

38. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie

Hamburg, 15.–18. September 2010

Diagnostik/ Bildgebung

DI.01

Vorhersagewert der Bestimmung von T4/ T8 Zellen für das Ansprechen einer anti-TNF Therapie mit Etanercept, bzw. Adalimumab.

Wagener P.¹, Hein R.²

¹ Rheumatologische Gemeinschaftspraxis Prof. Wagener / Dr. Hein, Nienburg, ² Gemeinschaftspraxis Prof. Dr. Wagener / Dr. Hein, Nienburg

Fragestellung: Bisher fehlen geeignete Parameter um zu Beginn einer Therapie mit einem anti-TNF Blocker früh den weiteren Erfolg der Therapie abschätzen zu können. T4/T8 Zellen spielen eine zentrale Rolle bei der Pathogenese entzündlich rheumatischer Erkrankungen. Wir untersuchten Veränderungen dieser Zielzellen zu Beginn und im Verlauf der Therapie mit Etanercept (ET), bzw. Adalimumab (AD).

Methodik: 199 Patienten: 122 RA, 49 Sp.a., 20 Pso Arth., 3 juv RA, 4 übrige. 130 weibl. 68 männl. Alter 18 - 82, MW 50,8 Jahre. Der T4/T8 Quotient wurde direkt vor (t1) und nach der 4. Inj. bei 144 Patienten unter einer ET Therapie, bzw. nach der 2. Inj. (t2) von AD bei 54 Patienten bestimmt. Die Veränderung dieser Quotienten (t2-t1) wurde verglichen. Die Therapie wurde als Primärversager (n= 18) klassifiziert, wenn innerhalb von 3 Monaten, bzw. als Sekundärversager (n=22), wenn innerhalb von 6 Monaten nach Therapiebeginn wegen eines ausbleibendem Erfolgs diese abgebrochen wurde.

Ergebnisse: Die Größen und Veränderungen der T4/T8 Quotienten waren weder vom Alter, vom Geschlecht noch von den Diagnosen abhängig. Für ET und AD ergaben sich sign. positive Korrelationen der Differenzen T4/T8 (t2-t1) zum positiven Behandlungsverlauf. Negative T4/T8 (t2-t1) Differenzen waren sign. zum Primär- bzw. Sekundärversagen korreliert (T-Test, p < .000). Die Spezifität und Sensitivität der T4/T8 Bestimmungen für die Vorhersage betragen für ET 80%/86 %, bzw. für AD 74%/86 %.

Daher: Der Therapieerfolg bleibt eher aus, wenn die T4 Zellen nach Therapiebeginn nicht ansteigen, bzw. T8 Zellen nicht abfallen. Umgekehrt ist ein rascher Anstieg von T4 Zellen zu einem anhaltenden Therapieerfolg korreliert.

Schlussfolgerung: Diskussion: Die Bestimmungen und Vergleiche der T4/T8 Quotienten im Verlauf erwies sich als eine einfache und zuverlässige Methode um den Erfolg einer anti-TNF-Therapie frühzeitig bewerten zu können.

DI.02

Relevanz der Gastro- und Ileocoloskopie für Diagnose und Therapie bei Arthritiden - eine retrospektive Studie

Hartung W.¹, Ehrenstein B.², Peters A.-K.1, Fleck M.¹

¹ Asklepios Klinikum Bad Abbach, Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Bad Abbach, ² Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Regensburg

Fragestellung: Die Assoziation von entzündlich rheumatischen Gelenkerkrankungen einschliesslich der Spondyloarthritis mit entzünd-

lichen Darmerkrankungen ist gut belegt. Ziel dieser retrospektiven Studie war es, den Einfluss endoskopischer Untersuchungsbefunde auf die Diagnosestellung und die Behandlungsstrategie bei Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen zu untersuchen.

Methodik: Alle Krankenakten von Patienten, die eine Gastroskopie und oder eine Ileocoloskopie in der Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie Asklepios Klinikum Bad Abbach zwischen 01/2007 und 12/2008 erhielten, wurden ausgewertet. Die Daten wurden bezüglich des Einflusses der endoskopischen Befunde auf die Sicherung der abschließenden Diagnose und des weiteren therapeutischen Vorgehens analysiert. Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten mit relevanten endoskopischen Befunden ohne jegliche gastrointestinale Beschwerdesymptomatik bestimmt.

Ergebnisse: In dem Untersuchungszeitraum wurden bei 456 Patienten (261 Frauen und 195 Männer) insgesamt 752 Endoskopien (419 Gastroskopien und 333 Ileocoloskopien) durchgeführt. Das mittlere Patientenalter betrug 54 Jahre (Rang 16 - 89). Bei 70 (18%) der Patienten wurde aufgrund der endoskopischen Befunde die antirheumatische oder die Begleitmedikation geändert. Bei 29 Patienten (6%) musste die Verdachtsdiagnose aufgrund der endoskopischen Befunde geändert werden. 152/456 (33%) Patienten hatten keinerlei gastrointestinale Beschwerden. Von diesen asymptomatischen Patienten konnten bei 28 (18%) eine Ösophagitis, bei 20 (13%) ein Ulcus ventriculi, bei 19 (12%) eine unspezifische Kolitis, bei 14 (9%) ein M. Crohn und bei 2 Patienten ein M. Whipple diagnostiziert werden. Bei einem Patient mit Polymyalgia rheumatica konnte ein bereits metastasiertes Adenocarcinom des Kolons festgestellt werden. Bei 70 Patienten mit initial noch unklarer rheumatologischer Diagnose wie z.B. einer undifferenzierten Mon- bzw. Oligoarthritis oder undifferenzierten Spondyloarthritis konnte durch die endoskopischen Befunde die definitive Diagnose gestellt werden.

Schlussfolgerung: Gastroskopie und Ileocoloskopie haben eine erhebliche diagnostische Bedeutung bei Patienten mit undifferenzierten Arthritiden und sollten zur weiteren diagnostischen Einordnung auch bei Patienten ohne gastrointestinale Beschwerden durchgeführt werden. Rheumatologische Fachkliniken sollten deswegen entweder selbst oder in Kooperation mit einer gastroenterologischen Abteilung die Möglichkeit endoskopischer Untersuchungen vorhalten.

DI.03

Ratingen Score und van der Heijde/Sharp Score – ein Vergleich der Veränderungssensitivität bei Patienten unter Rituximab

Wassenberg S.¹, Sander O.²

¹ Evangelisches Fachkrankenhaus, Rheumatologische Klinik, Ratingen,

² Heinrich-Heine-Universität, Rheumazentrum – Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie, Düsseldorf

Fragestellung: Gibt es Unterschiede zwischen Ratingen-Score und der van der Heijde/Sharp-Score bei der Messung der Röntgenprogression nach Einleiten einer Therapie mit Rituximab?

Methodik: Von 20 Patienten mit Rheumatoider Arthritis, die zuvor primär oder sekundär auf eine TNF-alpha blockierende Therapie versagt

hatten, waren Röntgenbilder der Hände und Füße zu Beginn, 1 Jahr und 2 Jahre nach Einleitung einer Therapie mit Rituximab verfügbar. Die Röntgenbilder wurden von einem Untersucher (SW) in unverblindeter Reihenfolge mit beiden Scoring-Methoden beurteilt. Die gefundenen Scorewerte wurden, um vergleichbare Ergebnisse zu erzielen, auf Prozentwerte des jeweils maximalen Scorewerts der Methode standardisiert.

Ergebnisse: Vor Beginn der Rituximab-Therapie hatten die 20 Patienten eine mittlere Krankheitsdauer von 12,85 Jahren und waren mit durchschnittlich 6,3 DMARDs behandelt worden.

Die Tabelle zeigt die Röntgenprogression als standardisierte mittlere (mediane) Scorewertänderung in Prozent des maximalen Score im ersten Jahr, zweiten Jahr und über 2 Jahre (*JSN = Gelenkspaltverschmälerungs-Score).

Tab.			
Method	1. Jahr	2. Jahr	2 Jahre
Ratingen-Score	2,55 (1,32)	2,53 (1,32)	5,08 (2,63)
v.d. Heijde Erosion	2,43 (1,07)	2,80 (1,79)	5,23 (2,68)
v.d. Heijde JSN*	2,16 (1,19)	2,46 (1,19)	4,61 (2,38)
v.d. Heijde Gesamt	2,33 (1,12)	2,67 (1,23)	4,22 (2,92)

Die gemessene Veränderung war für alle Zeiträume und Methoden hochsignifikant (p jeweils $<0,05$). Ratingen Score und van der Heijde/Sharp Score bilden den Progress ohne relevanten oder signifikanten Unterschied ab, wenn die Ergebnisse zuvor auf den maximal erreichbaren Score standardisiert wurden.

Schlussfolgerung: Unter Rituximab kann in dieser langjährigen und selektierten Kohorte mit vielen Vortherapien und Wirkversagen nach TNF Inhibitoren ein über die Zeit stabiler, geringer radiologischer Progress vom im Median 1,3% des maximalen Score/Jahr) dokumentiert werden. Der Ratingen und der van der Heijde/Sharp Score können die radiologischen Veränderungen im Verlauf der Therapie sicher und vergleichbar erfassen.

DI.04

Molecular Imaging Using Laser-induced Ultrasound

Fournelle M.¹, Bost W.¹, Tärner I.H.², Weiß E.C.³, Müller-Ladner U.², Lemor R.¹, Dinsler R.²

¹ Fraunhofer Institut, Institut für Biomedizinische Technik, St. Ingbert,

² Justus-Liebig Universität Gießen, Kerckhoff-Klinik GmbH,

Abt. f. Rheumatologie u. klinische Immunologie, Osteologie, Physikalische Therapie, Bad Nauheim, ³ Kibero GmbH, St. Ingbert

Fragestellung: Current approaches to molecule targeted imaging use antibodies coupled to radioactive or fluorescent labels, detected by scintigraphy or fluorescence, respectively. Radionuclide labeling has the disadvantage of radiation exposure, fluorescence has a limited tissue penetration. Conventional ultrasound lacks targeted contrast agents. Photoacoustic imaging detects ultrasound waves generated in tissues by the absorption of laser light of defined wave lengths, allowing for contrast enhancement using gold nanoparticles. Gold nanoparticles can be coupled to antibodies chemically, suggesting that this technique can be used for molecular imaging. We performed a proof-of-concept study with this approach.

Methodik: We used a Nd:YAG-laser with a wavelength of 1064 nm and 1 mJ pulse energy for optoacoustic signal generation. Gold nanoparticles were coupled to antibodies against TNF-alpha and injected intravenously into mice with collagen induced arthritis. Animals were anesthetised and the knee joints analysed before injection, after one hour and after 16 hours. Animals were sacrificed at the end of all measurements.

Ergebnisse: One hour after injection, the vascularisation of the knee was enhanced both with antibody labelled nanoparticles and unlabelled nanoparticles. A strong nanopartikel derived signal enhancement was detected at 16 h only in joints of arthritic animals injected with antibody

labelled nanoparticles, suggesting that at this time point, specific molecular binding occurred. As expected, healthy control animals showed nanoparticle depending signals only after one, but not after 16 hours.

Schlussfolgerung: Photoacoustic imaging with contrast enhancement through use of antibody coupled gold particles is a suitable tool for the in-vivo molecular analysis of arthritis in mice.

DI.05

Kapillarmikroskopie – eine Querschnittuntersuchung in der Bevölkerung

Sander O.¹, Schroeder M.¹, Ostendorf B.C.¹, Richter J.², Acar H.³, Iking-Konert C.⁴, Blumenroth M.³, Schneider M.⁵

¹ Heinrich-Heine-Universität-Düsseldorf, Rheumazentrum Rhein-Ruhr

– Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie, Düsseldorf,

² Heinrich-Heine-Universität, Rheumazentrum – Klinik für Endokrinologie,

Diabetologie und Rheumatologie, Düsseldorf, ³ Heinrich-Heine-

Universität, Rheumazentrum Rhein-Ruhr – Klinik für Endokrinologie,

Diabetologie und Rheumatologie, Düsseldorf, ⁴ Roche Pharma AG, HOR

– Business Unit, Grenzach-Wyhlen, ⁵ Heinrich-Heine-Universität, Klinik

für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie, Kooperatives

Rheumazentrum Rhein-Ruhr e.V., Düsseldorf

Fragestellung: Anwendung der neuen Empfehlungen der Arbeitsgruppe Kapillarmikroskopie zu Durchführung und Nomenklatur der Kapillarmikroskopie (ZRheumatol 2010 69:253-262) in einer Querschnittuntersuchung an der Bevölkerung. Die Häufigkeit von Normalbefunden und Abweichungen soll erfasst werden.

Methodik: Im Rahmen einer mobilen Aufklärungskampagne zum Thema Rheuma (Rheuma-Truck) an 26 Standorten des Ballungsgebietes Rhein-Ruhr konnten die Besucher an einer Reihe verschiedener Teste (unter anderem einer Kapillarmikroskopie der Finger III-V beider Hände mit standardisierter Bilddokumentation) teilnehmen. Alle Besucher beantworteten die standardisierten Fragen des Rheuma-Checks, es wurden demographische Daten dokumentiert.

Die Bilddokumentation der Kapillarmikroskopie wurde im Truck gemäß den o.g. Empfehlungen durchgeführt, verblindet und anschließend von einem erfahrenen Untersucher semiquantitativ befundet bezüglich Dichte, Hintergrund, Blutungen, Haarnadelform, Kaliberschwankung, Ektasie, Megakapillare, Verzweigung, Büschelkapillare, Elongation, Torquierung, Flusseigenschaften und Füllung. Die Ergebnisse wurden mit den anderen erhobenen Daten verknüpft und ausgewertet.

Ergebnisse: 3196 Besucher wurden gezählt. 754 Besucher wurden zufällig nach Verfügbarkeit des Gerätes kapillarmikroskopiert (mittleres Alter 54 Jahre, 75% weiblich, 10.000 Kapillarmikroskopiebilder auswertbar). 8% der Untersuchten waren nicht beurteilbar. 68% der Kapillaren zeigten die Haarnadelform, 17% eine Torquierung, 3% Verzweigungen, 2% Elongationen, 1% Ektasien, eine Blutung wurde bei 5% der Probanden gesehen; Megakapillaren wurden 4 gezählt, Büschelkapillaren keine.

Bei der Fibromyalgie lag die Rate normaler Kapillaren mit 79% über dem Durchschnitt der Besucher. Bei Raynaud-Phänomen wurden deutlich häufiger Veränderungen des Blutflusses und der Kapillarfüllung beobachtet, nicht aber der Kapillarmorphologie. Eine Assoziation von Torquierung und Psoriasis in der Eigen- und Familienanamnese konnte nicht bestätigt werden. Es gibt keine Geschlechtsunterschiede in der Kapillarmorphologie. Die Zahl normaler Kapillaren nimmt mit dem Alter leicht von 71% bei den unter 30-Jährigen auf 65% bei den 70-80-Jährigen ab, steigt bei den über 80-Jährigen aber wieder auf 71% an (Selektionseffekt?).

Schlussfolgerung: Die erwartet hohe Rate unauffälliger Befunde wurde bestätigt. Die Kapillarmikroskopie eignet sich zum Screening größerer Populationen.

DI.06

HLA-B-Typisierung in der Diagnostik und Differentialdiagnostik der Spondylarthritiden

Muraközy H.¹, Faber C.², Prohaska W.²

¹ Rheuma-Klinik Dr. Lauven, Rheumatologie, 32545 Bad Oeynhausen,

² Bad Oeynhausen

Fragestellung: Erweiterung der diagnostischen und differentialdiagnostischen Möglichkeiten der i. d. R. mit geringer serologischer Aktivität blande verlaufenden Spondylarthritiden durch eine komplette HLA-B-Typisierung.

Methodik: Komplette HLA-B-Typisierung mit molekulargenetischer PCR-SSP-Methode, Detektion in einem Kurzstreckengel. Vergleich der Allelprävalenzen mit 400 gesunden Probanden aus derselben geographischen Region.

Patientenkollektiv: 264 neu-diagnostizierte Spondylarthritiden-Fälle anhand der gängigen radiologischen und klinischen Diagnostik-Kriterien (M: 27 (22,5%), W: 93 (77,5%)) im Zeitraum: 24 Monate (Mai 2008-Mai 2010) Land: NRW /OWL

Ergebnisse:

- HLA-B 8 (23,2%), HLA-B 35 (21,6%), HLA-B 44 (B12) (21,6%), HLA-B 7 (19,9%),
- HLA-B 15 (15,2%), HLA-B 27 (14,4%), HLA-B 51(B5) (13,6%), HLA-B 40 (11,6%)
- HLA-B 18 (7,5%), HLA-B 14 (7,5%), HLA-B 54, 55, 56 (B22) (5%), HLA-B 38, 39 (B16) (4,2%) HLA-B 57, 58 (B17) (4,2%), HLA-B 13 (3,4%), HLA-B 37 (2,5%)
- HLA-B 41, HLA-B 45, HLA-B 49, HLA-B 50 jeweils 0,8%

konnten in der Patientengruppe nachgewiesen werden.

Die folgenden HLA-B-Allele zeigen signifikante ($p < 0,005$) Abweichung vom Kontrollkollektiv: HLA-B 35, HLA-B 51(B5), HLA-B 60 (B40), HLA-B 14, HLA-B 54, 55, 56 (B22), HLA-B 38, 39 (B16), HLA-B 37, HLA-B 41, 45, 49, 50

Schlussfolgerung: Mittels klinischer und radiologischer Diagnostik, unterstützt durch komplette HLA-B-Typisierung können Spondylarthritiden in unserem Patientenkollektiv wesentlich häufiger als bisher diagnostiziert und somit adäquat therapiert werden.

DI.07

Evaluation des 7-Gelenke-Ultraschall-Scores (US7) mit Feingelenkanalyse bei Patienten mit entzündlichen Gelenkerkrankungen über einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr

Ohrndorf S.¹, Halbauer B.¹, Naumann L.¹, Dietz E.², Burmester G.-R.³, Backhaus M.³

¹ Universitätsmedizin Berlin, Abteilung für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Berlin, ² Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie, Berlin, ³ Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Medizinische Klinik III mit Schwerpunkt Rheumatologie & klinische Immunologie, Berlin

Fragestellung: Evaluation des 7-Gelenke-Ultraschall-Scores (US7) inklusive Feingelenkanalyse der/s klinisch beschwerdeführenden Hand/Vorfußes über einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr bei einer Kohorte von Patienten mit entzündlichen Gelenkerkrankungen.

Methodik: Einundvierzig Patienten mit einer Rheumatoiden Arthritis (RA; 85,4%), Psoriasisarthritis (PsoA; 12,2%) und ankylosierender Spondylitis mit peripherer Gelenkbeteiligung (AS; 2,4%) mit einer mittleren Erkrankungsdauer von 8,8 Jahren $\pm 7,9$ wurden vor Therapieeinleitung oder -wechsel mittels DMARD bzw. TNF alpha-Antagonist (baseline) sowie nach 3, 6 und 12 Monaten untersucht.

Bei jeder Untersuchung wurde die Arthrosonographie durchgeführt und klinische (DAS 28) und laborchemische (BSG, CRP) Daten erhoben. Statistisch erhoben wurden Mittelwerte, longitudinale Korrelationskoeffizienten und Einzelgelenkanalysen.

Ergebnisse: Baseline betrug der Synovialitis-Score im B-Bild $13,5 \pm 4,2$, im power Doppler-Mode $3,7 \pm 4,1$, BSG= $28 \text{ mm/h} \pm 18,3$, CRP= $11 \text{ mg/l} \pm 22,6$; DAS28= $4,9 \pm 1,4$.

Nach 12 Monaten konnte eine statistisch signifikante Abnahme des Synovialitis-Scores im B-Bild und im PD-Mode beobachtet werden ($p < 0,05$); darüber hinaus verminderte sich der DAS28 ebenfalls signifikant, wohingegen BSG und CRP nur tendenziell abnahmen ($p > 0,05$).

Zudem fand sich eine signifikante Reduktion der erosiven Veränderungen nach 12 Monaten ($p < 0,05$).

Im Bezug auf die longitudinalen Korrelationskoeffizienten ließ sich lediglich eine statistisch signifikante Korrelation von BSG und Synovialitis-Score im B-Bild im Verlauf eines Jahres nachweisen.

In der Einzelgelenkanalyse konnte eine Tenosynovialitis der M. extensor carpi ulnaris-Sehne in 34,1% der Fälle sonographisch nachgewiesen werden (PD-Signal in 4,8% der Patienten). Am MCP-Gelenk II konnten Erosionen am häufigsten in der lateralen Schnittebene nachgewiesen werden (70,7%), palmar in 46,3% und dorsal in 48,8%. Am MTP-Gelenk V zeigten sich 75,6% der Erosionen im lateralen Schnitt.

Schlussfolgerung: Der US7-Score ist anhand des Nachweises einer Synovialitis im B-Bild sowie der PD-Aktivität der Synovialitis imstande, die Krankheitsaktivität zu ermitteln; zudem kann mit Hilfe des US7-Scores eine Therapieantwort aufgezeigt werden.

Das Fehlen von statistisch signifikanten Korrelationen (außer deren von BSG und Synovialitis im B-Bild nach einem Jahr) könnte darauf hinweisen, dass der US7-Score als ein zusätzlich zu den klinischen und laborchemischen Untersuchungen hilfreiches Instrument im Follow-up von Arthritis-Patienten Einsatz findet.

DI.08

Ermittlung der Änderungssensitivität der Digitalen Radiogrammetrie (DXR)

Böttcher J.¹, Pfeil A.², Lehmann G.³, Oelzner P.³, Linss W.⁴, Wolf G.²

¹ Waldklinikum Gera, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Gera, ² Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Jena, ³ Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Abt. Rheumatologie/Osteologie, Jena, ⁴ Universitätsklinikum Jena, Institut für Anatomie I, Jena

Fragestellung: Die DXR ist ein innovatives Verfahren zur Beurteilung des periartikulären kortikalen Knochenmineraldichteverlustes in der Rheumatologie dar. Im Rahmen dieser Studie erfolgt die Evaluierung der Least Significant Change (LSC) als Maß für die Änderungssensitivität der DXR.

Methodik: Die Hände zweier männlicher anatomischer Präparate wurden mit einer konventionellen Röntgenanlage und einer digital arbeitenden Röntgenanlage unter standardisierten Bedingungen geröntgt. Die angefertigten Handröntgenaufnahmen wurden sekundär in das DXR-System (Pronosco X-poseure System, Sectra, Schweden) eingescannt und analysiert. Der Knochenmineraldichte (BMD) und des Metacarpal Index (MCI) wurde an den Metacarpalia II-IV bestimmt. Zur Beurteilung der Inter-Röntgenbild LSC wurden unter konstanten technischen Bedingungen zehn Handröntgenaufnahmen angefertigt. Für die Evaluierung der Intra-Präzision LSC wurde zehnmalig die Analyse eines identischen konventionellen bzw. digitalen Röntgenbildes realisiert.

Ergebnisse: Für die Inter-Röntgenbild LSC des DXR-BMD der konventionellen Röntgenbilder konnte ein Wert von 0,92% ermittelt werden. Des Weiteren wurde für die digitalen Aufnahmen eine LSC mit 1,6% berechnet. Der MCI zeigt eine Inter-Röntgenbild LSC von 0,36% (konventionelle Handröntgenaufnahmen) und von 1,28% (digitale Aufnahmen). Die Intra-Röntgenbild LSC zeigte für den DXR-BMD der konventionelle Aufnahmen einen Wert von 0,36%. Gleichsinnige Ergebnisse wurden für den MCI eruiert. Hinsichtlich der digitalen Aufnahmen konnte ein LSC-Wert für den DXR-BMD von 0,14% ermittelt werden. Höhere LSC-Werte (1,18%) wurden für den MCI der digitalen Handröntgenaufnahmen berechnet.

Schlussfolgerung: Die DXR zeigt exzellente Inter- und Intra-Röntgenbild LSC Daten, differenziert für konventionelle wie auch digital angefertigte Handröntgenaufnahmen. Zur Evaluierung von geringen Veränderungen der periartikulären kortikalen Knochenmatrix stellt die DXR demzufolge ein zuverlässiges und hochpräzises Messverfahren in der rheumatologischen Bildgebung dar.

DI.09

Ergebnisse der Optical Imaging in Rheumatoid Arthritis 1-Studie

Bahner M.¹, Mahler M.², Berliner M.², Berliner B.², Osel J.³, Osel I.³, Weissbach C.², Ebert B.², Schirmer M.¹

¹ mivenion GmbH, Berlin, ² Berlin, ³ Bad Saarow

Fragestellung: Die fluoreszenzoptische Bildgebung ist eine neue Methode zur Diagnostik der rheumatoiden Arthritis der Hände (Rheumascan). Dabei wird gleichzeitig die Fluoreszenzintensität von mehr als 30 Gelenken an beiden Händen aufgezeichnet. Wir berichten über die Ergebnisse dieser ersten klinischen Studie mit gesunden Freiwilligen und Patienten.

Methodik: In diese prospektive Studie wurden 30 gesunde Freiwillige, 31 Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis (DAS28 > 3.2) und 30 Patienten mit bekannter Osteoarthritis der Fingergelenke eingeschlossen. Die Untersuchungen wurden mittels eines standardisierten Protokolls an einem von zwei Prototypen (eine Hand, n=28, beide Hände, n=63) fluoreszenzoptisch untersucht. Als Fluorophor kam das Fluoreszenzkontrastmittel Indocyanin - Grün (ICG-Pulsion®) mit einer Dosierung von 0,1 mg / kg KG zum Einsatz.

Ergebnisse: In einer ersten Zwischenanalyse wurden 15 gesunde Freiwillige (450 Gelenke) und 9 Patienten mit aktiver Arthritis (270 Gelenke) ausgewertet. Vergleichsgröße war die klinische Bewertung. In gesunden Freiwilligen betrug die Spezifität 99,1 % mit einer FPR von 0,9 %. Für alle 24 ausgewerteten betrug die Sensitivität 70,5 %, die Spezifität 96,1 % und der negative Vorhersagewert 97,2 %. Beim Vergleich mit der kontrastmittelverstärkten MRT verbesserte sich die Sensitivität.

Schlussfolgerung: Das Rheumascan Verfahren ist einfach durchzuführen und benötigt weniger als 15 Minuten für eine umfassende Beurteilung der Hand- und Fingergelenke. Die ersten ZwischenErgebnisse sind sehr vielversprechend. Beruhend auf den vorläufigen Ergebnisse ist Rheumascan für den Ausschluss der aktiven Erkrankung sowie die Unterscheidung von unklaren klinischen Befunden besonders nützlich. Außerdem sehen wir Potenzial für die Kontrolle der Krankheitsaktivität vor und unter pharmakologischer Therapie.

DI.10

Die lichtmikroskopische Untersuchung gefärbter Zytozentrifugenpräparate ist eine zuverlässige Nachweismethode für Calcium-Pyrophosphatkristalle in der Synovialflüssigkeit

Robier C.¹, Sternad H.¹, Neubauer M.¹, Lunzer R.¹, Nadler K.¹, Rainer F.¹

¹ Abteilung für Innere Medizin, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Graz-Eggenberg, Graz

Fragestellung: Calcium-Pyrophosphat-Dihydrat-Kristalle (CPPD) sind pathognomonisch für die Chondrokalzinose und spielen auch in der Pathogenese der Arthrose eine Rolle, wobei eine Assoziation zwischen dem Kristallnachweis und dem Schweregrad der Erkrankung gefunden wurde [1]. Goldstandard in der Diagnostik CPPD-assoziiierter Erkrankungen ist die Polarisationsmikroskopie, welche jedoch nicht in jedem Labor verfügbar ist. Ferner sind nur etwa 20% der CPPD-Kristalle doppellichtbrechend [2]. Ziel dieser Studie war es, die konventionelle Lichtmikroskopie gefärbter Zytozentrifugenpräparate, die bei zellärmeren Synovialproben die Anzahl beurteilbarer Zellen erhöht, als alternative Screeningmethode für CPPD-Kristalle zu evaluieren.

Methodik: Es wurden 133 Synovialproben von Patienten, bei denen mittels Polarisationsmikroskopie die typischen rhomboiden CPPD-Kristalle nachgewiesen wurden, analysiert. Die Proben wurden für 10 min bei 700 rpm zytozentrifugiert. Die getrockneten Sedimente wurden mit May-Grünwald-Giemsä (MGG) gefärbt und mittels konventioneller Lichtmikroskopie untersucht.

Ergebnisse: Es wurden 133 Proben aus verschiedenen Gelenksregionen untersucht (Knie, n=103; Schultergelenk, n=23; Ellenbogengelenk, n=5; oberes Sprunggelenk, n=2). Mittels Lichtmikroskopie wurden in 99,25 % (n=132) der Proben CPPD-Kristalle nachgewiesen. In 1 Probe fanden sich lichtmikroskopisch keine CPPD-Kristalle.

Schlussfolgerung: Die Lichtmikroskopie gefärbter Zytozentrifugenpräparate ist eine empfindliche Nachweismethode für CPPD-Kristalle in der Synovialflüssigkeit. In dieser Studie wurden in 99,25 % der polarisationsmikroskopisch gesicherten Fälle CPPD-Kristalle lichtmikroskopisch detektiert. Vor allem in Institutionen ohne Polarisationsmikroskop beziehungsweise als ergänzende Methode zur Polarisationsmikroskopie in nicht eindeutigen Fällen ist die Anwendung dieser Methode sinnvoll.

[1] Rosenthal AK (2006), Calcium crystal deposition and osteoarthritis., *Rheum Dis Clin North Am*

[2] Ivorra J, Rosas J, Pascual E. (1999), Most calcium pyrophosphate crystals appear as non-birefringent., *Ann Rheum Dis*

DI.11

Diagnostische Wertigkeit eines neuen Anti-C1q Enzymimmunoassays bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes

Schlüter B.¹, Bonsmann G.², Willeke P.³

¹ Uniklinikum Münster, Centrum für Laboratoriumsmedizin, Münster,

² Uniklinikum Münster, Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten, Münster,

³ Uniklinikum Münster, Medizinische Klinik und Poliklinik D, Münster

Fragestellung: Autoantikörper mit Spezifität für die Komplementkomponente C1q (Anti-C1q AAK) werden bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes (SLE) nachgewiesen. Klinische und experimentelle Befunde sprechen für eine pathogenetische Bedeutung dieser AAK, z.B. durch Interferenz mit der Clearance von apoptotischen Zellen und Immunkomplexen. Zudem könnten Anti-C1q AAK auch von diagnostischem Nutzen bei Patienten mit SLE sein. Wir untersuchten daher die diagnostische Wertigkeit eines neuen Anti-C1q Enzymimmunoassays (EIA) in einer großen Patientenkohorte mit rheumatischen und nicht-rheumatischen Erkrankungen.

Methodik: In einer retrospektiven Studie wurde ein Anti-C1q EIA (Test A, Binding Site, GB) im Vergleich mit einem Anti-dsDNA Farr-RIA (Test B, Siemens, D) hinsichtlich der diagnostischen Spezifität, Sensitivität und Effizienz evaluiert. Das Studienkollektiv umfasste folgende Gruppen: 99 SLE (ACR Kriterien), 101 andere Kollagenosen (30 Sjögren, 25 progressive systemische Sklerose, 22 CREST, 10 Dermatomyositis, 3 Polymyositis, 11 Mischkollagenose), 14 M. Wegener, 40 rheumatoide Arthritis, 38 organspezifische Autoimmunopathien, 25 HCV oder HIV-Infektion und 40 Blutspender. Die SLE-Krankheitsaktivität wurde mit dem SLEDAI-Score beurteilt (0-3 inaktiv: 31; 4-7 mäßig aktiv: 41; >7 aktiv: 27).

Ergebnisse: Die diagnostischen Testkriterien wurden unter Anwendung der vom Hersteller empfohlenen Grenzwerte evaluiert: diagnostische Sensitivität A (26,3 %), B (73,8 %), $p < 0,0001$; Spezifität A (93 %), B (88%), $p = 0,072$; Effizienz A (74,5 %), B (83,8 %), $p = 0,003$. Die Sensitivität nahm deutlich mit der Krankheitsaktivität zu (aktiv vs. inaktiv: A 5-fach; B 1,8-fach). Der Anti-C1q EIA reagierte positiv in 11,1 % der im RIA Anti-dsDNA-negativen SLE-Patienten. Hingegen unterschied sich die Anti-C1q AAK-Prävalenz nicht signifikant in Abhängigkeit von der Nierenbeteiligung. Beide Tests zeigten eine moderate quantitative Korrelation bei SLE-Patienten ($r = 0,40$, $p < 0,0001$).

Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse zeigen, dass der untersuchte neue Anti-C1q Enzymimmunoassay bei mäßiger Sensitivität eine hohe diagnostische Spezifität für SLE hat. Mit diesem Test kann zudem ein Teil der SLE-Patienten, die Anti-dsDNA Antikörper-negativ sind, zusätzlich erkannt werden. Die Prävalenz der Anti-C1q AAK nimmt mit höherer Krankheitsaktivität deutlich zu. Daher können sowohl die Diagnosefindung bei Patienten mit Verdacht auf Kollagenose als auch die Aktivitätsbeurteilung bei gesichertem SLE mit dem Anti-C1q EIA unterstützt werden.

DI.12

Besteht ein Einfluss der Röntgenbildanfertigung auf die Fingergelenkspaltweitenmessung mittels

Computer-Assistierter Gelenkspaltweitenmessung (CAJSA)

Pfeil A.¹, Böttcher J.², Lehmann G.³, Fröber R.⁴, Oelzner P.³, Hansch A.⁵, Wolf G.¹

¹ Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Jena,

² Waldklinikum Gera, Institut für Diagnostische und Interventionelle

Radiologie, Gera, ³ Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Abt. Rheumatologie/Osteologie, Jena, ⁴ Universitätsklinikum Jena, Institut für Anatomie I, Jena, ⁵ Universitätsklinikum Jena, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Jena

Fragestellung: Die CAJSA stellt ein neues computer-basierendes innovatives Verfahren zur automatischen Bestimmung der Fingergelenkspaltweite an Handröntgenaufnahmen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis dar. Ziel der Studie ist die Evaluierung des Einflusses verschiedener Röntgenanlagen sowie der Röhrenspannung auf die Fingergelenkspaltweitenmessung mittels CAJSA.

Methodik: Die Hand eines männlichen anatomischen Präparates wurden mit drei verschiedenen Röntgenanlagen (konventionell: Philips Super 80 CP; digital: Siemens Polydoros SX 80, Diagnost Philips Optimus) geröntgt. Es erfolgte die systematische Variation der Röhrenspannung (Intervall: 42KV bis 52KV) in Schritten zu je 2KV. Drei Röntgenbilder wurden von jeder Röhrenspannungsstufe angefertigt. Für die konventionelle Röntgenanlage wurden zwei unterschiedliche Filme (Agfa, Kodak) verwendet.

Es erfolgte die Bestimmung der Gelenkspaltweiten der Metacarpo-Phalangeal-Gelenke II-IV durch die CAJSA (Radiogrammetry Kit, Version 1.3.6, Sectra, Schweden) an den Handröntgenaufnahmen.

Ergebnisse: Für die beiden Filme der konventionellen Röntgenanlage ergaben sich bei Variation der Röhrenspannung ein Präzisionsfehler für den Agfa-Film mit 1.9% und für den Kodak-Film mit 2.4%. Innerhalb der digitalen Röntgenanlagen (Philips) stellte sich ein geringerer Präzisionsfehler (Philips: 0.7%; Siemens: 2.2%) dar. Röntgenbilder, die bei Röhrenspannungen von 49kV und 52kV aufgenommen wurden, konnten nicht vom System analysiert werden.

