich

Ziel: Die European Autoantibody Standardization Initiative (EASI) evaluierte die bei klinisch tätigen Ärzten die aktuelle Meinung und das Wissen bezüglich Testung auf antinukleäre Antikörper (ANA).

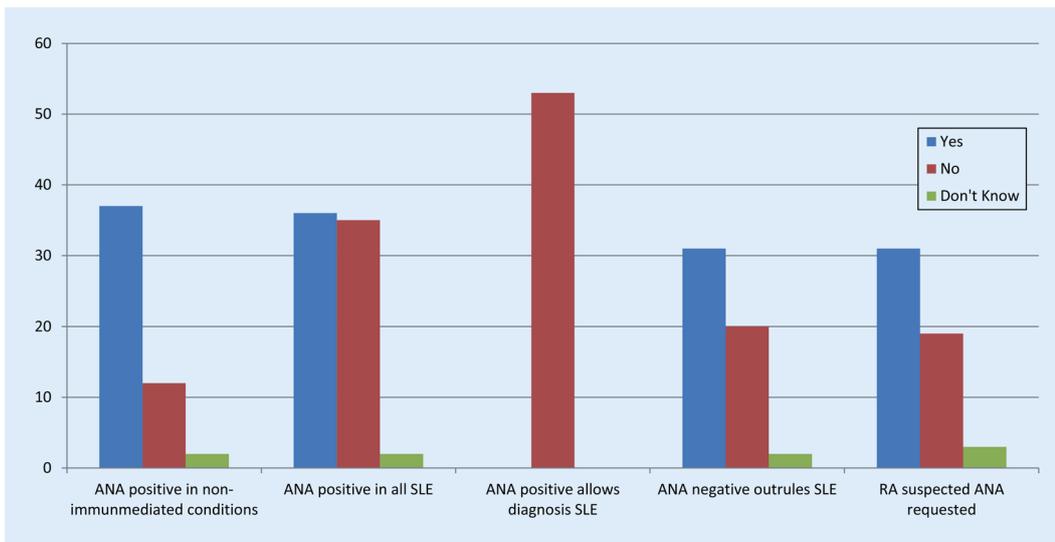


Abb. 1 ▲ Concerning ANA request and ANA results

Methoden: Ein angepasster, ursprünglich in den Niederlanden verfasst und benützter Fragebogen wurde an 54 in Österreich tätige Ärzte verteilt. Die Fachrichtungen wurden als Innere Medizin (30), Rheumatologie (28), praktische Ärzte (10) und vereinzelt andere Fachrichtungen angegeben. Die Fragen beinhalteten klinische Symptome, die zur Anforderung von Autoantikörper führten, und Kenntnisse über Labortechniken.

Ergebnisse: Die ärztliche Einschätzung von Symptomen, die Anlass geben zur Anforderung von ANA überstreckt sich über einen weiten Bereich. Ärzte fordern ANA nicht nur in jenen Fällen an, in denen eine für Autoimmunerkrankungen typische klinische Symptomatik vorliegt. Bezüglich ANA-Anforderung waren die meisten Antworten plausibel und nachvollziehbar (Abb. 1). Alle Ärzte gaben an, dass ein positiver ANA-Befund alleine nicht ausreicht zur Diagnose eines SLE. 21/53 Ärzten (= 39,6%) sind der Meinung, ein positiver ANA-Befund sollte wiederholt werden, 30/53 (= 56,6%) sind nicht dieser Meinung. Falls vom Labor ein positive ANA-Befund ausgegeben wird, sind Kliniker nicht immer vertraut mit der Interpretation der Ergebnisse (9 immer, 18 meistens, 16 gelegentlich). Dennoch ist eine weitere Diskussion der Kliniker mit den Laborärzten sehr selten (11 nie, 14 selten, 24 gelegentlich). 57,1% der Ärzte fordern ACPA immer gemeinsam mit Rheumafaktor an, 67,3% fordern RF immer gemeinsam mit ACPA an.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung: Ärzte haben unterschiedliche Meinung, wenn sie die Bestimmung von Autoantikörper anfordern. Obwohl sie nicht immer mit der Interpretation der Ergebnisse vertraut sind, werden die Befunde selten mit den zuständigen Laborärzten besprochen.

Anmerkung: Posterpräsentation am 4th International Congress on Controversies in Rheumatology and Autoimmunity (CORA), 9–11. März 2017 in Bologna, Italien. Poster P095

37

Autoantikörper bei Sjögren-Syndrom

Klotz, W.^{*1}, Herold, M²

¹Universitätsklinik für Innere Medizin II, Innsbruck, Österreich,

²Universitätsklinik für Innere Medizin II und Tirol-Kliniken Landeskrankenhaus Innsbruck, Innsbruck, Österreich

Ziel: Sjögren-Syndrom (SjS) ist eine systemische Autoimmunerkrankung, die vorwiegend exokrine Drüsen betrifft und mit extraglandulären Manifestationen einhergeht [1]. Klassifikation oder Diagnose von SjS ist vor allem in den frühen Phasen der Erkrankung schwierig. Serologische Zeichen, die in den Klassifikationskriterien eines SjS vorkommen, sind Positivität von anti-SSA/Ro (ACR-EULAR-Kriterien 2016), Positivität von anti-SSA/Ro und/oder anti-SSB/La (ACR-Kriterien 2012) oder Positivität

von ANA mit einem Titer von >1:320 gemeinsam mit erhöhtem Rheumafaktor (Amerikanisch-Europäische Konsensus-Gruppe 2002).

Antikörper gegen Carboanhydrase 6 (carbonic anhydrase 6, CA6), parotides sekretorisches Protein (parotid secretory protein, PSP) und Speicheldrüsen-Protein 1 (salivary gland protein 1, SP1) sind als neue und spezifische Autoantikörper im frühen Stadium eines SjS beschrieben worden. Wir haben diese Antikörper bei Patienten mit gesichertem SjS gemessen. **Methoden:** Tiefgefrorene Serumproben von 50 Patienten mit SjS und 20 kontinuierlich an unser Labor zur ANA-Bestimmung geschickte Serumproben, die ANA-negativ waren, in den restlichen Befunden keine Entzündungszeichen (BSG und CRP negativ) zeigten und andere Diagnosen hatten als SjS, wurden ausgewählt.

Alle Proben wurden auf anti-SSA/Ro, anti-SSB/La und zusätzlich auf Rheumafaktor (Rf), anti-CA6, anti-PSP anti-SP1 alle in allen drei Subtypen IgG, IgA und IgM untersucht. Die Bestimmungen wurden in den Laboratorien der Firma Trinity Biotech in Buffalo, Staat New York, USA, durchgeführt. Statistische Signifikanz zwischen SjS- und nicht-SjS-Proben wurde mit dem Vierfelder Chi-Quadrat-Test geprüft.

Tab. 1 Antikörper-Positivität bei SjS und Nicht-SjS-Patienten

	Antikörper-Positivität		
	SjS n=50	nicht-SjS n=20	p-Wert
Rf IgG	41	7	0,000
Rf IgA	42	12	0,031
Rf IgM	42	14	0,186
anti-SSA/Ro	38	1	0,000
anti-SSA/La	23	1	0,001
anti-CA6 IgG	1	0	0,524
anti-CA6 IgA	6	1	0,378
anti-CA6 IgM	5	3	0,553
anti-PSP IgG	0	0	1,000
anti-PSP IgA	0	0	1,000
anti-PSP IgM	2	0	0,364
anti-SP1 IgG	3	2	0,557
anti-SP1 IgA	11	0	0,022
anti-SP1 IgM	6	4	0,388

Ergebnisse: Hochsignifikante Unterschiede zwischen SjS-Patienten und Nicht-SjS-Kontrollen wurden bei Rf IgG, anti-SSA/Ro und anti-SSB/La, gefunden, signifikante Unterschiede für anti-SP1 Typ IgA (■ Tab. 1). Unsere Daten ergaben kein höheres Vorkommen von Antikörper gegen CA6, PSP oder SP1 (außer anti SP1 IgA) in Patienten mit SjS.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung: Wie erwartet zeigte sich zwischen den beiden Gruppen ein hochsignifikanter Unterschied im Vorkommen von Anti-SSA/Ro- und Anti-SSB-La-Antikörpern. Die Ursache für die im Vergleich zu publizierten Daten [2, 3] aber geringe Häufigkeit von anti-CA6, anti-PSP und anti-SP1 bei Patienten mit SjS dürfte in der Patientenauswahl liegen. Wir nehmen an, dass unsere Patienten schon viele Jahre an SjS litten. Anti-CA6, anti-PSP und anti-SP1 aber sind beschrieben als Antikörper in der frühen Krankheitsphase und können sogar vor dem Auftreten von SSA/Ro oder SSB/La nachgewiesen werden.

Anmerkung: Posterpräsentation am 13th Dresden Symposium on Autoantibodies, 27.–30. September 2017 in Dresden, Deutschland.

Literatur

- Both T, Dalm VA, van Hagen PM, van Daele PL (2017) Reviewing primary Sjögren's syndrome: beyond the dryness – From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Int J Med Sci.* 14:191–200
- Shen L, Suresh L (2017) Autoantibodies, detection methods and panels for diagnosis of Sjögren's syndrome. *Clin Immunol.* pii: S1521-6616(17)30010-4. doi:10.1016/j.clim.2017.03.017
- Shen L, Suresh L, Lindemann M, Xuan J, Kowal P, Malyavantham K, Ambrus JL Jr. (2012) Novel autoantibodies in Sjögren's syndrome. *Clin Immunol.* 145:251–255

38

ANA auf HEP-2-Zellen mit Verdacht auf ein DFS70-Muster – nur Folgetest auf anti-DFS70 oder mehr?

Herold, M.^{*1}, Klotz, W², Filchtinski, D³, Horn, T.⁴

¹Universitätsklinik für Innere Medizin II, Innsbruck, Österreich, ²Universitätsklinik für Innere Medizin II, Innsbruck, Österreich, ³Thermo Fisher Scientific Phadia GmbH, Freiburg, Deutschland, ⁴Thermo Fisher Diagnostics Austria GmbH, Wien, Österreich

Ziel: Anti-DFS70-Antikörper zeigen ein nukleäres dicht fein gesprenkeltes Muster auf HEP-2-Zellen (<https://www.anapatterns.org>) und können durch spezifische Immunoassays bestätigt werden. Anti-DFS70-Antikörper werden meistens bei Personen gefunden, bei denen es keinen Hinweis gibt für das Vorliegen einer systemischen Autoimmunerkrankung. Isoliert und ohne andere antinukleäre Antikörper (ANA) auftretende Anti-DFS70-Antikörper sind negativ korreliert mit systemisch rheumatischen Autoimmunerkrankungen. Das Vorhandensein anderer Autoantikörper kann durch zusätzliche ANA-spezifische Suchtests ausgeschlossen werden.

Methoden: Aus konsekutiv an unser Labor geschickten Routineproben mit der Anforderung auf ANA-Bestimmung wurden 142 Proben mit dicht fein gesprenkeltem Muster (AC-2) oder ähnlichen Mustern wie zum Beispiel ein gemischtes Muster homogen (AC-1) und fein gesprenkelt (AC-4) ausgewählt. Alle Proben wurden auf Anti-DFS70-Antikörper mit Immunoblot (Euroimmun Deutschland) und 17 weitere antizelluläre Antikörper (CTD Screen Thermo Fisher Phadia, Deutschland) getestet. Proben, die im CTD-Screen positiv waren, wurden ergänzend noch auf die einzelnen Antikörper untersucht (EliA, Thermo Fisher Phadia, Deutschland). 1 Probe musste wieder herausgenommen werden, weil für die Folgeuntersuchung zu wenig Probenmaterial vorhanden war.

Ergebnisse: 56/141 Proben wurden als AC-2 beurteilt (55/56 waren positiv bezüglich Anti-DFS70-Antikörper, 1/56 negativ), 85/141 als nicht-AC-2 (22/85 waren positiv im Immunoblot, in 63/85 dieser Proben konnte kein anti DFS70 Antikörper nachgewiesen werden). Krankheitsspezifische Antikörper konnten in Proben mit AC-2-Muster viel weniger oft (5/56 positiv im CTD-Screen) gefunden werden als in Proben mit einem anderen Muster als AC-2 (33/85 positiv im CTD-Screen, 52/85 negativ). Von den 22/85 als nicht AC-2 beurteilten aber dennoch anti-DFS70-positiven Proben waren 6/22 positiv im CTD-Screen, in 5/6 dieser Proben konnte das Vorhandensein von spezifischen Autoantikörpern durch die Einzeltest-

analyse bestätigt werden. 27/33 Proben positiv im CTD-Screening-Assay waren auch positiv in zumindest 1 Einzelparameter.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung: Anti-DFS70-Antikörper können mit hoher Wahrscheinlichkeit mit indirekter Immunfluoreszenz durch erfahrene Labormitarbeiter gefunden werden. Dennoch ist die Bestätigung durch einen spezifischen Immunoassay erforderlich, wie unsere Daten in Übereinstimmung mit publizierten Empfehlungen bestätigen. Der Autoantikörper-Suchtest wird häufig angefordert zum Ausschluss von systemischen autoantikörperassoziierten Autoimmunerkrankungen. Der CTD-Screening-Assay ist hilfreich zum Ausschluss von zusätzlich vorliegenden krankheitsrelevanten Autoantikörpern. In Proben mit AC-2-Muster und bestätigtem Anti-DFS70-Antikörper ist eine ergänzende Analytik mit dem CTD-Test nur dann gerechtfertigt, wenn auch klinische Symptome für eine Autoimmunerkrankung vorliegen.

Anmerkung: Posterpräsentation am 13th Dresden Symposium on Autoantibodies, 27.–30. September 2017 in Dresden, Deutschland.

ThH und DF sind Angestellte der Firma Thermo Fisher Scientific Phadia GmbH.