Bei konstant gehaltener Röhrenspannung zeigten sich moderate Präzisionsfehler für die konventionelle Anlage (Kodak: 1.8%; Agfa: 0.7%) und die digitale Röntgenanlage (Philips: 0.7%; Siemens: 1.6%).

Schlussfolgerung: Die Röhrenspannung weist hinsichtlich der Röntgenbildherstellung einen signifikanten Einfluss auf die Fingergelenkspaltweitenmessung der CAJSA auf. Dies gilt auch für die Verwendung verschiedener Röntgenanlagen, unabhängig von deren konventioneller bzw. digitaler Arbeitsweise. Zur Sicherstellung zuverlässiger Fingergelenkspaltweitenmessungen ist die Etablierung standardisierter Bedingungen zu fordern.

DI.13

Xiralite, ein neues bildgebendes Verfahren zur fluoreszenzoptischen Diagnostik von entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen

Werner S.¹, Ohrndorf S.², Bahner M.³, Burmester G.-R.², Backhaus M.², Langer H.¹

¹ Schwerpunkt für Rheumatologie, klinische Immunologie und Osteologie am Ev. Krankenhaus Düsseldorf, Düsseldorf, ² Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Medizinische Klinik III mit Schwerpunkt Rheumatologie & klinische Immunologie, Berlin, ³ mivenion GmbH, Berlin

Fragestellung: Für die rheumatoide Arthritis ist eine frühe Diagnose und Therapie entscheidend für das Outcome. Gerade zu Beginn der Erkrankung sind bei einem Teil der Patienten die klinischen Befunde nicht eindeutig. Dies kann zu einer relevanten diagnostischen Latenz führen. Xiralite ist ein fluoreszenz-optisches Bildgebungsverfahren zum schnellen und einfachen Nachweis entzündlicher Aktivität in den Finger- und Handgelenken [1]. Desweiteren ermöglicht es bei Verlaufsuntersuchungen eine quantitative Beurteilung des therapeutischen Ansprechens.

Methodik: 190 Patienten (RA=54, PsA=52, SpA=2, infekassozierte Arthritis=23, undiff. Arthritis= 41, Overlap-Syndrom=1, JIA=3, Arthralgien= 3, undiff. SpA=3, SLE=1, CED=2, OA=3, gesund=2), davon 78 Patienten (41%) mit früher Arthritis (Krankheitsdauer ≤ 2 Jahre); 10 Verlaufsuntersuchungen nach einer Therapiedauer von mind. 3 Monaten. Die Bildaufnahme erfolgte mit einer Spezialkamera in einer Frequenz von 60 Aufnahmen/Minute über 6 Minuten unter i.v. Gabe eines 0,1mg/kg KG Bolus des Fluoreszenzfarbstoffs Indocyaningrün (ICG). Die Fluoreszenz wurde mithilfe von LEDs im infrarotnahen Bereich angeregt ($\lambda = 740\text{nm}$; zum Verfahren siehe auch [1]).

Ergebnisse: Der Xiralite-Befund korrelierte bei der Mehrzahl der Patienten gut mit der Klinik. Fluoreszenzoptische Signale in klinisch blanden Gelenken deuten darauf hin, dass sich mit dieser Methode eine subklinische Entzündungsaktivität nachweisen lässt. Aktivitätsmessungen im Verlauf zeigten eine über den ROI quantifizierbare deutliche Abnahme der lokalen Entzündungsaktivität unter einer wirksamen Therapie. Umgekehrt kam es bei unzureichendem therapeutischem Ansprechen zu keiner Abnahme der Signalaktivität. Differentialdiagnostisch bedeutsam ist eine charakteristische dreiecksförmige Ausziehung mit leichtem Schwung im Bereich der Fingerbeere („Werner-Zeichen“), die vor allem bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis gesehen wurde.

Schlussfolgerung: Xiralite ist eine neue Untersuchungsmethode, mit der sich bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen eine lokale Entzündungsaktivität einfach und schnell nachweisen lässt. Die bisherigen Erfahrungen zeigen einen zusätzlichen Nutzen bei der Früharthritisdagnostik, der Differentialdiagnostik und beim Verlaufsmonitoring. Dabei ist die Quantifizierbarkeit ein Vorteil. Eine Limitation besteht darin, dass die Untersuchung derzeit auf die Hände beschränkt ist.

[1] Bremer C, Werner S, Langer HE (2009), Assessing Activity of Rheumatic Arthritis with Fluorescence Optical Imaging., *European Musculoskeletal Review* 2009, 96-100

DI.14

Evaluation eines neuen Ultraschallscores zur Quantifizierung der Entzündungsaktivität großer Gelenke in der täglichen rheumatologischen Praxis - ein Pilotprojekt

Hartung W.¹, Kellner H.², Backhaus M.³, Sattler H.⁴, Strunk J.⁵, Schmidt W.A.⁶, Ehrenstein B.⁷, Fleck M.¹

¹ Asklepios Klinikum Bad Abbach, Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Bad Abbach, ² Schwerpunktpraxis für Rheumatologie und Gastroenterologie, München, ³ Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Medizinische Klinik III mit Schwerpunkt Rheumatologie & klinische Immunologie, Berlin, ^{4,5} Krankenhaus Porz am Rhein, Abt. Rheumatologie, Köln-Porz, ⁶ Immanuel Krankenhaus Berlin (Standort Berlin-Buch), Rheumaklinik Buch, Berlin, ⁷ Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Regensburg

Fragestellung: Die Sonographie ist ein weit verbreitetes und sehr sensitives bildgebendes Verfahren bei der Diagnostik von Synovitiden und erosiven Gelenkveränderungen. Mit Hilfe der Powerdopplersonographie (PDS) ist zudem die Unterscheidung zwischen aktiver und inaktiver Synovialitis möglich. Häufig sind bei rheumatischen Gelenkerkrankungen auch die großen Gelenke betroffen Ziel: Evaluation eines neu entwickelten Ultraschallscores für große Gelenke in der täglichen rheumatologischen Praxis im Rahmen einer deutschen Multicenterstudie.

Methodik: Bei 473 Patienten in 55 Zentren mit RA (73,6%), PsA (14,0%), SpA (8,7%) und anderen entzündlich rheumatischen Gelenkerkrankungen (3,4%) mit einer mittleren Erkrankungsdauer von 7,5 Jahren (Rang 0,2 - 38 Jahre) wurde das klinisch dominante große Gelenk mittels B-Bild und PDS bezüglich Synovitis (semiquantitativ Grad 0-3) und das Vorhandensein von Erosionen 0, 3 und 6 Monate nach Einleitung oder Änderung einer DMARD Therapie untersucht. Ergänzend wurden klinische und laborchemische Aktivitätsparameter (BKS, CRP, RF, anti-CCP-AK, DAS 28) dokumentiert.

Ergebnisse: Für eine Subgruppe von 80 RA Patienten (mittleres Alter 53,7 Jahre) mit Gonarthritiden konnten die 6 Monatsdaten ausgewertet werden. 74 dieser Patienten (93,6%) erhielten zum Zeitpunkt T₀ eine Basistherapie, darunter 20 Patienten (25%) eine anti-TNF alpha Therapie. Nach 3

und 6 Monaten konnte mittels B-Bild Sonographie und PDS, korrespondierend zu den klinischen und labortechnischen Parametern, eine hochsignifikante Reduktion der Krankheitsaktivität nachgewiesen werden.

US / klinische Parameter	Zeitpunkt T0	Zeitpunkt T1	Zeitpunkt T2
B- Mode US (0–15)	5,6	3,7**	3,4**
Farb / Power Doppler (0–15)	4,1	2,8**	2,3**
BSG	32,9	23,4**	21,2**
CRP (mg/l)	20,5	12,1**	12,8**
DAS 28	4,7	3,6**	3,5**
** p < 0,0001			
Scoreverlauf			

Am deutlichsten zeigte sich das therapeutische Ansprechen im Powerdopplerscore, mit einer mittleren Reduktion um 4,13 Punkte zum Zeitpunkt T0 auf 2,75 bzw. 2,25 Punkte nach 3 und 6 Monaten ($p < 0,0001$). In dem relativ kurzen Beobachtungszeitraum konnte bezüglich des Erosionscores kein signifikanter Unterschied beobachtet werden.

Schlussfolgerung: Der Große-Gelenke Ultraschall Score ist in der täglichen rheumatologischen Praxis sehr gut anwendbar und stellt ein wertvolles Instrument für die Therapieüberwachung bei Arthritiden der großen Gelenke dar.

DI.15

Evaluation der Wirkung von Rituximab bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis mittels Arthrosonographie

Ohrndorf S.¹, Reiche B.¹, Naumann L.¹, Halbauer B.¹, Feist E.², Burmester G.-R.², Backhaus M.²

¹ Universitätsmedizin Berlin, Abteilung für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Berlin, ² Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Medizinische Klinik III mit Schwerpunkt Rheumatologie & klinische Immunologie, Berlin

Fragestellung: Evaluation der entzündlichen und destruktiven Veränderungen unter Rituximab-Therapie mittels B-Bild- und power Doppler (PD) Ultraschall und Vergleich der Ultraschall-Ergebnisse: mit klinischen und labormedizinischen Parametern über einen Zeitraum von 24 Wochen.

Methodik: Neunzehn Patienten mit gesicherter RA erhielten standardmäßig zwei Infusionen Rituximab (je 1000mg) im zweiwöchentlichen Intervall. Zum Zeitpunkt vor der ersten Verabreichung (baseline) sowie nach 2, 4, 12 und 24 Wochen wurde die klinisch beschwerdeführende Hand/Vorfuß sonographisch im B- und PD-Mode wie folgt untersucht: Handgelenk von radial, median und ulnar von dorsal und palmar, die MCP- und PIP-Gelenke II-V von palmar und dorsal sowie die MTP-Gelenke II-V von plantar und dorsal, jeweils semiquantitativ (Grad 0-3) auf Synovialitis. Summenscores wurden aus den Ergebnissen n der B- und PD-Untersuchung errechnet. Zu jedem Untersuchungszeitpunkt wurden klinische (28 druckschmerzhafte und 28 geschwollene Gelenke, visuelle Analogskala (VAS) des Patienten, DAS28) und labormedizinische Parameter (CRP, BSG) bestimmt.

Ergebnisse: Im Vergleich zum Zeitpunkt vor Therapiebeginn waren nach 24 Wochen BSG, CRP, Anzahl geschwollener Gelenke, DAS28 und die VAS-Werte signifikant vermindert, ebenso der Synovialitis-Summenscore im B-Mode-Ultraschall ($p < 0,05$). Zwischen der Abnahme der klinisch druckschmerzhafte Gelenke und der Abnahme des semiquantitativen Summenscores im B-Mode-Ultraschall ergab sich ein signifikanter longitudinaler Korrelationskoeffizient bezüglich der palmaren/plantaren Gelenkregion. Desweiteren zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Abnahme des CRPs und der Abnahme des semiquantitativen Summenscores im PD-Mode.

Schlussfolgerung: Der B-Mode- und PD-Ultraschall sind hilfreiche Werkzeuge, um die Therapieantwort auf Rituximab widerzuspiegeln. Dabei korrelierte der B-Mode-Ultraschall der palmaren/plantaren Gelen-

region im Verlauf signifikant mit der Anzahl der druckschmerzhafte Gelenke. Der Verlauf der power Doppler-Aktivität korrelierte signifikant mit dem CRP-Verlauf.

Experimentelle Rheumatologie

ER.01

YopM reduces inflammation and bone destruction in Rheumatoid Arthritis (RA)

Bertrand J.¹, Rüter C.², Scharnert J.², Niedermeier M.¹, Niedermeier M.¹, Schmidt A.², Pap T.¹

¹ Universitätsklinikum Münster, Westfälische Wilhelms-Universität, Institut für Experimentelle Muskuloskeletale Medizin, Münster, ² Institute of Infection Medicine, Münster

Fragestellung: Primary bone marrow cells (PBMC) are precursors of osteoclasts which mediate the degradation of bone during rheumatoid arthritis (RA). The yersinia outer protein M (YopM) is an effector protein of Yersinia species and able to enter host cells by membrane penetration and down-regulation of inflammatory responses. We investigated whether YopM has the potential to act as a self-delivering immune therapeutic agent by exhibiting a beneficial effect on inflammation and joint destruction linked to RA.

Methodik: First, we analysed the penetration of recombinant YopM into PBMCs and osteoclasts by confocal laserscanning microscopy. In addition, we studied the effects of YopM on osteoclastogenesis using an in vitro osteoclast formation assay. To unravel the signaling pathways involved in the effects of YopM on cellular activation and differentiation, we investigated the activation of MAP-kinases and NF- κ B signaling by Western Blot analysis. With respect to a potential in vivo application of YopM, we injected YopM intra articular and intravenous of wildtype and hTNF α mice and monitored its distribution by fluorescence reflection imaging (FRI) as well as the effects on the clinical symptoms.

Ergebnisse: As seen in confocal scanning microscopy, YopM penetrated the cell membrane of PBMCs and osteoclasts and accumulated near the nucleus. Studying the signaling pathways affected by YopM, we found that YopM reduced the TNF α induced activation of NF- κ B by reducing the phosphorylation of I κ B. TNF α mediated phosphorylation of p38 MAP kinase, AKT and ERK were not altered by YopM. Most interestingly, we found a strong reduction of osteoclast formation by YopM. Specifically, incubation of PBMCs with YopM led to a 90% reduction in osteoclast precursors and osteoclasts. YopM-Cy5 injected intra-articular into the knee joints of a mouse was detectable without a systemic distribution of YopM during a time period of 72 hours. Analysing the clinical symptoms of arthritis in hTNF α mice, we observed a delay of paw swelling after injection of YopM of 1 week. At histological analysis of the hind paws, we found reduced bone destruction and inflammation in the YopM treated hTNF α mice.

Schlussfolgerung: These results suggest that YopM derived peptides have the potential to reduce inflammation and bone destruction in vivo. Therefore YopM may constitute a novel therapeutic principle for the treatment of RA.

ER.02

Transient Receptor Potential Canonical (TRPC) channel 6 is part of the CXCR2 receptor pathway contributing to neutrophil migration during the inflammatory response

Lindemann O.¹, Umlauf D.², Bertrand J.², Fabian A.¹, Dietrich A.³, Schwab A.¹, Pap T.²

¹ University of Münster, Institute of Physiology II, Münster, ² University of Münster, Institute of Experimental Musculoskeletal Medicine, Münster, ³ Philipps-University Marburg, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Marburg

Fragestellung: Neutrophil (polymorphonuclear leukocytes [PMN]) accumulation within the synovial fluid of diseased joints in rheumatoid

arthritis (RA) is a distinct event in the early stages of the disease. The recruitment of PMNs to inflamed joints involves a sequence of complex cellular events including directed chemotaxis to the inflammatory site. Given the crucial role of Ca²⁺ transients in chemotactic signaling and responses, we assessed the role of the putative Ca²⁺ entry channel TRPC6 in PMN chemotaxis.

Methodik: Neutrophils were isolated from the bone-marrow of 8-10 weeks old TRPC6 knockout mice and age matched wild type controls. Chemotaxis analysis was performed in 3-dimensional collagen-I matrices (2.5mg/ml) on fibronectin coated (1µg/cm²) chemoaxis chambers and quantified by time-lapse videomicroscopy. PMN migration was elicited using gradients of either N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine (fMLP) or cell-free inflammatory exudates obtained from the acute phases of peritonitis induced in these mice by a 9% casein solution. Additionally, we inhibited the CXCR2 receptor by adding CXCR2 receptor blocker SB225002 to the inflammatory exudate gradient.

Ergebnisse: Neutrophils were isolated from the bone-marrow of 8-10 weeks old TRPC6 knockout mice and age matched wild type controls. Chemotaxis analysis was performed in 3-dimensional collagen-I matrices (2.5mg/ml) on fibronectin coated (1µg/cm²) chemoaxis chambers and quantified by time-laps videomicroscopy. PMN migration was elicited using gradients of either N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine (fMLP) or cell-free inflammatory exudates obtained from the acute phases of peritonitis induced in these mice by a 9% casein solution. Additionally, we inhibited the CXCR2 receptor by adding CXCR2 receptor blocker SB225002 to the inflammatory exudate gradient.

Schlussfolgerung: The reduced chemotaxis of TRPC6 knockout neutrophils along an inflammatory exudate gradient and the lack of CXCR2 blocking effects in these neutrophils indicate that TRPC6 contributes to neutrophil chemotaxis to inflammatory sites as part of the CXCR2 receptor pathway.

ER.03

S-Curvarin reduces pro-inflammatory gene expression during rheumatoid arthritis

Pautz A.¹, Schmidt N.¹, Art J.¹, Erkel G.², Anke T.², Kleinert H.¹

¹ Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg Universität Mainz, Institut für Pharmakologie, Mainz, ² Technische Universität Kaiserslautern, Institut für Biotechnologie, Kaiserslautern

Fragstellung: The development and progression of rheumatoid arthritis (RA) is associated with the dysregulation of the expression of several pro-inflammatory molecules. Today, the acute and chronic inflammation is treated with non-steroidal-anti-inflammatory drugs (NSAID) and glucocorticoids. Upon long-term treatment both compounds display severe side effects. Therefore, we investigate if the new anti-inflammatory fungal compound S-Curvarin (SC) improves the disease symptoms.

Methodik: Therefore, we used the in vivo mouse model of collagen induced arthritis (CIA).

Ergebnisse: In this in vivo model SC markedly reduced inflammation and swelling of the paws. By analyzing the mRNA- and protein-expression of major RA-related chemokines (e.g. C5a, MCP-1, MIP-1 α) and cytokines (e.g. IFN-γ, IL-1β, IL-12p70 und TNF-α), a decreased expression of several pro-inflammatory mediators by SC was detected. The effects were comparable to mice treated with the potent glucocorticoid dexamethasone. DNA-microarray experiments demonstrated reduction of CIA-increased expression of further inflammation related genes by SC. One example is the calcium-binding protein S100A8, which is constitutively expressed by neutrophils, activated monocytes and macrophages. The protein is considered to amplify pro-inflammatory responses through activation of NF-κB and MAPK pathways. S100A8 expression was significantly increased in paws, peripherer mononuclear blood cells (PBMC) and in liver after immunization with chicken collagen type II. Treatment with SC normalized S100A8 expression. Moreover, we detected that S100A8 is a reliable marker to monitor disease progression and severity. Similar results were obtained for the expression of the myeloid peroxidase gene.

Schlussfolgerung: Altogether, these data implies that SC may be a promising lead compound for the development of new drugs used in RA treatment

ER.04

Role of Agonistic Autoantibodies Directed to the Angiotensin II Type 1 and the Endothelin-1 Type A Receptors in Systemic Sclerosis

Kill A.¹, Günther J.¹, Becker M.², Dragun D.³, Bursmester G.², Riemekasten G.²

¹ Charité Berlin /DRFZ Berlin, Rheumatology and Clinical Immunology, Berlin, ² Charité Berlin, Rheumatology and Clinical Immunology, Berlin, ³ Charité Berlin, Department of Nephrology, Transplantology and Intensive Care, Berlin

Fragstellung: Angiotensin II and endothelin-1 play an important role in vascular inflammation and dysfunction in addition to their vasoconstrictive actions. We have identified autoantibodies against the angiotensin II type 1 receptor (anti-AT1R- autoantibodies) and the endothelin-1 type A receptor (anti-ETAR-autoantibodies) in patients with systemic sclerosis (SSc). These autoantibodies are predictive for a higher degree of pulmonary and cutaneous fibrosis as well as for a higher degree of mortality and the development of pulmonary arterial hypertension (PAH) in SSc. We aim to analyze the role of anti-AT1R- and anti-ETAR-autoantibodies on mechanisms involved in the pathogenesis of SSc. Here we present the role of these autoantibodies on the transcription of the pro-fibrotic molecule transforming growth factor b1 (TGFb1) in human endothelial cells.

Methodik: We used human microvascular endothelial cells 1 (HMEC 1) for in vitro analysis. Cells were treated with immunoglobulin G (IgG) of patients with SSc (n=7) containing anti-AT1R- and anti-ETAR- autoantibodies and with IgG of healthy donors (n=2) that does not contain these autoantibodies as a negative control. In some experiments AT1R and ETAR were inhibited prior to treatment with IgG. Angiotensin II and endothelin-1 served as a positive control. TGFb1 mRNA levels were analyzed by real time PCR.

Ergebnisse: IgG from patients with SSc upregulated the transcriptional level of TGFb1 by 1.6- fold in HMEC 1 cells after two hours of exposure to IgG derived from patients with SSc when compared to cells treated with control IgG. Upregulation of TGFb1 was inhibited through specific antagonisms of the ETA receptor (p= 0.0469) and the AT1 receptor (p= 0.0313) prior to treatment with IgG. Exposure to angiotensin II led to an 1.3- fold and to endothelin-1 to an 1.4- fold upregulation of TGFb1.

Schlussfolgerung: Our findings suggest a role of the anti-AT1R- and anti-ETAR-autoantibodies in the regulation of the pro-fibrotic TGFb1 mediated by the angiotensin II type 1 receptor and the endothelin-1 type A receptor. Anti-AT1R- and anti-ETAR-autoantibodies thus might play an important role in the pathogenesis of SSc.

ER.05

Premature immunosenescence and a disturbed peripheral naive T-cell homeostasis in children with Juvenile Idiopathic Arthritis

Prelog M.¹, Schwarzenbrunner N.², Sailer-Höck M.², Koppelstätter C.², Zimmerhackl L.², Brunner J.²

¹ Medizinische Universität Innsbruck, Department für Pädiatrie, Innsbruck, ² Innsbruck

Fragstellung: Immunosenescence (immunological aging) is characterized by diminished thymic output of naive T-cells, compensatory peripheral proliferation of mature T-cells and oligoclonal expansions of specific CD28-negative T-cells.

The study was aimed to evaluate markers of premature immunosenescence in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) (n=22) and the influence of latent cytomegalovirus (CMV) on CD28-expressing T-cell subpopulations and telomere length compared to age-matched healthy donors (HD) (n=37). T-cell-receptor-excision-circles (TRECs) were analyzed as a marker of thymic function and peripheral replication of naive T-cells.

Methodik: Percentages and total counts of peripheral blood naive T-cells and Ki67 expression as estimate of replicative history and proliferation were evaluated by flowcytometry. The frequency of TRECs and relative telomere length (RTL) were assessed by quantitative PCR.

Ergebnisse: JIA patients demonstrated an age-dependent decrease of CD4+CD45RO+ memory T-cells and an increase of CD4+CD45RA+ naive T-cells. JIA patients showed decreased T-cell-receptor-excision-circles (TRECs) in CD4+CD45RA+ naive T-cells, a marker of thymic function and peripheral proliferation, compared to HD ($p=0.002$). Correlation of TRECs with age were present only in HD ($p=0.0001$). JIA patients showed shortened RTLs of CD4+CD45RA+ naive T-cells ($p=0.01$) and increased percentages of proliferating Ki67+ CD4+CD45RA+ naive T-cells ($p=0.001$) correlating with disease duration ($p=0.003$). Although confirming already known data of expansions of CD28-negative T-cells and a tendency of decreasing naive T-cells in CMV-seropositive HD, our findings did not show a markedly influence of latent CMV infection on CD28-expressing T-cells in JIA patients. In contrast to JIA patients, CMV was an independent factor for loss of CD28 regardless of age in HD.

Schlussfolgerung: The present study supports the hypothesis that a disturbed peripheral T-cell homeostasis, also, in response to latent CMV infection, and signs of premature immunosenescence may be characteristic features of JIA patients. These alterations of thymic function and peripheral T-cell proliferation may also play a role in the pathogenesis of JIA and the immune reconstitution in JIA patients.

ER.06

Possible Reasons for Adrenal Insufficiency During Collagen Type II Induced Arthritis

Wolff C¹, Straub R.H.¹

¹ Universitätsklinikum, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Rheumatologie und Klinische Immunologie, Regensburg

Fragestellung: In rheumatoid arthritis, similar as in other chronic inflammatory diseases, a functional deterioration of the HPA-axis in form of inadequately low secretion of glucocorticoids in relation to severity of inflammation can be detected. The reasons for this phenomenon and the consequences for the inflammatory disease are not fully understood. Therefore, the purpose of this study was to investigate the mechanisms responsible for adrenal insufficiency during arthritis.

Methodik: On day 0, female Dark Agouti rats were immunized with bovine type II collagen and incomplete Freund's adjuvant to induce arthritis. Animals were killed and plasma and adrenal samples were taken on different days after arthritis induction. Plasma corticosterone was evaluated by RIA, adrenal cholesterol was quantitatively studied by Sudan-III staining, and scavenger receptor class BI (SR-BI) by immunohistochemistry. Furthermore, we investigated the presence of different immune cells (B-cells, T-cells, macrophages, dendritic cells) in adrenal glands by immunofluorescence.

Ergebnisse: Initially increased corticosterone levels were reduced below baseline levels in the later phase of the disease. No changes in the expression of SR-BI in the adrenal cortex was observed during the course of experimental arthritis. Cholesterol in the adrenal cortex was only slightly increased at the start of overt arthritis and remained stable. Interestingly, among all investigated immune cells only dendritic cells were detectable in the adrenal cortex of both arthritic animals and controls. Furthermore, we found more dendritic cells in the adrenal cortex of arthritic rats compared to control animals.

Schlussfolgerung: Thus, there seems to be no defect in cholesterol provision and uptake to adrenocortical cells during arthritis. But dendritic cell infiltration into the adrenal gland can be an important proinflammatory stimulus that affects glucocorticoid secretion leading to inadequately low glucocorticoid levels in relation to inflammation.

ER.07

Influence of endothelial cells and extracellular RNA/DNA on the transmigration of synovial fibroblasts from patients with rheumatoid arthritis

Zimmermann B.¹, Fischer S.², Lefèvre S.¹, Umscheid T.³, Preissner K.², Müller-Ladner U.¹, Neumann E.¹

¹ Justus-Liebig Universität Gießen, Kerckhoff-Klinik GmbH, Abt. f. Rheumatologie u. klinische Immunologie, Osteologie, Physikalische Therapie, Bad Nauheim, ² Justus-Liebig-University Gießen, Dept of Biochemistry, Gießen, ³ Helios William Harvey Klinik, Dept. Vascular Surgery, Bad Nauheim

Fragestellung: Synovial fibroblasts (SF) are instrumental in joint destruction in rheumatoid arthritis (RA). In the SCID-Mouse Model we demonstrated that RASF migrate within the blood stream and migrate to distant cartilage. Previous work showed that extracellular RNA is required for endothelial permeability and lymphocyte transmigration. The effects of extracellular RNA, DNA and endothelial cells (EC) on RASF migration and invasion were analyzed.

Methodik: RASF and OASF adherence to EC was analyzed using cell-to-cell binding assays, RASF transmigration using two-chamber-assays with different EC (HUVEC, HUAEC, primary venous EC). RASF with cartilage were implanted subcutaneously at the ipsilateral (I), cartilage without RASF at the contralateral side (C) of SCID mice and injected i.v. prior to surgery and every other day: Group (1) 42µg DNase/kg; (2) 42µg RNase/kg; (3) saline. Implants were removed and RASF invasion analyzed.

Ergebnisse: RASF and OASF adhere to and pass all EC monolayers with strongest migration through venous EC. RASF invasion at the ipsilateral cartilage was inhibited significantly by RNase and DNase [(I) control: 2.3+/-0.7, RNase: 1.2+/-0.6, $p=0.048$; DNase: 0.8+/-0.3, $p=0.007$]. Invasion of contralateral cartilage was not affected [(C) control, 1.3+/-0.7 vs. RNase: 1.2+/-1.2, $p=0.74$; DNase: 1.1+/-0.6, $p=0.73$]. RASF invasion and migration was not inhibited by RNase or DNase [(I) RNase vs. (C) RNase: $p=0.77$; (I) DNase vs. (C) DNase: $p=0.35$].

Schlussfolgerung: RASF attach to EC and pass EC layers at the arterial and especially the venous side. Not adherence to EC but transmigration seems to be a central difference responsible for RASF migration. The ipsilateral RASF invasion is reduced by extracellular DNA and RNA. However, migration of RASF is not inhibited showing that RASF transmigration is not influenced by extracellular RNA in contrast to lymphocytes.

ER.08

Influence of Dexamethasone and RANKL Inhibition on Arthritis-Induced Bone Alterations of the Primary Spongiosa

Oelzner P.¹, Fleissner-Richter S.¹, Neumann T.², Wolf G.³, Bräuer R.⁴

¹ Universitätsklinikum Jena, Rheumatologie/Osteologie, Jena, ² Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Abt. Rheumatologie/Osteologie, Jena, ³ Universitätsklinikum Jena, Nephrologie, Jena, ⁴ Universitätsklinikum Jena, Institut für Pathologie, Jena

Fragestellung: The effects of experimental arthritis on growing bone of the primary spongiosa include both influences of inflammation on modelling of new bone and on the remodelling process. The aim of our study was to investigate the effects of suppression of inflammation by dexamethasone and RANKL inhibition by osteoprotegerin as well as the combination of both on arthritis-induced bone alterations of the primary spongiosa in knee joints of rats with antigen-induced arthritis (AIA).

Methods: Arthritic rats received dexamethasone (0.25 mg/kg/day), osteoprotegerin (OPG; 2.5 mg/kg/day), or the combination of both intraperitoneally at regular intervals for 21 consecutive days. Trabecular number, trabecular width and mineralized tissue of the primary spongiosa depending on the distance from growth plate were measured using the linear scanning technique.

Results: Untreated AIA resulted in a significant decrease in trabecular number ($p<0.05$ - <0.01) and trabecular width resulting in a decrease of mineralized tissue ($p<0.05$ - <0.01). OPG monotherapy not only inhibit-

ed arthritis-induced reduction of trabecular number but resulted in an increase of trabecular number in comparison to healthy controls. Dexamethasone monotherapy had no influence on the parameters of the primary spongiosa. The combination of OPG and dexamethasone resulted in a highly significant increase of mineralized tissue in comparison to untreated AIA, healthy controls, dexamethasone monotherapy ($p < 0.05$ – $p < 0.001$) and OPG monotherapy ($p < 0.05$ – $p < 0.01$) due to both increase in trabecular number and trabecular width.

Conclusion: In contrast to dexamethasone monotherapy, the combination of dexamethasone with RANKL inhibition is highly effective in protecting growing bone from the destructive effects of chronic inflammation.

ER.09

Increased Th17 Cell Effector Functions in the Pathogenesis of Autoimmune Arthritis

Leipe J.¹, Schramm M.¹, Grünke M.², Dechant C.², Schulze-Koops H.², Skapenko A.³

¹Klinikum der Universität München, Campus-Innenstadt, Medizinische Poliklinik, Rheuma-Einheit, München, ²Klinikum der Universität München, Campus Innenstadt, Medizinische Poliklinik, Rheuma-Einheit, München, ³Klinikum der Universität München, Campus Innenstadt, Medizinische Poliklinik Innenstadt, Rheumaeinheit, München

Fragestellung: Th17 cells have been identified as a new pro-inflammatory T cell subset contributing to autoimmune inflammation in several animal models. Since the role of Th17 cells in human autoimmune diseases is still elusive, we analyzed Th17 cells in patients with the prototypic autoimmune disease, rheumatoid arthritis (RA) and psoriatic arthritis (PsA).

Methodik: Th17 cells and their effector functions, such as production of IL-17 and IL-22, were analyzed ex vivo and in vitro by multi-color flow cytometry, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and real-time PCR in homogeneous cohorts of patients with very early disease (disease duration < 3 months): treatment-naive patients with active early RA (n = 55, disease activity score 28 [DAS28] of 4.8) and PsA (n = 21). As controls, we used age-matched healthy individuals (n = 30) and patients with osteoarthritis (n = 22).

Ergebnisse: Th17 cell frequencies and IL-17 production of CD4 T cells from the peripheral blood (PB) of RA and PsA patients were significantly increased compared to controls. Importantly, Th17 cells frequencies and IL-17 production directly correlated with systemic disease activity (DAS28, $r = 0.91$, $p < 0.0001$; CRP, $r = 0.92$, $p < 0.0001$). In addition, high serum levels of the Th17 cytokine, IL-22, correlated with the number of swollen and tender joints, and were associated with the presence of antibodies against rheumatoid factor and cyclic citrullinated peptide in these patients. Th17 cells were specifically enriched in the inflamed joints of RA and PsA patients, and increased frequencies of synovial Th17 cells expressed the chemokine receptors CCR4 and CCR6 required for selective migration of Th17 cells into the joints. As molecular mechanisms underlying the pathophysiological Th17 cell activity in autoimmune arthritis, we identified an intrinsically elevated expression of the master transcription factor for Th17 cells, RORC, accompanied by increased Th17 cell differentiation, and a resistance of Th17 cells from the RA and PsA patients to the natural antagonists of their development, e.g. IL-4 and IFN- γ .

Schlussfolgerung: All together the data offer insights into mechanisms of autoimmune inflammation, identify Th17 cells as a central effector T cell in the pathophysiology of autoimmune arthritides and provide the scientific basis for targeting Th17 cell functions.

ER.10

Hypoxia Differentially Affects Cytokine Expression in Monocytes and Monocyte Derived Macrophages

Fangradt M.¹, Gaber-Elsner T.¹, Hahne M.¹, Jakstadt M.¹, Stahn C.¹, Burmester G.-R.², Buttgerit F.²

¹Charité, Med. Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, ²Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Medizinische Klinik III mit Schwerpunkt Rheumatologie & klinische Immunologie, Berlin

Fragestellung: The inflamed synovium from patients suffering from Rheumatoid arthritis (RA) is infiltrated by a high number of leukocytes, thus leading to an increased expression of proinflammatory mediators as well as a regional and temporary lack of oxygen, so called local tissue hypoxia ($pO_2 < 7$ mmHg). Under these conditions, monocytes (Mn) differentiate into macrophages representing the major source of proinflammatory cytokines. In this study, we analyzed the adaptive potential of Mn and Mn derived macrophages (hMDM) in terms of hypoxia focusing on the cytokine expression using transcriptome analysis and multiplex suspension array.

Methodik: Peripheral blood from healthy donors was used to enrich CD14⁺ Mn by density gradient centrifugation and subsequent MACS. Mn were differentiated into hMDM for 7 days with MCSF. Mn and hMDMs were incubated under hypoxia ($pO_2 < 7$ mmHg) and normoxia ($pO_2 = 150$ mmHg). Supernatants were harvested and cells were lysed after 5h incubation. Whole genome microarray analysis was performed using Mn RNA pooled from 3 donors and hMDM RNA pooled from the same 3 donors with a 1.5 fold-change cut-off. Microarray data were validated for selected genes (such as CXCR4, LDHA and GAPDH) by real-time PCR. Supernatants were analyzed for 27 cytokines and growth factors (such as TNF- α , IL10 and IL8) by multiplex suspension array.

Ergebnisse: Focusing on proinflammatory cytokines using PCR validated whole genome microarray, we found TNF- α , IL6, IL8, IL10, IL1 β , IL15, IL16, and IL32 to be differentially expressed by hypoxia alone. Interestingly, we observed IL6 to be 1.7fold down regulated in hMDM. In contrast, hypoxia induced the expression of IL8 (2.8 \uparrow), IL10 (2.6 \uparrow), IL1 β (2.0 \uparrow), and IL16 (1.5 \uparrow) and suppressed the expression of IL15 (2.4 \downarrow) and IL32 (1.9 \downarrow) in Mn. Multiplex suspension array data verify these findings: IL-10 (1.5 \uparrow) and TNF- α (1.5 \uparrow) were found to be hypoxia up regulated in Mn, whereas in hMDM IL-10 (1.7 \downarrow) and TNF- α (2.2 \downarrow) were found to be down regulated.