39

Guter Therapieerfolg mit Biologika: Remission ist Realität. Daten aus dem österreichischen Biologikaregister BioReg

Herold, M.^{*1}, Eichbauer-Sturm, G², Nothnagl, Th³, Puchner, R⁴, Rintelen, B³, Spellitz, P⁵, Leeb, B⁶, Mitglieder von BioReg⁷

¹Universitätsklinik für Innere Medizin II, Innsbruck, Österreich, ²Ordination Linz & Kitzbühel, Kitzbühel, Österreich, ³Landesklinikum Korneuburg Stockerau, II. Med. Abteilung & NÖ Kompetenzzentrum für Rheumatologie, Stockerau, Österreich, ⁴Ordination Wels, Wels, Österreich, ⁵Rheumazentrum Wien-Oberlaa, Wien, Österreich, ⁶Landesklinikum Korneuburg Stockerau, II. Med. Abteilung & NÖ Kompetenzzentrum für Rheumatologie, Stockerau, Landesklinikum Korneuburg Stockerau, II. Med. Abteilung & NÖ Kompetenzzentrum für Rheumatologie, Stockerau, Karl Landsteiner Institut für Klinische Rheumatologie, Stockerau, Österreich, ⁷Biologikaregister für entzündliche rheumatische Erkrankungen e.V., Wien, Österreich

Ziel: Remission oder zumindest niedrige Krankheitsaktivität ist das Ziel der medikamentösen Therapie von chronisch entzündlich rheumatischen Erkrankungen. Wir erhoben die Werte bezüglich Krankheitsaktivität von Patienten mit chronisch entzündlich rheumatischen Erkrankungen, die mit Biologika behandelt und im österreichischen Biologikaregister BioReg erfasst sind.

Ausgehoben wurden die Daten von Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA), Spondylarthritis (SpA) und Psoriasisarthritis (PsA) bei Einschluss in das BioReg-Register und zu den Kontrollvisiten im Abstand von etwa 6 Monaten.

Methoden: Daten wurden aus dem österreichischen Biologikaregister BioReg (<http://www.bioreg.at>) genommen. BioReg wurde 2009 begonnen mit dem Ziel, Patienten zu dokumentieren, die mit einem in Österreich zur Behandlung einer chronisch entzündlich rheumatischen Erkrankung zugelassenen Biologikum behandelt werden. In das BioReg-Register können sowohl Patienten unter laufender Biologikatherapie als auch Patienten, bei denen die Biologikatherapie erst begonnen wird, eingeschlossen werden (= Erstvisite oder baseline, BL). Die weitere Dokumentation ist in etwa 6-monatlichen Abständen empfohlen (V1, V2 bis zu V11). Ausgewertet wurden die Aufzeichnungen bis September 2016.

1877 Patienten (Rheumatoide Arthritis (RA) $n=1046$, Spondylarthritis (SpA) $n=446$, Psoriasisarthritis (PsA) $n=322$, andere Erkrankungen $n=63$) wurden bis September 2016 erfasst. Einschätzung der Krankheitsaktivität bei RA erfolgt mit dem DAS-28 und RADAI-5 bei RA, BASDAI bei SpA und SASPA bei PsA.

Ergebnisse: DAS-28 (Median von BL; V1; V2; V9; V10) von Patienten mit RA sind 3,30; 2,51; 2,58; 2,52; 2,49, RADAI-5 3,2; 2,4; 2,2; 2,0; 2,3. BASDAI von Patienten mit SpA waren 3,60; 2,61; 2,45; 2,63; 2,20. Medianwerte von Entzündungszeichen in den Laborwerten (BSG in mm/1. Stunde und CRP in mg/l) waren immer im Normalbereich (BSG und CRP bei

RA 15; 12; 12,5; 14 und 2,0; 2,0; 2,0; 2,0; 2,0; bei SpA: 8; 6; 7; 8; 8; und 2,0; 1,4; 1,4; 1,1; 1,0 bei PsA 9; 8; 9; 7 (V7); 6 (V8); und 1,6; 1,5; 1,4; 1,9 (V7); 0,8 (V8)).

Zusammenfassung/Schlussfolgerung: Unsere Daten bestätigen die gute Wirkung von Biologika. Während der durchgehenden Behandlung über 5 Jahre erreichten und behielten mehr als die Hälfte der RA-Patienten die Remission mit einem DAS-28 von weniger als 2,6 und normalen Werten an BSG und CRP. Auch Patienten mit SpA und PsA zeigten ähnlichen therapeutischen Erfolg.

Anmerkung: Abstrakt am Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2017) von 14.–17. Juni 2017 in Madrid, Submission N°: EULAR17-3898.

BioReg ist ein von pharmazeutischen Unternehmen unterstützter und nicht auf Profit ausgerichteter Verein.

D. REHABILITATION

40

Was kann die neue Gesundheitsvorsorge Aktiv (GVA)?

Böttcher, E.^{*1}, Grote, V¹, Puff, H¹

¹Humanomed Zentrum Althofen, Althofen, Österreich

Einleitung: Seit 2014 wird das Pilotprojekt Gesundheitsvorsorge Aktiv (GVA) bei Erkrankungen des Stütz- und Bewegungsapparates von der Pensionsversicherungsanstalt (PVA) etabliert. Der modulare Aufbau mit den bedarfsorientierten Schwerpunkten Bewegung, Diätologie und Mentale Gesundheit zeichnet sich durch einen erhöhten Anteil aktiver Therapieformen aus. Ziele des stationären dreiwöchigen Heilverfahrens sind der Erhalt der Arbeitsfähigkeit, die Verbesserung indikationsbezogener Funktionseinschränkungen sowie das Vermindern von Risikofaktoren.

Methode: Die statistische Analyse erfolgte auf Basis der im Leistungsprofil geforderten Outcome-Parameter. Als Kennwerte der Medizinischen Ergebnisqualität wurden allgemeine Gesundheitsindikatoren wie body mass index (BMI), arterieller Blutdruck und subjektive Schmerzintensität, Rauchverhalten sowie indikationsspezifische Kennzahlen der körperlichen Leistungsfähigkeit zum Aufnahme- und Entlassungszeitpunkt herangezogen. Für eine repräsentative Gesamtbewertung des neuen Leistungsprofils wurden diese Outcome-Parameter aus Anatomie, Physiologie und Beschwerden zu einem „Gesundheits-Zustands-Index“ (GZIndex) zusammengefasst.

Stichprobe: Im Zeitraum von Juli 2016 bis Juli 2017 absolvierten 2533 PatientInnen (Alter: 48,1 ± 5,6 a; 21–58; Frauenanteil 54%) die GVA am Humanomed Zentrum Althofen. Die durchschnittliche Dauer des stationären Aufenthalts betrug 22 ± 1,5 Tage. Bei weniger als 1% aller GVA-Pat. dauerte die Behandlung kürzer als 2 Wochen (vorzeitiger Abbruch).

Ergebnisse: Bei 73% der Pat. konnte der GZ-Index verbessert werden, 22% der Pat. zeigten keine Veränderung und 5% verschlechterten sich. Die durchschnittliche Verbesserung im GZ-Index betrug 14 ± 13 Perzentilpunkte ($n = 2448$, $t = 53,70$, $p = ,000^{***}$ [abh. T-Test]). Anatomische Merkmale – wie BMI und Bauchumfang – blieben bei 84% der Pat. unverändert, die durchschnittliche Gewichtsabnahme betrug 1 kg (mit Modul Diätologie: 3 kg). Der systolische Blutdruck konnte um 4 ± 13 mmHg reduziert werden. Die körperliche Leistungsfähigkeit (Watt am Ergometer bei gleicher Herzfrequenz) erhöhte sich um 10 ± 11 Perzentilpunkte. Die am deutlichsten ausgeprägten Effekte der GVA-Maßnahme zeigten sich in den Beschwerdekennwerten, indem 92% der Pat. über eine signifikante Verbesserung berichteten (Verbesserung um 31 ± 21 Perzentilpunkte). So konnte die Schmerzangabe in der Visual Analogue Scale (VAS) im Mittel um 2 ± 1,5 Einheiten, von 4,8 auf 2,8, gesenkt werden. Der subjektive Gesundheitszustand verbesserte sich um 14 ± 13 von 66 auf 80 (jeweils $p < ,000^{***}$ [abh. T-Tests]).

35% der GVA-PatientInnen rauchten bei Aufnahme, davon nahmen 41% an einer Raucherberatung teil. 10,5% der RaucherInnen waren bei Entlas-

sung abstinent, den verbleibenden RaucherInnen gelang eine Reduktion des Zigarettenkonsums ($-4,7 \pm 6,4$).

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse dieser Auswertungen sprechen für eine gute Wirksamkeit der in der GVA angebotenen gesundheitsfördernden Maßnahmen. Der subjektive Gesundheitszustand der PatientInnen kann verbessert, Schmerzen verringert und Risikofaktoren günstig beeinflusst werden. Im Hinblick auf die Nachhaltigkeit dieser Ergebnisse erscheinen weitere Untersuchungen wünschenswert.

41

Der typische „Gesundheitsvorsorge aktiv“ (GVA) Patient? – Deskriptive Daten

Böttcher, E.^{*1}, Grote, V¹, Puff, H¹

¹Humanomed Zentrum Althofen, Althofen, Österreich

Einleitung/Ziel: Wissenschaftliche Dokumentation der erhobenen Basisdaten von PatientInnen, welche das Pilotprojekt GVA der Pensionsversicherungsanstalt in Anspruch nahmen. Es werden soziodemografische Merkmale sowie Kennwerte der Medizinischen Ergebnisqualität (MEQ; gemäß Leistungsvereinbarung mit Sozialversicherungsträger) zum Aufnahmezeitpunkt vorgestellt.

Methoden: Erfasst wurden verfügbare Daten von GVA-PatientInnen (Pat.) im Zeitraum von Juli 2016 bis Juli 2017, welche am Humanomed Zentrum Althofen (HZA) ein dreiwöchiges Heilverfahren im Rahmen der GVA [(Module: Bewegung (GVAB); Diätologie (GVAD); Mentale Gesundheit (GVAPsy)] in Anspruch genommen haben. Die Pat. wurden anhand der Diagnosen im Antragsverfahren und der Einschätzung der ausgefüllten Patientinnen-Fragebögen den einzelnen Modulen zugeteilt.

Statistische Analyse, Stichprobe & Ergebnisse: Insgesamt haben 2.533 Pat. mit Beschwerden des Muskel-Skelett-Systems die GVA in Anspruch genommen (GVAB: $n = 2.082$ [82,2%], GVAD = 239 [9,4%], GVAPsy = 212 [8,4%]). Das Alter war mit 48,1 ± 5,6 Jahre (Range: 21–58 J.) zwischen den Modulen vergleichbar ($p = ,280$ [ANOVA]). Im Gegensatz zur herkömmlichen Kur mit einem Frauenanteil von 45% überwog in der GVA das weibliche Geschlecht (54%). Im GVAPsy-Modul fiel ein überproportionaler Frauenanteil auf (75%; $p = ,000^{***}$ [Chi2-Test]).

Der body mass index (BMI) aller GVA-PatientInnen lag bei 28 ± 5 kg/m², während der BMI im Diätologie-Modul 36 ± 5 kg/m² betrug ($p = ,000^{***}$ [ANOVA]). Insgesamt waren 30,5% der Pat. adipös (Übergewichtig: 38,8%; Normalgewichtig 30,1%; Untergewichtig 0,6%).

Nikotin- und Alkoholkonsum: Insgesamt waren 35% aktive RaucherInnen, mit einem deutlich höheren Anteil im Modul „Mentale Gesundheit“ (43%). 61% aller GVA-PatientInnen konsumierten zumindest gelegentlich Alkohol.

Bewegung: Die Pat. machten in allen GVA-Modulen durchschnittlich 3,5 mal (± 2) in der Woche körperliche Bewegung, im Ausmaß von insgesamt 4,5 ($\pm 3,5$) h.

Überraschend waren die hohen Angaben in der Visual Analogue Scale Schmerz (VAS) bei Aufnahme von durchschnittlich 4,79 ± 1,9 cm (vgl. Phase II OrthopädiepatientInnen mit Totalendoprothesen am HZA: 3,73 ± 2,5 cm, $n = 5,203$). Frauen in der GVA berichteten allgemein über stärkere Schmerzen (mittlere Differenz + 0,5; $p = ,000^{*}$ [T-test]). Ebenso berichteten Pat. im GVAPsy-Modul über stärkere Schmerzen (5,22 ± 1,8, $p = ,002^{**}$ [ANOVA]).

Blutdruck: Der Blutdruck nach RR lag bei GVAD-Pat. deutlich über den Mittelwerten des Gesamtkollektivs [GVAD-Pat.: 136 ± 15 mmHg; Gesamt: 129 ± 13 mmHg, $p = ,000^{***}$ (MANOVA)].

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse zeigen den erheblichen medizinischen Bedarf zum Einsatz präventiver, gesundheitsfördernder Maßnahmen im betroffenen Kollektiv. Inwieweit sich das GVA-Leistungsprofil hinsichtlich Mortalität und Morbidität auswirkt, bleibt Gegenstand weiterer Untersuchungen.

42

Inpatient Shoulder Rehabilitation – Success and Sustainability of a Multidisciplinary Rehabilitation Program

Kulich, W.^{*1}, Thauerer B², Mustak-Blagusz M³, Falkenbach A⁴, Rus-Machan J⁵, Salzer A⁶, Steinecker-Frohnwieser B²

¹L.-B.-Department f. Rehab. interner Erkrankungen, Saalfelden, Austria,

²L.B.-Department Rehabilitation, Saalfelden, Austria, ³RZ/SKA Gröbming,

⁴RZ/SKA Bad Ischl, Austria, ⁵RZ/SKA Bad Aussee, Austria, ⁶RZ/SKA Saalfelden, Austria

Objective: A multidisciplinary therapy program during an inpatient rehabilitation stay is applied to improve the impaired function and the pain to realize long lasting effects on patients' health. The aim of this study was to observe in a follow up trial the sustainability of a shoulder rehabilitation in the rehabilitation centers of the PVA in Austria.

Design: In a multicenter study the impact on pain, sleep quality and shoulder function, respectively biomarkers for stress and pain during three-week inpatient rehabilitation was investigated. 4 rehabilitation Centers of the PVA, participated in this study: SKA Bad Aussee, SKA Bad Ischl, SKA Gröbming, SKA Saalfelden.

Patients: 150 inpatient rehabilitation patients (age 30–75 years) with painful shoulder disorders were recruited to a follow up study (baseline, three weeks, three months, six months).

Methods: Data was gathered by standardized questionnaires concerning function and sleep quality, pain intensity was determined by visual analogue scale (VAS). Biomarkers for stress, pain and inflammation (CRP, Serotonin, ACTH, Dynorphin, β -Endorphin) were analyzed by ELISA technique or HPLC.

Results: Many investigated parameters, mainly pain (VAS) and function (Quick Dash/Constant Murley score) improved significantly during and after the rehabilitation program. Only relatively little effects could be seen in the biomarkers in serum. No difference in pain reduction between men and women was found.

Conclusion: The improvement in pain and function of shoulder patients demonstrates that an inpatient multidisciplinary rehabilitation program is effective with a good outcome and long lasting effects on shoulder complaints.

43

Aktueller Stellenwert der stationären Rehabilitation im Management von PatientInnen mit rheumatoider Arthritis

Falkenbach Albrecht^{*1}, Kulich Werner², Böttcher Elke³, Kirchheimer Johannes⁴, Mur Erich⁵

¹Arbeitskreis Rehabilitation, SKA der PVA Bad Ischl, Bad Ischl, Österreich,

²Boltzmann-Department Rehabilitation Saalfelden, Saalfelden, Österreich,

³Humanomed Zentrum Althofen, Althofen, Österreich, ⁴SKA Thermenhof

Warmbad Villach, Villach, Österreich, ⁵Physikal. Medizin u. Rehabilitation,

Univ.-Klinik Innsbruck, Innsbruck, Österreich

Hintergrund: Seit Jahrzehnten ist in Mitteleuropa die stationäre Rehabilitation fester Bestandteil im Betreuungskonzept von PatientInnen mit RA. Mit den in den vergangenen Jahren verbesserten medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten haben sich die Schwerpunkte und die Ziele der stationären Rehabilitation geändert. Welche(r) Patient(in) kann in der heutigen Zeit am meisten von einer stationären Rehabilitation profitieren?

Methoden: Im Rahmen eines vorab vereinbarten Mailings an alle MitgliederInnen des Arbeitskreises Rehabilitation der ÖGR ($n = 12$, überwiegend PrimärärztInnen in Rehabilitationszentren) wurde mit Hilfe standardisierter Fragen erhoben, welche PatientInnen mit RA am meisten von einem stationären Rehabilitationsaufenthalt profitieren können. Die Antworten wurden inhaltlich zusammengeführt und anschließend während eines AK-Meetings durch voting in der Bedeutung gereiht.

Ergebnisse: Am meisten von einer stationären Rehabilitationsmaßnahme profitieren PatientInnen mit 1. funktionellen Defiziten, 2. Schulungsbedarf, 3. gefährdeter Arbeitsfähigkeit, 4. Versorgungsdefiziten am Wohn-

ort, 5. nach kurzem Krankheitsverlauf, 6. begleitenden psychosozialen Belastungsfaktoren, 7. mit schlechter Compliance.

Diskussion: Die MitgliederInnen des Arbeitskreises empfehlen eine stationäre Rehabilitationsmaßnahme für jede Patientin/jeden Patienten mit RA nach der Diagnosestellung zur grundlegenden Informationsvermittlung über die Erkrankung, im weiteren Verlauf insbesondere bei funktionellen Defiziten und gefährdeter Arbeitsfähigkeit. Allgemein müssen die individuellen Begleit- und Belastungsfaktoren (z. B. Begleiterkrankungen) sowie die Rehabilitationsfähigkeit bei der Indikationsstellung Berücksichtigung finden. Bei PatientInnen mit sehr hoher Krankheitsaktivität sollte vor dem Heilverfahren die Medikation optimiert werden. Bei Patienten mit verringerter Therapieadhärenz (schlechter Compliance) kann ein stationäres Rehabilitationsverfahren „als letzte Chance“ empfohlen werden. Die Mitgabe aller relevanten Informationen erleichtert den rascheren Beginn zielgerichteter Rehabilitationsmaßnahmen. Nach dem Rehabilitationsverfahren gewährleistet die umfassende Information über den Aufenthalt zur Weitergabe an den Haus- und Facharzt/ärztin die lückenlose Betreuung des Patienten/der Patientin.

Schlussfolgerung: Trotz verbesserter medikamentöser Therapiemöglichkeiten können die PatientInnen mit RA auch heute von einem stationären Rehabilitationsverfahren profitieren. Die optimale Selektion der richtigen PatientInnen zum richtigen Zeitpunkt des Krankheitsverlaufs kann nur individuell nach umfassender Untersuchung und Evaluierung der Begleitfaktoren erfolgen.

E. VERSCHIEDENES

44

An austrian, non-interventional study to assess the impact of golimumab therapy on work productivity and activity, quality of life, and healthcare resource utilization in patients with rheumatoid arthritis (RA), psoriasis arthritis (PsA), and axial spondyloarthritis (axSpA)

Dejaco, C.^{*1}, Zamani, O.², Müller, T.³, Kurtz, U.⁴, Egger, S.⁵, Yazdani-Biuki, B.⁶, Schwingenschlögl, T.⁷, Totzauer, A.⁸, Resch, J.⁹, Peichl, P.¹⁰, Horn, S.¹¹, Trenkler, A.¹², Närr, G.¹³, Rickert, V.¹³

¹Medical University Graz, Graz, Austria, ²Rheuma Zentrum Favoriten, Vienna, Austria, ³Ordination Dr. Thomas Müller, Graz, Austria, ⁴Rheuma

Praxis Dr. Kurtz, Gleisdorf, Austria, ⁵Ordination Gesundheitsquadrat,

⁶Gruppenpraxis Schrenk & Yazdani-Biuki OG, Fürstenfeld, Austria,

⁷Ordination Dr. Schwingenschlögl, Wiener Neudorf, Austria, ⁸Ordination Dr.

Anna Totzauer, Gmünd, Austria, ⁹Rheuma-Zentrum Wien-Oberlaa GmbH,

Vienna, Austria, ¹⁰Ordination Prim. Univ. Doz. Dr. Peter Peichl, MSc, Vienna,

Austria, ¹¹Landeskrankenhaus Villach, Villach, Austria ¹²Krankenhaus der

Elisabethinen Linz GmbH, ¹³Merck Sharp & Dohme GmbH, Vienna, Austria

Aim: Golimumab has shown clinical efficacy and tolerability within its clinical trial program. No systemic outcome data regarding patient-reported outcomes and health economic parameters reflecting the real world use of golimumab in Austria are currently available.

Methods: GO-ACTIVE is a prospective non-interventional, multi-center study in Austria. The impact of golimumab therapy on work productivity and Activity (WPAI) and quality of life (RAQoL for RA patients, AsQoL for axSpA patients, PsAQoL for PsA patients, NAPPA for PsA patients with nail involvement) is assessed by using patient reported outcomes. CDAI (for RA and PsA patients) and BASDAI (for axSpA patients) are used to explore disease Activity. Furthermore, relevant parameters concerning treatment patterns, safety, and healthcare resource utilization during routine golimumab treatment are assessed. Patients (target recruitment: $n = 320$) will be followed for up to 2 years.

Results: Starting in May 2016, currently (cut-off date: May 02, 2017) 160 patients (73 patients with RA, 46 patients with axSpA, 41 patients with PsA) are enrolled by 22 study sites and were evaluable for this baseline interim analysis. Most patients are female (65.5% total, 83.6% of RA, 41.3%

of axSpA, and 61.0% of PsA patients). Mean age at baseline was 52.0 ± 14.6 years. At study inclusion, 55.6% of all patients worked at least part-time (41.1% of RA, 73.9% of axSpA, 61.0% of PsA patients) and 44.4% of patients were not employed, of these 18.3% due to incapacity for work and 56.3% due to age-related retirement. Most patients were biological-naïve at study entry (73.1% of all patients, 68.5% of RA, 71.7% of axSpA, and 82.9% of PsA patients). At baseline, patients had a mean CDAI score of 29.7 ± 10.9 (RA patients) and 25.4 ± 10.5 (PsA patients), respectively. Ax-SpA patients showed a mean baseline BASDAI score of 5.7 ± 2.3.

Summary/Conclusion: GO-ACTIVE will provide insight into the impact of golimumab therapy on health-economic factors, quality of life, and disease activity in an Austrian real-life setting. Within the first year of the 2-year recruitment period half of the recruitment target is reached. At baseline patients showed high disease activity and a large proportion of patients was biological-naïve.

45

Stellenwert und Therapie von Fingerpolyarthrosen unter Österreichs Rheumatologen

Sautner, J.^{*1}, Eberl Gabriele², Eichbauer-Sturm Gabriele³, Gruber Johann⁴, Leeb Burkhard F.⁵, Lunzer Raimund⁶, Spellitz Peter⁷, Zwerina Jochen⁸, Puchner Rudolf⁹

¹2. Med. Abteilung, LK Korneuburg-Stockerau, Stockerau, Österreich,

²Klinikum Malcherhof Baden, Baden, Österreich, ³Ordination, Linz,

Österreich, ⁴Univ.Klinik für Innere Medizin VI, Med. Uni Innsbruck, Innsbruck, Österreich, ⁵LK Korneuburg-Stockerau, 2. Med. Abt., Stockerau, Österreich,

⁶KH Barmherzige Brüder, Graz, Österreich, ⁷Rheuma-Zentrum Wien-Oberlaa, Wien, Österreich, ⁸Hanusch-KH der WGKK, Wien, Österreich, ⁹Ordination,

Wels, Österreich

Ziel: Fingerpolyarthrosen (FPA) stellen die häufigste Arthroseform dar und bedeuten für die betroffenen Patienten – abseits der Schmerzen – oft eine erhebliche funktionelle Beeinträchtigung. Häufig fehlen in der rheumatologischen Fachambulanz oder Ordination Zeit und Ressourcen für ihre Betreuung.

Methoden: Im Zeitraum von Mai 2016 bis Oktober 2016 wurden die Mitglieder der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation (ÖGR) im Rahmen einer elektronischen Umfrage zum Thema FPA befragt. Der Fragenkomplex umfasste die subjektive Einschätzung der Bedeutung dieser Erkrankung, die Wertung von medikamentösen Therapieoptionen und Begleittherapien, die Ressourcen und Bereitschaft, sich im klinischen Alltag um FPA zu kümmern, und die Zusammenarbeit mit Ergo- und Balneotherapie.

Ergebnisse: Es wurden 432 ÖGR-Mitglieder in drei E-Mail-Runden angeschrieben. Der Rücklauf betrug insgesamt 38,2% (133 Bögen nach dem 1. E-Mail, weitere 17 Bögen nach dem 2. E-Mail und weitere 15 Bögen nach dem 3. E-Mail=gesamt 165 Bögen, davon 54 (33%) Ärztinnen und 111 (67%) Ärzte). Auf die Frage, ob sich Rheumatologen um Patienten mit FPA kümmern sollten, stimmten 73 (44,2%) voll und ganz bzw. 61 (37%) eher zu. 36 (21,8%) bzw. 74 (44,9%) der Befragten gaben an, dass man bei FPA therapeutisch definitiv bzw. eher etwas bewirken könne. 79 (47,9%) bzw. 67 (40,6%) der Befragten fanden, dass die Bedeutung der FPA für die Betroffenen definitiv bzw. eher unterschätzt würden. Auch wenn ca. die Hälfte der Befragten den Hausarzt als Anlaufstelle für FPA sieht, geben 96 (58%) der RheumatologInnen an, sich – wenn sie mehr Zeit hätten – um FPA-PatientInnen kümmern zu wollen. 136 (82,4%) erachten Ergo- und Balneotherapie definitiv für einen integralen Therapiebestandteil, 26 (15,8%) eher. 132 (73,9%) geben eine gute bis sehr gute Zusammenarbeit mit der Ergotherapie an.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung: Der Rücklauf der Umfrage ist mit 38,2% zufriedenstellend. Die Umfrageergebnisse zeigen, dass die Erkrankung per se in ihrer Bedeutung für die betroffenen Patienten von Österreichs Rheumatologen erkannt wird. Die überwiegende Mehrheit der Rheumatologen (81,2%) empfindet sich als zuständig für die Betreuung dieser Patienten; zwei Drittel (66,7%) der Kollegen erachten eine Therapie für sinnvoll. 98,2% der ÖGR-Mitglieder halten Ergo- und Balneothera-

pie bei FPA für sehr effizient; die Zusammenarbeit funktioniert in einem hohen Prozentsatz gut.

46

Akzeptanz von Patientensupport-Programmen unter Biologika – Patienten eines tertiären Rheuma-Zentrums

Sautner, J.^{*1}, Rintelen Bernhard¹, Leeb Burkhard F¹

¹2. Med. Abteilung, LK Korneuburg-Stockerau, Stockerau, Österreich

Ziel: Seit einigen Jahren gibt es für Patienten, die mit manchen Biologika behandelt werden, die Möglichkeit, sich für ein Patientensupportprogramm zu registrieren. Diese Programme bieten den Patienten Informationen und Services zur Therapie mit dem speziellen Präparat über Internet-Plattformen oder kostenlose Telefonhotlines mit Health Professionals. Die Teilnahme ist freiwillig und Daten-gesichert, spricht die Industrie hat keinen Zugang zu Patienten-spezifischen Krankheitsdaten. Ziel unserer Untersuchung war die Evaluierung der Akzeptanz solcher Programme in der Ambulanz unserer Abteilung, einem tertiären Rheuma-Zentrum, das für die rheumatologische Versorgung Niederösterreichs, eines der neun österreichischen Bundesländer verantwortlich ist.

Methoden: Zwischen Januar und März 2017 wurden insgesamt 120 Patienten unter Biologikatherapie (62 mit Rheumatoider Arthritis (RA), 27 Patienten mit Psoriasisarthritis (PsA) und 31 Patienten mit seronegativer Spondylarthritis (SpA)) mittels eines kurzen Fragebogens befragt, ob sie vom Angebot eines solchen Supportprogramms wissen, und ob Sie daran teilnehmen. Sie wurden außerdem gefragt, ob sie sich ausreichend über ihre Krankheit informiert fühlen, bzw. wurden demographische Daten, aktuelle Krankheitsaktivität und die prinzipielle Verfügbarkeit von Internetzugang und Mobiltelefon erhoben. Die Datenerhebung wird laufend weiter geführt.