Schlussfolgerung: Our data suggest that hypoxia alone is sufficient for regulation of proinflammatory cytokines. Therefore, we assume that monocytes are the major source of proinflammatory cytokines.

ER.11

High-Throughput Transcription Profiling Reveals Candidate Genes Involved in Regeneration After Experimental Joint Damage in the Newt

Geyer M.¹, Borchardt T.², Michel C.², Schreyäck C.¹, Müller-Ladner U.¹, Dinser R.¹

¹Justus-Liebig-Universität Gießen, Kerckhoff-Klinik, Abteilung für Rheumatologie und klinische Immunologie, Osteologie, physikalische Therapie, Bad Nauheim, ²Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung, Bad Nauheim

Fragestellung: In contrast to mammal joint injuries that cannot be treated causatively so far, amphibians are able to regenerate whole limbs and can endogenously cure local articular tissue lesions. Therefore, we aimed to decipher regeneration-relevant molecular factors by analyzing the differential gene expression profile of damaged vs. intact knee joints of adult newts using cDNA array technology.

Methodik: Knee joint damages of adult newts (*Notophthalmus viridescens*) were induced by surgical removal of the femoral cartilage. After total RNA isolation from whole knee joints at different time points after damage hybridization onto cDNA microarrays was performed. Currently, selected differentially expressed genes are being validated by PCR techniques.

Ergebnisse: Based on the array spots usable for analysis after hybridization, we filtered those genes that were at least 2-fold differentially expressed in at least 3 of 4 replicates in the same direction. Accordingly, 26, 22 and 3 as well as 4, 11 and 9 known genes and many unknown transcripts were found to be up- or downregulated at days 10, 20 and 40, respectively. Amongst known genes, there were matrix components (decorin, biglycan, fibronectin, collagens, tenascin), anabolic and catabolic factors (e. g. TIMP, MMPs, cathepsins) as well as different signaling molecules. First PCR validations confirmed the gene expression differences between damaged and intact joints.

Schlussfolgerung: Many genes are relevant for the regeneration of joint damage in the newt. Some are well known and can also be found in mammals. Functional validations might help to move closer towards novel therapies at least in part also driven by endogenously induced regeneration.

ER.12

Extracellular Matrix and Associated Components Influence Migration and Adhesion of Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblasts

Lefèvre S.¹, Zimmermann B.¹, Lehr A.², Geyer M.¹, Stürz H.³, Steinmeyer J.⁴, Rehart S.², Müller-Ladner U.¹, Neumann E.¹

¹Justus-Liebig Universität Gießen, Kerckhoff-Klinik GmbH, Abt. f. Rheumatologie u. klinische Immunologie, Osteologie, Physikalische Therapie, Bad Nauheim, ²Akademisches Lehrkrankenhaus St. Markus, Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Frankfurt/Main, ³Universitätsklinikum Giessen und Marburg, Klinik u. Poliklinik f. Orthopädie und Orthopädische Chirurgie, Giessen, ⁴Universitätsklinikum Giessen und Marburg, Orthopädische Klinik, Labor für Experimentelle Orthopädie, Giessen

Fragestellung: Activated synovial fibroblasts (SF) play a central role in cartilage destruction in rheumatoid arthritis (RA) by invading it. We recently demonstrated the migratory potential of RASFs in the SCID-mouse model of RA. Cartilage vitality and species had no influence on RASF migration or cartilage invasion. In this study, the extracellular matrix (ECM) as well as defined cartilage components were analyzed regarding their role in RASF migration and adhesion.

Methodik: The chemotactic effect of ground cartilage on RASF migration was analyzed in vitro. Furthermore, membranes of the chemotaxis chamber or culture plates were coated with Matrigel, growth factor-reduced Matrigel or collagen II, respectively and the effects on RASF adhesion (after 30min) and transmigration (after 16h) analyzed. Human cartilage and RASFs (ipsilateral; I) as well as plain cartilage (contralateral; Co) were implanted subcutaneously into SCID mice followed by histological evaluation after 60 days. The effect of ECM components was analyzed by coating the carrier matrix in various combinations with the following factors: Matrigel, fibronectin, aggrecan, growth factor-reduced Matrigel, collagen II, PuraMatrix Peptide Hydrogel.

Ergebnisse: RASFs invaded directly coimplanted cartilage, migrated to and invaded into the contralateral cartilage. Cartilage embedded in growth factor-reduced Matrigel-coated carrier matrices resulted in reduced RASF invasion compared to non-coated carrier matrices, independent of the implantation site. The chemotactic effect of ground cartilage resulted in a concentration-dependent increase of RASF migration in vitro. After (membrane-)coating with growth factor-reduced Matrigel, a strong reduction of transmigration (up to 86fold) and adhesion (up to 49fold) was observed compared to coating with Matrigel or collagen II.

Schlussfolgerung: The ECM and its associated components, e.g. growth factors, play an important role in RASF attraction, transmigration, adhesion and subsequent cartilage destruction.

ER.13

Elevated Interleukin-32 Expression in Wegener's Granuloma

Jendrek S.¹, Krause K.¹, Csernok E.², Schüler S.¹, Brieske C.¹, Laudien M.³, Butherus K.², Lamprecht P.⁴, Gross W.L.⁵, Ullrich M.S.⁶, Holl-Ulrich K.⁷, Müller A.⁸

¹Universität zu Lübeck, Klinik f. Rheumatologie, Lübeck, ²Klinikum Bad Bramstedt, Bad Bramstedt, ³Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Klinik für HNO-Kunde, Kopf- und Halschirurgie, Kiel, ⁴Universität Lübeck und Rheumaklinik Bad Bramstedt GmbH, Poliklinik für Rheumatologie, Lübeck, ⁵Klinikum Bad Bramstedt, Klinik für Rheumatologie und Immunologie, Bad Bramstedt, ⁶Asklepios Klinik Altona, I. Medizinische Klinik, Hamburg, ⁷Universität zu Lübeck, Institut f. Pathologie, Lübeck, ⁸Universität Lübeck und Rheumaklinik Bad Bramstedt GmbH, Lübeck

Fragestellung: Interleukin(IL)-32 is a proinflammatory cytokine, which is produced by a number of different cell types. Proteinase 3 (PR3), the main autoantigen of Wegener's granulomatosis (WG), binds to and cleaves the α -isoform of IL-32. Our objectives were to find out, if IL-32, especially IL-32 α , is expressed in nasal mucosa of WG patients in comparison to unspecific chronic sinusitis and if there is co-localisation of PR3 and IL-32 α .

Methodik: Nasal biopsies of WG patients (n=10) and sinusitis (n=10) were examined using immunofluorescent and immunohistochemical double staining procedures for: PR3 + IL-32 α , CD66b + IL-32 α as well as CD4 + IL-32 and the sections were microscopically evaluated. Total RNA extraction of nasal biopsies from WG (n=5) and PCR for IL-32 and PR3 were performed.

Ergebnisse: An increased IL-32 expression was observed in WG, when compared to sinusitis. In the majority of the WG tissues expression of IL-32 by both, CD4+ cells (T lymphocytes and monocytes) as well as by CD4- cells (macrophage-like cells, epithelial cells) was observed. The sinusitis tissues displayed predominantly CD4+ cells, which expressed IL-32. Confocal microscopy identified PMN as IL-32 α -expressing cells by co-localisation with CD66b as well as with PR3 in nasal mucosa of WG and sinusitis. In accordance with the tissue staining patterns, IL-32 mRNA and PR3 mRNA were detected in nasal biopsies of WG patients.

Schlussfolgerung: IL-32 seems to be abundantly expressed in Wegener's granuloma by PMN, CD4+ and CD4- cells, which might support the chronic inflammation. Interestingly, IL-32 α co-localised with PR3 in PMN of nasal mucosa, potentially permitting binding interaction.

ER.14

Anomalous NK-Receptor Expression on CD4+ T-Cells in Wegener's Granulomatosis

Wolters S.¹, Krause K.¹, Pitann S.¹, Müller A.¹, Gross W.L.¹, Lamprecht P.¹

¹Universität zu Lübeck, Klinik für Rheumatologie, Lübeck

Fragestellung: We have reported on the anomalous expression of the activating NK-receptor NKG2D on circulating CD4+ T-cells and NKG2D and its ligand MIC in granulomatous lesions in Wegener's granulomatosis (WG) previously. To explore potential functional features of T-cells in WG in more detail, we analyzed the expression of distinct activating and inhibitory NK-receptors on circulating CD4+ T-cells.

Methodik: Flow cytometric analysis of the expression of the activating NK-receptors NKG2D (CD314) and NKG2C (CD159c) and the inhibitory NK-receptors ILT-2/LIR-1 (CD85j) and KIR2DL2/DL3 (CD158b1/CD158b2) on CD4+ T-cells from 30 WG-patients and 20 age- and sex-matched healthy controls.

Ergebnisse: the percentages of CD4+ T-cells expressing the activating NK-receptors NKG2D and NKG2C and the inhibitory NK-receptors ILT-2/LIR-1 and KIR2DL2/DL3 were significantly higher in WG-patients compared to healthy controls (NKG2D 1.5+/-2.8 vs. 0.6+/-0.8; NKG2C 0.3+/-0.3 vs. 0.1+/-0.1; ILT-2/LIR-1 3.3+/-5.8 vs. 1.1+/-1.5; KIR2DL2/DL3 0.8+/-1.2 vs. 0.5+/-1.1; p<0.05 each). Anomalous NK-receptor expression was confined to the CD28+ T-cell fraction, whilst CD28- T-cells displayed a more heterogeneous pattern of NK-receptor expression. In

line with earlier reports we found an expansion of CD4+CD28- effector memory T-cells in individual WG-patients.

Schlussfolgerung: Both activating and inhibitory NK-receptors are anomalously expressed on CD4+ T-cells in WG. Since the activating NKG2D-receptor differs from other NKG2 members by lacking an antagonist, the intricate balance of receptor signals on T-cells could be shifted towards an unbalanced proinflammatory response in WG.

ER.15

Ankle Joint Kinematics and Kinetics in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis

Hartmann M.¹, Kreuzpointner F.², Häfner R.¹, Schwirtz A.², Haas J.P.³

¹ Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen, ² Fachgebiet Biomechanik im Sport, TU München, München, ³ Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Sozialpädiatrisches Zentrum, Garmisch-Partenkirchen

Fragestellung: Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a chronic autoinflammatory affection in childhood and can occur in any joint. Arthritis processes may lead to impaired movement and reduced range of motion. 3d-gait analysis is a diagnostic instrument for JIA-patients (JIA-P) to quantify kinematic and kinetic gait parameters to individualize and optimize physical therapy. The aim of this study was to quantify ankle joint movement and loading abnormalities of JIA-P to get information about the pathophysiology.

Methodik: JIA-P (n=36, 13±4y) were included, if they had active disease and a polyarticular joint pattern involving both hips, knees and ankle joints. Healthy persons (n=20) were served as control group (age:18±7y). 3d-Gait analysis was performed with infrared cameras and a force-platform. Analyses were focused on sagittal plane kinematic of the ankle joint and kinetic parameters like ankle momentum, ankle power and ground-reaction-force (GRF). Time-distance-parameters were also calculated. T-test was used for statistic examinations (p<0.05).

Ergebnisse: JIA-P walked with slower speed (p<0.001) and smaller normalized step length (relative to height)(p<0.01). Step width was enlarged (p<0.01) and toe-off delayed in JIA-P (p<0.05). JIA-P showed a decreased maximum ankle plantar flexion (p<0.01) and a deferred roll off procedure in plantar angle (p<0.05). Kinetic data of JIA-P had a lower maximum at the ankle dorsal moment (p<0.001), just as in the ankle power (p<0.001) and in the horizontal GRF in gait direction while push off (p<0.001).

Schlussfolgerung: Pathophysiological outcomes in JIA-P with polyarticular joint pattern consist in a typical passive push off with restricted ankle joint plantar flexion. A preventive mobility workout would be recommendable to reduce these movement restrictions in the future.

ER.16

Angiotensin and Endothelin Receptors in Immune Cells of Systemic Sclerosis (SSc) Patients and the Effect of Autoantibodies Against these Receptors

Guenther J.¹, Kill A.¹, Hanke K.², Becker M.O.², Riemekasten G.²

¹ Deutsches Rheumaforschungszentrum, ein Leibniz-Institut, Berlin, ² Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Medizinische Klinik III mit Schwerpunkt Rheumatologie & klinische Immunologie, Berlin

Fragestellung: SSc is characterised by autoimmunity, vasculopathy and fibrosis. Recent research suggests an involvement of the vasoconstrictive soluble peptides endothelin-1 and angiotensin II, and of the activation of their receptors by the natural ligands and specific agonistic autoantibodies in SSc-associated vasculopathy.

The expression of angiotensin receptors type 1 and 2 (AT1R, AT2R) and endothelin receptors type A and B (ETAR, ETBR) in immune cells, possible expression differences between SSc patients and healthy donors, and the pathophysiological effects of SSc patient's IgG containing anti-AT1R and anti-ETAR antibodies on immune cells have not been studied so far.

Methodik: Receptor expression in PBMC (peripheral blood mononuclear cells) from 18 SSc patients and 14 healthy donors were measured by flow cytometry.

Additional PBMC from healthy donors were isolated and stimulated by affinity-purified IgG from SSc patients containing anti-AT1R and anti-ETAR antibodies as well as by IgG from healthy donors. After stimulation the expression of several markers and cytokines were measured by flow cytometry or ELISA.

Ergebnisse: In healthy donors, AT1R was expressed in 70% of monocytes, 20% of T cells and 15% of B cells. The AT2R expression was higher (55%, 50% and 35%, respectively). 15% of the monocytes express ETAR, T and B cells express it at lower levels (10%), whereas the ETBR was detected in about 30% of all PBMCs. The expression was confirmed by mRNA analysis.

In SSc patients, the amount of ETBR positive cells was significantly decreased in all cell types compared to healthy donors. AT1R positive cells were significantly reduced in monocytes only, whereas AT2R and ETAR positive cells were significantly reduced in T cells. In general, all receptors tended to be expressed at a lower level in SSc patients.

Stimulation of PBMCs from healthy donors by SSc patient IgG resulted in a significantly increased expression of IL-8 compared to the stimulation by IgG of healthy donors which can be blocked by commercial AT1R and ETAR blockers. In contrast, expression of soluble CD14 as well as of the surface marker CD14 was significantly decreased.

Schlussfolgerung: Angiotensin and endothelin receptors are expressed in immune cells. The lower expression of the receptors in SSc patients suggests a down regulation due to chronic receptor activation in SSc. SSc patient IgGs containing anti-AT1R and anti-ETAR antibodies seem to have effects on inflammation and immune regulation.

ER.17

Angiogenic Potential of HMECs is Driven by HIF-2alpha Overcoming the Effects of HIF-1alpha

Hahne M.¹, Luetkecosmann S.², Tran C.L.², Lohanatha F.³, Jakstadt M.⁴, Kasper G.⁵, Duda G.⁵, Kolar P.⁴, Gaber-Elsner T.⁶, Burmester G.-R.⁶, Buttgerit F.⁶

¹ Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Medizinische Klinik III mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin-Brandenburg School for Regenerative Therapies (BSRT), Berlin, ² Berlin-Brandenburg Center for Regenerative Therapies (BCRT), Berlin, ³ Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Berlin, ⁴ Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Berlin, ⁵ Julius Wolff Institut und Center for Musculoskeletal Surgery, Charité University Hospital Berlin, Germany, Berlin, ⁶ Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Medizinische Klinik III mit Schwerpunkt Rheumatologie & klinische Immunologie, Berlin

Fragestellung: Hypoxia and angiogenesis are features of inflamed and injured tissues. The transcription factors Hypoxia inducible factor (HIF)-1α and (HIF)-2α control cellular response to decreased oxygen tension thereby promoting angiogenesis and having implications on the pathogenesis of RA.

We focused on the effects of HIF-2α in the process of angiogenesis and developed a lentiviral based knockdown system for HIF-2α to analyze angiogenesis of HMECs under hypoxia in absence of HIF-2α.

Methodik: Specific knockdown of HIF-2α was achieved using lentiviral-based shRNA technology. Absence of HIF-2α and presence of HIF-1α was proved on transcriptional and translational level. Angiogenesis of HMECs was studied by investigating both tubuli and node formation under hypoxia (<1% O₂). Expression of hypoxia driven genes HIF1A, HIF2A and VEGFA were quantified by realtime RT-PCR as well as multiplex suspension array for secretion levels of VEGF.

Ergebnisse: Evidencing the successful knockdown of HIF-2α, the gene expression levels of HIF2A were reduced by 69% under normoxia (p<0.01). Strongly reduced HIF-2α protein levels were detected by Western blot. HIF-1α levels were not affected by HIF-2α knockdown. Targeting HIF-2α led to a significantly decreased node for-

mation (-50% under normoxia, $p < 0.05$ / -75% under hypoxia, $p < 0.001$) with similar significant effects on tubuli formation. Preliminary data show knockdown of HIF-2 α giving rise to reduced levels of VEGFA expression and VEGF secretion.

Schlussfolgerung: Our findings show for the first time HIF-2 α (i) to be important for the angiogenic potential of endothelial cells and (ii) to overcome the impact of HIF-1 α on angiogenesis. These findings provide new insights into basic mechanisms of angiogenesis in inflamed tissues and therefore could be of clinical importance.

ER.18

Angiogenic Growth Factors in Rheumatoid Arthritis

Schroeder M.¹, Viezens L.¹, Schaefer C.¹, Fuhrhop I.¹, Rüther W.², Algenstaedt P.³, Fink B.⁴, Hansen-Algenstaedt N.¹

¹ Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Orthopädische Wirbelsäulen-chirurgie, Hamburg, ² Klinikum Bad Bramstedt, Klinik f  r Orthopädie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik f  r Orthopädie, Ham-burg, ³ Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, III. Medizinische Klinik, Hamburg, ⁴ Orthopädische Klinik Markgr  ningen gGmbH, Allgemeine und Rheumaorthop  die, Markgr  ningen

Fragestellung: Angiogenesis is not only necessary for maintaining physiologic functions, such as wound healing and embryonic devel-opment, but also plays a pivotal role in different pathologies, like tu-morogenesis, diabetic retinopathy and the formation of pannus tissue in rheumatoid arthritis [1] [2].

We investigated whether the angiogenic profile, which is based on the local expression and systemic levels of angiogenic growth factors, differs between rheumatoid arthritis (RA) and osteoarthritis (OA) patients.

Methodik: We determined the expression of VEGF, Ang-1 and Ang-2 together with its receptors (VEGFR-1/-2 and Tie2) in synovium tissue (ST) and muscular tissue (MT) from patients with RA and OA using quantitative PCR. Tissue samples were obtained from 15 RA and 19 OA patients during total knee arthroplasty. Control MT samples (n=10) were obtained during spinal surgery. Results are correlated to VEGF and angiopoietin serum levels via ELISA measurements and laboratory parameters.

Statistical analysis was performed using the Mann-Whitney U test. A value for $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Ergebnisse: The VEGF expressions in ST and serum levels were sig-nificantly higher in RA patients than in OA patients ($p < 0.05$). Further-more, the VEGFR-1 and VEGFR-2 expression in ST from RA patients were significantly higher than in OA patients ($p < 0.001$ and $p < 0.05$). The relative concentration of angiopoietins (Ang-1/ Ang-2 ratio) was significantly increased in RA ($p < 0.01$). Serum levels for Ang-2 showed no significant differences. Statistical analysis showed a significant high-er level of Tie2 in RA patients ($p < 0.001$).

Analysis of local levels of VEGF, VEGFR-1, VEGFR-2, Ang-1, Ang-2 and Tie2 in the muscular showed no significant difference between RA and OA patients.

Schlussfolgerung: A comprehensive characterization of angiogenic growth factors in rheumatoid arthritis is presented. The angiopoietins and the corresponding tyrosine kinase receptor Tie2 are constitutively expressed in the synovium of RA patients. No elevation of angiogenic growth factor expression was found in the musculature. Inhibition of Tie2 activation and modulation of angiopoietin expression/ function seem to be favorable targets for the treatment of RA in the synovium tissue. Furthermore, the site-specific differences in the expression of an-giopoietins and the resulting consequences for therapeutic approaches should be further investigated.

- [1] COLVILLE-NASH PR and SCOTT DL (1992), Angiogenesis and rheumatoid arthritis: pathogenic and therapeutic implications., *Annals of the rheumatic diseases*, 919-925
[2] FOLKMAN J (1986), How is blood vessel growth regulated in normal and neoplastic tis-sue?, *Cancer research*, 467-73

ER.19

Aberrant Toll-Like Receptor Expression on Monocytes and T-Cells in Wegener's granulomatosis

Hoenicke K.¹, Krause K.¹, Pitann S.¹, Fagin U.¹, Müller A.¹, Gross W.L.¹, Lamprecht P.¹

¹ Universität zu Lübeck, Klinik f  r Rheumatologie, Lübeck

Fragestellung: We have previously shown the expansion of circulating effector memory T-cells (Tem) and the presence of Tem, monocytes and macrophages in granulomatous lesions in Wegener's granulomatosis (WG). However, phenotypes and function of Tem and monocytes have been poorly analyzed so far. To investigate potential functional features of monocytes and T-cells in WG, we analyzed the expression of distinct TLR on these cell populations.

Methodik: Flow cytometric analysis of the expression of TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, and TLR9 on monocytes and T-cells from 17 WG-patients and 17 age- and sex-matched healthy controls.

Ergebnisse: Intracellular TLR3 and TLR9 expression was significantly higher in monocytes of WG-patients compared to healthy controls. Moreover, intracellular expression of TLR1, TLR2 and TLR9 in T-cells was significantly higher in WG. CD4+ and CD8+ T-cell populations were similarly affected by these alterations with up-regulated TLR1, TLR2 and TLR9 expression.

Schlussfolgerung: Aberrant TLR expression on monocytes and T-cells could favour cell activation and costimulation in WG, respectively. Moreover, T-cells could sustain inflammation and perpetuate pathology through the acquisition of "innate" properties such as up-regulated TLR expression.

ER.20

Genetische Grundlagen der renalen Harns  ureausscheidung:

Multivariate Analyse von vier Harns  uretransportern

Gr  bler J.¹, Gr  bler A.², Kopprasch S.¹, Bornstein S.R.³, Aringer M.³

¹ Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU Dresden, Medizinische Klinik III, Bereich Pathologische Biochemie, Dresden, ² Schwerpunktpraxis für Rheumatologie, Pirna, ³ Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU Dresden, Medizinische Klinik III, Dresden

Fragestellung: Die genetische Variabilität humaner Harns  uretransport-proteine ist wesentlich an der Harns  urehom  ostase beteiligt. Signifi-kante Effekte auf Serumharnsäure und/oder renale fraktionelle Harns  u-resekretion konnte für die Gene SLC22A12 (hURAT1), SLC2A9 (Glut9), SLC17A3 (NPT4), and ABCG2 in verschiedenen Untersuchungen nach-gewiesen werden. In der vorliegenden Studie wurden mittels multivari-ater Analysen die Wechselwirkungen repräsentativer Polymorphismen dieser Gene auf die Harns  urehom  ostase untersucht.

Methodik: Der Studie lagen Daten von 314 Probanden (245 Männern, 69 Frauen) mit verminderter fraktioneller Harns  uresekretion ($< 6.5\%$) und 294 Kontrollen mit normaler fraktioneller Harns  uresekretion von $> 6.5\%$ (121 Männern, 173 Frauen) einer deutschen kaukasischen Population zugrunde. Die Analysen wurden geschlechtsspezifisch durchgeführt.

Ergebnisse: Bei Frauen ergab die multivariate Analyse ein Pillai's Spur-kriterium von $p < 0,001$ für den Polymorphismus rs2231142 (ABCG2) mit den Zwischensubjekteffekten von $p < 0,001$ für Serumharnsäure und $p = 0,049$ für die fraktionelle Harns  uresekretion. Darüber hinaus konnte ein signifikanter Effekt für rs11231825 (URAT1) mit einem Pillai's Spur-kriterium von $p = 0,027$ nachgewiesen werden. Keine signifikanten Effekte konnten für die Polymorphismen rs1165205 (SLC17A3) sowie rs13129697 und rs13131257 (SLC2A9) ermittelt werden.

Bei Männern wurde ausschließlich ein signifikanter multivariater Effekt für den ABCG2- Polymorphismus rs2231142 mit einem Pillai's Spurkrite-rium von $p = 0,009$ gefunden. Die Zwischensubjekteffekte zeigten einen hochsignifikanten Effekt auf die Serumharnsäure ($p = 0,009$), nicht aber auf die fraktionelle Harns  uresekretion.

Schlussfolgerung: Diese Daten zeigen eine strenge Assoziation des ABCG2-Polymorphismus rs2231142 mit der Harns  urehom  ostase in

beiden Geschlechtern. Ein unabhängiger Effekt auf die Harnsäurehomöostase konnte bei Frauen für den URAT1-Polymorphismus rs11231825 nachgewiesen werden. Für die Polymorphismen von SLC2A9 und SLC17A3 ergaben sich keine unabhängigen Effekte in der multivariaten Analyse unserer Studienpopulation.

ER.21

Biglycan: a Danger Signal that Activates the NLRP3 Inflammasome via Toll-Like and P2X Receptors

Schaefer L¹

¹ University of Frankfurt am Main, Institute of Pharmacology, Frankfurt am Main

Fragestellung: The role of endogenous inducers of inflammation is poorly understood. To produce the proinflammatory master cytokine IL-1 B, macrophages need double stimulation with ligands to both Toll-like receptors (TLR) for IL-1 B gene transcription and nucleotide-binding oligomerization domain-(NOD)-like receptors for activation the inflammasome. It is particularly intriguing to define how this complex regulation is mediated in the absence of an infectious trigger. Biglycan, an ubiquitous leucine-rich repeat (LRR) proteoglycan of the extracellular matrix, interacts with TLR2/4 on macrophages. Objective of this study was to define the role of biglycan in the synthesis and activation of IL-1 B.

Methodik: Peritoneal or bone marrow-derived macrophages from WT, TLR2^{-/-}, TLR4^{-/-}, TLR2^{-/-}/TLR4^{-/-}, NLRP3^{-/-}, caspase-1^{-/-}, ASC^{-/-}, P2X7R^{-/-} mice were incubated with biglycan in the presence or absence of pharmacological inhibitors of the inflammasome, with ROS and HSP90 inhibitors or the respective shRNAs.

Models of non-pathogen-driven (unilateral ureteral obstruction, UUU) and of pathogen-driven inflammation (LPS-induced sepsis) were employed in wildtype (Bgn^{+/o}) and biglycan-deficient (Bgn^{+o}) mice.

Ergebnisse: Here we show that in macrophages soluble biglycan induces the NLRP3/ASC inflammasome, activating caspase-1 and releasing mature IL-1 B without need for additional costimulatory factors. This is brought about by the interaction of biglycan with TLR2/4 and purinergic P2X4/P2X7 receptors, which induces receptor cooperativity. Furthermore, reactive oxygen species (ROS) formation is involved in biglycan-mediated activation of the inflammasome. By signaling through TLR2/4 biglycan stimulates the expression of NLRP3 and pro-IL-1 B mRNA. Both in a model of non-infectious inflammatory renal injury (unilateral ureteral obstruction) and in LPS-induced sepsis biglycan-deficient mice displayed lower levels of active caspase-1 and mature IL-1 B in the kidney, lung and circulation.

Schlussfolgerung: Our results provide evidence for direct activation of the NLRP3 inflammasome by biglycan and describe a fundamental paradigm of how tissue stress or injury is monitored by innate immune receptors detecting the release of the extracellular matrix components and turning such a signal into a robust inflammatory response.

Epidemiologie und Versorgungsforschung

EV.01

Schmerzsymptomatik und Lebensqualität mit Strontiumranelat bei Postmenopausaler Osteoporose: die PERSPECTIVES-Studie

Felsenberg D¹

¹ Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Radiologische Klinik und Poliklinik, Zentrum Muskel- & Knochenforschung, Berlin

Fragestellung: In der nicht-interventionellen PERSPECTIVES-Studie (ProtElos foR poStmenoPausal ostEoporotiC paTients with preVious thErapieS) wurde die Wirksamkeit hinsichtlich Schmerzreduktion und Lebensqualität sowie die Verträglichkeit von Strontiumranelat (SR) bei postmenopausalen Osteoporose-Patientinnen unter Praxisbedingungen in Deutschland geprüft.

Methodik: 628 niedergelassene Ärzte behandelten 1135 postmenopausale Osteoporose-Patientinnen (Pat) mit SR bundesweit über 3 Monate zwischen Januar und September 2009. Daten wurden bei der Aufnahmeuntersuchung U₀ und nach 3 Monaten U₃ erhoben.

Ergebnisse: Das mittlere Alter der Pat. betrug 71.9 Jahre. Leitlinien-relevante Risikofaktoren lagen bei 59.1% der Pat vor. 66.3% der Pat (N= 753) erhielten eine Vitamin D/Calcium-Supplementierung. 50.1% der Pat (N= 569) wurden mit spezifischen Osteoporose-Medikamenten vorbehandelt. 513 Pat wurden mit Bisphosphonat (BP, 45.2%) vorbehandelt, 56 mit Raloxifen (SERM, 4.9%), 17 mit Fluoriden (FL, 1.5%).

Nach 3 Monaten Therapie mit SR wurde eine Verbesserung der osteoporotischen Schmerzsymptomatik um 17.3% beobachtet (Visuelle Analog Skala 0-40). 80% der Pat zeigten keine oder nur leichte Schmerzen bei U₃ (Visuelle Analog Skala 0-40). Der Analgetika-Verbrauch sank bei 25.7% der Pat. Behandlungen oder stationäre Aufenthalte wegen Knochenbrüchen sanken von 12% auf 5.2%. Eine Verbesserung der Lebensqualität wurde von 71.2% der Pat angegeben. Die Wirksamkeit von SR wurde bei 93.4% der Pat als sehr gut/gut bewertet. Die Bewertung der Verträglichkeit der Osteoporose-Medikation verbesserte sich von 3.54 bei U₀ auf 2.11 bei U₃ (Visuelle Analog Skala 0-10). Die Verträglichkeit wurde bei 92.1% der Pat. als gut bzw. sehr gut bewertet.

Schlussfolgerung: Diese Daten bestätigen die rasche Wirksamkeit hinsichtlich Schmerz und Lebensqualität sowie die gute Verträglichkeit von Strontiumranelat auch bei vorbehandelten Osteoporose-Patientinnen.

EV.02

Rheumatoide Arthritis (RA) und Biologika-Therapie nach DMARD-Versagen - eine epidemiologische Erhebung

Kaufmann J.¹, Feist E.², Schmidt H.³, Kielhorn A.⁴, Roske A.-E.⁴

¹ Praxis, Ludwigsfelde, ² Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Medizinische Klinik III mit Schwerpunkt Rheumatologie & klinische Immunologie, Berlin, ³ Rheumapraxis, Berlin, ⁴ Roche Pharma AG, Grenzach-Whylen

Fragestellung: Im Verlauf einer RA kommt es bei vielen Pat. zu einem unzureichenden Ansprechen auf eine Therapie mit konventionellen DMARDs. Dies führt zu einer Entzündung mit hoher Krankheitsaktivität (DAS28), gekennzeichnet durch Schmerzen, Gefahr einer fortschreitenden Knochenerosion/-destruktion sowie zunehmenden systemischen Effekten der RA (z.B. Fatigue).

Ziel war es, zum Zeitpunkt eines Therapieversagens relevante Befunde zu erheben (DAS28, SJC, TJC, CRP, HAQ-Di, radiologische Progression, u.a.) sowie zu erfragen, welche Parameter bei der Diagnose sowie im Verlauf der Erkrankung als klinisch bedeutsam angesehen werden.

Methodik: In einer retrospektiven Kohortenstudie wurden bei 47 Zentren in Deutschland (44 Praxen, 3 Kliniken) die Daten von 298 Patienten mit DMARD-Versagen und Beginn einer Biologika-Therapie anonymisiert erfasst und ausgewertet.

Ergebnisse: Die RA-Patienten, die ein DMARD-Versagen aufwiesen, waren zu 76% weiblich, hatten ein mittleres Alter von 54,6±13,4 Jahren und waren seit 9,12±8,38 Jahren diagnostiziert. Der DAS28 lag durchschnittlich bei Umstellung auf ein Biologikum bei 4,9±1,3,

Tab. 1

	Bei Diagnose	Im Verlauf
CRP	100%	100%
Rheumafaktor	100%	38%
BSG	98%	96%
Leberwerte	83%	100%
Knochenstoffwechsel	68%	77%
Lipide (Chol. / Trigl.)	28% / 17%	17% / 15%
Infektiol. Parameter	19%	6%
Tbc-Screening	6%	4%

Angegebene Untersuchung zum Zeitpunkt Diagnose / im Verlauf

Tab. 2

	Zum Therapieentscheid	Im Verlauf
CRP	100%	100%
DAS28	100%	94%
BSG	100%	96%
Radiologische Progression	85%	94%
Arthrosonographie	72%	66%
FFbH	40%	45%
CT/MRT	25%	6%
HAQ-Di	23%	23%
Facit-Fatigue	2%	2%

Angegebene Untersuchung nach DMARD-Versagen

der HAQ-Di bei $1,3 \pm 1,0$. Die Anzahl geschwollener Gelenke betrug $7,9 \pm 5,4$, druckschmerzhafte Gelenke $10,3 \pm 7,4$. Der Hb lag mit $12,5 \pm 1,6$ g/dl unterhalb des Normbereiches. Die Häufigkeit verschiedener Untersuchungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten ist in den **Tab. 1** und **Tab. 2** dargestellt.

Schlussfolgerung: Die Befunde für DAS28, CRP, BSG sowie der Nachweis einer radiologischen Progression wurden in dieser Erhebung als relevante Kriterien für einen Therapiewechsel von DMARDs auf ein Biologikum angegeben. Offensichtlich werden Scores wie der FFbH, FACIT-Fatigue oder HAQ nicht bei allen RA-Patienten routinemäßig erhoben.

EV.03

RheumaDok: Die innovative IT-Lösung zur lückenlosen und detaillierten Patientendatenerfassung in rheumatologischen Praxen und Ambulanzen

de la Camp R.¹, Schuch F.², Wendler J.¹, Rapp P.¹, Körber N.³, Huscher D.⁴
¹ Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Erlangen, ² Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Dres. de la Camp, Rapp, Schuch u. Wendler, Erlangen, ³ Erlangen, ⁴ DRFZ Berlin, Berlin

Fragestellung: Der Einsatz standardisierter Messinstrumente für die Erfassung von Krankheitsaktivität und Patienteneigenbeurteilung bei entzündlich rheumatischen Systemerkrankungen hat zu verbesserten Behandlungsergebnisse: n geführt. Sowohl für die Therapiestratifizierung als auch zum Nachweis von Therapieerfolgen ist eine standardisierte nachvollziehbare Dokumentation notwendig. Diese ist am ehesten mit Computerunterstützung realisierbar.

Methodik: Im Auftrag des Berufsverbandes Deutscher Rheumatologen wurde daher das Datenbankprogramm RheumaDok entwickelt, das mittlerweile eine große Akzeptanz und Verbreitung in der deutschen Rheumatologie erreicht hat.