Ergebnisse: Von den RA-Patienten (mittleres Alter 60 ± 10,4, 69% w), PsA-Patienten (mittleres Alter 56,3 ± 11,4, 33% w) und SpA-Patienten (mittleres Alter 47,2 ± 11, 26% w) nahmen 0% (0 Pat) an einem Support-Programm teil. 3 (5%) der RA-, 3 (11%) der PsA- und 4 (13%) der SpA-Patienten wussten von so einem Angebot. 53 (85%), 5 (8%) kA, der RA- bzw. 100% sowohl der PsA- als auch der SpA-Patienten fühlten sich ausreichend über ihre Erkrankung informiert. 88 (73%) verfügen über einen Internetzugang, 113 (94%) aller Befragten haben ein Mobiltelefon.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung: In der Ambulanz eines tertiären Rheuma-Zentrums mit regelmäßigen klinischen Kontrollterminen und dem Angebot eines 24/7-Telefonkontaktes mit einem Rheumatologen bzw. einer Rheumapflegefachkraft bei auftretenden Problemen scheint die Nachfrage nach einem Internet- bzw. Telefonkontakt-basierten Patientensupportprogramm nur sehr limitiert zu sein. Die Patienten fühlen sich in einem hohen Prozentsatz ausreichend über ihre Erkrankung informiert. Die logistischen Voraussetzungen von Patientenseite (Internetzugang bzw. Mobiltelefon) wären gegeben. Es ist anzunehmen, dass solche Programme bei einer nicht durchgehenden Erreichbarkeit der betreuenden Rheumatologie stärker genutzt werden. Dazu ist ein Vergleich mit Daten aus BIOREG, dem österreichischen Biologikaregister, geplant.

47

Influenza vaccination coverage among patients with inflammatory rheumatic diseases: a cross-sectional survey

Harrison, N.^{*1}, Pöpl, W¹, Miksch, M¹, Machold, K², Kiener, H², Aletaha, D², Smolen, J², Burgmann, H¹, Lagler, H¹

¹Innere Medizin I, Abt. für Infektionen und Tropenmedizin, Medizinische Universität Wien, Vienna, Austria, ²Innere Medizin III, Abt. für Rheumatologie, Medizinische Universität Wien, Vienna, Austria

Aim: Current guidelines recommend vaccination against influenza for patients with immunosuppressive conditions like inflammatory rheumatic disorders, but data on vaccination coverage for this specific group of patients is limited. The aim of this study was to evaluate the vaccination

coverage and predictors for influenza vaccination among patients with rheumatic diseases.

Methods: This survey was conducted at the outpatient clinic of the department of rheumatology at the Medical University of Vienna between June and September 2017. All patients diagnosed with an inflammatory rheumatic disease and receiving immunosuppressive therapy were asked to complete a questionnaire about their influenza vaccination status for 2016/17, their sources of information about vaccination and their reasons not to vaccinate against influenza.

Results: At the time of this analysis, a total of 334 patients with rheumatic diseases completed a questionnaire with 32% male and 68% female participants with a mean age of 54 (SD \pm 14.3) years. Among the most commonly diagnosed rheumatic diseases were rheumatoid arthritis (47%), systemic lupus erythematosus (15%), psoriatic arthritis (14%), axial spondyloarthritis (6%), and vasculitis (5%). Thirty-four percent of patients received treatment with biological DMARDs during the influenza season.

The influenza vaccination rate for the past season (2016/17) was 21.6% (72/334). Patients who received a recommendation for influenza vaccination by their general practitioner were significantly more likely to be vaccinated than those who did not (64% vs. 12%, OR 5.8, $p < 0.0001$); even more so if they received a recommendation by their rheumatologist (61% vs. 15%, OR 7.4, $p < 0.0001$). Higher age was significantly associated with a positive influenza vaccination status ($p = 0.003$). Underlying disease, treatment with biological DMARDs or duration of the rheumatic illness were not significantly associated with the vaccination status.

The main reasons to decline influenza vaccination were fear of side effects (32%), negative previous experience with the flu shot (18%), or not considering influenza as a severe illness (15%). Thirty-four percent of patients were worried that influenza vaccination might not be effective due to their immunosuppressed condition and 16% were concerned that vaccination might worsen the rheumatic disease.

Conclusion: A moderate influenza vaccination coverage of 21.6% was detected among patients with inflammatory rheumatic diseases. This vaccination rate is higher compared to previously reported rates of 8.5% among the Austrian general population, 18% among oncological and 12% among HIV-positive patients at the Medical University of Vienna. Nonetheless, an increase of vaccination coverage would be desirable in patients with rheumatic diseases. Recommendation of the influenza vaccine by the general practitioner or the rheumatologist exerts the most effective impact on a positive vaccination status.

48

Cardiovascular disease in patients with autoinflammatory syndromes

Hintenberger, R.^{*1}, Falkinger, A.², Danninger, K.², Pieringer, H.²

¹Kepler Uniklinik Linz, Linz, Austria, ²Academic Research Unit, 2nd

Department of Internal Medicine, Kepler University Hospital, Med Campus III, Linz, Austria

Aim: Autoinflammatory syndromes (AIS) are characterized by recurring events of inflammation, leading to a variety of organ manifestations and fever attacks. A subgroup of AIS are commonly referred to as hereditary periodic fever syndromes (HPFS). There is substantial evidence that autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus are strongly associated with cardiovascular morbidity and mortality. The link between AIS and cardiovascular disease is not that clear, even if the concept of continuous inflammation as a risk factor for cardiovascular disease is widely accepted.

Aim of this systematic review is to summarize cardiovascular manifestations in AIS.

Methods: For this systematic review, literature search was performed using Ovid's Medline. Our search displayed 5966 results from which we retained 121 articles and reviews. In addition, we screened references of retrieved articles for further relevant papers and included them where appropriate.

Results: Based on the rarity of some entities, lack of data however led to exclusion of some rare AIS. Especially for Behcet's disease (BD), adult-on-

set Still's disease (AOSD) and Familial Mediterranean Fever (FMF) there is an association with a number of cardiovascular abnormalities. BD is the AIS, which is most strongly associated with manifestation in the arterial and venous system. AOSD is strongly associated with cardiac inflammation. Serositis is common in patients suffering FMF.

Summary/Conclusion: CV manifestations in AIS appear to play a minor role compared to CV manifestations due to other disorders such as diabetes or hypertension. However, there are several cardiovascular manifestations of AIS which may be characteristic for single autoinflammatory entities. Probably, some very rare entities are also connected to cardiovascular diseases, but rarity of the respective entities hinders further investigation.

49

Serum-Harnsäure in der klinischen Praxis in Österreich: Eine Erhebung an 652 Risikopatienten

Lunzer, R.^{*1}, S.Brecht², U.Schwab³

¹BHB Graz, Graz, Österreich, ²Medical Dir. A. Menarini Pharma, Wien, Österreich, ³Medizinische Abteilung A. Menarini Pharma GmbH, Wien, Österreich

Ziel: Die Prävalenz der Gicht beträgt 1–2% bei Erwachsenen. Ursächlich hierfür sind neben einer genetischen Prädisposition eine Niereninsuffizienz, der Einsatz von Diuretika und eine purinreiche Ernährung. Gicht bzw. Hyperurikämie geht oft mit Begleiterkrankungen wie Hypertonie, Adipositas, Diabetes mellitus oder Fettstoffwechselstörungen einher und ist als unabhängiger Risikofaktor selbst für kardiovaskulär bedingte Mortalität identifiziert. Gemäß einer Umfrage unter Rheumatologen in Österreich von 2012 sind diese Zusammenhänge hinreichend bekannt. Ziel dieser Querschnitterhebung war es Risikopatienten – nach Einschätzung von Ärzten – im Zusammenhang mit aktuellen Serumharnsäurewerten klinisch zu charakterisieren.

Methoden: 179 Ärzte verschiedener Fachrichtungen aus dem niedergelassenen Bereich schlossen von September 2016 bis Mai 2017 652 Risikopatienten in diese Querschnitterhebung ein. Mittels Fragebogen wurden pro Patient folgende Daten erhoben: Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe, Gichtdiagnose („Ja“ – seit wann – oder „Nein“), Erkrankungen des metabolischen Syndroms, Nierenfunktionsstörungen („Ja“ oder „Nein“), das Vorhandensein und die Lokalisation von Gelenkschmerzen und die Frage nach weiteren diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen („Ja“ oder „Nein“). Die Messung der Serum-Harnsäure (SHS) erfolgte mittels Handmessgerät (HumaSensplus Multi-Parameter System). Die Auswertung erfolgte mittels deskriptiver Statistik.

Ergebnisse: Der mittlere SHS-Spiegel bei den untersuchten 652 Patienten (Mittleres Alter: 62,5 \pm 14,3 Jahre; 28,55% weiblich) lag bei 7,8 mg/dl. Bei 158 davon (24,92%) war eine Nierenfunktionsstörung angegeben; der mittlere SHS-Wert dieser Subgruppe war erhöht (8,3 mg/dl vs. 7,6 mg/dl). Patienten mit Diagnose „Gicht“ ($n = 388$; 59,51% der Gesamtgruppe), die bei 49,13% schon länger als 5 Jahre bekannt war, zeigten ebenfalls einen höheren durchschnittlichen SHS-Spiegel (Männer: 8,1 mg/dl, Frauen: 8,0 mg/dl) sowie größtenteils Erkrankungen des metabolischen Syndroms bei insgesamt erhöhtem Body-Mass-Index der gesamten Patientenpopulation. Interessanterweise war der mittlere SHS-Spiegel der Patienten ohne Gichtdiagnose ebenfalls erhöht: 7,8 mg/dl. Bei 580 Patienten lagen Gelenkschmerzen vor (Obere Extremität 24,69%; Untere Extremität 60,74%; Rumpf 3,53%), wobei der Fuß den höchsten Anteil im Bereich der unteren Extremität darstellte (45,55%).

Zusammenfassung/Schlussfolgerung: Die Assoziationen zwischen Hyperurikämie/Gicht und Begleiterkrankungen verdichten sich und sind bei Rheumatologen bekannt. Die vorliegende Erhebung beschreibt Risikopatienten des niedergelassenen Bereiches in Österreich und findet:

- Einen oftmals hohen BMI und häufig Begleiterkrankungen des metabolischen Syndroms in Zusammenhang mit hohen SHS-Spiegeln
 - Hohe SHS-Spiegel auch bei Patienten mit bekannter Gichtdiagnose
 - Häufig Gelenkschmerzen vor allem in der unteren Extremität
- Wenngleich es nicht Ziel dieser Erhebung war, Therapierfolge bei Gichtpatienten zu erfassen, so zeigt das komplexe klinische Profil dieser Risi-

kopatienten, dass die SHS mit in den klinischen Fokus gerückt werden sollte, um der EULAR-Forderung nach kardiovaskulärer Beurteilung von Gichtpatienten gerecht zu werden

50

An ANA screening assay containing multiple antigens increases the sensitivity and specificity of ANA testing by indirect immunofluorescence

Thomas Karonitsch^{*1}, Hans Kiener¹, Thomas Horn², Günter Steiner¹

¹Klinische Abteilung für Rheumatologie, Medizinische Universität Wien, Vienna, Austria, ²Phadia Austria GmbH, Thermo Fisher Scientific, Vienna, Austria

Aim: Indirect immunofluorescence (IIF) on Hep-2 cells is still considered the gold standard for screening of antinuclear antibodies (ANA), the serological hallmark of connective tissue diseases (CTD). While this method is sensitive it lacks specificity. Moreover, low-titer ANA subspecificities may escape detection by IIF. It was therefore the aim of this study to investigate the diagnostic usefulness of an ANA screening assay containing multiple diagnostically relevant antigens.

Methods: Sera from 265 consecutive patients presenting with symptoms characteristic of connective tissue diseases (but without a clear diagnosis yet) were analysed by both IIF and the EliA[®] CTD Screen (Thermo Fisher Scientific) containing the following antigens: dsDNA, U1-snRNP, Sm, Ro60/SSA, Ro52/TRIM21, La/SSB, ribosomal protein P (ribP), topoisomerase I (Scl-70), centromere B, RNA polymerase III, fibrillarin, Jo-1, Mi-2, Pm/Scl.

Results: Among the 265 patients, 90 were positive by IIF and 78 by CTD Screen; 61 sera were positive in both systems, 17 only in the CTD Screen and 29 only in IIF. Thus, the CTD Screen increased diagnostic sensitivity of ANA testing by approximately 6%. In all double positive patients at least one diagnostically relevant antibody was detected, with anti-Ro/SSA ($n=32$), anti-Ro52/TRIM21 ($n=21$) and anti-dsDNA ($n=15$) antibodies being the most frequently detected ones. In addition to the antibodies determined by standard routine diagnostics (dsDNA, U1-snRNP, Sm, Ro60/SSA, Ro52/TRIM 21, La/SSB, topoisomerase I, centromere B, Jo-1) antibodies to ribP, RNA polymerase III and Pm/Scl were detected in one serum each. Importantly, antibodies were also detected in 15 of the 17 patients exclusively positive in the CTD Screen: anti-dsDNA ($n=7$), anti-Ro60/SSA ($n=4$), anti-U1snRNP ($n=2$), anti-La/SSB ($n=1$) and anti-Jo-1 ($n=1$). In contrast, among the 29 sera exclusively positive by IIF only two contained a diagnostically relevant antibody (low titer anti-dsDNA and anti-Sm). Clinical evaluation suggested that the majority of CTD Screen pos/IIF negative patients were at high risk for developing a CTD, particularly primary Sjogren's syndrome. Most common symptoms were arthralgia ($n=13$), sicca syndrome ($n=12$) and Raynaud's phenomenon ($n=5$). Therefore these patients require careful monitoring during clinical follow-up.

Summary/Conclusion: CTD screening assays containing multiple antigens seem to be useful and specific diagnostic tools enabling the detection of ANA subspecificities in IIF-negative sera. This may reduce the number of false negative diagnoses allowing to diagnose and treat "ANA negative" connective tissue diseases at an earlier stage.

51

The effects of in vitro regulatory T-Cells on the severity of pristane-induced lupus (PIL)

Leiss, H.^{*1}, Jacobs, B¹, Gessl, I¹, Niederreiter, B¹, Puchner, A¹, Blüml, S¹, Steiner, CW¹, Smolen, J¹, Stummvoll, G¹

¹Medical University of Vienna, Vienna, Austria

Background/Purpose: Pristane-induced lupus (PIL) is a well-established murine model for environmentally induced systemic lupus erythematosus (SLE). Mice develop specific autoantibodies and show symptoms of SLE including arthritis, diffuse proliferative immune complex glomeru-

lonephritis and haemorrhagic pulmonary capillaritis. We herein investigate the therapeutic effects of in vitro -induced regulatory T cells (iTreg) in the murine model of PIL.

Methods: BALB/c mice were injected i.p. with either 0.5 ml of pristane (PIL) or PBS (controls). Naive CD4⁺FoxP3⁺ cells (iTreg) were injected intravenously (i) once when PIL was induced (5×10^6 iTreg (iTreg-single)) or (ii) every 4 weeks (1×10^6 iTreg, iTreg-rep). Animals were monitored for paw swelling and grip strength. After 8 months histological analysis evaluated for cartilage degradation, number of osteoclasts and the extent of inflammation and bone erosion. Glomerulonephritis and pneumonitis were quantified using the kidney biopsy score and a newly adapted histomorphometric image analysis system; inflammatory tissue was further analyzed by tissue cytometry. Serum levels of anti-dsDNA, anti-histone and anti-chromatin antibodies were measured by ELISA.. Quantitative real-time polymerase chain reaction was used to measure expression levels of interferon-signature and T-cell subset related genes.

Results: Monthly injections of 1×10^6 iTreg reduced the clinical as well as the histological severity of PIL-arthritis, seen by a higher mean grip strength ($p < 0.01$), less mean paw swelling ($p < 0.01$) and retardation of the symptom onset. 62% of PIL-mice and 33% of iTreg-rep mice had erosive arthritis. There was a significant reduction of arthritis severity in all histological parameters (inflammatory area, erosive area, number of osteoclasts, cartilage degradation; all $p < 0.01$). The single boost of 5×10^6 iTreg could not prevent joint manifestations. However, a slight retardation in 'loss of grip strength' and a significantly less erosive area was. In regards to the cellular composition of the inflammatory tissue in paws, a significantly increased relative amount of CD4⁺Foxp3⁺ cells was seen in the iTreg-rep group compared to the PIL group ($p < 0.01$).

Repeatedly injected mice (iTreg-rep) had significant less pulmonary involvement (perivascular inflammatory area, $p < 0.01$) and renal disease (glomerular activity score, $p < 0.05$) compared to PIL. Corresponding, iTreg-rep mice had significantly lower serum levels of disease-associated auto-antibodies.

Regarding INF-signature and T-cell subset activation, iTreg-rep mice significantly up-regulated gene-expression patterns whereas iTreg-single showed the same levels as PBS-treated controls.

Conclusion: Repeated injections of iTreg ameliorate the clinical and histological severity of PIL-manifestations. A single boost of iTreg at the time of disease induction does not prevent manifestations, but retards the onset of symptoms, whereas lower expressions of genes jointly responsible for disease development may be one key mechanism. Thus iTreg have significant positive effects on PIL, which may have consequences for future approaches in treating SLE.

52

Imaging in diagnosis, outcome prediction and monitoring of large vessel vasculitis: a systematic literature review and meta-analysis informing the EULAR recommendations

Duftner, C.^{*1}, Christian Dejaco², Alexandre Sepriano³, Louise Falzon⁴, Wolfgang Andreas Schmidt⁵, Sofia Ramiro⁶

¹Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Austria, ²Rheumatology Service, South Tyrolean Health Trust, Hospital of Bruneck, Bruneck, Italy and Division of Rheumatology and Immunology, Department of Internal Medicine, Medical University Graz, Graz, Austria, ³Department of Rheumatology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands and NOVA Medical School, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal, ⁴Center for Behavioral Cardiovascular Health, Columbia University Medical Center, New York, USA, ⁵Medical Centre for Rheumatology Berlin-Buch, Immanuel Krankenhaus Berlin, Berlin, Germany, ⁶Department of Rheumatology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

Objectives: To perform a systematic literature review on imaging techniques for diagnosis, outcome prediction, and disease monitoring in large

vessel vasculitis (LVV) informing the EULAR recommendations for imaging in LVV.

Methods: Systematic literature review (until 10th March 2017) of diagnostic and prognostic studies enrolling >20 patients and investigating ultrasound, MRI, CT or PET in patients with suspected and/or established primary LVV. Meta-analyses were conducted, whenever possible, obtaining pooled estimates for sensitivity and specificity by fitting random effects models.

Results: Forty-three studies were included [39 on giant cell arteritis (GCA), 4 on Takayasu arteritis (TAK)]. Ultrasound ('halo' sign) at temporal arteries (8 studies, 605 patients) and MRI of cranial arteries (6 studies, 509 patients) yielded pooled sensitivities of 77% (95% CI: 62–87%) and 73% (95% CI: 57–85%), respectively, compared to a clinical diagnosis of GCA. Corresponding specificities were 96% (95% CI: 85–99%) and 88% (95% CI: 81–92%). Two studies (93 patients) investigating PET for GCA diagnosis reported sensitivities of 67–77% and specificities of 66–100% as compared to clinical diagnosis or temporal artery biopsy. In TAK, 1 study each evaluated the role of MRA and CTA for diagnostic purposes revealing both a sensitivity and specificity of 100%. Studies on outcome prediction, and monitoring disease activity and damage were limited and mainly descriptive.

Conclusions: Ultrasound and MRI provide a high diagnostic value for cranial GCA. More data on the role of imaging for diagnosis of large-vessel GCA and TAK, as well as for outcome prediction and monitoring in LVV are warranted.

Fälle des Jahres 2017

1

HIV-positive reaktive Arthritis – therapieresistent – TNF alfa als Therapieoption?

Lunzer, R.^{*1}, B.Haas²

¹BHB Graz, Graz, Österreich, ²LKH Graz West, Graz, Österreich

Fallbeschreibung: Therapieresistente Polyarthrit bei HIV-pos. Patientin. Trotz intensiver konservativer Basistherapie und auch Änderungen der HIV-Therapie weiterhin Oligo/Polyarthrit. Langzeit-Glucocorticoidbedarf und mehrfach Lokaltherapie zeigten keine ausreichende Kontrolle der entzündlichen Aktivität. Zuerst gutes Ansprechen auf Etanercept, aber dann cutane Exantheme (Pso verdächtig) – und Änderung der Therapie auf Adalimumab.

Schlussfolgerung/Empfehlung für die Praxis: TNF sind in der Literatur bei HIV-bedingter reaktiver Arthritis als Therapieoption angeführt. Wenn gleich mit ausdrücklichen Warnhinweisen. Interdisziplinäre Zusammenarbeit und Kooperation ist in diesen Fällen die Voraussetzung für eine optimale Therapie für diese oft aufwendig zu betreuenden Patienten.

2

Vaskulitis, Allergie oder doch was anderes?

Brunner, J.^{*1}, Christian Dejaco²

¹Department für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich, ²Südtiroler Sanitätsbetrieb, Bruneck, Italien

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 maximale 6 mm große Rundherde im Oberlappen rechts, einer davon mit an-

gedeuteter 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 Interferonopathie, also eine Autoinflammationsstörung als relevante Differenzialdiagnose bei unklarer „Vaskulitis“.

3

Etanercept potest esse homini lupus

Pliemitscher, S.^{*1}, Pollheimer, M², Tropper, K¹, Neumann, HJ¹, Gaugg, M¹

¹Elisabethinenkrankenhaus Klagenfurt GmbH, Klagenfurt, Österreich,

²Institut f. Pathologie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

Fallbericht: W.M., ♀, *1957, wurde 05/2017 mit Verdacht auf Nephritis durch den niedergelassenen Rheumatologen zugewiesen. Zur Vorgeschichte: Die Diagnose einer seronegativen RA wurde 12/2006 auswärts gestellt. 01/2007 erfolgte die Therapie mit Prednisolon 50 mg/d in absteigender Dosierung (bis 31.03.2007) sowie Sulfasalazin bis 3000 mg/d (abgesetzt 04/2007 wegen Diarrhoe, Erbrechen, Exantheme, Transaminasenerhöhung). 2007 erfolgte wegen eines Schubes (DAS28: 5,46, 22 geschwollene Gelenke) die Vorstellung in einem Wiener Schwerpunktkrankenhaus. Im Labor von 2007 zeigte sich eine Leukozytose, leichte Anämie der chronischen Entzündung (Hb 12,2 g/dl), eine mäßige Thrombozytose, ein CRP von 28 mg/l, der Harn war unauffällig. In der Immunologie waren ANA in der IF negativ, dsDNA, häufigste subsets und AMA M2 negativ, Rheumafaktoren vom Typ RF-IgA, -IgG, -IgM negativ. MTX wurde nicht vertragen (Nausea). Es erfolgt die Therapie mit Etanercept (Enbrel®; ETN) 50 mg s.c. einmal wöchentlich. Ab 05/2015 erfolgte die Weiterbetreuung in Kärnten, die Patientin war mit der ETN-Therapie bis 2016 zufrieden. Ab 02/2016 wurden während eines stationären Aufenthaltes wegen Gelenksbeschwerden neuerlich negative RF und ACPA dokumentiert – auffällig ANA – IF 1:640, homogen feingranuläres Fluoreszenzmuster, dsDNA 57 U/ml, U1RNP-AK 32 U/ml, Histon-AK >200 U/ml. Das Harnsediment unauffällig. Die Histon-AK-Erhöhung wurde als therapieinduziert durch ETN interpretiert, ETN jedoch beibehalten. Im Röntgen zeigten sich Erosionen in loco typico. Die Therapie erfolgte symptomatisch, ETN wurde weiter belassen. Danach, noch im Februar 2016, entwickelte die Patientin ein ausgedehntes gemischt makulöses/urtikarielles Exantheme an Stamm und Extremitäten. 08/2016 erfolgte die dermatologische Vorstellung, eine zusätzlich bestehende Urtikariavaskulitis wurde suspektiert. In der Histologie einer Hautstanze aus dem rechten Oberschenkel konnte morphologisch das Bild einer neutrophilen Dermatose DD urtikarielle Dermatose/evtl. rheumatoide neutrophile Dermatose (RND), kein klassisches Bild einer Vaskulitis, in der direkten Immunfluoreszenz unspezifisch granuläre Ablagerung von IgM im gesamten Corium gefunden werden. Nun zeigten sich Cardiolipin-AK vom Typ IgM und IgG erhöht, ACPA und RF negativ, C3 erniedrigt, dsDNA mit 126 U/ml erhöht. Bei V.a. med. induzierten Lupus wurde ETN durch den Dermatologen abgesetzt. Eine rheumatologische Kontrolle erfolgte nicht. Die Therapie erfolgte mit Dermovate® lokal, peror. Steroidtherapie sowie Resochin®. Bei gebesserem Hautstatus blieb die Polyarthrit durch dieses Therapie-regime unbeeindruckt, was die Patientin in weiterer Folge im Mai 2017 zum Rheumatologen führte, welcher die stationäre Aufnahme bei pathologischem Harnbefund (Harnstix: ERY+++; Leuko+++; Prot.++) veranlasste. Bei Aufnahme im Mai 2017 zeigte sich die Pat. in red. Allgemeinzustand, mit hochaktiver Polyarthrit, sowie o.a. Exantheme. Die übrige klinische Untersuchung war unauffällig. Im Labor zeigte sich ein deutlicher Komplementverbrauch und eine Proteinurie und Erythrozyturie (BSG 44 mm, CRP 47 mg/l, CH50 <10; Hb 10,6 g/dl, Kreatinin 1,0 mg/dl). Die Erythrozytenmorphologie im Harn ergab 95% dysmorphe Erys. Das 24-h-Protein im Harn war mit 1320 mg/24 h erhöht. Am 17.05.2017 wurde eine Nierenbiopsie veranlasst, welche die Diagnose einer Lupusnephritis, Klasse III/V (A/C) mit mittelgradiger Aktivität ohne nennenswerte Parenchymatrophie, ergab. Unsererseits wurde auch die Möglichkeit eines Overlap-Syndroms (früher: „Rhupus“) in Betracht gezogen – aufgrund der überhöhten Histon-AK und des Verlaufes das Krankheitsbild jedoch

als med. induziert (DILE) klassifiziert. Die Therapie erfolgte mit Cyclophosphamid i. v. nach dem sog. Euro-Lupus-Schema (LD-IVCYC) begleitet von einem Hochdosis-Steroidbolus, gefolgt von Prednisolon 50 mg/d in üblicher Art und Weise. Bei prinzipiell schon fröhlicher Grundstimmung, auch subjektiv submanischen Erlebnissen war während der Phase der Hochdosis-Cortisontherapie eine zusätzliche Therapie mit Benzodiazepin (Alprazolam 0,5 mg Tbl. 3× ½/d) hilfreich – eine MRT des Gehirns blieb unauffällig. Ein komplettes renales Ansprechen folgte, jedoch wurde bei hochaktiver Polyarthrit ab 06/2017 zusätzlich Abatacept 125 mg s. c. einmal wöchentlich verwendet.

Zusammenfassung für die Praxis: Das mögliche (seltene) Auftreten eines DILE mit Lupusnephritis und Hautbeteiligung unter der Therapie einer RA mit Etanercept sollte bedacht werden. Ein komplettes renales Ansprechen kann unter Verwendung des LD-IVCYC-Schemas erreicht werden. Bei koexistenter Rheumatoider Arthritis ist dies auch in Kombination mit Abatacept möglich.