Ergebnisse: Die Nutzung von RheumaDok in der täglichen Arbeit wird dargestellt, ebenso die Einsatzmöglichkeiten für epidemiologische und Qualitätssicherungsprojekte, Benchmarking und klinische Studien.

Schlussfolgerung: Moderne praxisorientierte IT-Lösungen können eine flächendeckende Dokumentation rheumatologischer Assessments im Alltag ermöglichen. Wissenschaftliche Fragestellungen auf der einen Seite, Dokumentation und Rechtfertigung bei teuren Therapien gegenüber Kostenträgern auf der anderen Seite sind praxistauglich realisierbar.

EV.04

Kein Anstieg der subjektiven Beschwerden mit zunehmender Krankheitsdauer bei Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom

Westhoff G.¹, Doerner T.², Krueger K.³, Hansen A.⁴, Witte T.⁵, Zink A.⁶

¹ Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Berlin, ² Charité Universitätsmedizin, Berlin, ³ Praxiszentrum St. Bonifatius, Muenchen, ⁴ Parkklinik Weißensee, Berlin, ⁵ Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Abteilung Klinische Immunologie und Rheumatologie, Hannover, ⁶ Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), FB Epidemiologie, Berlin

Fragestellung: Der Krankheitsverlauf des primären Sjögren-Syndroms (pSS) wird gewöhnlich als gleichbleibend leicht mit nur allmählich weiter versiegender Tränen- und Speichelfluss beschrieben. Demnach dürften pSS Patienten mit langer Krankheitsdauer kaum stärkere subjektive Beschwerden haben als solche mit kurzer Krankheitsdauer.

Methodik: Die Untersuchung beruht auf den Angaben von 135 rheumatologisch betreuten Patienten einer 2009 gestarteten pSS-Kohorten (AECG-Kriterien). Bei Studieneintritt wurden klinische Parameter, Laborwerte und extraglanduläre Organbeteiligungen dokumentiert. Die Patienten schätzten die Schwere von Trockenheit, Fatigue, Depressivität, Schmerz, Gelenksbeschwerden sowie Funktionsfähigkeit auf standardisierten Skalen ein und machten Angaben zur Erwerbsfähigkeit. Es wurde untersucht, wie sich die Symptomschwere relativ zur Krankheitsdauer verhält.

Ergebnisse: Die 135 pSS Patienten (96% Frauen) waren im Mittel 57 Jahre alt und mit 46 ± 13 Jahren an pSS erkrankt (Range 14-77). Die Krankheitsdauer variierte relativ gleichverteilt zwischen 1 Jahr und 50 Jahren. Unabhängig von der Krankheitsdauer waren 90% der Patienten anti-Ro-, anti-La- oder ANA-positiv und 10% litten an syst. Beteiligungen von Lunge, Nieren, PNS oder ZNS.

Die Patienten schätzten alle Beschwerden - egal ob Trockenheit, Fatigue oder Schmerz - bemerkenswert hoch ein ($50-70\% \geq 7$ auf Skalen von 0-10). Die Beschwerdenstärke variierte leicht mit dem Alter, zeigte aber eher einem Gipfel zwischen dem 50. und 60. LJ als einen linearen Anstieg. Zwischen Krankheitsdauer und Stärke der Beschwerden gab es keine Zusammenhänge, d.h. Patienten mit einer Krankheitsdauer >12 Jahren schätzten die Trockenheit von Augen, Mund oder Haut sowie Drüsenanschwellung, Fatigue, Depressivität, Gelenkschmerzen oder Funktionsbeeinträchtigungen nicht anders ein als Patienten mit kürzerer oder kurzer Krankheitsdauer (<3 Jahre).

Ein Viertel der Patienten im Alter ≤ 62 Jahren war wegen Erwerbsunfähigkeit vorzeitig berentet. Diese Rate stieg von 10% bei den < 3 Jahre Erkrankten auf 33% bei den seit >10 Jahre Erkrankten an.

Schlussfolgerung: Die Querschnittsdaten bestätigen, dass pSS-Patienten im Krankheitsverlauf vermutlich nicht mit ansteigenden Beschwerden rechnen müssen. Die typischen Beschwerden des pSS sind allerdings bereits im frühen Verlauf so erheblich, dass viele Patienten Verschlechterungen auf den nach oben begrenzten Skalen möglicherweise nicht mehr abbilden können. Längsschnittbeobachtungen sind nötig, um den Verlauf zuverlässig beschreiben zu können.

EV.05

Interdisziplinäre Rheumasprechstunde - Lohnt sich der Aufwand

Hausdorf J.¹, Mayer-Wagner S.¹, Schewe S.², Grünke M.², Schulze-Koops H.², Jansson V.¹

¹ Klinikum der Universität München, Campus Großhadern, Orthopädische Klinik und Poliklinik, München, ² Klinikum der Universität München, Campus Innenstadt, Medizinische Poliklinik, Rheuma-Einheit, München

Fragestellung: Mit den aktuellen medikamentösen Möglichkeiten in der Therapie entzündlicher Gelenkerkrankungen ist das Ziel die Früherkennung von rheumatischen Erkrankungen innerhalb von drei Monaten und damit die Zuführung zu einer Therapie, die die Entzündung weitestgehend eindämmt.

Wie effektiv ist diesbezüglich eine interdisziplinäre Rheumasprechstunde.

Methodik: Es wurden 100 konsekutive Patienten aus einer interdisziplinären Rheumasprechstunde (internistisch-orthopädisch) nachuntersucht. Dabei wurden u.a. die neu gestellten Diagnosen, die Dauer der

Beschwerden, die Zahl der zuvor konsultierten Ärzte, die erfolgte Labor-
diagnostik aber auch die in der Sprechstunde eingeleiteten Therapien er-
fasst. In einer zusätzlichen Befragung zur Zufriedenheit mit der Sprech-
stunde konnten 79 Patienten erreicht werden.

Ergebnisse: Es zeigte sich ein repräsentatives Verteilungsmuster der ty-
pischen entzündlichen Gelenkerkrankungen. Bei 42% der Patienten wurde
die Erstdiagnose einer entzündlichen Gelenkerkrankung gestellt. In
38% dieser Fälle handelte es sich um eine rheumatoide Arthritis, in 18 %
um eine Spondylitis ankylosans, in 16 % um eine Psoriasis-Arthritis, in
9% um eine reaktive Arthritis und in den übrigen Fällen wurden seltenere
Erkrankungen erstmalig diagnostiziert. In 66 % der Fälle wurde eine spe-
zifische antirheumatische Therapie eingeleitet, 7 % davon erhielten sofort
Biologics. Die durchschnittliche Zahl der zuvor konsultierten Ärzte lag
bei 3,35 %, die durchschnittliche Beschwerdedauer bei allen Patienten lag
bei 32,8 %. Die Zufriedenheit mit der interdisziplinären Sprechstunde war
hoch, wobei auch hier noch mehr Aufklärungsbedarf gefordert wurde.

Schlussfolgerung: Die interdisziplinäre Sprechstunde ist aufwändig und
bedarf enger Kooperation. Die Effektivität ist jedoch hoch und die Pati-
enten können schnell einer adäquaten Therapie zugeführt werden. Zu-
dem stellt sie durch die Schulung der teilnehmenden Ärzte im Gegenfach
einen wichtigen Bestandteil in der Weiterbildung dar.

EV.06

HELP : Ergebnisse eines Aufklärungs- und Betreuungsprogramms für RA-Patienten unter Leflunomid-Therapie

Langer H.-E.¹, Demary W.², Bornholdt K.³, Währisch J.⁴, Storck-Müller K.⁵,
Schuch F.⁶

¹ Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf, Früharthritis-Klinik, Schwerpunkt
für Rheumatologie, klinische Immunologie und Osteologie, Düsseldorf,

² Gemeinschaftspraxis Dr. von Hinüber / Dr. Demary, Hildesheim,

³ Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Medical Affairs, Berlin, ⁴ Internistische-
rheumatologische Gemeinschaftspraxis Dr. Währisch, Essen, ⁵ Rheuma-
zentrum Mittelhessen, Innere Medizin - Rheumatologie, Bad Endbach, ⁶
Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Dres. de la Camp, Rapp,Schuch u.
Wendler, Erlangen

Fragestellung: Obwohl Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) mit
klassischen Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) oder
Biologika erfolgreich behandelt werden können, ist die Therapietreue
der Patienten oft nicht optimal. Dies ist einerseits auf Nebenwirkungen
oder unzureichende Wirksamkeit der Medikamente, andererseits auch
auf ein mangelhaftes Verständnis der Krankheit und ihrer Behand-
lungsoptionen zurückzuführen. Das HELP-Programm (Hilfe für neu
eingestellte Leflunomid Patienten) wurde entwickelt, um Patienten
über Krankheit und Therapiemöglichkeiten aufzuklären und dadurch
eine verbesserte Therapietreue zu erreichen.

Methodik: Patienten, die sich freiwillig in das HELP-Programm ein-
geschrieben hatten, erhielten umfangreiche Informationen zu RA, Be-
handlung mit DMARDs und Leflunomid vom Rheumatologen oder
einer speziell trainierten HELP-Rheumabaterin. In den folgenden
6 Monaten wurden die Patienten zu mehreren Zeitpunkten von der
HELP-Rheumabaterin angerufen, um die Therapietreue zu ermitteln
oder gegebenenfalls die Therapie vom Rheumatologen überprüfen zu
lassen.

Ergebnisse: Es konnten 3174 Patienten mit einem Durchschnittsalter
von 57,9 Jahren ausgewertet werden (74,1% weiblich). Die Therapietreue
(6 Monate) von HELP-Patienten lag bei 71,8% und war gegenüber un-
betreuten Patienten aus einer breiten Population (GfD-Analyse, Zeit-
raum vor HELP) um 57% erhöht. Der Vergleich mit Daten aus dem
RABBIT-Register, das selektierte Patienten aus spezialisierten Einrich-
tungen einbezieht, zeigt eine vergleichbare Persistenz von dort 72,7%.
Die Therapietreue war unabhängig vom Geschlecht der Patienten; das
Alter hatte kaum Einfluss, lediglich bei Patienten über 70 war eine Ten-
denz zu niedrigerer Therapietreue zu erkennen. Der Abbruch der Le-
flunomid-Therapie wurde in 46,9% der Fälle vom Rheumatologen, bei
26,6% vom Patienten, in 14,4% vom Hausarzt initiiert.

Schlussfolgerung: Das Patientenbetreuungsprogramm HELP führt zu
einer verbesserten 6-Monats-Therapietreue der eingeschriebenen Pati-
enten mit einer Leflunomid-Therapie.

EV.07

Rheumatologische und immunologische Ambulanz nach §116b SGB V – erste Erfahrungen über 2 Jahre

Schütz N.¹, Bauer H.¹, Märker-Hermann E.¹

¹ HSK Dr. Horst-Schmidt-Kliniken GmbH, Innere Med. – Rheumatologie,
Wiesbaden

Fragestellung: Seit September 2008 betreiben wir in unserer Klinik für
Rheumatologie und klinischer Immunologie eine Ambulanz nach §116b
SGB V. Gemäß Zulassung werden ausschließlich schwer verlaufende rheu-
matologische und immunologische Erkrankungen betreut.

Welchen Stellenwert hat solch eine Ambulanz in der derzeit bestehenden
Versorgungsstruktur rheumatologischer und immunologischer Patienten?
Methodik: Dokumentation der Patienten, die im Beobachtungszeitraum
betret wurden nach Alter, Geschlecht, Diagnosen, Procedures, Einzugs-
gebiet, Zuweisern.

Ergebnisse: Die Fallzahlen sind konstant steigend (01.01.-31.12.2009: 828
Patienten, mit 1370 Besuchen). Das Einzugsgebiet erstreckt sich über 5
Bundesländer. Altersverteilung: 18. bis 80. LJ mit Bevorzugung des mitt-
leren Lebensalters von 40 bis 60 Jahren. Zuweisende Ärzte: Hausärzte,
niedergelassene Rheumatologen, Orthopäden, Neurologen, Hautärzte
und Kliniken insbesondere aus der Rhein-Main-Region. Auf eine enge
kooperative Zusammenarbeit mit den niedergelassenen Kollegen wird be-
sonderen Wert gelegt. Führende Behandlungsdiagnosen: in absteigender
Häufigkeit Kollagenosen, rheumatoide Arthritis mit Biologikatherapie,
nekrotisierende Vaskulitiden, die Spondylarthritiden und Psoriasisarthritis
mit Biologikatherapie, andere. Sämtliche diagnostischen und therapeu-
tischen Maßnahmen eines Großklinikums können dabei im ambulanten
Rahmen durchgeführt werden. Ziel ist es, dadurch stationäre Aufnahmen
zu vermeiden, Procedures zu koordinieren und letztendlich Kosten zu re-
duzieren.

Ein Großteil der Patienten benötigt eine fachübergreifende Mitbetreuung
(neurologisch, nephrologisch, kardiologisch, pulmonologisch, dermatolo-
gisch).

Bei den Therapien stellen die i.v.-Therapien einen Schwerpunkt der Be-
handlungen dar. Die Zahl der Infusionsbehandlungen ist konstant stei-
gend, zuletzt lag sie im Quartal 01/10 bei 191.

Schlussfolgerung: Eine Ambulanz nach §116b SGB V stellt eine sinnvolle
Ergänzung im bestehenden Versorgungsspektrum für rheumatologische
und immunologische Patienten dar, insbesondere als Glied zwischen sta-
tionärer Krankenhausbehandlung und Betreuung durch unsere niederge-
lassenen Kollegen.

EV.08

Rheumatologische Fachassistenz DGRh-BDRh -Professionalisierung der rheumatologischen Assistenzberufe.

Ergebnisse: der Befragung von 277 Absolventen

Schuch F.¹, Fiehn C.², Gromnica-Ihle E.³, Heinrich A.⁴, Kern P.M.⁵, Kreher G.⁶,
Wendler J.⁷, Krüger K.⁸

¹ Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Dres. de la Camp, Rapp,Schuch u.
Wendler, Erlangen, ² Rheumazentrum Baden-Baden, Baden-Baden,

³ Deutsche Rheuma-Liga e.V., Rheuma in der Praxis, Berlin,

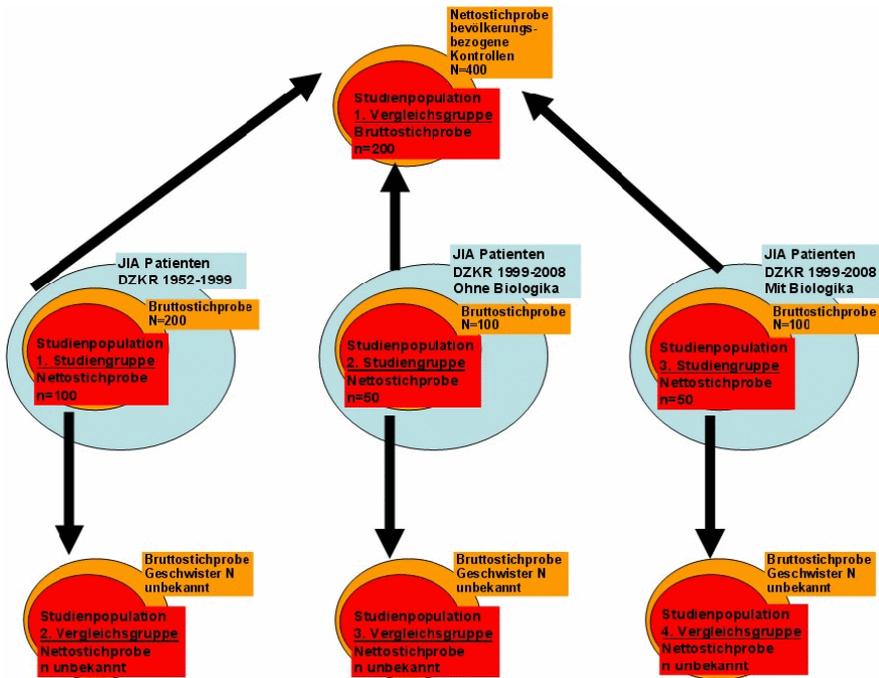
⁴ Rheumatologische Fortbildungsakademie GmbH, Berlin, ⁵ Klinikum Fulda,

Klinik f. Rheumatologie, Immunologie und Osteologie, Fulda,

⁶ MVZ Fulda Mitte, Klinikum Fulda GmbH, Fulda, ⁷ Rheumatologische

Schwerpunktpraxis, Erlangen, ⁸ Praxiszentrum, München

Fragestellung: In den letzten Jahren erreichte die internistische Rheuma-
tologie neue Therapieoptionen und Ziele bei rheumatischen Systemerkran-
kungen. Diesem Fortschritt steht eine Unterversorgung mit internistischen
Rheumatologen und somit langen Wartezeiten und Fehlallokationen ge-
genüber. Neue diagnostische und therapeutische Möglichkeiten erfordern
eine intensivere, hochspezialisierte ambulante und stationäre Betreuung.



◀ **Abb. 1** Stichprobenziehung von Probanden und Vergleichsgruppen

Besser qualifiziertes Assistenzpersonal könnte zur sichereren und effizienteren Nutzung limitierter Ressourcen führen. In Kooperation mit DGRh und BDRh wurde daher eine strukturierte Fortbildung zur Rheumatologischen Fachassistenz erarbeitet. Konzept und Ergebnisse der Evaluierung der ersten 277 Absolventen dieser Qualifikationsmaßnahme werden vorgestellt.

Methodik: Seit 2006 wird das von der DGRh anerkannte Kurikulum mit dem Abschluss Rheumatologische Fachassistenz DGRh-BDRh angeboten. In einer anonymen schriftlichen Befragung nach Abschluss des Kurses wurden 277 Absolventen angeschrieben, 143 Fragebögen zurückgesandt (51,6%). Neben allgemeinen Daten wurden Veränderungen der Arbeitszufriedenheit, des Fachwissens, des Abschätzens von Akut-Terminen und rheumatologischen Notfällen abgefragt.

Ergebnisse: 94 von 143 Teilnehmern (70%) gaben an, dass sich ihre Arbeitszufriedenheit ‚sehr deutlich/deutlich verbessert‘ habe, 132 von 143 (95%), dass sich ihr Wissen zum Verständnis rheumatologischer Erkrankungen ‚sehr deutlich‘ bzw. ‚deutlich‘ verbessert hat. Mehr als 90% meinten, dass sie Akut-Termine besser abschätzen können. 86% der Teilnehmer berichteten, dass sie sich sicherer fühlen Notfallsituationen einzuschätzen, 50%, dass sich ihre Arbeits- und Aufgabenfelder geändert haben.

Schlussfolgerung: Eigene Erfahrungen und diese Befragung bestätigen, dass durch diese Qualifikationsmaßnahme eine Verbesserung der Kompetenz und Arbeitszufriedenheit erreichbar ist. In Zukunft wird angestrebt neue Versorgungsmodelle mit Einbindung der Fachassistenz zu evaluieren. Dies sollte auch in Deutschland, wie anderswo bereits evaluiert, eine intensivere kompetente kooperative Betreuung von Patienten mit rheumatischen Systemerkrankungen ermöglichen.

EV.09

Retrospektive Pilotstudie zu TNF-alpha-Inhibitoren und malignen Erkrankungen bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis

Radon K.¹, Wengenroth L.¹, Haas J.P.², Michels H.³

¹ Ludwig-Maximilians-Universität München, Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, München, ² Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Sozialpädiatrisches Zentrum, Garmisch-Partenkirchen, ³ Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen

Fragestellung: Immer wieder wird für erwachsene Rheumapatienten diskutiert, ob diese im Vergleich zur Normalbevölkerung häufiger bösartige Tumorerkrankungen entwickeln. [a]

Ob bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) ein erhöhtes Krebsrisiko besteht, ist bisher nicht geklärt. Zusätzlich werden Immunsuppressiva, in letzter Zeit besonders die Therapie mit TNF-alpha-Inhibitoren, international als krebsbegünstigend diskutiert. [b]

Diese Frage gilt es in der vorgestellten Pilotstudie und der anschließenden Hauptstudie zu beantworten.

Methodik: Bei der vorgestellten Pilotstudie handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie. Die repräsentative Stichprobe aus dem Deutschen Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie (DZKJR) deckt den Behandlungszeitraum von 1952 bis 2008 ab. ◻ **Abb. 1** erläutert die Stichprobenziehung.

Zur Exposition werden Art und Dauer der JIA-Erkrankung und Medikation gezählt. Die Zielvariablen beinhalten Art der möglichen Tumorerkrankung und Vitalstatus.

Ergebnisse: Die Pilotstudie wird im Sommer 2010 abgeschlossen und verfolgt folgende Ziele:

- 1. Wie hoch ist die Auffindungsrate und Teilnahmebereitschaft der Patienten?
- 2. Wie ist die Teilnahmebereitschaft nicht erkrankter Geschwister als Vergleichsgruppe?
- 3. Wie ist die Teilnahmebereitschaft in einer bevölkerungsbezogenen Vergleichsgruppe?
- 4. Welche der gewählten Vergleichsgruppen (Geschwister bzw. bevölkerungsbezogene Stichprobe) ist für die Hauptstudie geeignet?

Folgende Fragen sollen in der Hauptstudie beantwortet werden:

- 1. Treten maligne Erkrankungen bei Patienten mit JIA häufiger auf als in der Vergleichspopulation? Wenn ja, welche Erkrankungen?
- 2. Ist die Inzidenz maligner Erkrankungen bei JIA Patienten, die TNF-alpha-Inhibitoren bzw. Immunsuppressiva erhielten, signifikant verschieden zu JIA Patienten, die keine dieser Medikamente erhielten?

Schlussfolgerung: Diese Pilotstudie ist eine Machbarkeitsstudie, in der Design und Durchführung getestet werden, um schließlich eine internationale retrospektive Kohortenstudie durchführen zu können.

[a] Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg DA (2000), Is there an association of malignancy with systemic lupus erythematosus? An analysis of 276 patients under long-term review, *Rheumatology (Oxford)*, 39(10):1147-1152

[b] U.S. Food and Drug Administration (2008), Early Communication About an Ongoing Safety Review of Tumor Necrosis Factor (TNF) Blockers (marketed as Remicade, Enbrel, Humira, and Cimzia), 2010-04-30, http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/TNF_blockers.htm

EV.10

Kostenveränderung für rheumatoide Arthritis, ankylosierende Spondylitis, Psoriasis-Arthritis und systemischen Lupus erythematodes bei rheumatologisch betreuten Patienten zwischen 2002 und 2008

Huscher D.¹, Thiele K.¹, Sengler C.¹, Fischer K.², Kötter I.³, Hoese G.⁴, Zink A.¹
¹ Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), FB Epidemiologie, Berlin, ² Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Greifswald, ³ Universitätsklinikum Tübingen, Med. Klinik II, Bereich Rheumatologie, Tübingen, ⁴ Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Stadthagen

Fragestellung: In der Kerndokumentation war zwischen 2001 und 2007 die mittlere Krankheitsaktivität rheumatologisch betreuter RA-Patienten gesunken, sowie ein Rückgang der Häufigkeit und Dauer von Krankenhausaufenthalten und Arbeitsunfähigkeit zu verzeichnen. Wir haben untersucht, wie sich diese Entwicklung auf die Kosten auswirkt.

Methodik: Wir analysierten Daten der Kerndokumentation der Rheumazentren aus dem Jahr 2008 für rheumatoide Arthritis (RA), ankylosierende Spondylitis (AS), Psoriasis-Arthritis (PsA) und systemischen Lupus erythematodes (SLE) mit Patienten im Alter von 18-64 Jahren. Als Berechnungsgrundlage dienten die Kostensätze aus 2002 zuzüglich der kumulativen Teuerungsrate von 10%. Da für 2008 keine selbstgetragenen Kosten bestimmt werden konnten, wurden diese bei den publizierten Daten aus 2002 abgezogen. Die Diskussion beschränkt sich auf die mit dem Friktionskostenansatz berechneten mittleren Jahreskosten pro Patient.

Ergebnisse: Die bei der RA und vor allem AS deutlich gestiegenen Medikamentenkosten wurden durch gesunkene Kosten für stationäre Behandlung, Arbeitsunfähigkeit und Frühberentung zum Teil ausgeglichen. Bei der PsA waren die gestiegenen medikamentösen Therapiekosten von einer Halbierung der AU-Kosten und um ~40% reduzierte stationäre Behandlungskosten begleitet. Einzig beim SLE sind gesunkene Gesamtkosten zu verzeichnen, die vorwiegend durch reduzierte AU- und stationäre Kosten erreicht wurden (■ Abb.).

	RA		AS		PsA		SLE	
	2002	2008	2002	2008	2002	2008	2002	2008
Arztbesuche	298	329	220	265	240	271	218	264
Medikamente	1.843	4.588	1.531	8.448	1.104	4.697	850	853
Nicht-medikamentöse Therapie	411	192	327	84	319	188	184	47
Stationäre Behandlung	1.624	936	1.080	847	1.080	679	1.516	1.130
<i>Direkte Kosten gesamt</i>	<i>4.178</i>	<i>6.045</i>	<i>3.159</i>	<i>9.643</i>	<i>2.744</i>	<i>5.835</i>	<i>2.767</i>	<i>2.294</i>
AU	1.700	1.310	2.336	1.148	1.374	667	1.835	1.105
Frühberentung (FCA)	1.462	1.301	1.192	910	1.040	1.008	1.491	1.429
Kosten gesamt (FCA)	7.340	8.656	6.687	11.700	5.158	7.510	6.094	4.827

Schlussfolgerung: Bei Patienten mit RA, AS und PsA sind seit 2002 die medikamentösen Therapiekosten gestiegen, was auf die breitere Anwendung von Biologikatherapien zurückzuführen ist. Gleichzeitig ist bei diesen Erkrankungen aber auch ein Rückgang der Kosten aufgrund stationärer Behandlungen, Arbeitsunfähigkeit und Frühberentung zu beobachten. Beim SLE hat der Rückgang der stationären Behandlungen und der Arbeitsunfähigkeit zu einer Reduktion der Gesamtkosten geführt.

1) Huscher D, Merkesdal S, Thiele K, Zeidler H, Schneider M, Zink A. Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany. Ann Rheum Dis 2006;65(9):1175-1183.

EV.11

Differenzial- und Fehldiagnosen in einer interdisziplinären Spezialsprechstunde für Morbus Behçet

Xenitidis T.¹, Schmalzing M.¹, Günaydin I.¹, Deuter C.², Kanz L.¹, Schanz S.³, Stübiger N.⁴, Fierlbeck G.³, Horger M.⁵, Kötter I.⁶

¹ Universitätsklinikum Tübingen, Medizinische Klinik, Abteilung II (Hämatologie, Onkologie, Immunologie, Rheumatologie und Pulmologie), Otfried-Müller-Str. 10, 72076 Tübingen, ² Universitätsaugenklinik Tübingen, Uveitis Sprechstunde, Schleichstraße 12-16, 72076 Tübingen, ³ Universitätsklinikum Tübingen, Interdisziplinäre Sprechstunde für Autoimmunerkrankungen, Liebermeisterstraße 25, 72076 Tübingen, ⁴ Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Klinik für Augenheilkunde, Hindenburgdamm 30, 12203 Berlin, ⁵ Universitätsklinik Tübingen, Department für Radiologie, Hoppe-Seyler-Straße 3, 72076 Tübingen, ⁶ Universitätsklinikum Tübingen, Med. Klinik II, Bereich Rheumatologie, Tübingen

Fragestellung: Qualitative und quantitative Erfassung vorgefundener Differenzialdiagnosen bei Patienten, die zur Mitbeurteilung in einer überregionalen interdisziplinären Spezialsprechstunde für M. Behçet vorgestellt wurden.

Methodik: Retrospektive Analyse der Patienten im Zeitraum 01/2007 bis 04/2010, die unter der Verdachtsdiagnose ‚M. Behçet‘ in einer interdisziplinären Spezialsprechstunde für diese Erkrankung vorgestellt wurden. Die Diagnosenstellung eines M. Behçet erfolgte nach den Diagnosekriterien von Mason und Barnes (1969). Bei unvollständig vorliegenden Kriterien oder nur anamnestisch berichteten Behçet-Symptomen wurde die Verdachtsdiagnose eines M. Behçet gestellt. In den meisten Fällen erfolgte – je nach berichteten Symptomen, eine interdisziplinäre Diagnostik (Ophthalmologie und Dermatologie).

Ergebnisse: Insgesamt wurden 220 Patienten gesehen. Bei 94 Patienten (42,7%) konnte die auswärtige Diagnose bestätigt werden. Bei weiteren 63 Patienten (28,6%) wurde der M. Behçet zumindest als Verdachtsdiagnose bestätigt. Bei einem ebenso großen Prozentsatz (n = 63, 28,6%) musste allerdings die Diagnose revidiert werden. Hierbei fanden sich bei 31,8% eine habituelle Aphthose mit oder ohne unspezifische Arthralgien. Bei weiteren 15,9% der ‚Fehldiagnosen‘ lag eine Erkrankung aus dem Formenkreis der Spondyloarthritiden vor (häufig mit Augenbeteiligung). Zu Anteilen von jeweils 5 bis 8% folgten: Isolierte Uveitiden, Autoinflammationssyndrome, Erythema exsudativum multiforme, Kollagenosen und isolierte ZNS-Vasculitiden. Seltener (jeweils 2 bis 6%) aber nicht weniger bedeutsam – insbesondere aus therapeutischer Sicht: Primäre Augenerkrankungen, bullöse Autoimmundermatosen, hämato-onkologische und infektiöse Erkrankungen.

Schlussfolgerung: In 28,6% der Fälle lag eine Fehldiagnose vor, zum Teil mit ernstesten Folgen für den Patienten. Die Bündelung seltener Krankheiten in speziellen Zentren mit interdisziplinärer Expertise erscheint deshalb wünschenswert.

EV.12

Die Wirkung von Canakinumab (Acz885) und Triamcinolonacetonid auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRqoL) bei Patienten mit Arthritis Urica

Aringer M.¹, Möricke R.², Bouzo M.H.³, Gerbaulet U.⁴, Senftleber I.⁵, Förster O.E.⁶, Lorenz V.⁷, So A.⁸, De Meulemeester M.⁹, Pikhlak A.¹⁰, Yücel A.E.¹¹, Sallstig P.¹², Schlesinger N.¹³

¹ Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU Dresden, Medizinische Klinik III, Dresden, ² Privatpraxis, Magdeburg, ³ Privatpraxis, München, ⁴ Privatpraxis, Löhne, ⁵ Privatpraxis, Messkirch, ⁶ Zentrum für Therapiestudien, Innomed GmbH, Leipzig, ⁷ MVZ IROS, Chemnitz, ⁸ CHU Vaudois, University of Lausanne, Lausanne, Lausanne, ⁹ Privatpraxis, Gozee, ¹⁰ Staatliche Universität für Medizin und Zahnmedizin, Moskau, ¹¹ Baskent University, Ankara, ¹² Novartis Pharma AG, Basel, ¹³ UMDNJ-Robert Wood Johnson Medical School, New Jersey

Fragestellung: Gicht ist eine sehr schmerzhaft, entzündliche Erkrankung mit erheblichen Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL). IL-1b spielt bei Gicht eine entscheidende proinflammatorische

torische Rolle. Im Rahmen einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten klinischen Prüfung wurde die Effektivität der IL-1-Blockade mit dem monoklonalen Anti-IL-1b-Antikörper Canakinumab bei Gichtpatienten im Vergleich zu Triamcinolonacetamid (TA) untersucht. Diese Auswertung analysiert die Verbesserung der HRQoL

Methodik: Patienten (18-80 Jahre) mit akuter Gichtattacke, bei denen NSARs und/oder Colchicin unwirksam oder kontraindiziert waren, erhielten randomisiert eine Dosis Canakinumab in Höhe von 10, 25, 50, 90 oder 150mg s.c. bzw. eine Dosis TA in Höhe von 40mg i.m. Exploratorischer Endpunkt war die Änderung der HRQoL im Studienverlauf. Eingesetzt wurden Patientenfragebögen zum allgemeinen psychischen und körperlichen Befinden (SF-36[®]) und zum funktionellen Behinderungen (HAQ-DI[®]).

Ergebnisse: Zu Studienbeginn war die Lebensqualität der Patienten mit Gichtattacke massiv beeinträchtigt. Alle Dosierungsstufen von Canakinumab, mit Ausnahme von 50mg, verbesserten die HRQoL der Patienten innerhalb von 7 Tagen signifikant.

In der 150 mg Canakinumab Gruppe wurden zu Studienbeginn im SF36 mit Scores von 41 bzw. 36 die schwersten Beeinträchtigungen bei „körperlicher Funktionsfähigkeit“ und „körperlichen Schmerzen“ registriert. Innerhalb von 7 Tagen verdoppelten sich die Werte auf 80 bzw. 72 (mittlerer Anstieg 39 bzw. 35 Punkte) und näherten sich damit den Werten der Allgemeinbevölkerung an (84 bzw. 75). Nach 8 Wochen erreichten die Patienten Werte, die über den mittleren Werten der Allgemeinbevölkerung lagen; der mittlere Anstieg betrug 44 bzw. 50 Punkte. Im Gegensatz dazu wurde bei TA-behandelten Patienten 7 Tage nach der Behandlung eine deutlich geringere Verbesserung der Scores registriert (mittlerer Anstieg 23 bzw. 21 Punkte), wobei 8 Wochen nach der Behandlung keiner der Scores die Werte der Allgemeinbevölkerung erreichte.

Die funktionellen Behinderungen, gemessen mittels HAQ-DI[®], verbesserte sich unter beiden Behandlungen.

Schlussfolgerung: Patienten mit akuten Gichtanfällen, die mit 150mg Canakinumab behandelt wurden, zeigten eine rasche Verbesserung ihres körperlichen und psychischen Befindens; körperliche Funktionsfähigkeit und körperliche Schmerzen verbesserten sich rasch auf Normalwerte. Canakinumab war Triamcinolon deutlich überlegen.

Kinderrheumatologie

KR.01

Comparison of Magnetic Resonance Imaging (MRI) and 99mTechnetium-labeled methylene diphosphonate (Tc-99m MDP) bone scintigraphy in the initial assessment of chronic non-bacterial osteomyelitis of childhood and adolescents

Morbach H.¹, Düren C.², Schwarz T.¹, Beck C.¹, Raab P.³, Beer M.⁴, Schneider P.², Girschick H.⁵

¹ Universitätskinderklinik, Pädiatrische Rheumatologie, Würzburg,

² Universität Würzburg, Klinik für Nuklearmedizin, Würzburg, ³ Universität Würzburg, Orthopädische Klinik, Würzburg, ⁴ Universität Würzburg, Institut für Röntgendiagnostik, Würzburg, ⁵ Vivantes Klinikum am Friedrichshain, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Berlin

Fragestellung: Chronic non-bacterial osteomyelitis (CNO) is an autoimmune-inflammatory disorder of the skeletal system with unknown aetiology. Bone scintigraphy using 99mTechnetium-labeled methylene diphosphonate (Tc99m MDP) and magnetic resonance imaging (MRI) are often used in the diagnostic approach of this disease. However, both imaging techniques have not been directly compared in regards of sensitivity.

Methodik: Therefore we compared the sensitivity of Tc-99m MDP bone scintigraphy with MRI in the detection of inflammatory bone lesions in CNO patients at the time of diagnosis. 32 CNO patients were included in this study and a total of 54 clinically affected body sites could be determined in these patients. We analyzed whether bone scintigraphy or MRI could identify inflammatory lesions in the respective body site.