4

Schwerer Verlauf eines Systemischen Lupus Erythematoses bei einem 6-jährigen Mädchen mit DNASE1L3-Mutation

Ulbrich, A.^{#1}, Boztug K², Salzer E³, Emminger W³

¹Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Wien, Österreich, ²Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Klinische Abteilung für pädiatrische Nephrologie und Gastroenterologie, Kinderrheumaambulanz, Wien, Österreich, ³Ludwig Boltzmann Institut für seltene und undiagnostizierte Erkrankungen, CeMM Research Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences, Wien, Österreich

Der systemische Lupus Erythematoses (SLE) ist eine multisystemische Autoimmunerkrankung mit großer klinischer Heterogenität und im Kindesalter meist höherer Aktivität als im Erwachsenenalter. Eine genetische Disposition ist bekannt und bei familiärer Häufung zeigt sich eine hohe Morbidität und Mortalität. Wir berichten über ein 6-jähriges somalisches Mädchen, das sich mit Gewichtsabnahme, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Muskelschmerzen, Müdigkeit, Husten, subfebriler Temperatur und schließlich mit einer Makrohämaturie und einem akuten Nierenversagen präsentierte. Im Labor waren die *p*-ANCA und dsDNA-AK niedrigtitrig positiv und die Komplementfaktoren vermindert. Im Lungenröntgen zeigten sich beidseits pulmonale Hämorrhagien. Eine Nierenbiopsie ergab eine ausgedehnte halbmondbildende länger bestehende und floride mesangial sklerosierende Immunkomplexglomerulonephritis. Trotz immunsuppressiver Therapie mit Urbasonstherapie, Rituximab und neun Plasmaseparationen konnte der Komplementverbrauch nicht verbessert werden. Die Klinik zeigte sich progredient (Lungenödem, Pleuraergüsse, dialysepflichtiges Nierenversagen, stark ausgeprägter diskoider Lupus), sodass die Therapie um Cyclophosphamid erweitert wurde. Trotz dieser Maßnahmen kam es zusätzlich zu ZNS-Symptomatik (rezidivierende Krampfanfälle, ausgedehnte kortikale Diffusionsrestriktionen im MRT DD: ischämisches Geschehen, Vaskulitis) und es entstand eine essentielle Hypertonie. Das Kind erkrankte an einer Influenza A und einer Myokarditis (DD: Myokarditis durch die Grunderkrankung). Die Therapie wurde noch um Immunglobuline erweitert. Derzeit ist unsere Patientin unter Hydroxychloroquin, Cortison, Azathioprin, mehrfacher antihypertensiver Therapie, mehrfacher antikonvulsiver Therapie, Antikoagulation und vierwöchentlichen Belimumabgaben in einem klinisch stabilen Zustand. Aufgrund der Schwere der Erkrankung mit Multiorganbeteiligung (Niere, ZNS, Lunge, Haut, Herz) wurde eine Genetik bezüglich hereditärer Lupusformen veranlasst. Es konnte in der Exomsequenzierung eine nach unserem Wissen neue homozygote Variante in DNASE1L3 (p. G240R) identifiziert und mittels Sanger-Sequenzierung validiert werden. Die Variante segregiert mit der Erkrankung und alle durchgeführten *in silico* Vorhersagen sprechen dafür, dass sie die Funktion des Proteins stark beeinträchtigt (CADD Score: 27.3, Polyphen: probably damaging). DNASE1L3 ist entscheidend am Abbau zellulärer DNA während der Apoptose beteiligt und verhindert dadurch eine Immunantwort gegen Selbstantigene. Die Mutation wurde erstmals

2011 in *Nature Genetics* in einer arabischen Familie mit SLE beschrieben. Bei dieser arabischen Familie waren ANCAs positiv und vor allem die Nieren im Rahmen der Erkrankung beteiligt.

5

Sjögrensyndrom mit Nierenbeteiligung – es muss nicht immer eine interstitielle Nephritis sein

Kasper, M.^{#1}, Polster, B¹, Exner, I¹, Elracher, L¹

¹SMZ Süd, Wien, Österreich

Ziel: Mehrere randomisiert kontrollierte Studien haben bisher den primären Endpunkt in der Behandlung des primären Sjögrensyndroms (pSS) mit Rituximab (RTX) verfehlt. In diesem Fallbericht soll gezeigt werden, dass RTX in Kombination mit Mycophenolat-Mufetil (MMF) in der Behandlung eines systemischen pSS mit Multiorganbeteiligung und Immunkomplex-GN eine effektive und sichere Therapieoption darstellt. Der Zusammenhang primäres Sjögrensyndrom (pSS) und Nierenbeteiligung ist hinlänglich bekannt. Die Prävalenz variiert in der Literatur erheblich, wird jedoch zumeist mit 10 % angegeben (46 % chronische tubulär interstitielle Nephritis (TIN), 25 % akute TIN, 8 % membranoproliferative Glomerulonephritis (MPGN), 21 % andere GN). Bei der häufigsten Form, der TIN, findet sich zumeist eine mäßig ausgeprägte Proteinurie (ca. ± 1 g/die) mit typischen Sediment (Erythrozyten/Leukozyten), einer erhöhten Natriumausscheidung und einem deutlichen Anstieg des Serumkreatinins.

Fallbericht: Wir präsentieren eine 58-jährige Patientin, welche an unserem Zentrum aufgrund von zunehmender Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, Diarrhoe sowie Ödembildung an den unteren Extremitäten beidseits mit Verdacht auf ein pSS bei ANA > 1:1280, SS-A/RO und SS-B/La AK Positivität vorstellig wurde. Bei Aufnahme zeigten sich laborchemisch eine hämolytische Anämie, deutlich erhöhte Entzündungsparameter sowie eine eingeschränkte Nierenfunktion mit einem Serumkreatininwert von 2,25 mg/dl. Im CT Thorax/Abdomen als auch in einem Herzecho fand sich eine ausgeprägte Polyserositis (deutlicher Pleuraerguss, Perikardlamelle, Aszites) sowie eine entzündliche Mitbeteiligung des Dünndarms. Die Durchführung einer Kolo-/Ileo-/Jejunoskopie mit Stufenbiopsie wurde von der Patientin abgelehnt. Bei Komplementverbrauch, jedoch neg. dsDNA-AK und negativen Kryoglobulinen, wurde zur Diagnosesicherung eine Lippenbiopsie durchgeführt. In dieser bestätigten sich die für die Grunderkrankung typischen Veränderungen im Sinne eines pSS. Aufgrund einer deutlichen Proteinurie von mehr als 6 g im 24-h-Harn, dem Vorliegen eines nephritischen Sediments und der erhöhten Serumkreatininwerte wurde an der nephrologischen Abteilung eine Nierenbiopsie durchgeführt. Das histologische Ergebnis zeigte eine Immunkomplex-Glomerulonephritis (GN) mit endokapillärer Proliferation, jedoch keinen Hinweis auf eine interstitielle Nephritis. Im Rahmen des stationären Aufenthaltes entwickelte die Patientin auch einen generalisierten tonisch-klonischen Anfall mit anschließend postiktalem Zustandsbild, MR-tomographisch bot sich das Bild eines posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndrom (PRES) mit subkortikal beidseits T2 hyperintensen gewichteten Zonen wie bei Gliose. Therapeutisch wurde initial mit einer Hochdosis-Glucocorticoidtherapie begonnen (1,5 mg/kg KG). Zusätzlich wurde nach Rücksprache mit der Abteilung für Nephrologie eine Behandlung mit MMF (max. Dosis 2 g tgl.) und RTX eingeleitet. Unter diesem Therapieregime zeigte sich eine deutlich rückläufige TP/Krea-Ratio, eine Reduktion des Serumkreatininwertes auf zuletzt 1,5 mg/l, eine Normalisierung des Hämoglobins sowie eine Rückbildung der Polyserositis, sodass die Kortisondosis in weiterer Folge deutlich reduziert werden konnte. **Diskussion:** Das pSS ist eine Autoimmunerkrankung, welche durch eine lymphoplasmazytäre Infiltration der exokrinen Speichel- sowie Tränenrüsen charakterisiert ist. Systemische Komplikationen sind möglich, eine Nierenmitbeteiligung wird in ca. 10 % der Patienten beschrieben. Die lt. Literatur häufigste Nephropathie ist die TIN, gefolgt von der membranoproliferativen GN (± Kryoglobulinämie). Weitere Organmitbeteiligungen (ZNS, muskuloskelettal, pulmonal, hämatologisch, dermatologisch) stellen eine zusätzliche therapeutische Herausforderung dar. Nach Durchsicht der derzeit zur Verfügung stehenden Literatur sowie der gut belegten

Rolle der B-Zell-Hyperaktivität als zugrunde liegende Immunpathologie, scheint RTX in Kombination mit MMF eine mögliche Therapieoption zur Behandlung eines systemischen pSS mit GN darzustellen.

6

Mepolizumab bei eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis

Wipfler-Freissmuth, E.^{*1}, Lunzer R¹, Nadler K¹, Skrabl P¹, Reichert G¹

¹BHB Graz-Eggenberg, Graz, Österreich

Bei Frau W. ist seit 2003 eine p-ANCA positive eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis mit ausgeprägter Sinusitis und pulmonaler Beteiligung (Asthma und Alveolitis) bekannt. Auswärtig eingeleitete immunsuppressive Therapien zeigten kein anhaltendes Ansprechen oder wurden wegen Unverträglichkeit abgesetzt (Azathioprin, Mycophenolat mofetil, 18 Cyclophosphamid-Boli, 11 Rituximab-Infusionen sowie Cyclophosphamid per os). Im Dezember 2016 stellte sich die Patientin in unserer rheumatologischen Ambulanz vor mit einer deutlichen Verschlechterung der pulmonalen Situation unter Ebetrexat 20 mg subcutan 1 × wöchentl. und einem anhaltenden Glucocorticoid-Bedarf zwischen 15 und 20 mg Prednisolon täglich. Das CT-Thorax zeigte multiple neu aufgetretene kleinnoduläre peribronchovaskuläre Verdichtungen im rechten Unterlappen. In der Bronchoskopie fanden sich im Sediment der Bronchialsplüfung zahlreiche eosinophile Granulozyten passend zu einem akuten Schub der eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis, bei deutlich erhöhten eosinophilen Granulozyten (20 % entsprechend 2200/µl) im peripheren Blut. Wir leiteten Mepolizumab, einen monoklonalen Antikörper gegen Interleukin 5, in Form von Nucala® 100 mg subkutan alle 4 Wochen begleitet von 4 Immunglobulin-Gaben (Privigen®) ein. Aktuell, ein Jahr später, ist die Patientin unter Mepolizumab 100 mg 1x alle 4 Wochen subkutan und Prednisolon 6 mg/d in einer anhaltend stabilen Remission bei wiedergewonnener Lebensqualität.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung: Mepolizumab (Nucala®) ist bei Patienten mit schwerem therapierefraktärem eosinophilem Asthma zugelassen. Anhand aktuell vorliegender Studiendaten ist die Zulassung für die Indikation „eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis“ zu erwarten.

7

Kokain-induzierte ANCA-Vaskulitis – ein Fallbericht

Polster, B.^{*}, Kasper, M., Schaller, H., Strau, G., Hulla, W., Erlacher, L

¹SMZ Süd, KfJ, Wien, Österreich

Fallbericht: Berichtet wird über eine 42-jährige Patientin, welche aufgrund einer Totaldestruktion des Nasennebenhöhlensystems zum Ausschluss einer GPA von der HNO an unsere Rheumaambulanz überwiesen wurde. In der dort durchgeführten Probeexzision zeigten sich histologisch keine Veränderungen im Sinne einer GPA, eine weitere Abklärung bei unklarer Genese wurde dennoch empfohlen. Zur weiteren Abklärung wurde die Patientin bei uns stationär aufgenommen. Klinisch zeigte die Patientin keinerlei Symptomatik bis auf eine seit Jahren bestehende chronische Sinusitis unklarer Genese. Immunologisch auffällig waren massiv erhöhte PR3-Titer (423 U/ml, Normwert 0–5 U/ml) bei mäßig erhöhten CRP- und auch BSG-Werten. Die restlichen Autoantikörper waren durchwegs negativ, auch zeigten die übrigen Laborbefunde keine wesentlichen Auffälligkeiten. Ein Organscreening mittels CT Thorax und Abdomen brachte keinerlei Pathologie. Auch eine nephrologische Mitbeteiligung konnte ausgeschlossen werden. Es zeigte sich keine Proteinurie im 24-h-Harn, auch kein nephritisches Sediment. Gemeinsam mit der HNO wurde aufgrund des ausgeprägten Lokalbefundes (Destruktion der Strukturen der Nasennebenhöhlen inklusive Septum mit nasoraler Fistelbildung im Bereich des harten Gaumens) eine erneute Probenentnahme beschlossen. Histologisch zeigte sich hierbei Nasenschleimhaut mit hochgradiger Granulationsgewebsbildung mit Eosinophilie und geringgradigen vaskulitischen Veränderungen ohne Granulome, nicht typisch für eine GPA. Aufgrund der suspekten Befundkonstellation wurde erneut eine ausführliche Anamnese durchgeführt. Es war nun zu erheben, dass neben täglichem

Alkoholkonsum auch ein jahrelanger Substanzmissbrauch mit Kokain betrieben wurde. Entsprechend der Anamnese, der übrigen Befundkonstellation sowie einer durchgeführten Literaturrecherche muss derzeit von einer Kokain-induzierten PR3-Erhöhung mit Totaldestruktion des NNN-Systems ausgegangen werden, eine rheumatologische Grunderkrankung konnte somit ausgeschlossen werden.

Zusammenfassung/Schlussfolgerung: Dieser Fallbericht unterstreicht die Wichtigkeit einer sorgfältigen Medikamenten- und auch Drogenanamnese bei Auftreten einer Vaskulitis. Der Lokalbefund bei Kokainabusus kann leicht mit dem einer GPA verwechselt werden, insbesondere bei einer entsprechenden PR3-Positivität im Labor. Typischerweise bilden sich die vaskulitischen Veränderungen wie auch die erhöhten Autoantikörper nach Kokainabstinenz wieder zurück, sodass eine spezifische Therapie hierbei nicht notwendig ist.

8

Neuromyelitis Optica und Sjögren-Syndrom – Stellenwert der Aquaporin-4-Antikörperbestimmung

Jahelka, B.^{*1}, Boltuch-Sherif, J¹, Walter, M.C¹, Hartenau, M¹, Hitzberger, P¹, Klinda, B¹, Erlacher, L¹

¹SMZ Süd, Wien, Österreich

Einleitung: Die Neuromyelitis optica (NMO) ist eine autoimmun bedingte, entzündlich-demyelinisierende Erkrankung des ZNS mit einer mono- oder bilateralen Opticusneuritis und/oder einer Myelitis. Sie kann eigenständig auftreten oder mit anderen Autoimmunerkrankungen assoziiert sein (z. B. Morbus Sjögren, Systemischer Lupus erythematodes) und zeigt eine schlechte bis fehlende Rückbildungstendenz.

Fallbericht: Eine 49-jährige Patientin wurde mit subakut einsetzender motorischer und sensibler Querschnittssymptomatik (in Höhe von C2–C6) an der neurologischen Abteilung des SMZ Süd aufgenommen. Unter der Annahme einer Multiplen Sklerose (MS) wurden eine Lumbalpunktion und visuell evozierte Potentiale (VEP) durchgeführt. Diese ergaben allerdings unauffällige Befunde. MRT der HWS und des ZNS zeigten jedoch für MS untypische Plaques. Im Rahmen der Abklärung wurden hochpositive ANA (1:640) sowie positive SSA/Ro- und SSB/La-Antikörper nachgewiesen. Aufgrund der Laborparameter wurde die Patientin bei Verdacht auf Vorliegen eines primären Sjögrensyndroms (SS) mit transverser Myelitis rheumatologisch vorgestellt. Die klinisch rheumatologische Untersuchung ergab einen unauffälligen Befund. Eine Lippenbiopsie zeigte eine unspezifische lokal diskrete lymphozytäre Infiltration. Eine Szintigraphie der Speicheldrüsen war unauffällig. Eine ophthalmologische Untersuchung mittels Bestimmung der Tränenflüssigkeit ergab das Vorliegen eines Siccasyndroms. Therapeutisch wurde von der neurologischen Abteilung eine Hochdosis-Cortisontherapie mit 1 g Methylprednisolon/Tag für 5 Tage eingeleitet mit anschließender Erhaltungstherapie, die ausgehend von 1 mg/kg KG über 18 Monate ausgeschlossen wurde. Dadurch kam es zu einer vollständigen Remission der neurologischen Symptomatik. 2 Jahre nach Beendigung der Cortisontherapie kam es plötzlich zum Auftreten einer Hirnstammsymptomatik mit Übelkeit, Erbrechen und Doppelbildern und einer linksbetonten spastischen Tetraparese. Im Rahmen einer neuerlichen neurologischen Abklärung, einschließlich der MS-Diagnostik, wurden zum Ausschluss einer NMO Aquaporin-4-Antikörper bestimmt. Diese waren mit 1:40 (Normwert bis 1:20) positiv. Im MRT zeigten sich im cervicalen Myelon Plaques über mehrere Segmente. Auch die VEP waren zu diesem Zeitpunkt positiv. Der Nachweis von Aquaporin-4-Antikörpern bestätigte in diesem Fall die Diagnose NMO, sodass neuerlich eine Hochdosis Cortisontherapie begonnen wurde. Aufgrund unzureichenden Therapieansprechens wurde eine Therapieerweiterung mit Rituximab 2 × 1 g alle 6 Monate durchgeführt, wodurch eine vorübergehende Verbesserung der neurologischen Symptomatik erzielt werden konnte. Eine erneute Aggravierung der Beschwerden machte jedoch eine Plasmapherese erforderlich.

Schlussfolgerung: Die NMO ist eine autoimmunmedierte Erkrankung, die häufig auch im Rahmen anderer Autoimmunerkrankungen vorkommt. Aquaporin-4-Antikörper sind für die NMO pathognomisch. Sie

zeigen eine Spezifität von nahezu 100 % und eine Sensitivität von nahezu 70 %. Bei Patienten mit SS und neurologischer Symptomatik soll die Bestimmung von Aquaporin-4-Antikörper erfolgen, um eine NMO abzuklären und eine entsprechende immunsuppressive Therapie zu etablieren.

9

Schwierige Therapieentscheidung bei SpA-Patient mit Niereninsuffizienz V und Pankreastumor – Ein Fallbericht

Hofstätter, L.^{*1}, Stuby U.²

¹SK Vöcklabruck, Vöcklabruck, Österreich, ²Kepler Universitätsklinikum, Linz, Österreich

Fallbeschreibung: Ein 1947 geborener Patient mit Psoriasis vulgaris kommt im August 2013 zur Evaluierung hinsichtlich einer SpA bei entzündlichem Kreuzschmerz. Als Begleiterkrankung ist eine Niereninsuffizienz auf Basis einer diabetischen Nephropathie mit Kreatinin 3,1 (GFR 22) und ein Z. n. Pankreasabzess bekannt. Da im MR differentialdiagnostisch auch eine Spondylodiszitis bzw. ein bakterieller Prozess spezifischer Natur bei positivem Quantiferontest nicht ausschließbar war, wurde eine Knochenbiopsie durchgeführt – mit negativem Ergebnis. HLA-B27 und RF wurden negativ getestet. Im Vorfeld wurde aufgrund der Niereninsuffizienz bereits Methotrexat abgesetzt, die Einnahme von NSAR war aufgrund der Niereninsuffizienz nicht möglich. Außerdem war der Patient auf sämtliche Analgetika schmerzresistent. Somit bestand bei neu diagnostizierter, psoriasisassoziierter axialer SpA die Indikation zu einer TNF-alpha-Inhibitor-Therapie. Nach Ausschluss weiterer Kontraindikation erhielt der Patient unter IHN-Prophylaxe Golimumab mit sehr gutem Ansprechen. Die Therapie wurde über 2 Jahre durchgeführt. Nach Hospitalisation im 5/15 wegen einer Pneumonie kam es zu einer persistierenden Verschlechterung der Nierenfunktion mit Dialysepflichtigkeit. Golimumab wurde pausiert und dann wegen fehlender Datenlage bei geplanter Hämodialyse abgesetzt. Während der Evaluierung hinsichtlich einer möglichen Peritonealdialyse (Patientenwunsch) wurde eine Raumforderung im Pankreas festgestellt, welches sich in der weiteren Abklärung als Carcinoma in situ (IPMN) erwies. In weiterer Folge wurde der Patient operiert (modifizierte Whippleoperation). Die Operation konnte als kurativ angesehen werden. Eine Chemotherapie war nicht indiziert. Der Patient kam 7/15 ins chronische Hämodialyseprogramm. Postoperativ kam es jedoch zu einer Zunahme des entzündlichen Kreuzschmerzes, der die Wiederaufnahme der TNF-Blocker-Therapie notwendig machte. Über den Einsatz von TNF-Blockern bei chronischer Niereninsuffizienz Grad V (Dialysepflichtigkeit) ist die Datenlage schwach. Nach kurativ behandeltem Tumorleiden gilt die Verabreichung zum jetzigen Zeitpunkt als möglich. Nach Literaturrecherche zeigte sich die beste Datenlage bei chronischer Niereninsuffizienz bei dem kurzwirksamen TNF-Blocker Etanercept. Aus diesem Grund wurde bei dringlicher Therapienotwendigkeit die Therapie mit Etanercept 2 × wöchentlich mit 25 mg im Anschluss an die Hämodialyse begonnen. Der Patient sprach gut darauf an. Spiegelkontrollen wurden nicht durchgeführt, die Verträglichkeit war gut, Nebenwirkungen sind keine aufgetreten. Die Therapie wurde über 2,5 Jahre durchgeführt. Wegen eines zunehmenden Wirkverlustes 2/17 wurde die Dosis auf 2 × 50 mg wöchentlich angehoben. Da es darunter nur zu einer kurzfristigen Besserung kam, wurde nach weiterer Literaturrecherche 4/17 auf Adalimumab umgestellt. Seit 6 Monaten bestand nun wiederum bei Fehlen von Nebenwirkungen ein sehr gutes Therapieansprechen.

Schlussfolgerung/Empfehlung für die Praxis: Aufgrund des oben beschriebenen Falles ist es auch bei schwacher Datenlage gerechtfertigt, bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz und lebensqualitätsbeeinträchtigten Schmerzen bei SpA einen TNF-Blocker zu verabreichen. Wünschenswert wären mehr Daten, um die Therapieentscheidung zu erleichtern.

10

Bitemporale Kopfhautnekrose – ein dermatologischer Fall?

Haidmayer, A.^{*1}, Jud, P.², Hafner, F.², Brickmann, K.², Graninger, WB³

¹LKH Graz, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Abteilung für Rheumatologie und Immunologie, Graz, Österreich, ²LKH Graz, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Abteilung für Angiologie, Graz, Österreich, ³LKH Graz, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Abteilung für Rheumatologie und Immunologie, Graz, Österreich

Fallbeschreibung: Einleitung: Wir berichten über einen 70-jährigen Patienten, der sich mit neu aufgetretenen Kopfschmerzen und beidseitigen temporalen Ulzerationen präsentierte. Anamnese: Initial erfolgte die Vorstellung aufgrund von fibrinbelegten und schmerzhaften Blasen im Bereich beider Schläfen an der Notfalls-Ambulanz der Univ.-Klinik für Dermatologie des LKH Graz. Die Krankengeschichte hinsichtlich vorbestehender Herpesinfektionen oder anderen Hautveränderungen war unauffällig. Aufgrund einer suspektierten Herpes-simplex-Infektion wurde eine Therapie mit Valaciclovir 500 mg zweimal täglich eingeleitet, worunter es zu keiner Regredienz der Ulzerationen kam. Zusätzlich berichtete der Patient unter der laufenden Therapie über Kieferschmerzen, wenn er in der heimischen Küche seine Speckscheiben zu dick aufschneidet und daran länger zu kauen hatte. Weiter bestand eine zunehmende Kopfschmerzsymptomatik im Bereich der Schläfen und verschwommenes Sehen, wobei Visusverschlechterung oder Fieber negiert wurden. Status: In der körperlichen Untersuchung fanden sich bitemporale superfizielle nekrotisierende Ulzerationen mit Fibrinbelegen (2,9 × 2,3 cm links und 5 × 2,8 cm rechts). Es fand sich kein Hinweis auf Nikolski-Phänomen. Die Temporalregion beidseits war deutlich druckschmerzhaft, die Temporalarterien waren nicht palpabel. Befunde: Im Labor zeigten sich erhöhte Entzündungswerte (C-reaktives Protein 23,5 mg/L [-5], Blutsenkungsgeschwindigkeit 44 ml/h [-15]) ohne Leukozytose. Polymerase-Kettenreaktion für Herpes simplex Typ 1 und 2 waren ebenso wie Wundabstriche auf mikrobielle Erreger negativ. Antikörper gegen Desmoglein 1 und 3, BP180 und BP230 waren im Normbereich. Eine farbkodierte Duplexsonographie (FCDS) der kranialen Arterien wies ein Halo-Phänomen im Bereich beider Temporalarterien auf. Eine FCDS der oberen und unteren Extremitäten zeigte keine Auffälligkeiten im Bereich der Gefäße. Diagnose: Der Patient erfüllt die ACR-Kriterien für Riesenzellarteriitis (Erkrankungsalter über 50 Jahre, neu aufgetretene Kopfschmerzen, abnormale Temporalarterien). Zusätzlich bestand sonographisch beidseits ein Halo im Bereich der Temporalarterien, sodass auch ohne histologische Diagnostik – wurde vom Patienten abgelehnt – die klinische Diagnose einer Riesenzellarteriitis gestellt werden konnte. Therapie: Nach einer initialen Kortisonstoßtherapie mit 1 g Prednisolon über drei Tage kam es zu einer deutlichen Besserung der Beschwerden und im Verlauf von drei Monaten zu einem Abheilen der Ulzerationen. Die Kortisondosis konnte schrittweise bis auf 5 mg pro Tag reduziert werden, ohne dass es zu einem Relaps kam. Eine zusätzliche Methotrexattherapie war nicht notwendig. **Schlussfolgerung/Empfehlung für die Praxis:** Die Riesenzellarteriitis betrifft vor allem Menschen (prädominant weibliches Geschlecht) über 50 Jahre. Die häufigsten Symptome sind Kopfschmerzen, schmerzhafte Schläfenregion, Kieferschmerzen, Fieber und Visusverlust. Aufgrund der initialen Präsentation mit schmerzhaften Hautblasen gestaltete sich die Diagnostik schwierig. Mögliche virale und bakterielle Erreger konnten mittels PCR und Abstrichkulturen ausgeschlossen werden. Auch für ein Pemphigoid gab es keinen Hinweis. Kopfhautnekrosen können bei anderen Erkrankungen wie autoimmunen Hauterkrankungen, Hauttumoren oder Hautinfekten vorkommen und die zugrundeliegende Vaskulitis maskieren. Einerseits muss bei Patienten mit Kopfschmerzen und Hautnekrosen, die zur Abklärung einer Riesenzellarteriitis zu transferiert werden, an mögliche dermatologische Differenzialdiagnosen gedacht werden. Andererseits sollte auch von dermatologischer Seite die wenn auch seltene und unübliche Komplikation einer Riesenzellarteriitis erwogen werden.

11

Kryptosporidien-assoziierte Choledochusstenose bei Hyper-IgM-Syndrom (CD-40 Ligand-Defizienz)

Zenz, S.^{*1}, D'Orazio, M¹, Haidmayer, A¹, Krones, E², Haas, OA³, Pollheimer, M⁴, Krause, R⁵, Seidel M⁶, Stradner, M¹, Graninger WB¹

¹Klinische Abteilung für Rheumatologie und Immunologie, Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich, ²Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich, ³medgen.at GmbH, Ambulatorium für Humangenetische Diagnostik und Beratung, Wien, Österreich, ⁴Institut für Pathologie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich, ⁵Sektion für Infektiologie und Tropenmedizin, Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich, ⁶Forschungseinheit für Pädiatrische Hämatologie und Immunologie, Klinische Abteilung für Pädiatrische Hämatologie-Onkologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

Fallbeschreibung: Ein 24-jähriger Patient wurde mit rezidivierenden respiratorischen Infekten, Müdigkeit und Abgeschlagenheit bei bekanntem Immunmangelsyndrom (common variable immunodeficiency – CVID) stationär aufgenommen. Im zweiten Lebensjahr (1995) war bei rezidivierender Otitis media und Pneumonien die Diagnose CVID gestellt worden (DD Agammaglobulinämie; IgG und IgA nicht nachweisbar, IgM: 84 mg/dl). Seither erhielt der Patient eine monatliche Immunglobulinsubstitution. Zusätzlich war eine zyklische Neutropenie bekannt. Eine Knochenmarkspunktion (8/2001) zeigte eine atypische Reifungsreihe der weißen Blutkörperchen. Im 11. Lebensjahr traten mehrfach transitorische ischämische Attacken und ein ischämischer Mediainfarkt rechts auf. In der MRT ergab sich der Verdacht auf eine Vaskulitis der A. media rechts. Im Zuge dieses Krankenaufenthaltes kam auch es zu einer stenosierenden Cholangitis mit ikterischem Zustandsbild, die gGT und die AP waren bis 400 U/l erhöht. Eine Leberbiopsie erbrachte eine unspezifische hydropische Verquellung der Hepatozyten ohne signifikante Cholestasezeichen oder entzündliche Gewebsveränderungen. Im MRT der Leber mit MRCP zeigte sich eine Hepatosplenomegalie mit diskreten Kaliberschwankungen einzelner Gallengänge. Im 19. Lj. trat eine nekrotisierende Gingivitis auf. Zum Aufnahmezeitpunkt berichtete der Patient, 2x pro Monat an Diarrhoe zu leiden. Trotz reichlicher Nahrungszufuhr konnte der Patient sein Körpergewicht (52 kg bei Körpergröße 172 cm) nicht steigern. Schwere bakterielle Infekte mit Fieber wurden vom Patienten verneint. Im Eisenstatus zeigte sich lediglich eine Ferritinerhöhung (535 ng/ml). Eine Verminderung des Alpha-1-Antitrypsins war nicht nachweisbar. Coeruloplasmin, Hepatitis E, CMV, EBV, HBV, HCV, HSV u. VZV-PCR ergaben allesamt einen unauffälligen Befund. Aufgrund des entsprechenden Krankheitsbildes einer cholestatischen Leberfermenterhöhung (Bilirubin: 1,38 mg/dl, AP: 722 U/L, GGT: 712 U/L, AST: 185 U/L, ALT: 243 U/L), einem Mangel an Immunglobulin IgG und IgA, sowie einer Vermehrung der Immunglobulin-IgM-Konzentration und der zyklischen Neutropenie entstand der Verdacht auf einen Defekt im Immunglobulinklassen-Switch (Hyper-IgM-Syndrom: CD40L, CD40-, oder AID-Defizienz). Eine genetische Untersuchung mittels Sanger-Sequenzierung am Ambulatorium für Humangenetische Diagnostik und Beratung in Wien ergab eine bislang nicht beschriebene hemizygot Sequenzvariante NM_000074.2:c.482deIT (p.Leu161Argfs*30) im Exon 5 des CD40LG-Gens. Bei deutlich erhöhten Cholestaseparametern stellte sich in der MRCP eine mechanische Obstruktion dar. Eine chronische Infektion mit Kryptosporidien wurde als möglicher Auslöser diskutiert, diese waren im Stuhl des Patienten nicht nachweisbar. Die ERCP bestätigte eine Choledochusstenose und es wurde ein DHC-Stent implantiert. In der histologischen Untersuchung der Choledochusbiopsie zeigte sich eine chronisch aktive Entzündung des Gallenganges mit Stromafibrose und kleinen kugeligen Erregern an der Oberfläche, die morphologisch mit Kryptosporidien vereinbar waren. Eine molekularpathologische Diagnostik aus der Biopsie ergab eine positive PCR für Kryptosporidien. Nach der Therapie mit Nitazoxanide (Alinia®), Paromomycin (Humatin®) und Doxycyclin konnte der Stent entfernt werden. Eine Stenose war nicht mehr ersichtlich. Bezüglich einer

empfohlenen Stammzelltransplantation nimmt der Patient derzeit eine abwartende Haltung ein.