Ergebnisse: One or more lesions suspicious for inflammation could be detected in 40 out of the 54 (74.1%) clinically affected body sites by bone

scintigraphy and in 53 (98.1%) of these body sites by MRI ($p < 0.001$). Regarding the localization of these body sites, sensitivity of MRI compared to bone scintigraphy was superior in detecting lesions in the thigh and the vertebral column ($p < 0.05$). Additionally, symmetrical appearance of inflammatory lesions decreased the sensitivity of bone scintigraphy compared with MRI ($p < 0.05$).

Schlussfolgerung: Bone scintigraphy does not seem to display the whole extent of the inflammatory process in CNO. Therefore, depending on clinical relevance, MRI rather than planar bone scintigraphy should be considered for the detection of CNO lesions at diagnosis.

KR.02

Canakinumab führt zu raschem Ansprechen und dauerhafter Remission bei Kindern mit Cryopyrin-assoziiertem periodischen Syndrom (Caps) aller unterschiedlich schweren Phänotypen

Kümmerle-Deschner J.¹, Hoyer J.², Foeldvari I.³, Cartwright R.⁴, Gattorno M.⁵, Zulian F.⁶, Quartier P.⁷, Ramos E.⁸, Hawkins P.N.⁹, Leslie K.¹⁰, Preiss R.¹¹, Hachulla E.¹²

¹ Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrisch Rheumatologische Ambulanz, Tübingen, ² Fachabteilung für Innere Medizin, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Marburg, ³ Schön Klinik Hamburg-Eilbek, Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Hamburg, ⁴ Allergy Center at Brookstone, Columbus, Georgia, ⁵ Istituto Giannina Gaslini, Genua, ⁶ Universität Padua, Medizinische Fakultät, Padua, ⁷ Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, ⁸ Hospital Central de Asturias, Oviedo, ⁹ UCL School of Life and Medical Sciences, London, ¹⁰ UCSF School of Medicine, San Francisco, ¹¹ Novartis Pharma AG, Basel, ¹² Service de Médecine Interne, Hôpital Claude Huriez CHRU, Lille Cedex

Fragestellung: Canakinumab führt zu einer anhaltenden Blockade von Interleukin 1-beta (IL-1b) und ist ein wirksames Mittel zur Behandlung des CAPS. Ziel war die Beurteilung der langfristigen Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Canakinumab bei pädiatrischen CAPS-Patienten.

Methodik: In diese noch laufende, einarmige open-label Studie wurden pädiatrische Patienten (n=19; 5-17 Jahre; ≤ 15 kg) aufgenommen, die entweder noch nicht mit Canakinumab vorbehandelt waren (n=11) oder bereits an früheren Phase-II/III-Studien teilgenommen hatten (n=8). Die Patienten erhielten alle 8 Wochen Canakinumab 150 mg s.c. oder 2 mg/kg s.c. (≤ 40 kg). Bei den nicht mit Canakinumab vorbehandelten Patienten wurde der Anteil mit kompletter Remission ermittelt. Im Falle eines inkompletten Ansprechens erhielten die Patienten eine zusätzliche Dosis Canakinumab 300 mg s.c. bzw. 4 mg/kg s.c. (≤ 40 kg). Wir berichten hier über die Ergebnisse einer Interimsanalyse.

Ergebnisse: Innerhalb von 8 Tagen konnte bei den meisten (n=9, 81,8%) der Canakinumab-naïven Patienten eine komplette Remission erzielt werden. Die mediane Canakinumab-Expositionsdauer betrug am Stichtag der Interimsanalyse 86 (29-176) Tage. Die Mehrzahl der mit Canakinumab behandelten Patienten war rezidivfrei (11 von 18), 3 Patienten erlitten 1 Rezidiv, 3 Patienten wurden nicht auf Rezidive untersucht, und 1 Patient erzielte vor Dosisanpassung keine komplette Remission. Bei 7 Patienten (36,8%) wurde mindestens einmal eine prüfplangemäße Anpassung der Dosis (Verdoppelung der ersten Dosis) oder der Verabreichungshäufigkeit vorgenommen. Bei allen Patienten normalisierten sich die medianen CRP- und SAA-Spiegel (1,3 bzw. 3,3 mg/l) innerhalb von 8 Tagen nach der ersten Gabe von Canakinumab und blieben dann bis zum Studienende im Normbereich (< 10 mg/l). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse (UEs) waren Kopfschmerzen, Gelenkverstauchungen und Pyrexie. Bei einem Kind wurden 2 schwerwiegende UEs registriert (intraabdominaler Abszess und Appendizitis; beide klangen während der Studie ab). In 94,7% der Patienten traten keine Injektionsstellenreaktionen auf. Antikörper gegen Canakinumab wurden nicht nachgewiesen.

Schlussfolgerung: Die Gabe von Canakinumab alle 8 Wochen führte bei pädiatrischen Patienten aller unterschiedlich schweren CAPS-Phänotypen zu einer raschen und anhaltenden klinischen Remission mit Normalisierung der Laborbefunde. Die Behandlung wurde gut vertragen.

KR.03

Wie stellt sich die Versorgungssituation junger Erwachsener mit juveniler idiopathischer Arthritis zwei Jahre nach Verlassen der pädiatrischen Betreuung dar?

Niewerth M.¹, Minden K.², Ganser G.³, Möbius D.⁴, Trauzeddel R.⁵, Zink A.⁶

¹ Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Berlin, ² Charité

– Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, c/o DRFZ, Berlin,

³ Nordwestdeutsches Rheumazentrum, St. Josef-Stift, Abt. Kinder- und Jugendrheumatologie, Sendenhorst, ⁴ Carl-Thiem-Klinikum, Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Cottbus, ⁵ Helios Klinikum Berlin Buch, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Berlin, ⁶ Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), FB Epidemiologie, Berlin

Fragestellung: Der Übergang von Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) von der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin stellt sowohl für die Patienten als auch für die weiterbehandelnden Ärzte eine Herausforderung dar. Unterschiede in der Behandlungskultur zwischen Pädiatrie und Innerer Medizin können einen erfolgreichen Übergang erschweren.

Methodik: Im Rahmen des Add-on-Projektes ‚Fokus Transition‘ der Kerndokumentation rheumakrankter Kinder und Jugendlicher wurden Patienten, die aus Altersgründen die pädiatrische Versorgung beendeten, um ihre Teilnahme an einer für 4 Jahre geplanten jährlichen postalischen Befragung gebeten, um den Übergangsprozess zu beobachten. Es konnten 176 Patienten mit JIA aus 14 kinderrheumatologischen Einrichtungen in den Jahren 2007/2008 rekrutiert werden. Erste 24 Monats-Follow-up-Daten liegen für 80 Teilnehmer (45%) vor.

Ergebnisse: Zwei Jahre nach Verlassen der kinderrheumatologischen Betreuung ist bei jedem 2. Patienten (mittleres Alter 20 Jahre) die Erkrankung noch aktiv. Jeder 3. Patient fühlt sich aufgrund seiner rheumatischen Erkrankung im Alltag eingeschränkt. Ein Viertel der Patienten weist eine polyartikuläre Verlaufsform auf. Einen erfolgreichen Wechsel in die Erwachsenenmedizin haben 70% der jungen Erwachsenen vollzogen. Basistherapeutisch versorgt wird die Hälfte der Patienten, davon ein Viertel mit MTX. Jeder 5. Patient erhält ein Biologikum. Große Unzufriedenheit besteht mit der aktuellen Betreuungssituation. Waren noch knapp 60% mit der pädiatrischen Betreuung sehr zufrieden, traf dies nach dem Wechsel in die ‚Erwachsenen‘-rheumatologie nur noch auf 25% der Patienten zu. Ein weiteres Jahr später lag der Prozentsatz bei 20%. Junge Rheumatiker beklagen insbesondere eine zu kurze Konsultationsdauer und fühlen sich als Patienten nicht ausreichend ernst genommen.

Schlussfolgerung: Beim Wechsel in die internistische Rheumatologie wird die Erwartungshaltung von Patienten mit JIA nicht erfüllt. Neben der Unterstützung durch das pädiatrische Betreuungsteam müssen auch die Erwachsenenmediziner die Bedürfnisse junger Erwachsener mehr berücksichtigen.

Das Projekt ‚Fokus Transition‘ wird von der Deutschen Rheuma-Liga finanziell unterstützt.

KR.04

Welche Bewältigungsstrategien nutzen rheumakranke Kinder im Entwicklungsverlauf?

Konik A.¹, Ostkirchen G.¹, Brüggemann L.¹, Brzezinski A.¹, Dettmer A.¹, Howoritsch-Steinberg M.¹, Krebes S.¹, Kubiak R.¹, Kusber C.¹, Wiegemann E.¹, Wrenger N.¹, Ganser G.², Diener H.C.¹

¹ Universität Duisburg-Essen, Klinik und Poliklinik für Neurologie, 45122 Essen, ² Nordwestdeutsches Rheumazentrum, St. Josef-Stift, Abt. Kinder- und Jugendrheumatologie, Sendenhorst

Fragestellung: Die Erforschung kindlicher Bewältigungsstrategien hat gerade bei chronischen Erkrankungen wegen des nachgewiesenen Einflusses auf die Krankheitsverarbeitung sowie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Kinder einen großen Stellenwert. Außerdem steht in der Schmerzbehandlung von Kindern und Jugendlichen der Präventionsgedanke im Vordergrund. Welche Bewältigungsstrategien werden von Kindern mit einer rheumatoiden Arthritis spontan generiert?

Methodik: Mit Hilfe einer explorativen Querschnittstudie wurden im Zeitraum von 2006 bis 2007 anhand des Essener Kinder-Schmerzinterviews (PED-Pain) in der Kinder- und Jugendrheumatologie (St. Josef Stift, Sendenhorst, NRW) die subjektiven Bewältigungsstrategien erhoben. Die spontan generierten Äußerungen von 161 Kindern im Alter von 5-15 Jahren wurden mit Hilfe des Kategoriensystems (CAT-SYS-PED-Pain) von zwei unabhängigen Ratern 22 Coping-Kategorien zugeordnet. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS-18.

Ergebnisse: Die 161 untersuchten Kindern generierten 670 Äußerungen (Mädchen 4,39, Jungen 3,62 im Durchschnitt) zu Bewältigungsstrategien (ANOVA, $F=1,468$, $p=0,277$). Statistische Effekte konnten für die Faktoren Alter, Schmerzart und Lebensqualität nachgewiesen werden. Mit steigendem Entwicklungsalter erhöht sich die Anzahl der spontan generierten Bewältigungsstrategien (Vergleich des prä-operationalen Entwicklungsstadiums mit dem formal-operationalen: Mann-Whitney-U=604, $p=0,000$). Es ist von einer Abhängigkeit zwischen der Anzahl generierter Copingstrategien und der Schmerzsituation „akut“ versus „chronisch“ auszugehen (Wilcoxon, $Z=-6,093$, $p=0,000$). Kinder mit einer niedrigen Lebensqualität verfügen über ein größeres Repertoire an Copingstrategien als Kinder mit einer hohen Lebensqualität (Mann-Whitney-U=2364,000, $p=0,031$).

Schlussfolgerung: Durch die Erfassung spontan generierter kindlicher Copingstrategien für den Umgang mit der rheumatoiden Arthritis werden empirische Grundlagen geschaffen, die eine unreflektierte Übertragung von Erkenntnissen der Bewältigungsforschung bei Erwachsenen überwinden hilft und entwicklungspezifische Unterschiede mit berücksichtigt.

KR.05

Wachstumsschub durch Tocilizumab bei einem kleinwüchsigen 8 jährigen Mädchen mit seronegativer polyartikulärer juveniler Arthritis

Ebert A.¹, Horneff G.²

¹ Asklepios Klinik, Kinder- und Jugendmedizin, Sankt Augustin, ² Asklepios Kinderklinik St. Augustin GmbH, Zentrum für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, St. Augustin

Fragestellung: *Einleitung:* Wachstumsstörungen zählen zu den Komplikationen chronisch entzündlicher Erkrankungen im Kindesalter, auch unabhängig von einer Therapie mit Kortikosteroiden. Ursächlich sind eine negative Rückkopplung auf die Wachstumshormon-Somatomedin (IGF-1)-Achse mit inverser Korrelation zwischen der Interleukin-6 vermittelten akute-Phase-Reaktion und Somatomedinspiegeln. Tocilizumab, ein Interleukin-6 Rezeptorantikörper, erwies sich in kontrollierten Studien als wirksam bei der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA).

Methodik: Vorgestellt wird die Therapieerfahrung mit Tocilizumab bei einem Kind mit schwerer refraktärer seronegativer Polyarthrititis und erheblichem Minderwuchs.

Ergebnisse: *Ergebnisse/Falldarstellung:* Das Mädchen erkrankte im Alter von 14 Monaten an einer seronegativen Polyarthrititis. Die Vortherapie bestand aus Kortikosteroiden, NSAR, Methotrexat, Azathioprin, Leflunomid, Etanercept, Adalimumab, Infliximab, Anakinra, Abatacept und Rituximab. Es konnte jeweils nur eine zeitlich limitierte Beeinflussung der Krankheitsaktivität erreicht werden. Die Schwere der Erkrankung erforderte eine kontinuierliche Steroidtherapie und wiederholte intra-artikuläre Steroidgaben. Trotz Therapie mit Wachstumshormonen entwickelte die Patientin einen erheblichen Kleinwuchs (Körperlänge 12 cm unter der 3. Perzentile).

Nach Therapiebeginn mit Tocilizumab (8 mg / kg KG i.v. alle 4 Wochen) zeigte sich neben einer Verbesserung der Krankheitsaktivität mit Abnahme der Anzahl der aktiven Gelenke und Normalisierung der Laborparameter (CRP < 5 mg/dl, BSG < 20 mm/h) auch ein dramatischer Wachstumsschub von 12 cm mit einer Wachstumsgeschwindigkeit von 8 cm / Jahr, während die Wachstumsgeschwindigkeit unter Therapie mit

Wachstumshormonen zuvor bei nur 4,5 cm / Jahr zu einer weiteren Abweichung von der 3. Perzentile führte.

Schlussfolgerung: *Diskussion:* Mit Tocilizumab konnte eine stabile Kontrolle der Krankheitsaktivität erreicht werden. Erstmals im Krankheitsverlauf wurde eine dauerhafte Abnahme der Anzahl der aktiven Gelenke und eine Normalisierung im Entzündungslabor erzielt. Während eine Wachstumshormontherapie keine befriedigende Zunahme der Wachstumsrate bewirkte, trat mit der Kontrolle der Entzündungsaktivität ein beeindruckender Wachstumsspur ein. Die Beobachtung spricht dafür, zunächst eine Kontrolle der Entzündung zu erreichen, bevor eine Therapie mit Wachstumshormonen in Erwägung gezogen wird.

KR.06

Ursachenattribution aus der Sicht rheumakrankter Kinder

Wiegmann E.¹, Ostkirchen G.G.¹, Brüggemann L.¹, Brzezinski A.¹, Dettmer A.¹, Howoritsch-Steinberg M.¹, Konik A.¹, Krebs S.¹, Kubiak R.¹, Kusber C.¹, Wrenger N.¹, Ganser G.², Diener H.C.¹

¹ Universität Duisburg-Essen, Klinik und Poliklinik für Neurologie, 45122 Essen, ² Nordwestdeutsches Rheumazentrum, St. Josef-Stift, Abt. Kinder- und Jugendrheumatologie, Sendenhorst

Fragestellung: Längere ätiologische Ansätze interessieren sich dafür, wie Betroffene selbst die Entstehung ihrer Erkrankung erklären. Welche Attributionen generieren Kinder spontan in Abhängigkeit vom Entwicklungsverlauf, wenn sie nach den Ursachen für ihre rheumatoide Arthritis und damit einhergehende Schmerzen gefragt werden?

Methodik: In der Kinder- und Jugendrheumatologie (St. Josef Stift, Sendenhorst, NRW) konnten von 2006 bis 2007 insgesamt 219 Kinder im Alter von 5-16 Jahren in dem Essener Kinder-Schmerzinterview (PED_Pain) die Frage nach Schmerzursachen in den Situationen „Rheumaschmerzen“, „Kopfschmerzen“, „Bauchschmerzen“, „Spritze vom Arzt bekommen“ und der Alltagssituation „Schmerzen in Folge eines Fahrradunfalles“ beantworten. Die spontan generierten Kinderäußerungen wurden mit Hilfe des Kategoriensystems (CAT-SYS-PED-Pain) von zwei unabhängigen Ratern 19 Ursachenkategorien erschöpfend zugeordnet. 191 Kinder (55 Jungen, 136 Mädchen), die insgesamt 464 Ursachen zur Rheumasituation generierten (durchschnittlich Jungen 2,47; Mädchen 2,41), gingen in die Auswertung ein. Die statistischen Analysen wurden mit der Statistiksoftware SPSS-18 durchgeführt.

Ergebnisse: Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Generierung von Ursachen sind überraschenderweise nicht nachzuweisen. Es zeigt sich, dass das medizinische Wissen erwartungsgemäß altersabhängig zunimmt (Chi-Quadrat=15,618, p=0,001). Jugendliche der formal-operationalen Entwicklungsphase nennen vermehrt medizinische Ursachen für ihre Erkrankung. Zusätzlich ist eine Abhängigkeit zwischen Entwicklungsalter und externalen Attribuierungen nachzuweisen (Chi-Quadrat=17,198; p=0,001).

Schlussfolgerung: Die systematische empiriegeleitete Analyse von kindlichen Ursachenattributionen liefert die Basis, das betroffene Kind in seinen Reaktionen besser zu verstehen. Dieses Verständnis bietet die Möglichkeit, Therapiemodule auf das kindliche Wissen abzustimmen, innovative Therapiemodule bedürfnisgerecht zu entwickeln und bewährte Therapiemaßnahmen zu vertiefen.

KR.07

Update of the Juvenile Systemic Sclerosis Inception Cohort.

www.juvenilescleroderma.com.

Foeldvari I.¹, Len C.², Russo R.³, Tadey A.⁴, Kallinich T.⁵, Kone-Paut I.⁶, Minden K.⁷, Mouthon L.⁸, Brunner J.⁹, Uziel Y.¹⁰, Mueller J.¹¹, Wierk A.¹

¹ Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, am Klinikum Eilbek, Hamburg, ² Pediatric Rheumatology, University childrens hospital, Sao Paolo, ³ pediatric Rheumatology, university childrens hospital, Buenos Aires, ⁴ pediatric Rheumatology, university childrens hospital, Ljubljana, ⁵ Pediatric Rheumatology, Charitee, Berlin, ⁶ pediatric Rheumatology, University childrens hospital, Paris, ⁷ Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, c/o DRFZ, Berlin, ⁸ Rheumatology, University, Paris, ⁹ pediatric Rheumatology, University childrens hospital, Innsbruck, ¹⁰ pediatric Rheumatology, university childrens hospital, Kfar Saba, ¹¹ Kinderkrankenhaus, Lörrach

Background: Juvenile systemic sclerosis (jSSc) is a rare autoimmune disease. Currently just retrospective data exist without a standardized assessment of the organ involvement. Our project is the first projects, where prospectively and with a standardized assessment data of early jSSc patients are collected.

Objectives: to learn about the evolvement of juvenile systemic sclerosis
Methods: Using the proposed standardized patient assessment protocol patients with early jSSc, entry into the cohort within the first 24 months of disease, are prospectively assessed. All participating centres approved the protocol over the own IRB.

Results: 42 centres from 20 countries applied to participate on the project. The assent and consent forms were translated into the local native languages. Up till now 14 patients were enrolled, the mean follow up of the patients in the cohort are 1.6 years. Twelve of the 14 patients were female. The mean age at the onset of the non-Raynaud symptomatic were 12.4 years. Seven of the 14 have diffuse subtype, one of them have overlap features and 7 of the 14 have a limited subtype and 3 of these have overlap features. At the time of the inclusion the mean modified Rodnan Skin Score was 16.5 (range, 2 to 46). 12 were ANA positive, and 5 of them were anti-Scl 70 positive. None of them was anticentromere positive. Twelve of the 14 have Raynaud's, 9 of them have capillary changes and 4 of them already ulcerations. 6 of them have cardiopulmonary involvement, 4 of them have interstitial lung disease. One has renal involvement associated with hypertension, but not renal crisis. Seven of them have gastrointestinal involvement, and 5 of them oesophageal involvement. Twelve of ten have musculoskeletal involvement, 9 of them with joint contractures.

Conclusion: We present the data on the first 14 prospectively assessed patients with jSSc. The current recruitment data confirms that pediatric patients are different from the adult patients. We are only at the beginning of this project and hope to recruit up to 50 patients and follow them prospectively over the next 2 to 4 years at least.

KR.08

Transition im überregionalen Rahmen: 1. Dreiländertreffen

Schalm S.¹, Holzer U.², Buchholz C.³, Hasler A.⁴, Oestensen M.⁵, Huemer C.⁶, Mattar J.⁷

¹ Klinik für Rheumatologie, klinische Immunologie/ Allergologie, Bern, ² Klinik für Kinder und Jugendmedizin des Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, ³ Zentrum für Kinder und Jugendmedizin, Klinikum Stuttgart, Stuttgart, ⁴ Gesundheitsdienst BMW AG, München, München, ⁵ Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie/Allergologie, Bern, ⁶ Kinderspital Bregenz, Bregenz, ⁷ Rheumapraxis Ueberlingen, Ueberlingen

Fragestellung: Der Übergang (Transition) der Kinder- in die Erwachsenen-Rheumatologie hat große Bedeutung für Betroffene jenseits des Kindesalters. Jugendliche benötigen spezialisierte Versorgungsstrukturen, da die meisten im Kindesalter begonnenen Erkrankungen im Erwachsenenalter persistieren. Durch adäquate Weiterbehandlung wird eine erhöhte Morbidität und Mortalität verhindert. Mit dem Jugendalter beginnt ein neuer Lebensabschnitt hinsichtlich Beruf, Familie und Selbstständigkeit.

Ziel dieses ersten internationalen multidisziplinären Transition-Camps (Pilotprojekt) war die Vernetzung betroffener Jugendlicher aus der Schweiz, Österreich und Deutschland sowie der Informationsaustausch und Vermittlung von Anlaufstellen bezüglich medizinischer Weiterbetreuung, Ausbildung und Beruf, Sexualität.

Methodik: 15 Jugendliche (12 Frauen, 3 Männer) im Alter von 16-21 Jahren mit den Diagnosen juvenile idiopathische Arthritis (n=11), juveniler systemischer Lupus erythematosus (n=1), juvenile Dermatomyositis (n=1), rheumatoide Arthritis (n=1) und Morbus Bechterew (n=1) wurden aus den Transitionssprechstunden des Universitätsklinikums Tübingen, des Klinikum Stuttgart, der Rheumapraxis Ueberlingen, des Kinderspitals Bregenz und des Inselspitals Bern rekrutiert. Diese trafen sich mit Vertretern der Rheumatologie, Pädiatrie, Pflege und des psychosozialen Bereichs für 2 Tage am Bodensee. Zu Erfahrungsaustausch und Diskussion waren erwachsene Erwerbstätige mit kinderrheumatologischen Diagnosen sowie Vertreter aus der Wirtschaft und der Rheumaliga eingeladen. In Workshops wurde auf folgende Themenkomplexe eingegangen: medizinische Versorgung, Ausbildung und Beruf mit Rheuma sowie Sexualität und Rheuma.

Ergebnisse: Anhand der Fragebogenauswertung wurde das Angebot mit sehr guter Resonanz angenommen. Der Erfahrungsaustausch unter den Jugendlichen war von großer Bedeutung.

An diesem Treffen wurde ein sehr großer Informationsbedarf zu speziellen Fragen der jugendlichen Rheumapatienten festgestellt, besonders im psychosozialen Bereich (unmet psychosocial need), der durch bisher bestehende Angebote nicht abgedeckt war. Gründe hierfür sollen diskutiert werden.

Schlussfolgerung: Weitere Transitionscamps sollten in Zukunft stattfinden, um das bestehende Informationsdefizit auszugleichen und eine bessere Vernetzung zu gewährleisten.

KR.09

The role of Myeloid-related Proteins (MRP) 8 and 14 in the pathophysiology of Familial Mediterranean Fever (FMF)

Wittkowski H.¹, Austermann J.², Chae J.J.³, Kallinich T.⁴, Roth J.², Keitzer R.⁴, Föll D.⁵

¹Uniklinikum Münster, Allgemeine Pädiatrie, ²Uniklinikum Münster, Institut für Immunologie, Münster, ³NIH, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, Bethesda, ⁴Uniklinikum Berlin, Pädiatrische Rheumatologie, Berlin, ⁵Universitätsklinikum Münster, Westfälische Wilhelms-Universität, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Münster

Fragestellung: Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autoinflammatory syndrome caused by mutations within the MEFV gene encoding pyrin protein. Pyrin regulates the production and secretion of IL-1 β via interaction with the NALP3-inflammasome and by activation of NF- κ B. Our goal was to investigate the role of the phagocyte specific Myeloid-related Proteins (MRP) 8 and 14 as potential biomarker and their role in the pathophysiology of FME.

Methodik: MRP8/14 (ELISA), ESR, CRP and SAA were studied longitudinally over 18 months in 52 genetically proven FMF-patients. For secretion analysis MRP8/14 serum-levels of homozygous Pyrin V726A knock-in mice (FMF-mice) were determined and secretion assays with human monocytes were performed.

Ergebnisse: The mean serum levels of MRP8/14 during inflammatory episodes of FMF (Mean \pm SEM 343,210 \pm 202,210 ng/ml) were significantly higher than in other autoinflammatory disorders and correlated to disease activity.

Homozygous FMF-mice showed increased MRP8/14-levels (1,260 \pm 540 ng/ml) compared to WT-mice (150 \pm 40 ng/ml), or heterozygous FMF-mice (340 \pm 180 ng/ml). Immunofluorescence analysis of human monocytes showed a clear colocalisation of pyrin, MRP8/14 and tubulin. Immunoprecipitation experiments and interaction studies revealed a direct interaction between pyrin and MRP8/14. Preliminary results of co-transfected cell-lines showed increased MRP8/14-release into the cell-supernatant.

Schlussfolgerung: MRP8/14 are highly oversecreted in FMF-patients compared both to normal controls and to other IL-1 driven diseases. The exact pathogenic relevance of MRP8/14 in FMF is still elusive but interaction with pyrin seems to be involved in non-classical secretory pathways likely involving microtubules. Additionally MRP8/14 serum concentrations are a valuable tool for monitoring disease activity and response to anti-inflammatory therapy.

KR.10

Status epilepticus – ein rheumatologischer Notfall?

Hansmann S.¹, Holzer U.¹, Alber M.², Kümmerle-Deschner J.¹

¹Universität Tübingen, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, Abteilung Allgemeine Pädiatrie, Hämatologie/Oncologie (I), Tübingen, ²Universität Tübingen, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, Abteilung Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie, Sozialpädiatrie (III), Tübingen

Fragestellung: Vorgeschichte 10-jähriges gesundes Mädchen mit alterskonformer Entwicklung stellte sich akut mit tonischklonischen Krampfanfall und Bewußtlosigkeit vor. Seit 3 Wochen waren eine Wesensveränderung und vermehrte Aggressivität aufgefallen.

Leitsymptome: Es lag ein Status epilepticus mit Zyanose und reduziertem Allgemeinzustand (AZ) vor. Die Patientin war nicht ansprechbar, der Untersuchungsbefund war unauffällig, ohne Anhalt für Meningitis.

Diagnostik: Routinelaborparameter unauffällig, Entzündungswerte leicht erhöht (CRP 79,7 mg/l, BSG 20 mm/h), Blut- und Liquorkulturen steril, kein Anhalt für eine Schrankenstörung, Blut- und Liquorsrologie unauffällig.

EEG: schwere Allgemeinveränderungen mit Verlangsamung, jedoch ohne sichere Krampfpotentiale.

CCT und MRT: Normalbefund ohne Anhalt für Ischämie, Raumforderung oder entzündliche Veränderung.

Eine immunologische Diagnostik ergab einen ansteigenden Nachweis von Antikörpern gegen dsDNA und Antinukleäre Antikörper.

Therapie: Initiale Therapie mit multiplen Antikonvulsiva, antibiotische und antivirale Behandlung.

Aufgrund der auffälligen Immunpathologie waren 3 von 11 Diagnosekriterien für einen Systemischen Lupus erythematosus (SLE) erfüllt. Bei reduziertem AZ und erneutem Krampfanfall erfolgte an Tag 9 eine i.v. Stoßtherapie über 3 Tage mit Methylprednisolon (20 mg/kg/d) gefolgt von einer oralen Prednisolontherapie (2 mg/kg/d).

Nach Auftreten eines flüchtigen Schmetterlingserythems an Tag 20 konnte die Diagnose eines SLE gesichert werden. Darauf Beginn einer Cyclophosphamid-Therapie (750 mg/m²) mit 4 Zyklen und Erhaltungstherapie mit Azathioprin (2 mg/kg/d). Prednisolon sowie die Antikonvulsiva wurden abgesetzt.

Verlauf: Unter antikonvulsiver Therapie sistierte der Status epilepticus. Es traten weiterhin einzelne Krampfereignisse auf, sie war ansprechbar, jedoch verwirrt und motorisch unruhig. Nach Cyclophosphamidtherapie besserte sich ihr Zustand.

Die Entlassung erfolgte 30 Tage nach Erstmanifestation (EM) einer Lupus-Enzephalopathie in gutem AZ und neurologisch unauffällig bis auf ein leicht unsicheres Gangbild und einen feinschlägigen Haltetremor.

18 Monate nach EM unter Azathioprin ergaben sich keine erneute Erkrankungsaktivität und keine neurologischen Auffälligkeiten.

Neuropsychiatrische Syndrome bei EM eines SLE im Kindesalter mit 21,5-55,5% [I] relativ häufig, jedoch sind wenige Kinder mit Krampfergebnissen bei EM beschrieben [II].

[I] Benseler, S.M. and E.D. Silverman (2007), Neuropsychiatric involvement in pediatric systemic lupus erythematosus, Lupus 16(8), 564-71

[II] Quintero-Del-Rio, A.I. and M. Van (2000), Neurologic symptoms in children with systemic lupus erythematosus, J Child Neurol 15(12), 803-7

KR.11**Seltene Nebenwirkungen unter NSAR**Frohnmayr C.¹, Hiemer-Trapp S.¹, Häfner R.¹, Haas J.P.²¹ Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen, ² Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Sozialpädiatrisches Zentrum, Garmisch-Partenkirchen

Fragestellung: Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) sind aufgrund ihrer guten analgetischen und antiphlogistischen Eigenschaften die am häufigsten eingesetzte Medikamentengruppe bei der Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis.

Unerwünschte Wirkungen sind relativ häufig, zumeist mild, jedoch anscheinend im Schweregrad mit dem Alter der Patienten zunehmend.

Vorherrschend sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) am Gastrointestinaltrakt mit epigastrischen Beschwerden und Übelkeit, des weiteren insbesondere in Kombination mit Basistherapeutika, sind Tranaminasenerhöhungen, Blutgerinnungsstörungen (z.B. Thrombozytenfunktionsstörung), Nierenbeteiligungen (z.B. transientser Anstieg des Serumkreatinins, Elektrolytstörung), sowie UAW im ZNS (Wesensveränderung) und an der Haut (Pseudoporphyria cutanea) deutlich seltener. Dennoch muss bei unklaren Symptomen an eine seltene unerwünschte Wirkung gedacht werden.

Methodik: Unter den etwa 4000 in den letzten 2 Jahren im DZKJR behandelten Patienten wurden 4 seltene Nebenwirkungen unter NSAR Therapie beobachtet:

Ergebnisse: 1. *Aseptische Meningitis:* 10-jähriger Patient erkrankte an juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) mit nach erster Gabe von Ibuprofen Temperaturerhöhung bis 38,6 °C, Kopfschmerzen, Übelkeit, rezidivierendem Erbrechen, leichtem Meningismus; Lumbalpunktion mit 544/3 Zellen, Glucose, Eiweiß, Albumin o.p.B. Nach Absetzen innerhalb von 2 Tagen symptomfrei.

2. *Diaminoxidase-Mangel (Histaminresistenz):* a. Hautveränderungen mit multiplen, follikulären Papeln und Papulopusteln bei Patient mit M. Down, JIA (16 Jahre) b. Rezidivierende Urtikaria unter verschiedenen NSAR bei Patientin mit JIA (8 Jahre).

3. Lidödeme, ödematöse Schwellung der Akren, Proteinurie, Hypoproteinämie, Hypoalbuminämie, renale Hypertonie, Nierenbiopsie mit grenzwertiger glomerulärer Minimalläsionen und erniedrigte Gerinnungsfunktion (Quickerniedrigung) bei Patientin mit JIA (2 Jahre). Komplette Remission nach Absetzen von NSAR.

4. Rezidivierende GI-Blutungen mit kompletter Remission nach Umstellung auf COX-II Hemmer bei Patient mit JIA (8 Jahre).

Schlussfolgerung: Trotz der insgesamt guten Verträglichkeit, sollten NSAR nur bei klarer Indikation und dann auch möglichst kurz eingesetzt werden. Bei unerwarteten unklaren Symptomen unter NSAR Therapie muss auch eine seltene Nebenwirkung in Betracht gezogen werden.

KR.12**Sedierung und Analgosedierung zur Gelenkpunktion bei Kindern und Jugendlichen - Erfahrungen mit einem Lachgas/Sauerstoffgemisch**Schmalbach T.J.¹, Horneff G.²¹ Asklepios Kinderklinik St. Augustin GmbH, Zentrum für Kinderreumatologie, St. Augustin, ² Asklepios Kinderklinik St. Augustin GmbH, Zentrum für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, St. Augustin

Fragestellung: Gelenkpunktionen bei Kindern und Jugendlichen erfordern in der Regel eine adäquate Sedierung bzw. Analgosedierung. Hierzu eignen sich intravenös applizierbare Sedativa (z.B. Propofol, Midazolam) und Analgetika (z.B. Ketamin und Fentanyl). Die Anwendung dieser Substanzen ist sicher, erfordert aber einen intravenösen Zugang, eine Überwachung und Nachbeobachtung. Zur Analgesie steht alternativ die inhalative Anwendung eines Sauerstoff/Lachgasgemisches (N₂O/O₂) kommerziell zur Verfügung.

Methodik: Untersucht wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit der inhalativen Analgesie bei 20 Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu

einer historischen Kontrolle von 254 Anwendungen einer intravenösen Analgosedierung mit Midazolam und Ketamin nach den Leitlinien der American Academy of Pediatrics (AAP) und der American Society of Anesthesiologists (ASA) für sedierende/analgesierende Verfahren beschrieben.

Ergebnisse: In einem 4 monatigen Zeitraum wurden 51 Kindern und Jugendlichen die zur Gelenkpunktion vorgestellt wurden eine intravenöse Analgosedierung oder eine inhalative Analgesie mit N₂O/O₂ angeboten (alle Patienten entsprachen einen ASA₁ bzw. ASA₂ Status). Insgesamt wurden 20 Patienten im Alter von 9 bis 16 Jahren mit N₂O/O₂ analgosediert. 15 Anwendungen waren erfolgreich bei guter Verträglichkeit und ausreichender Analgesie. Bei keinem Patienten war eine Überwachung oder Nachbeobachtung erforderlich. In 4 Fällen wurde die Prozedur abgebrochen, in 2 Fällen bei nicht ausreichender Analgesie, in 2 Fällen bei Atemwegsreizungen. Anschließend erfolgte eine Analgosedierung mit Midazolam/Ketamin. In 2009 erfolgten insgesamt 254 Gelenkpunktionen, von denen 28 eine Lokalanästhesie und 111 eine Analgosedierung erforderten. Bei diesen Patienten traten in keinem Fall Unverträglichkeitsreaktionen auf oder musste eine Prozedur abgebrochen werden.

Schlussfolgerung: Erfahrungen mit der intravenösen Analgosedierung sind durchweg positiv. Die inhalative Analgesie mit N₂O/O₂ ist eine praktikable Alternative. Vorteile sind der Verzicht auf einen venösen Zugang und die nicht notwendige Überwachung und Nachbeobachtung, Nachteile sind die nicht immer ausreichende Analgesie und die Atemwegsreizung. Die Anwendung von Lachgas/Sauerstoffgemischen ist eine gute Ergänzung und erlaubt bei älteren Kindern und Jugendlichen in den meisten Fällen einen schmerzfreien Eingriff.

KR.13**Psychiatrische Manifestation eines juvenilen systemischen Lupus erythematoses**Onken N.¹, Bonkowski M.¹, Stadler A.¹, Weller F.¹, Marg W.¹, Huppertz H.-I.¹¹ Prof.-Hess-Kinderklinik, Klinikum Bremen-Mitte, Bremen

Fragestellung: *Vorgeschichte und Leitsymptom:* Wir berichten über eine 16 Jahre alte afrikanisch-stämmige Patientin mit seit 4 Wochen bestehendem Fieber, Bauchschmerzen und Leistungsabfall. Bereits kurz nach der Aufnahme imponierten Stimmungsveränderungen mit Schlafstörungen und Ängsten.

Diagnostik: In der initialen Diagnostik zeigte sich eine milde hämolytische Anämie sowie eine beta-2-Mikroglobulinurie (bei normalem Gesamturinprotein) als Hinweis auf eine renale Tubulopathie. In der Nierenbiopsie zeigte sich ein Tubulusepithelschaden mit dezentrierter Glomerulonephritis. Die ZNS-Symptomatik verschlechterte sich bis hin zu einer schwersten Psychose mit Katatonie und Halluzinationen. Dies führte zu einer erheblichen Abmagerung. Die Patientin litt unter sexuellen Phantasien und rief häufig um Hilfe. Während die initiale ZNS-Diagnostik mit MRT und Lumbalpunktion unauffällig war, zeigten sich nun eine Proteinerhöhung im Liquor und vaskulitische Veränderungen im MRT des Kopfes. In den Laborwerten fanden sich ein erhöhter ANA-Titer (1:20.000) mit positiven Sm-Autoantikörpern, die ds-DNA-Antikörper waren mit 27 U/l (normal < 20) leicht erhöht.

Therapie: Die initiale, immunsuppressive Therapie erfolgte mit Steroidpuls, Hydroxychloroquin und Mycophenolatmofetil unter dem V.a. eines systemischen Lupus erythematoses, die psychiatrische Symptomatik wurde mit Quetiapin, einem atypischen Neuroleptikum, und mit Benzodiazepinen behandelt. Bei Bestätigung der entzündlichen Genese der ZNS-Veränderungen wurde die Therapie auf Rituximab (2 Zyklen) erweitert.

Verlauf: Unter dieser Behandlung sank die Krankheitsaktivität mit allmählicher Restitutio der psychotischen Symptome während 3 Monaten.

Fazit: Die Zuordnung psychiatrischer Symptome zum SLE kann differentialdiagnostisch erhebliche Schwierigkeiten bereiten. Zwar wird die Häufigkeit zentralnervöser Manifestationen, neben neurologischen auch psychiatrische, mit bis zu 35 % angegeben. In der Literatur finden sich jedoch nur wenige Berichte über psychiatrische Manifestationen im Kin-

des- und Jugendalter. Spezifische Diagnosekriterien und randomisierte Studien zur Behandlung fehlen. Entsprechend stellt die psychiatrische Beteiligung beim juvenilen SLE eine klinische Herausforderung dar, kann aber eine gute Prognose haben.

KR.14

Mukopolysaccharidose Typ IV – Eine Differentialdiagnose der Rheumatologie?

Reckzeh J.¹, Krumrey-Langkammerer M.¹, Ripperger P.¹, Haas J.P.¹

¹ Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Sozialpädiatrisches Zentrum, Garmisch-Partenkirchen

Fragestellung:

Abstract: *Der besondere Fall* Die sieben verschiedenen Mukopolysaccharidosen gehören zur Gruppe der lysosomalen Speichererkrankungen. Die Mukopolysaccharidose Typ IV (MPS IV, Morbus Morquio) wird in ihrem klinischen Bild überwiegend durch Veränderungen am Skelettsystem charakterisiert und basiert auf einem Enzymdefekt der N-Acetyl-Galaktosamin-6-Sulfat-Sulfatase (Typ A) oder in seltenen Fällen der Beta-Galaktosidase (Typ B), welche zu einem gestörten Abbau von Keratan- und Chondroitinsulfat führen, die wiederum Bestandteile von Knorpel und Bindegewebe darstellen. Im Laufe des Lebens lagern sich so Mukopolysaccharide in Körperzellen ab und beeinträchtigen zunehmend die Zellfunktion, sodass sich ab dem 2. Lebensjahr das Wachstum verlangsamt. Oft weisen alle Bewegungssegmente von der Halswirbelsäule bis zu den Füßen Abnormitäten auf.

Vorgeschichte: Wir berichten über ein 5-jähriges Mädchen, welches uns mit neu aufgetretenen Arthralgien und multiplen Gelenkeinschränkungen zum Ausschluss einer rheumatologischen Grunderkrankung vorgestellt wurde.

Leitsymptome der Krankheitsmanifestation: Auffallend erschienen neben den Schmerzen, ein dysproportionierter Minderwuchs unterhalb der 1. Perzentile, eine dysmorphieverdächtige Fazies, ein verkürzter Körperstamm, Genua valga, eine Ulnadeviation beider Hände, eine Hypermobilität sowie eine skoliothische Wirbelsäule.

Diagnostik: Zielführend war die röntgenologische Untersuchung von Wirbelsäule, Hand- und Fußgelenken. Es zeigten sich ausgeprägte Skelettveränderungen, wie sie sich beim MPS Typ IV typischerweise finden. Die Diagnosesicherung des autosomal-rezessiv vererbaren Morbus Morquio erfolgte bei Eltern und Patientin mittels der Enzymatik (Acetyl-Galaktosamin-6-Sulfatase-Mangel) sowie molekulargenetisch.

Therapie: Die MPS Typ IV ist eine seltene Differentialdiagnose der JIA. Eine Therapie ist bislang nur symptomatisch möglich. In Studien wird eine Enzymersatztherapie erprobt. Von entscheidender Bedeutung sind allerdings eine krankengymnastische Behandlung sowie die Versorgung mit Hilfsmitteln.

KR.15

Juvenile Chondromatose als Differenzialdiagnose zur chronischen Arthritis

Dressler F.¹, Weidemann J.², Berthold D.³, Thon A.⁴

¹ Med. Hochschule Hannover, Päd. Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, ² Med. Hochschule Hannover, Radiologie, Hannover, ³ Med. Hochschule Hannover, Pädiatrische Radiologie, Hannover, ⁴ Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Abt. I, Kinderklinik, Hannover

Fragestellung: Unter der Verdachtsdiagnose einer juvenilen idiopathischen Arthritis wurde eine 16-jährige Patientin mit einer 3-jährigen Vorgeschichte mit anhaltenden Hüftschmerzen aus einer auswärtigen Klinik verlegt. An Vordiagnostik waren vor 3 Jahren ein Röntgenbild beider Hüftgelenke und vor 5 Monaten eine MRT der linken Hüfte erfolgt, bei letzterer war ein Gelenkerguss und eine Bursitis befundet worden. Klinisch bestand eine deutliche schmerzhafte Bewegungseinschränkung im linken Hüftgelenk. Unter Therapie mit NSAR und Lagerung im Stufenbett kam es zu einer leichten Besserung. Bei erneuter Röntgenunter-

suchung fand sich eine juvenile Chondromatose mit Verkalkungen und Gelenkspalterweiterung in der linken Hüfte. Retrospektiv war die Chondromatose auch vor 3 Jahren bereits sichtbar.

Bei der juvenilen Chondromatose handelt es sich um ein in der Adoleszenz seltenes Krankheitsbild mit einem Altersgipfel in der 3.-5. Dekade und einem häufigeren Auftreten bei Männern. Prinzipiell kann fast jedes Gelenk betroffen werden, mit Knien und Hüften als häufigster Lokalisation. Therapie der Wahl ist die operative Ausräumung der Chondrome, wobei Rezidive möglich sind.

Verlauf und Befunde unserer Patientin werden dargestellt. Insgesamt handelt es sich um eine bei Jugendlichen seltene Differenzialdiagnose bei anhaltenden meist monartikulären Gelenksbeschwerden.

KR.16

JIA vs Borreliose

Bak-Göcke U.¹, Brunnberg S.², Tzaribachev N.³

¹ Rheumaklinik Bad Bramstedt, Kinderreumatologie, ² Rheumaklinik Bad Bramstedt, Kinderreumatologie, Bad Bramstedt, ³ Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Abt. I für Pädiatrische Hämatologie, Onkologie und allgemeine Poliklinik, Tübingen

Fragestellung: Ziel: Aufzeigen der Bedeutung der Borreliose in der Differentialdiagnose einer juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) am Beispiel einer Patientin.

Ergebnisse: Im Alter von 11 Jahren kam es erstmalig bei dem jetzt 15-jährige Mädchen zu belastungsabhängigen Schmerzen in den Fingern. Die Erstdiagnose lautete JIA bei Schmerzen, leichte Schwellungen aller Fingergelenke und fehlendem Faustschluss. Laborchemie ohne Entzündungszeichen, negative ANA, CCP und HLA B27. Unter NSAR trat keine Besserung ein, so dass 4 Wochen später mit Methotrexat subkutan begonnen wurde.

Initial war eine leichte Besserung der Gelenkschmerzen zu finden, eine Restschwellung der Gelenke bestand weiterhin. 6 Monate nach Beginn von Methotrexat nahmen Schwellungen und Schmerzen in den Fingern wieder zu.

In der kontrastmittelverstärkten MRT der rechten Hand konnten allenfalls minimale Zeichen der Synovitis nachgewiesen werden. Schmerzen und „Steifheit“ im Rücken, Schultern und Knien kamen hinzu. Bei der Vorstellung sahen wir eine reduzierte HWS Rotation (60-0-60°), Dorsalflexion (20°) sowie ein 10° Streckdefizit und Schwellungen in den PIPs der Finger und Beugedefizit der Hüften (140-0-0°) und Knie (130-0-0°). In den MRT-Untersuchungen der genannten Regionen fand sich keine Synovitis. Der V.a. ein Schmerzverstärkungssyndrom kam auf. Im Rahmen der weiteren differentialdiagnostischen Abklärung wurden eine positive Borrelienserologie gefunden mit 2 positive IgM-Banden gegen Borrelia burgdorferi. Bei den angeforderten Unterlagen fanden wir die positive Serologie bereits 4 Wochen nach Therapiebeginn mit MTX.

Nach 14-tägiger, intravenöser Antibiose kam es zum vollständigen Verschwinden der Symptome ein, das nun mehr als 4 Monate anhält.

Schlussfolgerung: Bei Patienten, die nicht auf eine Basistherapie ansprechen kann neben einem aggressiven Krankheitsverlauf der JIA auch eine unbehandelte Borreliose ursächlich für Bewegungseinschränkungen und Schmerzen in Verbindung gebracht werden. Es lohnt sich sicherlich diese Labor-Kontrolle nochmals durchzuführen, da bei antibiotischer Therapie eine Heilung zu erwarten ist.

KR.17

Functional analysis of the complement system in oligoarticular Juvenile Idiopathic Arthritis

Brunner J.¹, Prelog M.², Riedl M.², Giner T.², Hofer J.², Wuerzner R.², Zimmerhackl L.-B.²

¹ Department für Kinder- und Jugendheilkunde, Innsbruck, ² Innsbruck

Objective: Juvenile idiopathic arthritis (JIA) summarizes a group of chronic joint diseases in childhood. The role of the complement system in the pathogenesis of JIA is unclear. The aim of this study was to evalu-

ate the contribution of the complement system in the pathogenesis of oligoarticular JIA.

Material and Methods: Serum of the peripheral blood and the synovial fluid were investigated for activity of the classical pathway (CP), the mannose binding lectin (MBL) pathway and the alternative pathway (AP) of the complement system.

Results: A total of 12 samples from PB from two girls and two samples from SF from two joints of one girl (four and five years old) with oligoarticular JIA were investigated in a longitudinal observation from the timepoint of the diagnosis of JIA. The differences between the complement activity in the PB and in the SF were extremely statistically significant (CP and MBL : $p < 0.0001$; AP: < 0.0087). The results for CP and the MBL pathway were considered to be pathologic.

Conclusion: The AP is the main contributor in the pathogenesis of oligoarticular JIA. Anti C5 therapy may be an option to avoid the creation of the membrane attack complex.

KR.18

Fußbelastungen im Längsschnittverlauf bei Patienten mit JIA

Kreuzpointner F.¹, Hartmann M.², Haefner R.², Haas J.P.³, Schwirtz A.¹

¹ Technische Universität München, Fachgebiet für Biomechanik im Sport, München, ² Deutsches Zentrum für Kinder und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen, ³ Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Sozialpädiatrisches Zentrum, Garmisch-Partenkirchen

Fragestellung: Juvenile idiopathische Arthritis (JIA) ist eine Form der chronischen Arthritis in der Kindheit und der Adoleszenz, die sich durch Entzündungen von Gelenken einhergehend mit Schmerzen, Schwellungen und Einschränkungen in Gelenkfunktion einhergeht. Durch den Krankheitsverlauf haben Kinder mit JIA u.a. Gangabweichungen und verschiedene Fußdeformitäten, z.B. klagen sie daher über Schmerzen im Metatarsalbereich (MT) (vgl. Orlin et al. 1997). Ziel dieser Studie war es Belastungsmuster von Patienten mit JIA zu erkennen und so lokale Schmerzen lokalisieren zu können.

Methodik: Zehn JIA Patienten ($w=8, m=2$; Messzeitpunkt t_1/t_2 : $11 \pm 2a / 12 \pm 2a$; $39,6 \pm 15,0 \text{ kg} / 44,9 \pm 12,9 \text{ kg}$; $144,2 \pm 12,9 \text{ cm} / 150,3 \pm 11,3 \text{ cm}$) wurden im Längsschnittverfahren (Zeitraum 12 Monate) auf Veränderungen im Druckverlauf mit einer Emed Druckmessplatte (4 Sensoren pro qcm^2) während des Gehens untersucht. Zur detaillierten Auswertung wurde eine Maske verwendet, die den Fuß in 10 Zonen einteilt.

Ergebnisse: Der Spitzendruck erhöhte sich von $543,5 \text{ kPa}$ (t_1) auf $636,3 \text{ kPa}$ (t_2). In den einzelnen Regionen war der MT V mit $389,3 \text{ kPa}$ am Höchsten belastet. In t_2 stiegen die Spitzendruckbelastungen in MTI und III signifikant an ($p < .05$). Die Kontaktzeit änderte sich nicht signifikant, wonach zu t_1 und t_2 von gleicher Ganggeschwindigkeit ausgegangen werden kann. Das Gewicht veränderte sich ebenfalls nicht signifikant.

Schlussfolgerung: Tuna et al. (2005) beschreiben eine Korrelation zwischen hoher Druckbelastung und Gelenkschäden im Vorfußbereich. Die hohe Druckbelastung der Patienten im MT kann zu Erosionen führen. Im Vergleich zur Literatur ($402,12 \text{ kPa}$) (Bosch et al. 2009) sind die Druckwerte der Patienten signifikant ($p < .05$) größer. Das Längsschnittverfahren zeigt, dass die Druckwerte ansteigen. Dies kann an degenerativen Veränderungen durch das Fortschreiten der Krankheit liegen. Um lokale Fehlbelastungen und damit auftretende Schmerzen zu vermeiden ist der frühzeitige Einsatz der dynamischen Pedographie zur Hilfsmittelversorgung zu empfehlen.

Die Autoren danken der Kinder-Rheumastiftung für die Unterstützung der Studie.

Bosch, K., et al. (2009). Clin Biomech (Bristol, Avon) 24(8): 676-81.

Orlin, M., et al. (1997). Clin Biomech (Bristol, Avon) 12(3): 517.

Tuna, H., et al. (2005). Rheumatol Int 26(1): 42-7.

KR.19

Clonotypic archetypes in the T cell repertoire mark persistent oligoarticular Juvenile Idiopathic Arthritis.

Brunner J.¹, Herrmann M.², Reuter G.³, Gaipi U.², Haas J.P.⁴

¹ Department für Kinder- und Jugendheilkunde, Innsbruck, ² Erlangen, ³ Nürnberg, ⁴ Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Sozialpädiatrisches Zentrum, Garmisch-Partenkirchen

Background: Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) is characterized by chronic inflammation. Diagnostic markers for JIA have not been established yet. T cells are supposed to play an important role in the pathogenesis of JIA. The aim of this study was to demonstrate a profile of a limited T cell repertoire in the peripheral blood (PB) and the synovial fluid (SF) of JIA patients with persistent oligoarthritis (oJIA).

Material and Methods: Paired samples from PB and SF of 9 patients with oJIA were analyzed for their T cell repertoire based on the α -chain variability of the T cell receptor (TCR). Multicolour flow cytometry was performed using a panel of TCR V and CD4 or CD8 specific monoclonal antibodies.

Results: The CD4/CD8 ratio was inconspicuous in both compartments. Comparing CD4 and CD8 cells differences were observed in both compartments with predominance of V 2, V 5.1 and V 17 in PB and V 2 and V 5.1 in the SF CD4 cells. In CD8 cells V 2, V 3, V 13.1 and V 13.2 were dominant in the PB and V 1, V 2, V 12 and V 13.2 in the SF. Double positive T cells present significantly V 13.1 in PB mononuclear cells and in SF.

Conclusion: Expression patterns of V chains suggest oligoclonal T cell expansion of V β families differing in PB and SF in patients with persistent oJIA. Further studies are necessary to evaluate, if these patterns characterize persistent oJIA.

KR.20

Atypical pachydermodactyly

Schütz C.¹, Morbach H.², Weiss T.³, Pfeiffer C.³

¹ Universität Ulm, Pädiatrie, ² Universitätsklinikum, Pädiatrie, Würzburg,

³ Universitätsklinikum, Dermatologie, Ulm

Introduction: Swelling of the interphalangeal joints may be caused by periarticular thickening or by synovial effusion. This is different from swelling due to granuloma anulare, leukocytoclastic vasculitis, xanthoma or chilblain lupus lesions. Nodules found on the interphalangeal joints may be the consequence of an epidermic thickening (callus, knuckle pads, warts). As for pachydermoperiostosis several tissue plains including the periosteum are affected. This disease entity is often associated with clubbing. Finally pachydermodactyly is characterised by fibrosis of the dermis with acanthosis. The etiology is unknown. Pachydermodactyly is painless and mostly affects young adults.

Case report: A 14-year-old boy was referred to our rheumatology clinic with suspected polyarthritis. He presented with fusiform swelling of his proximal interphalangeal joints of nearly one years duration. He indicated that pain and inability to form a fist had started 6 months prior. There was no morning stiffness, pain was worst on writing and in the evenings. There was no other notable medical history. The mother recalled that her son has the habit of overextending and shaking his fingers when concentrating or stressed.

Physical examination revealed symmetrical swelling and tenderness of PIPs of Dig. II-V, there was limitation in the flexion of the affected PIP joints. Mild keratosis was found on the dorsal face of Dig. II and V. Laboratory parameters did not show any inflammation, ANA and RF were negative, HLAB27 positive, serology was non contributive. X-ray of the hands showed no erosions, but soft tissue swelling. No synovial enhancement was seen on MRI.

There was limited response to non steroidal antirheumatic drugs and no subjective improvement on low-dose steroids. Swelling seemed to improve somehow with azulfidine according to the family. Following regular ergotherapy using cooling of the joints prior to exercise the boy was able to close his fists completely and painlessly.

Histology showed hypertrophy of the epidermis with hypergranulosis and major thickening of the stratum corneum with mucinous deposits between collagen fibres. Our hypothesis is one of fibromatosis rather than rheumatic disease.

Conclusion: The patient who had been referred with suspected polyarthritits had no inflammatory signs nor bone pathology. Histology showed changes compatible with pachydermodactyly. This benign fibromatosis has however not been described with associated pain upon flexion.

KR.21

Atlantodentale Dislokation mit Hochstand des Dens axis bis ins Foramen magnum in Folge unzureichender Behandlung bei 6 jährigem Jungen mit JIA

Lutz T.¹, Mackensen F.², Schmidt-Rohr U.¹, Grulich-Henn J.¹

¹Universität Heidelberg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Heidelberg, ²Universität Heidelberg, Interdisziplinäres Uveitiszentrum, Heidelberg

Fragestellung: Bei dem jetzt 6 1/2 jährigen Jungen bestehen seit ca. 5 Jahren eine ANA positive juvenile idiopathische Arthritis (JIA) und anteriore Uveitis. Aufgrund einer der Schulmedizin gegenüber sehr kritisch eingestellten Mutter erfolgte über den gesamten Zeitraum der Erkrankung eine nur unzureichende medikamentöse Therapie. Primär standen die Arthritis der Knie- und Sprunggelenke und die Uveitis im Vordergrund. Nach initial erfolglosen alternativmedizinischen Therapien wurde dann eine Therapie mit Decortin und Methotrexat 7,5 mg po über ca. 3 Jahre durchgeführt, ohne dass es zu einer deutlichen Besserung der Klinik gekommen ist. Ab 08.2008 erfolgten keine ärztlichen Kontrollen mehr, es wurde nur noch die Therapie mit Decortin 5mg fortgeführt (insgesamt über ca. 4–5 Jahre durchgehend).

Seit ca.1,5 Jahren besteht außerdem eine zunehmende Bewegungseinschränkung der Halswirbelsäule.

Der Patient wurde Ende November 2009 wegen fast vollständigem Visusverlust in unserer interdisziplinären Uveitisprechstunde vorgestellt. Aktuelle Befunde: ausgeprägte Uveitis mit Banddegeneration, Katarakt, Makulaödem und Synechien bds, Visus bds 1/50 Metervisus (<1% entspricht gesetzlicher Blindheit) generalisierte Osteopenie; Arthritis mit knöchernen Erosionen v.a. d. unteren Extremitäten. HWS praktisch komplett bewegungseingeschränkt. MRT-HWS: basale Impression bei atlantodentaler Dislokation mit Engstellung im Bereich des Foramen magnum mit Kompression und Verlagerung der Medulla oblongata nach rechts.

Es erfolgte eine i.v. Corticosteroid-Stoßtherapie, und der erneute Beginn einer Methotrexattherapie (10mg/Wo s.c. = 16 mg/m² KOF) unter der sich die Gelenksituation und die Uveitis besserten. Allerdings kam es danach durch weitere Noncompliance zu einer weiteren deutlichen Aggravierung sowohl des Augen- als auch des Gelenkbefundes. Die Linsen sind nun ausgeprägt getrübt und haben im Volumen zugenommen (Cataracta intumescens), zeitgleich kam es auch zu einer Ausweitung der Arthritis auf die kleinen Fingergelenke und Hüfte. Durch Einschaltung des zuständigen Familiengerichtes konnte nun eine Therapie mit dem TNF- α Antagonisten Adalimumab (Humira®) begonnen werden. Die Atlantodentale Dislokation bedarf der operativen Korrektur, die Mitte 2010 erfolgen soll. Mittelfristig ist auch die Operation der Cataract geplant.

KR.22

A 12 year old girl with absent radial pulse: Arterial thoracic outlet syndrome caused by a cervical rib with subclavian artery aneurysm and thrombosis of the brachial artery

Schroeder S.¹, Cannizzaro E.¹, Kellenberger C.², Saurenmann R.K.¹

¹Universitätskinderhospital Zürich, Rheumatologie, Zürich, ²Universitätskinderhospital Zürich, Radiologie, Zürich

Case report: A previously healthy 12-year old girl was referred to our pediatric rheumatology clinic because of a suspected diagnosis of vasculitis with a history of right arm pain, discoloration and paresthesia of her fingers. Right radial pulse was missing. Magnetic resonance angiog-

raphy (MRA) of the thorax revealed an aneurysm of the right subclavian artery containing thrombus as well as thromboembolic occlusion of the right brachial artery. The thoracic aorta and its other branches appeared completely normal. Extensive blood work showed normal inflammation parameters, normal coagulation parameters, no auto-antibodies. A chest radiograph revealed a first rib malformation. On Angio CT in different arm positions fusion of the first rib and the clavicle were found and caused narrowing of the right subclavian artery. A diagnosis of arterial thoracic outlet syndrome (ATOS) was made. Anticoagulation therapy led to recanalisation of the right brachial artery within one month.

Discussion: ATOS is a rare condition especially in children and almost always secondary to a cervical rib or a malformation of the first rib. Because of the absence of the radial pulse a diagnosis of Takayasu arteritis (pulseless disease) was suspected in our patient. Because of the absence of inflammation parameters, the atypical site of the aneurysm and stenosis and the absence of further vasculitic changes this differential diagnosis became very unlikely. The malformed first rib together with the typical clinical presentation led us to the diagnosis of ATOS. Surgical removal of the malformed first rib will be the treatment of choice.

Conclusion: The presentation of ATOS with signs of acute ischemia from thrombosis or complete occlusion is sometimes seen in adults. To our knowledge this is the first case of ATOS with brachial artery thrombosis in a child. This case enhances the importance of a multidisciplinary collaboration to achieve the best possible result.

Osteologie, Rheuma-Orthopädie, Arthrose

OA.01

Wirksamkeit von Denosumab auf die Frakturinzidenz über 3 Jahre bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko: Subgruppenanalyse der FREEDOM-Studie

Franchimont N.¹, Boonen S.², McClung M.³, Minisola S.⁴, Lippuner K.⁵, Törring O.⁶, Rizzoli R.⁷, Man Z.⁸, Bone H.⁹, Farrerons J.¹⁰, Adachi J.¹¹, Christiansen C.¹², Eastell R.¹³, Reid I.¹⁴, Siris E.¹⁵, Cummings S.¹⁶, Wang A.¹⁷, San Martin J.¹⁷

¹Zug, ²Leuven, ³Portland, ⁴Rom, ⁵Bern, ⁶Stockholm, ⁷Genf, ⁸Buenos Aires, ⁹Detroit, ¹⁰Barcelona, ¹¹Hamilton, ¹²Ballerup, ¹³Sheffield, ¹⁴Auckland, ¹⁵New York, ¹⁶San Francisco, ¹⁷Thousand Oaks

Fragestellung: In der FREEDOM-Studie reduzierte Denosumab (Dmab) nach drei Jahren signifikant das Risiko für neue vertebrale, nonvertebrale und Hüftfrakturen um 68%, 20% und 40% [1]. Es wurde die Wirkung von Dmab in Subgruppen von Patienten mit einem erhöhten Frakturrisiko analysiert.

Methodik: In die 3-jährige, random., verblind. Phase 3 Studie wurden 7868 postmenopausale Frauen in einem Alter von 60–90 Jahren mit einem T-Score an der LWS oder Gesamthüfte von < -2,5 bis -4,0 eingeschlossen und erhielten entweder Dmab (60mg s.c. alle 6 Monate) oder Placebo. Patienten, die ≥ 2 von 3 präspezifizierte Kriterien erfüllten (Alter >70 Jahre; Ausgangs-T-score $\leq -3,0$ an LWS, Gesamthüfte oder Oberschenkelhals; prävalente vertebrale Fraktur zu Studienbeginn) wurden als Patienten mit erhöhtem Frakturrisiko betrachtet. Zusätzliche Post-Hoc-Kriterien wurden verwendet, um Frauen mit einem erhöhten Risiko für Hüft- (Alter ≥ 75 Jahre) oder Wirbelkörperfrakturen (≥ 2 prävalente vertebrale Frakturen, moderate/schwere prävalente vertebrale Frakturen oder beides) zu identifizieren.

Ergebnisse: In der Placebogruppe (n=3906) betrug die Gesamtinzidenz von Hüft-, neuen vertebrale und nonvertebrale Frakturen über einen Zeitraum von drei Jahren 1,2%, 7,2% und 8,0%. Bei den Patienten der Placebogruppe mit einem erhöhten Frakturrisiko gemäß der präspez. Kriterien (n=1752) waren die entspr. Frakturinzidenzen höher (2,1%, 10,0%, 9,3%). In der Dmab-Gruppe (n=1761) betrug die Frakturinzidenzen 1,1%, 3,5% und 8,3%. Dmab reduzierte hier signifikant das relative Risiko für Hüft- und neue vertebrale Frakturen um 48% (95%CI: 9%-71%, p=0,0208) bzw. um 65% (95%CI: 53%-74%, p<0,0001). Die Risikoredukti-

Tab. zu OA.01

Subgruppe	Frakturinzidenz Placebo	Frakturinzidenz Dmab	Relative Risikoreduktion Dmab (95% CI)	p-Wert
Hüftfraktur ≥ 75 Jahre	2,3% (n=1236)	0,9% (n=1235)	62% (22%, 82%)	0,0065
Hüftfraktur Ausgangs-T-score Oberschenkelhals ≤-2,5	2,8% (n=1406)	1,4% (n=1384)	47% (8%, 70%)	0,0227
Neue vertebrale Fraktur (≥2 prävalente vertebrale Frakturen, moderate oder schwere vertebrale Frakturen, oder beides	16,6% (n=372)	7,5% (n=387)	55% (31%, 71%)	0,0002

on für nonvertebrale Frakturen war nicht signifikant reduziert. Dmab reduzierte signifikant das Frakturrisiko in den mit den Post-Hoc-Kriterien identifizierten Subgruppen (■ Tab.).

Schlussfolgerung: In der FREEDOM-Studie war die Wirksamkeit von Dmab bei einer Subgruppe von Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko konsistent mit der Risikoreduktion für Frakturen im Gesamtkollektiv.

[1] Cummings SR et al. (2009), Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis, NEJM 2009;361(8):756-65

OA.02

Rheumatische Schienbeinschmerzen?

Struppler C.¹, Hupertz V.¹, Hollatz R.¹, Kaufmann D.²

¹ Rheumazentrum Oberammergau, Klinik f. internistische Rheumatologie, Oberammergau, ² Rheumazentrum Oberammergau, Klinik für Internistische Rheumatologie, Oberammergau

Fragestellung: 1. Vorgeschichte: 2003 histologisch gesicherter CDLE im Gesicht, HCQ 2003–2004, Remission.

- 08/05 symmetrische Gelenkschwellungen, erhöhte Entzündungsaktivität: seropositive rheumatoide Arthritis, MTX 15mg/Woche.
- 10/05 progredientes Raynaud-Syndrom, multiple akrale Nekrosen. V.a. Vaskulitis bei seropositiver rheumatoider Arthritis, DD Thrombangiitis obliterans. Nikotinkarenz, Cyclophosphamid 1x 1000 mg i.v., Prostavasin 60µg 25 Tage, Sympathikolyse des axillären Plexus. Abheilen der Ulcera. Remissionserhaltung: Azathioprin 100 mg ab 11/05.

2. Leitsymptome bei Krankheitsmanifestation:

- 06/2009 Schmerzen rechter Unterschenkel und Wade, v.a. nachts und in Ruhe. Linderung unter Bewegung oder Diclofenac.
- 07/09 Orthopädie: Lumboischialgie bei präsakraler Osteochondrose, Dexamethason i.m..
- Angiologie: pAVK I° mit atypischen Beschwerden.
- 09/09 humpelndes Gangbild rechts, konstante Schmerzen an der rechten Tibiavorderkante und Sprunggelenkes, Ausstrahlung in LWS und Zehen. Haut druckdolent, diskret gerötet. Keine Schwellung, Knötchen oder Nekrosen. Kein Gewichtsverlust, unauffälliger Stuhl und Urin, wechselnder Nachtschweiß, keine Müdigkeit.

3. Diagnostik:

- Labor: BSG 33/65mm, CRP 44mg/l, AP 111U/l. Leukozyten 15 300/µl. RF, CCP-AK, ANA, ANCA und Cardiolipin-AK negativ.
- Beinvenen Doppler: Keine Thrombose. Vier 2 cm große Lymphknoten in der rechten Leiste.
- Röntgen des rechten Unterschenkels
- Hypodense Inhomogenität in Mitte des Tibiaschaftes, keine Periostabhebung, diskrete spindelförmige Verdickung. Kortikalis aufgehell, unruhig strukturiert.
- Röntgen Thorax: Faßthorax. Zwerchfell unauffällig. Prominenter Hilus links. Linkes Oberfeld ca. 4x3 cm echodichtere Struktur, unscharf begrenzt.
- CT-Thorax mit Kontrastmittel vom 02.10.2009: Im apicalen Oberlappen links 4,5 x 3 cm große weichteildichte Raumforderung mit spiculären Ausläufen. Keine weiteren intrapulmonalen Rundherde, vergrößerten Lymphknoten, Knochenstrukturen oder Pleuraerguss. Unauffällige Nebennieren.
- 10/09 Transbronchiale Lungenbiopsie: Adenokarzinom
- 11/09 Metastasenresektion rechte Tibia, Knochenspacer rechter Tibiaschaft

- Diagnose: Solitäre Knochenmetastase bei Adenokarzinom der Lunge links, cT2aN0M1b, Stadium IV.

4. Therapie

- 11/09 Radiatio rechte Tibia, palliativen Polychemotherapie (Paclitaxel 175 mg/m², Carboplatin)
- Zoledronat i.v., Morphine.

5. Verlauf

- 02/10 Staging CCT: multiple Herde in beiden Hemisphären und Cerebellum.
- CT Thorax: progredienter Lungenrundherd.
- Palliative Radiatio Gehirn und Lunge geplant.

OA.03

Primäres B-Zell-Lymphom als seltene Ursache von Knieschmerzen (Kasuistik)

Zuber M.¹, Lorenz G.², Kouba M.¹, Rudolph S.E.¹, Hrdlicka P.¹

¹ Zeisigwaldkliniken Bethanien Chemnitz, Klinik für Innere Medizin und Rheumatologie, Chemnitz, ² MVZ IROS Dr. Lorenz, Schwerpunktpaxis für Rheumatologie, Chemnitz

Fragestellung: Anamnese und klinischer Befund:

Bei einem 55-jährigen Mann traten nach einem Sturz vor 15 Monaten im linken Kniegelenk rezidivierende Schmerzen auf. Nach einem erneuten Sturz vor 4 Monaten kam es zu einer Verstärkung der Schmerzen im linken Kniegelenk, welche vorwiegend nachts und in Ruhe bestanden.

Das linke Kniegelenk war diskret geschwollen und im Gelenkspalt druckschmerzhaft, jedoch nicht überwärmt.

Paraklinische Befunde: Laborchemisch fiel eine leicht erhöhte Serum-LDH auf. Eine konventionelle Röntgenaufnahme des linken Kniegelenkes ergab einen epimetaphysär, im lateralen Tibiakopf gelegenen osteolytischen Bezirk mit möglicher Infraktion. Das Spiral-CT bestätigte den osteolytischen Prozess im Tibiakopf nebst Infraktion. Ein Ganzkörperknochenszintigramm zeigte eine intensive Mehrspeicherung im linken Kniegelenk. Die internistische Durchuntersuchung des Patienten bot zunächst keine Hinweise auf ein tumoröses Geschehen, das mit einer osteolytischen Metastase einhergehen könnte.