Schlussfolgerung/Empfehlung für die Praxis: Wir beschreiben hier eine bisher unbekannt Mutation des CD40LG-Gens als Ursache eines klassischen Hyper-IgM-Syndroms. Unser Fall zeigt, dass sich hinter der Diagnose CVID monogenetische Erberkrankungen verbergen können. Insbesondere bei auffälligen Organmanifestationen (ungewöhnliche Infekte) sollte nach Erbkrankheiten gesucht werden.

12

Erfolgreiche Therapie massiver Gichtanfälle bei einer Uromodulin-assoziierten Nierenerkrankung mit einem Antikörper gegen Interleukin-1

Gruber, J.^{*1}, A. Klauser², M. Rudnicki¹

¹Univ. Klinik für Innere Medizin, Innsbruck, Österreich, ²Univ. Klinik für Innere Medizin, Innsbruck, Österreich

Hintergrund: Die Uromodulin-assoziierten Nierenerkrankungen gehören zur Gruppe der autosomal-dominanten tubulointerstitiellen Nierenerkrankungen (ADTKD). Es handelt sich um sehr seltene hereditäre Nephropathien mit einer Prävalenz in Österreich von etwa 1,7 pro 1 Million Einwohner. Diese Erkrankung wird durch Mutationen im Uromodulin-Gen (UMOD) auf Chromosom 16p12.3 verursacht. Dabei kommt es zu einer gestörten Faltung des Moleküls, zu einer Ablagerung im endoplasmatischen Retikulum der Zellen des dicken aufsteigenden Schenkels der Henle'schen Schleife und zur Apoptose dieser Zellen. Die Erkrankung präsentiert sich klinisch mit Gicht und einer progressiven Niereninsuffizienz. Histologisch dominiert eine tubulointerstitielle Inflammation, Atrophie und Fibrose.

Anamnese: Bei der 33-jährigen Patientin wurde im Alter von 14 Jahren eine Nierenbiopsie durchgeführt, welche eine unspezifische tubulointerstitielle Nephritis gezeigt hat. In einer später durchgeführten Analyse des Uromodulin-Gens zeigte sich als Ursache eine c647G>T-Mutation im Uromodulin-Gen an der Position 586, welche einen Austausch von Aspartat zu Tyrosin an der Stelle D196Y in der Aminosäuresequenz verursachte. Im Laufe der Jahre kam es zu einer zunehmenden Verschlechterung der Nierenfunktion auf aktuell Creatinin 2,74 mg/dl und einer eGFR (MDRD-IDMS) von 20 ml/min/1,73 m². Die fraktionelle Harnsäureausscheidung war mit ca. 2 bis 3 % erniedrigt. Die Harnsäurewerte sind trotz entsprechender Therapie mit anfangs Allopurinol 300 mg und zuletzt Febuxostat 80 mg deutlich erhöht bei aktuell 11,05 mg/dl. Beide Therapieformen mussten jedoch wegen Nebenwirkungen abgesetzt werden. Klinisch standen massive Gichtanfälle seit dem 20. Lebensjahr (LJ) im Vordergrund. Es waren vor allem die Fußgelenke, beide Knie und die Hände betroffen, diese Anfälle führten zu einer ausgeprägten erosiven Arthritis des Großzehengrundgelenkes links. Anamnestisch wurde in diesem Gelenk im 16. LJ in ihrer früheren Heimat Lettland eine Knochen transplantation vom Beckenkamm durchgeführt. Die Gichtanfälle konnten nur mit hohen Cortisondosen und Colchicin therapiert werden. Familienanamnese: Der Vater, beide Halbbrüder sowie beide Töchter der Patientin sind von dieser Erkrankung betroffen. Der Vater und die beiden Halbbrüder sind mittlerweile dialysepflichtig. Töchter: Mädchen 9 Jahre: D196Y-Mutation, bereits Gichtanfälle im Knie, bei bestehender Hyperurikämie Adenuric 10 mg, aber nicht vertragen. Mädchen 5 Jahre: D196Y-Mutation, bei bestehender Hyperurikämie Adenuric 10 mg, auch nicht vertragen.

Diagnose: Autosomal-dominante tubulointerstitielle Nephritis (vormals: familiäre juvenile hyperurikämische Nephropathie oder Uromodulinopathie – UMOD Mutation D196Y nachgewiesen). Chronische Niereninsuffizienz Stadium IV. Rezidivierende akute Gichtanfälle bei Hyperurikämie mit erosiven Veränderungen im MTP 1 links. Sekundärer Hyperparathyreoidismus ANA (iIF HEP-2) positiv, ANA-Titer 1:640. Anamnestisch Knochen transplantation in Lettland im 16. LJ (vom Beckenkamm auf linkes Großzehengrundgelenk bei Erosion/Tophus).

Therapie: Zweimalige Gabe von 150 mg Canakinumab (1. Gabe am 23.01.2017, 2. Gabe am 03.05.2017).

Verlauf: Es bestehen seit der Therapie mit Canakinumab keine Gichtanfälle mehr, ebenso keine Schmerzen in den Gelenken, klinisch kam es zu einer deutlichen Besserung des Allgemeinzustandes mit einer Gewichtszunahme von 9 kg. Es traten keine Nebenwirkungen auf und die Patientin ist bei wiedererlangter Lebensqualität insgesamt sehr zufrieden.

13

Urtikaria, Morbus Crohn, Arthralgien, rezidivierende Infekte – Bericht einer Patientin mit einem primären Immundefekt im Erwachsenenalter

Göschl, L.^{*1}, Bonelli, M², Smolen, J², Scheinecker, C²

¹Division of Rheumatology, Internal medicine III, Medical University of Vienna, Wien, Österreich, ²Division of Rheumatology, Medical University of Vienna, Wien, Österreich

Fallbeschreibung: Eine 38-jährige Patientin wurde aufgrund von rezidivierender Urtikaria mit Angioödem, Arthralgien und persistierenden Durchfällen an der Ambulanz für primäre Immundefekte (PID) der Abteilung für Rheumatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III der Medizinischen Universität Wien, vorgestellt. Die Patientin klagte über rezidivierende respiratorische Infekte, die gehäuft in der kalten Jahreszeit auftreten. Im letzten Winter wurde deshalb insgesamt sechs Mal eine antimikrobielle Therapie eingeleitet. Durchfälle und Arthralgien bestanden jedoch weiterhin. Eine glutenfreie Diät führt zu einer Besserung der gastrointestinalen Symptomatik. Die Familienanamnese war unauffällig. Initial wurde bei schwerer chronischer Urtikaria eine Therapie mit verschiedensten Antihistaminika und eine Therapie mit Glukokortikoiden eingeleitet, deren Wirkung allerdings nur kurze Zeit anhielt bzw. zu keiner anhaltenden Verbesserung führte. Eine Therapie mit dem Anti-IgE-Antikörper Omalizumab führte anfangs zu einer kompletten Remission der Symptomatik. Sechs Monate später kam es jedoch zu einem vollständigen Wirkungsverlust. In der vorangegangenen Hautstanze fand sich ein spärliches Infiltrat aus eosinophilen Granulozyten und Lymphozyten, eine Urtikariavaskulitis konnte ausgeschlossen werden. Klinisch präsentierte sie die Patientin in leicht reduziertem Zustand. Sowohl zervikal, supraklavikulär, axillär als auch inguinal konnten keine vergrößerten Lymphknoten getastet werden. Es imponierte eine leichte Schwellung der Lippen und Augenlider im Sinne der Urtikaria. Die laborchemischen Untersuchungen waren unauffällig, ebenso das Differenzialblutbild. Die Autoantikörper-Analyse, inkl. Zöliakie-Antikörper, erbrachte keine Auffälligkeiten. In der

Serumelektrophorese fand sich eine deutliche Hypogammaglobulinämie, mit IgG2- und IgG4-Subklassendefizit und ein ausgeprägtes IgA-Defizit. Die folgende Leukozyten-Typisierung zeigte einen regelrechten Befund. Bei hochgradigem Verdacht auf einen Immundefekt wurde eine zusätzliche erweiterte Immunstatus-Analyse am Institut für Immunologie der Medizinischen Universität Wien veranlasst. Diese ergab eine regelrechte Anzahl an CD19+ Pan B-Lymphozyten, jedoch eine stark verminderte Anzahl der klassengewechselten Gedächtnis-B-Zellen (IgD-/CD27+ B memory Subset). Die Impfantikörper (Polio, Hepatitis, Pneumokokken) waren trotz rezent erfolgter Impfungen nicht nachweisbar. In der Koloskopie imponierten makroskopische Entzündungsareale im Ileum und im Colon descendens, im Sinne eines Morbus Crohns. Histologisch konnte eine CED ausgeschlossen werden, jedoch fanden sich lymphozytäre und eosinophile Infiltrationen. Die HR-CT Thorax und die LUFU erbrachten einen regelrechten Befund. In der Zusammenschau der klinischen, histologischen und immunologischen Befunde, und nach Ausschluss eines Lymphoms, konnte die Diagnose einer „Common Variable Immunodeficiency“-Erkrankung (CVID) mit aktiver Haut- und Darmbeteiligung gestellt werden. Im Folgenden wurde eine dauerhafte Substitution mit Immunglobulinen eingeleitet. Dafür wurde ein subkutan applizierbares Präparat (Hizentra 200 mg/ml, 20 ml jeden 4. Tag, entspricht 30 g Immunglobulin/Monat) gewählt. Unter dieser Therapie kam es zu einer deutlichen Abnahme der Häufigkeit und auch des Schweregrades der Infekte. Zusätzlich wurde bei einer Crohn-like Disease im Rahmen der Grunderkrankung eine Therapie mit dem E.-coli-Präparat Mutaflu eingeleitet, welche zu einer kompletten Remission der Enteropathie und der Arthralgien führte. Die Urtikaria besserte sich aber nur mäßig. Daher wurde in Rücksprache mit der Dermatologie die Immunglobulindosis eskaliert und auf eine intravenöse Verabreichung umgestellt (Privigen 120 g/Monat), unter dieser kam es zu keinen weiteren Urtikariaschüben. **Schlussfolgerung/Empfehlung für die Praxis:** In diesem Fall konnte gezeigt werden, wie mannigfaltig sich ein Immundefekt im Erwachsenenalter präsentieren kann. Hypogammaglobulinämie und rezidivierende Infekte gelten als Warnsignale. Dysregulationen in der humoralen Immunantwort prädisponieren einerseits für eine erhöhte Infektanfälligkeit, andererseits für die Entstehung von Autoimmunerkrankungen. Eine Überweisung an ein Spezialzentrum und eine interdisziplinäre Betreuung der Patienten sind essentiell, um eine Diagnosestellung zu ermöglichen und das aufwendige Management der nicht-infektiösen Manifestationen zu gewährleisten.

Autorenindex

B

Bécède, M. C21
 Berner, C. C33
 Bonelli, M. A7
 Böttcher, E. D40, D41
 Brunner, J. A4, B14, B15, FDJ2
 Byrne, R. A3

D

Dejaco, C. C34, E44
 Duftner, C. E52

E

Emminger, W. B17

F

Falkenbach, A. D43
 Fasching, P. A5
 Fischer, A. A2
 Fischer, L. C35

G

Gaugg, M. C19
 Göschl, L. A6, A8, FDJ13
 Gruber, J. FDJ12

H

Haidmayer, A. FDJ10
 Harrison, N. E47
 Hayer, S. A9
 Hemberger S. B16
 Herold, M. C36, C38, C39
 Hintenberger, R. E48

H

Hofstätter, L. FDJ9
 Husar-Memmer, E. C31

J

Jahelka, B. FDJ8

K

Karonitsch, T. E50
 Kasper, M. FDJ5
 Kerschbaumer, A. C27
 Klotz, W. C37
 Kullich, W. D42

L

Lackner, A. C32

Leiss, H. E51
 Lunzer, R. E49, FDJ1

M

Moosmann, T. C22

O

Olmos Calvo, I. A10
 Oppl, B. C31

P

Peichl, P. C28
 Pieringer, H. C29
 Pliemitscher, S. FDJ3
 Polster, B. FDJ7

R

Rouhani, D. B18

S

Saferding, V. A1
 Sautner, J. C20, E45, E46
 Schirmer, M. C23
 Sieghart, D. A11, A12
 Smolen, J. C24, C25, C26
 Studenic, P. C30

U

Ulbrich, A. FDJ4
 Unterberger, S. A13

W

Wipfler-Freissmuth, E. FDJ6

Z

Zenz, S. FDJ11