Diagnosen: Die histologische Untersuchung einer Probeentnahme aus dem lateralen Tibiakopf linksseitig erbrachte schließlich ein diffus großzelliges B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom mit Expression von CD20 und bcl2. Somit bestand die Ursache der Knieschmerzen des Patienten in der Infiltration durch ein primäres B-Zell-Lymphom des Knochens, was ein äußerst seltenes Ereignis ist.

Therapie und Verlauf: Eine Polychemotherapie CHOP 21) und Behandlung mit dem monoklonalen Antikörper Rituximab sowie eine Tibiakopfbestrahlung wurden durchgeführt. Hierdurch konnte eine Remission besonders der klinischen Symptome erreicht werden.

OA.04

The Proteasome System is Activated in Patients with Autoimmune Myopathies

Ghannam K.¹, Martinez Gamboa L.¹, Naumann L.¹, Fettek M.¹, Krause S.², Kuckelkorn U.³, Burmester G.-R.¹, Feist E.¹

¹ Charite University Hospital, Berlin, Rheumatology and Clinical Immunology, Berlin, ² Ludwig Maximilians University, Friedrich Baur Institute, Munich, ³ Charite University Hospital, Berlin, Dept. of Biochemistry, Berlin

Fragestellung: The ubiquitin proteasome system (UPS) plays an important role in the pathogenesis of inflammatory disorders including the process of muscle fiber destruction in autoimmune myopathies. To identify differences in the activation of the UPS in inflammatory and non-inflammatory myopathies, we investigated the expression profile of selected proteasomal genes of the constitutive and the inducible catalytic proteasome subunits.

Methodik: Relative quantification of proteasomal mRNA gene expression of proteasomal subunits was performed in muscle biopsies and peripheral CD4+, CD8+, CD14+, CD19+ lymphocytes and dendritic cells by real time PCR in patients with autoimmune (inflammatory) myopathies (n=7) and non-inflammatory myopathies (n=5). Expression levels of proteasome subunits of peripheral blood lymphocytes were also analyzed in healthy controls (n=10). The expression levels of the constitutive subunits β_1 , β_2 , β_5 and the corresponding inducible ones β_{1i} , β_{2i} and β_{5i} , were measured in comparison to the house keeping gene beta actin and ratios of the constitutive and the corresponding inducible subunit were calculated.

Ergebnisse: By comparing the expression profile of proteasome subunits in the peripheral compartment, significant differences were observed in the expression of the subunits β_1 and β_{1i} . The expression of β_1 was reduced in CD8+, CD4+, CD19+, and dendritic cells, whereas β_{1i} showed a significantly decreased expression only in CD8+ cells of both patient groups with myopathies compared to healthy subjects.

In comparative analysis of muscle biopsies vs. peripheral cellular subsets in each patient, gene expression of all investigated constitutive subunits was found to be up-regulated in muscle tissue. In contrast, no differences in the expression of the corresponding inducible subunits were observed.

Ratios of β_1/β_{1i} and β_2/β_{2i} in peripheral cellular subsets revealed a stronger activation of the proteasome in autoimmune myopathies compared to non-inflammatory myopathies and healthy controls by up-regulation of the inducible subunits.

Schlussfolgerung: The high expression level of constitutive proteasome subunits within the muscular tissue supports the basic role of the proteasome for the cellular turnover. In autoimmune myopathies, the proteasome system is activated and shows an up-regulation of inducible subunits in the peripheral compartment as well as in the targeted muscular tissue. Further investigations are required to clarify the exact relationship between UPS and myopathies.

OA.05

Immune cell populations in fracture healing in humans

Kolar P.¹, Gaber T.², Maschmeyer P.², Schmidt-Bleek K.³, Lohanatha F.¹, Hahne M.⁴, Wagegg M.¹, Matziolis D.⁵, Matziolis G.⁵, Unterhauser F.⁵, Burmester G.-R.¹, Schmidmaier G.⁵, Perka C.⁵, Duda G.³, Buttgerit F.¹

¹ Charité Universitätsmedizin, Medizinische Klinik m. S. Rheumatologie und klin. Immunologie, Berlin, ² Berlin Brandenburg Center for Regenerative Therapies, Deutsches Rheuma Forschungszentrum, Berlin, ³ Julius Wolff Institut, Berlin, ⁴ Berlin Brandenburg School for Regenerative Therapies, Deutsches Rheuma Forschungszentrum, Berlin, ⁵ Charité Universitätsmedizin, Center for Musculoskeletal Surgery, Berlin

Fragestellung: In patients with autoimmune diseases or otherwise restricted immune functions, fracture healing can be impaired. Although osteoimmunological research is currently being intensified, the exact interplay of immune function and bone regeneration is still unclear.

Methodik: To explore the role of immune cells in human fracture healing, we quantified immune cell populations in (i) early (<72h) fracture hematomas (FH) and (ii) for comparison the neighboring bone marrow (BM) from otherwise healthy (n=40) patients by flow cytometry. These results were compared to total hip replacement (THP) hematomas (THR-H) representing a model of a fracture hematoma at time point oh (n=23). Results are given as mean \pm SEM.

Ergebnisse: The granulocyte population comprised $81 \pm 2.9\%$ CD16+ cells in FH and $87 \pm 2.7\%$ in BM. These frequencies were significantly higher if compared to the time point oh THR-H ($48 \pm 5.3\%$, $p < 0.001$, respectively). The fraction of CD14+ monocytes/macrophages was significantly increased in FH as compared to surrounding BM ($6.9 \pm 0.9\%$ vs. $3.3 \pm 0.5\%$, $p < 0.01$). Analyzing mononuclear cells, we found the number of CD34+ hematopoietic stem cells (HSC) to be significantly increased in FH as compared to neighboring BM ($7.6 \pm 1.5\%$ vs. $3.0 \pm 0.7\%$, $p < 0.01$). Within the lymphocyte population the frequency of CD3+ T cells was significantly increased in both FH and BM ($55 \pm 2.7\%$ and $62 \pm 2.9\%$) as compared to THR-H ($44 \pm 3.0\%$, $p < 0.001$ and $p < 0.01$, respectively).

Schlussfolgerung: Although the fracture microenvironment is characterized by demanding bioenergetic conditions such as hypoxia and low glucose levels, we found the immune cells to be present and to survive. We interpret the increased fractions of CD16+ granulocytes and CD14+ monocytes/macrophages to result from immigration of phagocytosing cells. The accumulation of CD34+ HSC is likely to indicate the onset of regeneration. The increased number of T cells is interpreted to reflect the fact that the initial fracture healing phase is an inflammatory one. In conclusion, we assume initially present immune cells to be actively and crucially involved in early phases of human fracture healing.

OA.06

Hypoxia suppresses adipogenic and promotes osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells (hMSCs) in a HIF-1 dependent manner

Wagegg M.¹, Gaber-Elsner T.¹, Lohanatha F.¹, Jakstadt M.¹, Kasper G.², Duda G.², Kolar P.³, Burmester G.-R.⁴, Buttgerit F.¹

¹ Charité University Hospital, Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Berlin, Germany; German Rheumatism Research Center (DRFZ), Berlin, Germany; Berlin-Brandenburg Center for Regenerative Therapies (BCRT), Berlin, Germany; Berlin, ² Berlin-Brandenburg Center for Regenerative Therapies (BCRT), Berlin, Germany; Charité University Hospital, Center for Musculoskeletal Surgery, Berlin, Germany; Berlin, ³ Charité University Hospital, Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Berlin, Germany; German Rheumatism Research Center (DRFZ), Berlin, Germany; Berlin, ⁴ Charité University Hospital, Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Berlin, Germany

Fragestellung: Bone regeneration is often impaired in elderly people as well as in people suffering from autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis (RA). Bone fractures initiate series of cellular and molecular events that commence with hematoma formation, induction of inflammatory cascades which regulate human MSCs recruitment and finally differentiation. Due to the disruption of supplying blood vessels, hypoxia and the induction of the transcription factor hypoxia-inducible factor-1 are considered to have considerable influence on these events. Here, we analyzed the impact of hypoxia and HIF-1 on the adipogenic and osteogenic differentiation potential of hMSCs.

Methodik: Bone marrow-derived hMSCs were characterized for their ability to differentiate into adipogenic, osteogenic and chondrogenic lineage cells and for their expression of surface markers. Adipogenesis and osteogenesis were induced by respective conditioned media. The cells were cultured for 14 and 28 days under normoxia (20% O₂) and hypoxia (<2% O₂), respectively. Adipogenic differentiation was assessed by oil-red staining, osteogenic differentiation by von Kossa staining. Additionally, the expressions of the adipogenic gene PPAR γ , and the osteogenic genes osteopontin (SPP1) and Runx2 were measured by real-time PCR. For defining the role of HIF-1, a knockdown of HIF-

1a (the oxygen-sensitive α -subunit of HIF-1) by lentiviral transduction was performed, and the ability of the transduced MSCs to differentiate into adipogenic and osteogenic lineage cells was analyzed.

Ergebnisse: Hypoxia led to the induction of HIF-1 α , suppressed adipogenesis, and further enhanced osteogenesis in hMSCs. In case of adipogenesis, we observed a 13fold induction of PPAR γ after 28 days under normoxia when compared to hypoxia. In the event of osteogenesis, SPP1 and Runx2 were both found to be up-regulated under hypoxia when compared to normoxia (SPP1: 2fold; Runx2 10.5fold; after 14 days). Furthermore, shRNA mediated knockdown of HIF-1 α enhanced adipogenesis under both normoxia and hypoxia. In addition knockdown of HIF-1 α suppressed hypoxia-induced osteogenesis.

Schlussfolgerung: We show that hypoxia considerably influences bone healing by promoting osteogenesis while suppressing adipogenesis of hMSCs in a HIF-1 dependent manner. Therefore, stem cell therapy in combination with chemically induced hypoxia might be a novel approach to improve fracture healing in elderly people with an impaired bone healing and in patients suffering from autoimmune diseases such as RA.

OA.07

Die Arthrodesese des rheumatisch destruierten Handgelenkes mit einem neuen winkelstabilen Implantat

Forke L.¹, Lorenz U.¹, Irlenbusch U.¹

¹ Marienstift Arnstadt, Orthopädische Klinik, Arnstadt

Fragestellung: Schwere Fehlstellungen im Bereich des rheumatischen Handgelenkes in Kombination mit einer ausgeprägten Osteoporose und Knochensubstanzdefekten und gelegentlich bereits zuvor versagten konventionellen Osteosyntheseverfahren waren Mitte 2008 Anlass für uns, eine winkelstabile Arthrodesese-Platte nach individuellen Anforderungen der Patienten zu entwickeln und einzusetzen. Das Plattendesign wurde im Verlauf standardisiert.

Methodik: Von September 2008 bis März 2010 setzten wir die neuen Platten in 19 Fällen (13 primäre und 6 Arthrodesesen im Rahmen einer Revisionsoperation) ein. Es wurden 11 rechte und 8 linke Handgelenke bei 17 Frauen und 2 Männern operiert. Das Durchschnittsalter betrug 51,1 Jahre (25 bis 79 Jahre). In 18 Fällen war die chronische Polyarthritits und in einem Fall eine radiokarpale posttraumatische Anschlussarthrose bei gleichzeitig bestehender Unterarm-pseudarthrose Grunderkrankung.

Ergebnisse: Mit dem Implantat gelang in allen Fällen eine stabile Schraubenfixation auch im weichen rheumatischen Knochen und somit eine sichere Korrektur der z. T. sehr schweren Deformierungen. Alle 19 Patienten waren nach der Wundheilung schmerzfrei und alle Arthrodesesen waren nach 6-10 Wochen konsolidiert. Alle Patienten berichten nach abgeschlossener knöcherner Heilung über einen Kraft- und Funktionsgewinn der operierten Hand. Durch das Plattendesign konnten Irritationen der Strecksehnen und der Haut reduziert werden. An Komplikationen traten auf: zwei Wundrevisionen (1 Patient), eine Strecksehnenrekonstruktion D IV und V und eine Sekundärnaht nach Klammerentfernung mit resultierender partieller oberflächlicher Wunddehiszenz und anschließend unauffälliger Wundheilung. Implantatspezifische Komplikationen traten nicht auf.

Schlussfolgerung: Die rasche knöcherne Konsolidierung führte im Verlauf zu einer Reduktion der externen Ruhigstellung mit dem Verzicht auf die Anwendung eines zirkulären Gipses. Die positiven Resultate haben zu einer Ausweitung des Einsatzes der Platten auf andere Indikationen (z.B. posttraumatische Fehlstellungen, Pseudarthrosen, Defektzustände nach Handgelenkprothesenexplantation oder ausgeheiltem Handgelenkempyem) geführt. Das Plattendesign erlaubt bei regelrechter Platzierung auch ohne partielle Materialentfernung immer eine Implantation oder den Wechsel einer Fingergrundgelenkprothese. Aufgrund der guten Erfahrungen werden diese Platten im Jahr 2010 in die Serienproduktion gehen.

OA.08

Hauert Disease: Joint pain in patients with congenital vascular malformation

Obermayer B.¹, Hauert J.¹

¹ Klinik Dr. Guth, Orthopädie, Hamburg

Fragestellung: Children with congenital vascular malformations often are complaining of arthralgia, especially of the lower limbs. This orthopaedic disease pattern can be defined as destructive, angiodysplastic arthritis. The pathologic intraarticular changes lead to very early destructions of the joints and the mechanism is not yet fully understood. We could demonstrate that only a right diagnosis and an early therapeutic algorithm are mandatory to prevent invalidity.

Methodik: A retrospective study comprises the clinical research and monitoring of patients with congenital vascular malformations (n=>2300 since 1970). 59 patients (4,4%) of overall 329 patients with orthopaedic pathologies (25,1 %) were complaining of Hauert Disease. The vast majority affected the knee (n=48), ankle (n=6) and hip joint (n=5).

Ergebnisse: The vast majority of our patients showed leg discrepancies and joint pathologies. The classification of Hauert Disease on the basis of clinical feature and radiological analysis into 3 stages provide an individual treatment according to a defined therapeutic approach. In stage 1 and 2 a transarthroscopic debridement/excision (n=26) showed good clinical results with mostly non-progressive radiological findings at follow up. In cases of an extension deficit a redressing brace was successfully used postoperatively. Despite the gross destructive changes, arthroscopic debridement leads to a considerable reduction of complaints in 20 of 27 patients in stage 3. Total joint replacement was necessary in 5 patients. Individual planning of the treatment with specialized vascular surgical treatment as well as modified implantation techniques were required.

Schlussfolgerung: It is commonly known that congenital vascular malformations go along with limb discrepancy. Despite this, the nosological entity of Hauert Disease in these young patients with congenital malformations is widely unknown. Due to the lack of knowledge about the coherence of malformation and joint destruction there's a strong risk of mistaken diagnosis that leads to under-, over- or rather false treatment. To prevent substantial joint destructions in infancy accurate radiologic diagnosis should be performed to ensure early intervention. We prefer minimal-invasive surgery by arthroscopy. In cases of open procedures the interdisciplinary cooperation is mandatory and should be handled in specialized centres only, as individual modifications of operative strategies in cooperation with the vascular surgeon are often necessary

Rheumatoide Arthritis

RA1.01

Wirksamkeit von Tocilizumab (TCZ) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA): Interimsanalyse aus laufenden Langzeit-Extensionsstudien (LTE) bis zu 3,5 Jahre

Alten R.H.-E.¹, Specker C.², Kurthen R.³, Tony H.-P.⁴, Moosig F.⁵, Lange U.⁶, Gauler G.⁷, Smolen J.⁸

¹Schlosspark-Klinik, Abt. Innere Medizin II, Rheumatologie, Klinische Immunologie, Osteologie, Berlin, ²Kliniken Essen-Süd, Kath. Krankenhaus St. Josef, Zentrum für Innere Medizin, Klinik f. Rheumatologie u. Klinische Immunologie, Essen, ³Aachen, ⁴Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik u. Poliklinik II, Schwerpunkt Rheumatologie u. klinische Immunologie, Würzburg, ⁵Klinikum Bad Bramstedt, Bad Bramstedt, ⁶Justus-Liebig Universität Gießen, Kerckhoff-Klinik GmbH, Abt. f. Rheumatologie u. klinische Immunologie, Osteologie, Physikalische Therapie, Bad Nauheim, ⁷Rheumapraxis, Osnabrück, ⁸Universitätsklinik für Innere Medizin III, Klinische Abteilung für Rheumatologie, Wien

Fragestellung: Wirksamkeit und Sicherheit von TCZ wurden für bis zu 2 Jahre in kontrollierten Phase-III-Studien und für bis zu 2,5 Jahre in LTE gezeigt. Daten zur Langzeitwirksamkeit werden in dieser Interimsanalyse (Stichtag: 06. Feb. 2009) aus zwei laufenden LTE beurteilt.

Methodik: Das Analyse-Kollektiv enthielt Patienten (Pat.) mit ≥ 1 Dosis TCZ aus den randomisierten kontrollierten Studien OPTION, AMBITION, RADIATE und TOWARD oder deren offenen LTEs GROWTH95 und GROWTH96, sowie der 2-jährigen kontrollierten Phase-III-Studie LITHE. Die Patienten waren in 3 Gruppen zugeordnet und separat ausgewertet: Pat. mit unzureichendem Ansprechen auf DMARDs (DMARD-IR-Pat. gepoolt aus OPTION, TOWARD, LITHE); MTX-naive/-Ansprecher-Pat. (AMBITION) und Pat. mit unzureichendem Ansprechen auf Anti-TNF-Inhibitoren (TNFi-IR-Patienten aus RADIATE). Die klinischen Outcomes wurden alle 12 Wochen beginnend von der initialen TCZ-Behandlung bis zum klinischen Stichtag untersucht. Die Ergebnisse enthalten Daten von Pat., die bei jeder Visite untersucht wurden (ohne Ersetzung von Fehlwerten). Im Zeitverlauf nahm die Patientenzahl mit Untersuchungsdaten aufgrund unterschiedlicher Zeitpunkte der Erst- oder Rescue-Behandlung, der Aufnahme in Extensionsstudien oder Studienabbrüchen ab.

Ergebnisse: Insgesamt 3986 Pat. wurden eingeschlossen. Bis Woche 72 zeigte TCZ in allen Populationen Wirksamkeit durch steigende absolute Anzahl von Pat. mit ACR_{50/70}-Response und DAS₂₈-Remission (Tab.). Danach stieg der Anteil der Pat. weiterhin an oder wurde aufrechterhalten.

Zu Woche 96 war bei 14,6% der DMARD-IR-Pat., bei 22,5% der MTX-naiven/-Ansprecher-Pat. und bei 7,9% der TNFi-IR-Pat. der HAQ-DI-

Score=0. TJC und SJC nahmen im Mittel dauerhaft ab. Bis Woche 96 wurde SJC=0 und TJC=0 bei 35,7% und 26,7% der DMARD-IR-Pat., bei 40,4% und 25,1% der MTX-naiven/-Ansprecher-Pat. und bei 22,9% und 14,8% der TNFi-IR-Pat. erreicht.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse belegen die Wirksamkeit einer Langzeitbehandlung mit TCZ alleine oder plus DMARDs bei RA-Pat. ohne vorherige MTX-Therapie/ohne MTX-Therapieversagen oder mit unzureichendem Ansprechen auf DMARDs oder TNFi.

RA1.02

Wirksamkeit und Verträglichkeit von CERTOLIZUMAB PEGOL plus Methotrexat (MTX) bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA): 3-Jahresdaten aus der RAPID-2 Studie

Rubbert-Roth A.¹, Smolen J.², van Vollenhoven R.³, Kavanaugh A.⁴, Goel N.⁵, Fichtner A.⁶, Strand V.⁷, Vencovsky J.⁸, van der Heijde D.⁹

¹Universitätsklinikum Köln, Med. Klinik I für Innere Medizin, Köln,

²Medical Univ of Vienna and Hietzing Hospital, Rheumatologie,

Vienna, ³Karolinska Institute, Rheumatologie, Stockholm, ⁴UCSD,

Rheumatologie, San Diego, ⁵UCB, Smyrna, ⁶UCB, Monheim, ⁷Stanford

Univ, Rheumatologie, Palo Alto, ⁸Institute of Rheumatology, Prague,

⁹Leiden Univ Med Center, Rheumatologie, Leiden

Fragestellung: Subkutan verabreichtes Certolizumab Pegol (CZP) alle 2 Wochen+MTX zeigte bei RA-Pat. (Pat.) mit nicht ausreichendem Ansprechen auf MTX eine schnelle und anhaltende Wirksamkeit sowie eine gute Verträglichkeit über 2 Jahre. Ziel dieser Untersuchung war es, die anhaltende Wirkung von CZP+MTX auf die klinischen Symptome der RA, das Aufhalten der radiolog. Gelenkzerstörung und die Verträglichkeit über 3 Behandlungsjahre zu untersuchen.

Methodik: Pat., die in RAPID 2 eine doppelblinde Behandlung mit CZP 200mg o. 400mg über 24 Wochen (W) erhalten hatten (Completer), oder die in W16 wegen fehlenden ACR 20-Ansprechens in W12 und W14 aus der Studie genommen wurden (Abbrecher), konnten in eine offene Studie mit CZP 400 mg Q2W+MTX eintreten. Hier präsentieren wir 3-Jahresdaten des ACR-Ansprechens, DAS₂₈ (ESR), HAQ-DI und Schmerz VAS aus RAPID 2 mit CZP-Completern, die in die Open-Label (OL)-Studie eintraten (CZP 400 mg Q2W+MTX). Der modified Total Sharp Score (mTSS) ist über 2,5 Jahre (128 W) untersucht worden. Für die mTSS Berechnung, wurden die Daten linear extrapoliert. Für DAS₂₈, HAQ-DI, und Schmerz-VAS, wurde die Last Observation Carried Forward-Methode angewandt. Unerwünschte Ereignisse (UE) sowie schwerwiegende unerw. Ereignisse (SUE)/100 Pat.-jahre wurden für alle Pat., die mind. eine CZP-Dosis erhielten, erfasst.

Ergebnisse: Von 494 Pat., die mit CZP+MTX behandelt wurden, beendeten 355 RAPID 2; von diesen traten 342 (96%) in die OL-Studie

Tab. zu RA1.01

Woche	Null	24	48	72	96	120	144	168	180
DMARD-IR									
ACR50, % (n/n)	N/A	34,5 (929/2693)	44,7 (1085/2429)	50,6 (1156/2284)	53,2 (1157/2173)	57,6 (1050/1822)	58,7 (738/1257)	64,3 (387/602)	66,7 (242/363)
ACR70, % (n/n)	N/A	15,7 (423/2693)	23,9 (580/2429)	30,1 (687/2284)	31,4 (683/2173)	35,7 (650/1822)	38,0 (478/1257)	45,7 (275/602)	46,3 (168/363)
DAS28-Remission, % (n/n)	0,8 (22/2889)	27,2 (722/2658)	40,0 (954/2385)	47,1 (1050/2231)	49,7 (1046/2104)	53,6 (940/1754)	56,2 (681/1211)	57,8 (330/571)	62,2 (214/344)
TNFi-IR									
ACR50, % (n/n)	N/A	28,4 (115/405)	37,0 (131/354)	44,7 (143/320)	44,7 (131/293)	49,6 (125/252)	55,6 (80/144)	N/A	N/A
ACR70, % (n/n)	N/A	10,1 (41/405)	18,6 (66/354)	23,8 (76/320)	23,5 (69/293)	29,0 (73/252)	31,3 (45/144)	N/A	N/A
DAS28-Remission, % (n/n)	0,2 (1/462)	19,4 (76/392)	31,1 (104/334)	38,8 (114/294)	39,0 (108/277)	42,7 (99/232)	47,8 (64/134)	N/A	N/A

(n/n) Patienten mit Ansprechen/auswertbare Patienten zum angegebenen Zeitpunkt.

ein. Die Pat. zeigten eine hohe Krankheitsaktivität zur Baseline (BL) (Mittelwerte: DAS28: 6,8; HAQ-DI: 1,6; Schmerz VAS: 60,7); mittlerer mTSS zu RAPID 2-BL war 33,6. Nach 3 Jahren erhielten 79% der Completer weiterhin CZP. ACR-Ansprechen u. Verbesserungen bei DAS28, HAQ-DI und Schmerz waren in der OL-Phase über 3 Jahre gegenüber BL stabil (ACR50:51,3; 60,4; 60,2; ACR70: 21,0; 30,8; 31,6; DAS28 -2,8; -3,0; -3,0; HAQ-DI -0,64; -0,66; -0,65; Schmerz 0,61; 0,58; 0,75 jeweils in W24, W100, W148). Die Hemmung der Progression der Gelenkerzstörung, die in der Placebo-kontrollierten Phase beobachten wurde, war stabil bis zur letzten radiolog. Untersuchung nach 2,5 Jahren. Es wurden keine neuen Vorkommnisse in Bezug auf die Verträglichkeit beobachtet.

Schlussfolgerung: Bei Patienten mit aktiver RA trotz MTX-Behandlung führte die Kombinationstherapie von CZP+MTX über 3 Jahre zu einer anhaltenden Verbesserung der klinischen Symptomatik, zur Hemmung der Gelenkerzstörung und erwies sich als gut verträglich.

RA1.03

Wirksamkeit und Sicherheit des IL-6 Rezeptor-Antagonisten Tocilizumab (TCZ) bei Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis (RA) und unzureichendem Ansprechen auf TNF-Inhibitoren oder DMARDs – Ergebnisse einer Subgruppenanalyse aus der TAMARA-Studie

Rubbert-Roth A.¹, Feist E.², Braun J.³, Kellner H.⁴, Burmester G.-R.²

¹ Universitätsklinikum Köln, Med. Klinik I für Innere Medizin, Köln,

² Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Medizinische Klinik III mit Schwerpunkt Rheumatologie & klinische Immunologie, Berlin,

³ Rheumazentrum Ruhrgebiet, St. Josefs-Krankenhaus, Herne,

⁴ Schwerpunktpraxis für Rheumatologie und Gastroenterologie, München

Fragestellung: TCZ ist seit Januar 2009 in der EU zur RA-Therapie bei Patienten, die unzureichend auf konventionelle DMARDs und/oder TNF-Blocker angesprochen haben, zugelassen. Die TAMARA-Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von TCZ unter praxisnahen Behandlungsbedingungen in Deutschland.

Methodik: TAMARA war eine multizentrische, offene, einarmige (8 mg/kg, q4w), 24-wöchige Phase-IIIb-Studie bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer RA und unzureichendem Ansprechen auf konventionelle und/oder biologische DMARDs. Primärer Studienendpunkt: Patientenanteil zu Woche 24 mit DAS28 $\leq 3,2$ (LDAS). Wir berichten die Ergebnisse einer nach der Vorbehandlung differenzierten Subgruppenanalyse (TNF-Inhibitoren [TNFi-IR] vs. konventionelle DMARDs [DMARD-IR]).

Ergebnisse: Die Daten von 119 TNFi-IR-Patienten (53,7 \pm 13,1 Jahre, 73,6% Rheumafaktor-positiv, Baseline-DAS28: 6,1 \pm 1,0) und 163 DMARD-IR-Patienten (55,7 \pm 11,2 Jahre, 67,1% Rheumafaktor-positiv, Baseline-DAS28: 5,9 \pm 1,0) wurden ausgewertet. 81,5% TNFi-IR-Patienten und 87,1% DMARD-IR-Patienten beendeten die Studie regulär (Abbruchrate wegen unzureichender Response: 6,7% vs. 1,2%). Die 24-Wochendaten sind nachfolgend dargestellt. (■ Tab.)

Tab.	TNFi-IR	DMARD-IR
LDAS	50,4%	63,2%
DAS-Remission	41,2%	53,4%
EULAR-Response	71,4%	79,8%
ACR50-Response	42,9%	57,7%
ACR70-Response	19,3%	45,4%

Outcome zu Woche 24

Deutliche Verbesserungen waren bereits früh erkennbar. Zu Woche 4 zeigte sich bei 68,1% der TNFi-IR-Patienten vs. 81,0% der DMARD-IR-Patienten eine klinisch signifikante DAS28-Abnahme (Δ DAS $\geq 1,2$), der HAQ-DI war von 1,67 \pm 0,62 auf 1,33 \pm 0,64 (TNFi-IR) bzw. von 1,33 \pm 0,65 auf 1,01 \pm 0,69 (DMARD-IR) gesunken. In beiden Gruppen normalisierte sich das mittlere CRP innerhalb 1 Woche. Das TCZ-Sicher-

heitsprofil entsprach dem der Zulassungsstudien. Infektionen (53,8% vs. 39,3%) und gastrointestinale Erkrankungen (26,1% vs. 14,7%) waren in der TNFi-IR-Gruppe häufiger. Es gab keine Todesfälle oder gastrointestinale Perforationen.

Schlussfolgerung: Bei RA-Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf TNF-Inhibitoren oder DMARDs erwies sich TCZ als gut wirksam und sicher, wobei DMARD-IR-Patienten besser profitierten, was durch eine verstärkte Therapieresistenz der TNFi-IR-Patienten bedingt sein könnte.

RA1.04

Wirksamkeit nach 4 und nach 24 Wochen und Sicherheit des neuartigen Interleukin-6(IL-6)-Rezeptorblockers Tocilizumab (TCZ) bei Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis (RA) - Auswertung der "patient-reported outcomes" (PRO) der TAMARA-Studie

Feist E.¹, Rubbert-Roth A.², Kaufmann J.³, Kurthen R.⁴, Rockwitz K.⁵, Wollenhaupt J.⁶, Burmester G.-R.¹

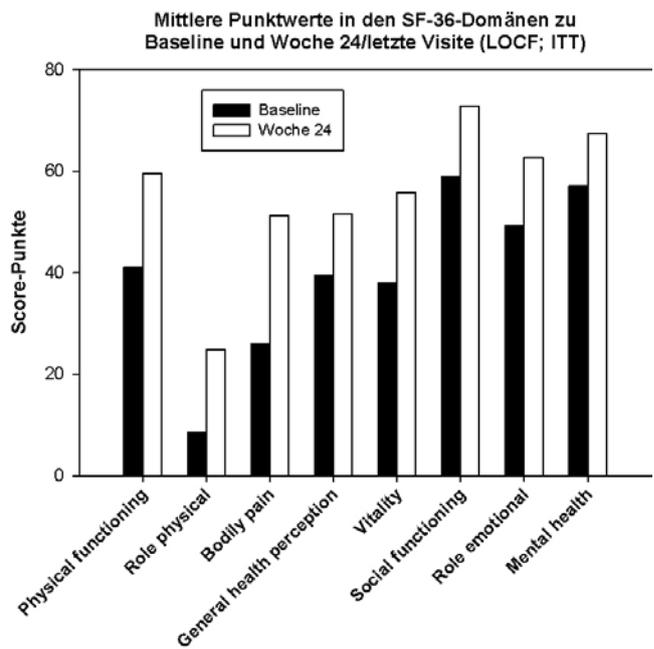
¹ Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Medizinische Klinik III mit Schwerpunkt Rheumatologie & klinische Immunologie, Berlin,

² Universitätsklinikum Köln, Med. Klinik I für Innere Medizin, Köln, ³ Praxis, Ludwigsfelde, ⁴ Aachen, ⁵ Praxis, Goslar, ⁶ Schön Klinik Hamburg-Eilbek, Abt. für Rheumatologie u. klinische Immunologie/ Abt.für Physikalische Medizin und Rehabilitation /Geriatric, Hamburg

Fragestellung: PhaseIII-Studien zeigten, dass der neuartige IL-6-Blocker TCZ bei RA-Pat. rasch, sicher und effektiv eine dauerhafte Besserung erzielt. TCZ ist, sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit MTX, EU-weit zur Behandlung von RA-Pat. mit inadäquater Response auf DMARDs oder TNF-Blocker zugelassen. Die TAMARA-Studie untersuchte Wirksamkeit und Sicherheit von TCZ unter möglichst praxisnahen Bedingungen.

Methodik: TAMARA war eine deutsche, multizentrische, einarmige, offene, 24-wöchige PhaseIIIb-Studie, in der erwachsene Pat., die trotz einer Therapie mit konv. und/oder biologischen DMARDs eine mittelschwere bis schwere Symptomatik zeigten, mit TCZ (8 mg/kg i.v. q4w) behandelt wurden.

Wirksamkeitsparameter waren neben objektiven Instrumenten zur Bestimmung der Krankheitsaktivität (DAS28, ACR-Core-Data-Set) auch PRO-Parameter [HAQ-DI, SF-36, FACIT-F(Fatigue), Pat.-Zufriedenheit mit der Behandlung (TSQM, 14 Fragen, 4 Domänen, Wertebereich je 0%-100%, höchste Zufriedenheit=100%)] sowie ein während der ersten 28



Behandlungstage geführtes Pat.-Tagebuch zu Fatigue, Schmerz (visuelle Analogskala, VAS) und Morgensteifigkeit (MS).

Ergebnisse: Bereits von Tag 1 der Behandlung bis Tag 28 (d.h. nach der ersten Infusion) besserten sich Fatigue (52,9 auf 30,6mmVAS), Schmerz (60,7 auf 36,3mmVAS) und MS (2,4 auf 1,2Std; Pat.-Tagebuch; LOCF, ITT) kontinuierlich. Der mittlere FACIT-F-Score verbesserte sich von 28,8±11,2 (Baseline) auf 35,3±11,5 (Wo. 4) und 37,4±12,2 (Wo. 24), der mittlere HAQ-DI von 1,48±0,65 (Baseline) auf 1,15±0,68 (Wo. 4; Änderung: -0,33) und 1,00±0,75 (Wo. 24/letzte Visite; Änderung: -0,48). Alle SF-36-Domänen (insb. Physische) zeigten zu Wo. 24/letzte Visite deutliche Verbesserungen gegenüber Baseline (=>Graphik). Bei Studienende war die Pat.-Zufriedenheit in sämtlichen TSQM-Domänen hoch: „Therapieeffekt“ (69,4%), „Nebenwirkungen“ (88,7%), „Handhabung“ (72,4%) und „globale Zufriedenheit“ (74,7%).

Schlussfolgerung: Die frühzeitigen und klinisch relevanten Verbesserungen der PRO implizieren, dass RA-Pat. unmittelbar nach TCZ-Therapiebeginn eine anhaltende Besserung ihrer subjektiven Beschwerden erfahren.

RA1.05

Wirksamkeit nach 4 und nach 24 Wochen und Sicherheit des Interleukin-6 (IL-6) Rezeptor-Antagonisten Tocilizumab bei Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis (RA)-Abschließende Ergebnisse der TAMARA-Studie

Rubbert-Roth A.¹, Feist E.², Braun J.³, Kellner H.⁴, Burmester G.-R.²

¹ Universitätsklinikum Köln, Med. Klinik I für Innere Medizin, Köln,

² Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Medizinische Klinik III mit Schwerpunkt Rheumatologie & klinische Immunologie, Berlin,

³ Rheumazentrum Ruhrgebiet, St. Josefs-Krankenhaus, Herne,

⁴ Schwerpunktpraxis für Rheumatologie und Gastroenterologie, München

Fragestellung: Aufgrund der Ergebnisse in Phase-III-Pivotalstudien erhielt TCZ im Januar-2009 die EU-Zulassung zur RA-Therapie bei Patienten, die unzureichend auf konventionelle DMARDs und/oder TNF-Blocker angesprochen haben. Die TAMARA-Studie untersuchte Wirksamkeit und Sicherheit von TCZ unter praxisnahen Behandlungsbedingungen in Deutschland.

Methodik: TAMARA war eine deutsche, multizentrische, offene, einarmige (8 mg/kg, q4w), 24-wöchige Phase-IIIb-Studie bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer RA und unzureichendem Ansprechen auf konventionelle und/oder biologische DMARDs. Haupteinschlusskriterien waren DAS28>3,2, ESR≥28mm/h oder CRP ≥ 1mg/dl und Vorbehandlung mit ≥1 DMARD, Biologika waren auszuwaschen. NSAR/systemische Steroide (≤10mg/d Prednison-Äquivalent) in stabiler Dosierung waren erlaubt. Primärer Studienendpunkt: Patientenanteil zu Woche 24 mit DAS28≤3,2 (LDAS). Sekundäre Endpunkte: ACR-/EULAR-Response, CDAI, Akutphaseproteine, unerwünschte Ereignisse.

Ergebnisse: 286 Patienten (ITT; Medianalter: 55 Jahre, 75,5% Frauen, Baseline-DAS: 6,0±1,0) erhielten TCZ (Zeitraum: SEP08-JUL09), 239 (71,6%) beendeten die 24-wöchige Behandlungsphase (Abbruchrate wegen inadäquater Response: 3%). 119 Patienten (41,6%) waren mit TNF-Blockern vorbehandelt, 277 erhielten therapiebegleitend konventionelle DMARDs (206 MTX, 56 LEF, 23 SSZ). Zu Woche 24 erreichten 57,0% (95% KI: [51,0;62,8]) der ITT-Patienten LDAS; eine gute/moderate EULAR-Response erreichten 54,9%/20,3%, eine klinisch signifikante DAS28-Abnahme gegenüber Baseline (ΔDAS≥1.2) 74,5%, DAS-Remission (DAS<2,6) 47,6%; die ACR20/50/70-Responderraten betragen 65,0%/50,7%/33,9% und die relative CDAI-Änderung 70,9±29,3% (Baseline-CDAI: 34,7±12,5). Wesentliche und anhaltende Verbesserungen der Outcome-Parameter wurden bereits nach 4 Behandlungswochen festgestellt. Das mittlere CRP war bereits nach einer Woche normalisiert. Das TCZ-Sicherheitsprofil entsprach dem der Pivotalstudien. Die Gesamtinzidenz behandlungsassoziierter UEs betrug 66,1%, die behandlungsassoziierter SUEs 5,2%, die behandlungsassoziierter schwerwiegender Infektionen 2,8%. Zwei Fälle von Malignität („Harnblasen-Transitionalzellkarzinom“ und „Non-Hodgkin-Lymphom“), ein SUSAR („Multiple-Sklerose-Rückfall“) wurden berichtet. Todesfälle traten nicht auf.

Schlussfolgerung: Eine TCZ-Behandlung verbesserte unter praxisnahen Bedingungen die RA-Symptomatik schnell und dauerhaft; das bereits bekannte günstige Sicherheitsprofil wurde bestätigt.

RA1.06

Verlust des Geruchs- und Geschmacksvermögens bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

Proft* F.¹, Steinbach* S.², Schulze-Koops H.¹, Zahnert T.², Hundt W.³, Heinrich P.⁴, Schulz S.⁵, Grüne M.¹, Mr. Proft and Dr. Steinbach contributed equally to this work *⁶

¹ Klinikum der Universität München, Campus Innenstadt, Medizinische Poliklinik, Rheuma-Einheit, München, ² Universität Dresden, HNO, Dresden, ³ Universität Marburg, Radiologie, Marburg, ⁴ Technische Universität München, Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie, München, ⁵ Klinikum der Universität München, Campus Innenstadt, Medizinische Klinik Ziemsenstrasse, Endokrinologie, München, ⁶ München

Fragestellung: Ziel dieser Studie war es, das Geruchs- und Geschmacksvermögen von Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) zu quantifizieren und mit den Normwerten von geschlechts- und altersspezifischen Kontrollgruppen zu vergleichen. Darüber hinaus wurde das sensorische Vermögen auch mit der Krankheitsaktivität, gemessen mit dem DAS-28 (disease activity score), korreliert.

Methodik: Das Geruchsvermögen wurde mit einem standardisierten Testverfahren, den #Sniffin' Sticks# (Geruchsschwelle sowie Diskrimination und Identifikation unterschiedlicher Geruchsstoffe und dem TDI (=threshold; discrimination; identification), welcher alle der 3 Testverfahren zusammenfasst) gemessen. Das Geschmacksvermögen wurde anhand der #taste strips# (mit 4 unterschiedlichen Geschmacksqualitäten: süß, sauer, salzig und bitter in jeweils 4 unterschiedlichen Konzentrationen) getestet. Alle Patienten wurden von einem Rheumatologen untersucht und mussten einen standardisierten Fragebogen zu ihrer empfundenen Lebensqualität, der Krankheitslast sowie eventuell bestehenden Nebenerkrankungen beantworten.

Ergebnisse: Es wurde das Geruchs- und Geschmacksvermögen von insgesamt 101 RA Patienten (75 Frauen, Durchschnittsalter 57,9 ± 13,8 und 26 Männer mit einem Durchschnittsalter von 64,2 ± 10,9 Jahren) untersucht. Verglichen mit den zehnten Perzentilen des Normkollektivs, welche als hyposmisch und hypogeusisch definiert werden, hatten sowohl die weiblichen als auch die männlichen Patienten mit einer RA einen signifikant niedrigeren Gesamt-Geschmackswert (beide p<0,001) und auch einen signifikant niedrigeren TDI (Frauen p=0,001 und Männer p=0,018). Eine signifikante Korrelation zwischen der Krankheitsaktivität und dem Verlust des Geruch- und/oder Geschmacksvermögens wurde nicht gefunden.

Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse implizieren einen signifikanten Verlust des Geruch- und Geschmackvermögens bei Patienten mit rheumatoider Arthritis.

RA1.07

Vergleichende Untersuchung von RA-Patienten mit und ohne Statintherapie

Eidner T.¹, Neumann T.¹, Wolf G.¹, Oelzner P.¹

¹ Klinik für Innere Medizin III, Friedrich-Schiller-Universität, Rheumatologie & Osteologie, Jena

Fragestellung: Entsprechend aktueller Empfehlungen zum Management des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA) gehören Statine zu den wichtigen Behandlungsoptionen. Neben ihrer Wirkung auf das kardiovaskuläre Risiko werden Statinen auch direkte antiinflammatorische Effekte zugeschrieben, so dass ein zusätzlicher spezifischer Nutzen einer Statintherapie bei RA-Patienten möglich ist. Daher war unser Ziel, RA-Patienten mit und ohne Statintherapie mittels einer Querschnittsstudie an einer rheumatologischen Fachambulanz zu vergleichen.

Methodik: Von Patienten mit gesicherter Rheumatoider Arthritis wurden erhoben: Alter, Erkrankungsduer, Krankheitsaktivität (BSG, CRP, DAS28), Funktionsstatus (FFbH), aktuelle antirheumatische Medikation, BMI, Komorbiditäten, Selbsteinschätzung von Schmerz (VAS) und Morgensteifigkeit. Die Gruppen mit und ohne Statintherapie wurden mittels Mann-Whitney U-Test verglichen.

Ergebnisse: Von 318 RA-Patienten nahmen zum Zeitpunkt der Erhebung 57 (17,9 %) Statine. Diese Patienten waren im Vergleich zu Patienten ohne Statintherapie älter (mittleres Alter 69,3 vs 65,1 Jahre; $p < 0,01$), hatten signifikant mehr Begleiterkrankungen (Anzahl Komorbiditäten 2,86 vs 1,21; $p < 0,01$) und wurden weniger häufig mit Immunsuppressiva behandelt (77,2 vs 88,1 %). Beide Gruppen waren vergleichbar hinsichtlich Krankheitsdauer, BMI, Entzündungsaktivität (BSG 24,2 vs 22,7 mm/h; CRP 11,7 vs 12,0 mg/l; DAS28 3,71 vs 3,79), Funktionsstatus (FFbH 68,1 vs 68,8) und Glucocorticoid(GC)-Therapie (GC-Einnahme 61,4 vs 63,2 %; mittlere tägliche Dosis 5,21 vs 5,03 mg/d). Bezüglich der Selbsteinschätzung der Schmerzaktivität (VAS 4,14 vs 4,40) und der Morgensteifigkeit (28,1 vs 40,9 min) gab es einen Trend zu niedrigeren Werten in der mit Statinen behandelten Gruppe (n.s.).

Schlussfolgerung: In der klinischen Routine werden Statine häufiger bei RA-Patienten höheren Alters mit mehr Komorbiditäten eingesetzt. Trotz zudem seltenerer Anwendung von immunsuppressiven Therapien haben diese Patienten im Mittel eine ähnliche Krankheitsaktivität und einen ähnlichen Funktionsstatus wie Patienten ohne Statintherapie. Dies könnte für einen zusätzlichen positiven Effekt von Statinen bei RA sprechen.

RA1.08

Vergleich der Wirksamkeit von Tocilizumab und TNF α -Blockern auf den DAS28 unter "Real Life"-Bedingungen bei RA-Patienten nach DMARD-Versagen

Kaufmann J.¹, Feist E.², Schmidt H.³, Roske A.-E.⁴, Kielhorn A.⁴

¹Praxis, Ludwigsfelde, ²Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Medizinische Klinik III mit Schwerpunkt Rheumatologie & klinische Immunologie, Berlin, ³Rheumapraxis, Berlin, ⁴Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen

Fragestellung: Klinische Studien zu einem direkten Wirksamkeitsvergleich zwischen TNF α -Blockern und Tocilizumab liegen nicht vor. In Meta-Analysen konnten zumindest für verschiedene TNF α -Blocker keine Unterschiede nachgewiesen werden. Ziel dieser Untersuchung war der Vergleich der Wirksamkeit von TNF α -Blockern und Tocilizumab auf den Disease Activity Score (DAS28) bei Patienten mit einem inadäquaten Ansprechen auf DMARDs.

Methodik: Retrospektive, pseudonyme Daten von RA-Patienten, die ihr erstes Biologikum erhielten, wurden dokumentiert. 2 Kohorten wurden gebildet: Patienten, die als erstes Biologikum einen TNF α -Blocker (TNF-Kohorte) oder Tocilizumab (TOC-Kohorte) erhielten. Jedes Zentrum dokumentierte pseudonym Daten von mindestens 3, maximal 5 Patienten pro Kohorte. Aus jeder dieser Gruppe selektierte jedes Zentrum dann die beiden jeweils besten Patienten mit Begründung. DAS28-Daten zu Beginn der Therapie und entweder nach 4, 8, 12 oder 16 Wochen wurden dokumentiert.

Ergebnisse: Pseudonyme Daten von 298 Patienten aus 47 Zentren wurden dokumentiert. Die Patienten beider Kohorten weisen vergleichbare klinische Charakteristika auf und können als repräsentativ für die rheumatoide Arthritis in Übereinstimmung mit dem RABBIT Register angesehen werden. Nach 12 Wochen war der DAS28 in der TOC-Kohorte um 52% gesunken, was einer DAS28-Reduktion von 2,6 entspricht. In der TNF-Kohorte sank der Wert um 38% bzw. um einen absoluten Wert von 1,8. Zu jedem der Beobachtungszeitpunkte konnte eine stärkere DAS28-Reduktion in der TOC Kohorte gegenüber der TNF Kohorte festgestellt werden.

Schlussfolgerung: Bei RA-Patienten nach Versagen einer DMARD-Therapie war eine stärkere Verbesserung im DAS28 unter einer Tocilizumab-Therapie im Vergleich zu einer TNF α -Blocker-Therapie im Beobachtungszeitraum von 12 Wochen zu verzeichnen.

RA1.09

Verbesserung der Prädiktion des Therapieerfolg einer anti-TNF α Therapie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis durch Kombination verschiedener Biomarker

Drynda S.¹, Glötzner M.¹, Kekow J.²

¹Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Klinik für Rheumatologie, Magdeburg, ²Medigreif Fachkrankenhaus f. Rheumatologie u. Orthopädie Vogelsang-Gommern, Otto-v.-Guericke Universität, Vogelsang-Gommern

Fragestellung: Seit ca. 10 Jahren werden TNF-Inhibitoren erfolgreich in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) eingesetzt. Bis heute gibt es allerdings keine prädiktiven Marker für den Therapieerfolg. Der Fc γ RIIIa Polymorphismus (F158V) wird als ein Risikomarker für die RA, insbesondere für eine CCP-Antikörper(AK) positive RA beschrieben. Die Bedeutung dieses SNPs für die Vorhersage des Therapieerfolgs einer anti-TNF α Therapie konnte bisher nicht eindeutig geklärt werden.

Methodik: 210 RA-Patienten (168 Frauen/42Männer) mit hoher Krankheitsaktivität (DAS28 vor Therapiebeginn 5,69 \pm 1,24) unter einer Etanercept Therapie wurden in die Analyse einbezogen. Eine Besserung des DAS28 um $>1,2$ innerhalb von 3 Monaten wurde als Therapieresponse definiert.

Die CCP-AK-Spiegel wurden mittels CCP2-ELISA bestimmt. Die Bestimmung des Fc γ RIIIa Polymorphismus F158V erfolgte in einem PCR-Verfahren zur allelen Diskriminierung.

Ergebnisse: In der Gesamtgruppe wurde bei 26,7% der niedrig-affine F/F Genotyp bestimmt, bei 12,4% der hochaffine Genotyp V/V und bei 61,0% die heterozygote Variante F/V.

Die Assoziation der V/V Genotyps mit CCP-AK findet sich bereits in der Kohorte von 210 RA-Patienten wieder, bei 6,5% der CCP-AK negativen bzw. 14,1% der CCP-AK positiven Patienten wurde der V/V-Genotyp nachgewiesen. Bezogen auf die Gesamtgruppe der Patienten wurde kein signifikanter Unterschied in der Allelverteilung des F158V zwischen Therapie- Respondern und Versagern beobachtet.

Bei 163 der 210 Patienten (77,6%) wurden CCP-AK nachgewiesen. In dieser Gruppe lag der Anteil der Therapieresponder bei 70%, in der Gruppe der 47 CCP-AK negativen Patienten wurde bei 37 Patienten (79%) eine Therapieresponse beobachtet. Beim Vergleich der Genotypverteilung in Assoziation zur Therapieresponse der CCP-AK negativen Patienten zeigte sich eine statistisch signifikante Häufung des F/F Genotyps bei den Therapieversagern ($p = 0,005$), kein signifikanter Unterschied war bei den CCP-AK positiven Patienten zu beobachten, tendenziell zeigte sich bei den Therapieversagern eine Häufung des V/V Genotyps.

Schlussfolgerung: Die Prognose für den Therapieerfolg einer anti-TNF α Therapie ist bei CCP-AK positiven RA Patienten tendenziell schlechter als bei CCP-AK negativen Patienten. In Abhängigkeit vom CCP-AK Status zeigte sich eine unterschiedliche Genotypverteilung des Fc γ RIIIa in Assoziation vom Therapieansprechen.

Unsere Daten weisen darauf hin, dass bei der Suche nach Prädiktoren für den Therapieerfolg die Kombination verschiedener Marker erforderlich ist.

RA1.10

Untersuchung der Wirksamkeit einer intensivierten Rituximab-Therapie bei RF und ACPA positiver rheumatoider Arthritis mittels Niederfeld-MRT und hochauflösendem Power-Doppler Ultraschall – eine Pilotstudie

Tarner I.¹, Broll M.¹, Bachmann G.², Müller-Ladner U.¹, Lange U.¹

¹Justus-Liebig Universität Gießen, Kerckhoff-Klinik GmbH, Abt. f. Rheumatologie u. klinische Immunologie, Osteologie, Physikalische Therapie, Bad Nauheim, ²Kerckhoff-Klinik GmbH, Abt. f. diagnostische Radiologie, Bad Nauheim

Fragestellung: Rheumafaktor (RF) und Antikörper gegen zitruillierte Peptide (ACPA) stellen Risikofaktoren für einen aggressiven Verlauf der rheumatoiden Arthritis (RA) dar. Für Rituximab (RIX) ist eine gute Wirksamkeit insbesondere bei seropositiver RA beschrieben. Wir untersuchten bei schwerer RA die Wirksamkeit einer intensivierten RIX-Therapie.

Methodik: 10 Patienten (7 Frauen, 3 Männer, mittleres Alter: 63 ± 10,4 J.) mit schwerer RA (mittlerer DAS28: 5,1 ± 0,9) wurden auf RIX eingestellt. Wenn in Woche 16 keine Verbesserung des DAS28 um mind. 1,2 erreicht wurde, erfolgte die Therapie in viermonatigen Infusionsintervallen bis Woche 48. Vor jedem Zyklus erfolgten klinische Untersuchung, DAS28, HAQ, Labordiagnostik, Niederfeld-MRT und Power-Doppler Ultraschall.

Ergebnisse: 7 Patienten waren RF+/ACPA+, 2 waren RF-/ACPA- und eine RF+/ACPA-. Letztere musste nach dem 1. Zyklus aus der Analyse ausgeschlossen werden, da die weitere Therapie durch eine psoriasiforme Dermatitis verzögert wurde. Beide RF-/ACPA- Patienten erzielten trotz intensiver Therapie mit verminderter Gelenkschwellung keine Remission. 5 der 7 RF+/ACPA+ Patienten erhielten viermonatige Therapieintervalle, von denen 3 (60%) einen erheblichen Rückgang der geschwollenen Gelenke (>50%), sonographischen Synovitis (>40%) und des CRP (>80%) erzielten. Zwei dieser Patienten erreichten Remission (DAS<2,8), bei einem blieb der DAS28 unverändert. Magnetresonanztomographisch blieb der RAMRIS Score bei 8/9 Patienten stabil oder ging zurück, allerdings nahm bei 6/9 die Zahl der Erosionen unabhängig von der Therapie zu.

Schlussfolgerung: Eine intensivierte RIX-Therapie mit viermonatigen Therapieintervallen kann bei Patienten mit schwerer RF und ACPA positiver RA einen deutlichen Rückgang der objektiven Arthritisparameter Schwellung, Erguss, Knochenmarködem und CRP bewirken. Eine bessere Prävention neuer Erosionen konnte im Untersuchungszeitraum allerdings nicht erreicht werden.

RA1.11

Trotz moderner Therapie relevanter Prozentsatz von Patienten mit cervikokranieller Beteiligung bei erosiver seropositiver rheumatoider Arthritis (RA).

Hagenow A.¹, Kleymann A.¹, Seifert J.², Aringer M.³

¹Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Bereich Rheumatologie, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Dresden, ²Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Klinik und Poliklinik für Orthopädie, Dresden, ³Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU Dresden, Medizinische Klinik III, Dresden

Fragestellung: Die cervikale Arthritis im Rahmen der RA kann zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen. In den letzten Jahren besteht der Eindruck, dass die Cervikalarthritiden zunehmend seltener wird. Daher analysierten wir die Prävalenz der atlantodentale Beteiligung und die Regelmäßigkeit des Screenings mittels HWS-Anteflexionsaufnahmen.

Methodik: Patientenakten von 400 konsekutiven Patienten mit RA (299 seropositiv, 101 seronegativ) wurden evaluiert.

Ergebnisse: Bei 70 der 299 Patienten mit seropositiver RA fehlte die adäquate Dokumentation der HWS-Bildgebung. Radiographische Hinweise auf eine Cervikalarthritiden wurden bei 17 (6%) der Patienten mit seropositiver RA (7% der Patienten mit adäquaten HWS-Aufnahmen), aber bei keinem Patienten mit seronegativer RA gefunden. Bei drei Patienten wurde die Cervikalarthritiden 1995-1999, bei sechs 2000-2004 und bei acht 2005-2009 erstdiagnostiziert. Acht RA Patienten mit zwischen 1995 und 2009 operativ stabilisierter oberer HWS-Instabilität wurden aus den Akten der Klinik für Orthopädie identifiziert. Von diesen waren vier bereits aus den Akten der rheumatologischen Ambulanz bekannt, weitere vier wurden von niedergelassenen Rheumatologen zugewiesen. Bei allen 21 Patienten mit Cervikalarthritiden zeigten Aufnahmen der Hände und Füße Usuren. Die kürzeste Zeit von Erkrankungsbeginn bis Erstdiagnose der Cervikalarthritiden betrug 6 Jahre. Neun der RA-Patienten mit Cervikalarthritiden hatten über lange Zeit keinerlei adäquate DMARD-Therapie. Die meisten dieser Patienten präsentierten sich bereits bei der Erstuntersuchung mit einer HWS-Beteiligung. Die anderen Patienten litten unter einer langjährigen aktiven RA, zumeist trotz Basistherapie mit Methotrexat. Jeweils ein Patient wurde zum Zeitpunkt der Diagnose der Cervikalarthritiden mit Leflunomid bzw. intramuskulärem Gold behandelt. Kein einziger Patient stand unter einem Biologikum.

Schlussfolgerung: Bei Patienten mit erosiver seropositiver RA erscheint das Screening auf Cervikalarthritiden weiter unverzichtbar, besonders nach

Phasen inadäquat kontrollierter Krankheitsaktivität. Immerhin fand sich aber keine Cervikalarthritiden bei Patienten mit nicht erosiver RA oder unter Biologika, vereinbar mit einem protektiven Effekt adäquater Therapie.

RA1.12

Tocilizumab-Infusionen beeinflussen nicht die Serumblutzuckerkonzentration und den HbA1c-Wert bei RA-Patienten. Ergebnisse einer Pilotstudie

Kellner H.¹, Sternad P.¹

¹Schwerpunktpraxis für Rheumatologie und Gastroenterologie, München

Fragestellung: Bei einer RA-Patientin mit Diabetes mellitus Typ I wurde in zeitlichem Zusammenhang mit der Gabe von Tocilizumab (TCZ) eine hypoglykämische Krise beobachtet. Da einzelne Fälle auch beim SUSAR Reporting in der Vergangenheit berichtet worden waren, wurde in einer monozentrischen Pilotstudie die Wirkung von TCZ auf Blutzucker- und HbA1c-Werte untersucht.

Methodik: 18 Patienten erhielten 1 bis 15 Infusionen TCZ. Vor und nach 84 Infusionen wurde der Blutzuckerspiegel bestimmt. Bei 64 Infusionen wurde darüber hinaus der HbA1c-Wert gemessen. Die Patienten waren bei der Blutabnahme nicht nüchtern.

Ergebnisse: Die Blutzuckermessungen bei insgesamt 18 Patienten ergaben bei der Mehrzahl der Patienten keinen Hinweis auf eine blutzuckersenkende bzw. -steigernde Wirkung des Interleukin-6-Rezeptorblockers. Im Durchschnitt lagen die Blutzuckerwerte vor der Infusion bei 92,2 mg/dl, nach der Infusion bei 85,2 mg/dl. Der HbA1c-Wert lag bei 17 Patienten zwischen 4,5 % (25,7 mmol/mol) und 6,1% (43,2 mmol/mol) und damit im Normalbereich, nur die Werte der diabetischen Patientin lagen über 6,1 % (43,2 mmol/mol).

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse dieser Beobachtungsuntersuchung in einer rheumatologischen Praxis lassen den Schluss zu, dass der Interleukin-6-Rezeptorblocker Tocilizumab nicht zu einer relevanten Veränderung des Blutzuckerspiegels führt und sich kein erhöhtes Risiko für die Induktion einer Hypoglykämie darstellt.

RA1.13

Tocilizumab (TCZ) hemmt die radiologische Progression, verbessert die körperliche Funktion und zeigt eine zunehmende Wirksamkeit über die Behandlungsdauer: 2-Jahres-Ergebnisse der LITHE-Studie

Fleischmann R.¹, Iking-Konert C.², Smart D.³, Mosch T.⁴, Kremer J.⁵

¹University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, ²Roche Pharma AG, HOR - Business Unit, Grenzach-Wyhlen, ³Roche Pharma AG, Welwyn Garden City, ⁴Chugai Pharma Marketing LTD, Frankfurt am Main, ⁵Albany Medical College, Albany, New York

Fragestellung: Im 2. Jahr der Studie LITHE wurden alle Pat. mit bis dahin unzureichender Response auf TCZ8(mg)+MTX (open-label) umgestellt. Hier werden die 2-Jahresdaten präsentiert.

Methodik: LITHE-Pat. wurden zu TCZ4+MTX, TCZ8+MTX oder Placebo(PLC)+MTX (Kontrolle) q4w randomisiert. Ab Wo. 16 war bei Pat. mit <20% Verbesserung von SJC und TJC eine verblindete schrittweise Rescue-Therapie erlaubt. Ab Wo. 52 wurde bei <70% Verbesserung von SJC und TJC (einschl. Rescue-Therapie-Pat.) eine offene TCZ8-Therapie initiiert, bei ≥70% Verbesserung war die Umstellung auf TCZ8 eine Ermessensentscheidung.

Tab. 1

	N	Abbrüche	Regulär beendet	Rescue	Start TCZ8 (offen) zu Wo. 52	Beendet mit initialer Therapie Wo. 104
PLC+MTX	392	27 (104)	73 (288)	50 (196)	68 (266)	5 (21)
TCZ4+MTX	399	22 (89)	78 (310)	24 (97)	63 (253)	9 (37)
TCZ8+MTX	399	22 (88)	78 (311)	15 (60)	62 (248)	12 (48)

Patientendisposition (Safety Population): Angaben als % (n)

Tab. 2 zu RA1.13

	N	GmTSS	GmTSS	HAQ-DI	ACR70	DAS28
		Mittl. Diff.#	keine Progression	Adj. AUC	Response	Remission
		[SD] (n)	% (n/N)	Mittl. Diff.# (n)	% (n/N)	% (n/N)
PLC+MTX	393	1,96 [5,95] (294)	66 (195/294)	-139,4 (366)	12 (48/393)	53 (72/136)
TCZ4+MTX	399	0,58 [2,36] (343)*	75 (256/343)***	-287,5 (376)**	24 (97/399)	55 (124/224)
TCZ8+MTX	398	0,37 [1,55] (353)**	83 (292/353)**	-320,8 (374)**	22 (89/398)	65 (156/241)

Wirksamkeit (ITT): * $p=0,0025$; ** $p<0,0001$; *** $p=0,0239$ (je vs. PLC+MTX); #vs. Baseline

Tab. zu AR1.14

	n*	UEs Rate/ 100PJ	SUEs Rate/ 100PJ	Schwerwiegende Infektionen, Rate/100PJ	Infusions- reaktionen, Rate/100PJ	SGPT-Anstieg >3xULN gegenüber Baseline, % (n)
DMARD-IR	1080	157,6	16,4	6,0	31,7	1,9 (21)
TNFi-IR, vorbehandelt	247	172,4	17,6	10,8	40,7	1,2 (3)
TNFi-IR, kürzlich behandelt	342	180,2	16,3	6,1	47,5	0,6 (2)
	n*	ACR20, %	ACR50, %	ACR70, %	ACR90, %	DAS28-Remission, n* (%)
DMARD-IR	546	80,0	58,6	37,0	11,5	531 (61,8)
TNFi-IR, vorbehandelt	108	78,7	50,9	24,1	6,5	99 (48,5)
TNFi-IR, kürzlich behandelt	155	75,5	49,0	22,6	7,7	152 (48,7)

* Patienten mit Daten zu Woche 24

Prim. Endpunkte waren: Veränderung vs. Baseline des Genant-modifizierten Total-Sharp-Score (GmTSS) und der körperl. Funktion (AUC-Veränderung vs. Baseline im HAQ-DI) nach 2 Jahren. Lineare Extrapolation (GmTSS) und Standardisierung (HAQ-DI) wurden bei Fehlwerten angewendet, Daten nach Rescue-Therapiebeginn wurden als Fehlwerte interpretiert.

Ergebnisse: Das ITT-Kollektiv umfasste 1190 Pat. (393 Kontrolle, 399 TCZ4, 398 TCZ8). Im 2. Jahr der Studie erfolgte bei den meisten Pat. eine offene Therapie mit TCZ8. Gegenüber der Kontrollgruppe wurde die radiol. Progression um 81% (TCZ8) und 70% (TCZ4) gehemmt. Gegenüber der Kontrolle war der Anteil der Pat. ohne radiol. Progression in der TCZ8/TCZ4 Gruppe deutlich höher. Die körperl. Funktion (HAQ-DI AUC) verbesserte sich gegenüber der Kontrollgruppe in beiden TCZ-Gruppen signifikant. Zu Jahr 2 waren die ACR70-Responderraten unter TCZ8/TCZ4 höher, die DAS28-Remissionsrate unter TCZ8 stieg an (Jahr1: 48% [132/275], Jahr2: 65% [156/241]).

Schlussfolgerung: Die 2-jährige Behandlung mit TCZ+MTX hemmt die radiol. Progression, verbessert die körperl. Funktion und reduziert die RA-Symptomatik stetig.

RA1.14

Tocilizumab (TCZ) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) und unzureichendem Ansprechen auf eine Therapie mit DMARDs und/oder TNF-Inhibitoren (TNFi): Vorläufige Ergebnisse der ACT-SURE-Studie

Krause A.¹, Wollenhaupt J.², Tony H.-P.³, Biewer W.A.⁴, Neumann T.⁵, Klapperich B.⁶, Bykerk V.⁷

¹ Immanuel Krankenhaus Berlin (Standort Berlin-Wannsee) Rheumaklinik Berlin Wannsee, Klinik für Innere Medizin; Abt. Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, ² Schön Klinik Hamburg-Eilbek, Abt.für Rheumatologie u. klinische Immunologie/ Abt.für Physikalische Medizin und Rehabilitation /Geriatric, Hamburg, ³ Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik u. Poliklinik II, Schwerpunkt Rheumatologie u. klinische Immunologie, Würzburg, ⁴ Praxis, Saarbrücken, ⁵ Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Abt. Rheumatologie/Osteologie, Jena, ⁶ Roche Pharma AG, Grenzach-Whylen, ⁷ Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

Fragestellung: Die Wirksamkeit und Sicherheit von TCZ bei RA-Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf DMARDs oder TNFi

(DMARD-IR- oder TNFi-IR-Patienten) wurde in 4 randomisierten kontrollierten Phase-III-Studien gezeigt, jedoch noch nicht bei Patienten, die ohne TNFi-Wash-out-Phase auf TCZ umgestellt wurden. Wir präsentieren die ZwischenErgebnisse: der ACT-SURE-Studie.

Methodik: ACT-SURE ist eine laufende, offene, 6-monatige, einarmige Phase-IIIb-Studie, in der DMARD-IR- oder TNFi-IR-Patienten mit aktiver RA einer TCZ-Monotherapie (8 mg/kg, alle 4 Wochen) oder Kombinationstherapie mit DMARDs unterzogen wurden. Sicherheitsparameter waren unerwünschte Ereignisse (UEs) und schwerwiegende UEs (SUEs), Wirksamkeitsparameter ACR- und DAS28-Responderraten. Subgruppen bezüglich TNFi-Vorbehandlung (TNFi-naiv; vorbehandelt [>2 Monate seit Wash-out]; kürzlich behandelt [≤ 2 Monate vor Baseline]) wurden analysiert.

Ergebnisse: Das Safety-Kollektiv umfasste 1669 Patienten: 1080 TNFi-naive, 247 vorbehandelte, 342 kürzlich behandelte. Für ca. 50% der Patienten jeder Gruppe lagen Wirksamkeitsdaten zu Woche 24 vor. Der Altersdurchschnitt betrug 54 Jahre; 81% waren weiblich. Die mittlere RA-Erkrankungsdauer lag bei den TNFi-naiven Patienten bei 8,6 Jahren und bei den vorbehandelten/kürzlich behandelten bei 10,9/11,6 Jahren. Der Baseline-DAS28 (5,9-6,1) und die UE/SUE-Raten/100 Patientenjahre (PJ) waren in den Gruppen ähnlich (Tab.1). Primärer Abbruchgrund waren Infektionen (Gesamt: 1,8/100PJ). Ein SGPT-Anstieg von normal (Baseline) auf >3 -facher oberer Normwert trat bei $<2\%$ der Patienten auf. Die klinische Response war bei den DMARD-IR-Patienten tendenziell höher; zwischen TNFi-vorbehandelten und kürzlich behandelten Patienten war der Unterschied gering (■ Tab.).

Schlussfolgerung: Die Sicherheitsdaten der Subgruppen zeigten keine relevanten Unterschiede; die ACR- und DAS28-Response war höher als in den meisten vorherigen Studien. Diese vorläufigen Ergebnisse bestätigen das positive Nutzen/Risiko-Verhältnis einer TCZ-Behandlung von DMARD-IR und TNFi-IR-Patienten.

RA1.15

The impact of catecholamines and sex hormones on growth and repulsion of sympathetic nerve fibers

Klatt S.¹, Faßold A.², Straub R.H.³

¹ Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Rheumatologie und Klinische Immunologie, Regensburg,

² Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Rheumatologie und Klinische Immunologie, Regensburg,

³ Universitätsklinikum Regensburg, Klinik u. Poliklinik f. Innere Medizin I, Regensburg

Fragestellung: The loss of sympathetic nerve fibers during an inflammatory process can be considered as general principle. Since sympathetic neurotransmitters exert anti-inflammatory effects at increased concentrations, their loss in inflamed and infected tissue is reasonable to overcome infection and ensure proper wound healing. However, this mechanism is unfavorable in chronic autoimmune diseases like rheumatoid arthritis (RA). New factors involved in sympathetic nerve fiber repulsion need to be investigated. Recent findings indicate increased concentrations of norepinephrine, dopamine and 17 beta-estradiol in synovial tissue of patients suffering from RA. The aim of this project was to test the effects of these substances on growth and repulsion of sympathetic nerve fibers in vitro.

Methodik: Sympathetic mouse ganglia were cultured on Poly-D-Lysine coated culture slides. Using time-lapse microscopy, outgrowth or repulsion of SNF was analyzed at different concentrations of norepinephrine, dopamine and 17 beta-estradiol.

Ergebnisse: High concentrations of dopamine and norepinephrine (10–6 M) induced significant nerve fiber repulsion ($p = 0.001$) in comparison to controls, whereas stimulation with 17 beta-estradiol at low concentrations (10–10 M) lead to repulsion of sympathetic nerve fibres. Lower concentrations of norepinephrine (10–8 M) seemed to favour nerve fiber outgrowth ($p = 0.014$).

Schlussfolgerung: The outgrowth assay enabled us to study the influence of pathogenetically relevant factors which may be involved in nerve fiber growth and repulsion. Classical neurotransmitters and hormones can influence the behaviour of sympathetic nerve fibres in vitro.

RA1.16

Symptomatische Herzinsuffizienz und NT-proBNP-Werte bei Rheumatoider Arthritis mit und ohne Anti-TNF α -Therapie – Querschnittsuntersuchung in einer unselektierten konsekutiven RA-Kohorte

Gottwald M.¹, Lange R.², Fischer I.³, Glocke S.¹, Samadi N.¹, Zänker M.¹

¹ Ev.-Freikirchl. Krankenhaus & Herzzentrum Brb. in Bernau, Rheumazentrum Nord-Brandenburg, Bernau, ² hospital Laborverbund Berlin-Brandenburg GmbH, Rheumazentrum Nord-Brandenburg, Bernau, ³ Institut für Biostatistik, Tübingen

Fragestellung: Die Prävalenz der Herzinsuffizienz (HI) ist bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA) erhöht und umfasst systolische und diastolische Funktionsstörungen. Chronisch erhöhte proinflammatorische Zytokine scheinen eine wichtige Rolle zu spielen. Der Netto-Effekt einer Anti-TNF α -Therapie auf die HI bei Patienten mit RA wird jedoch noch immer kontrovers beurteilt. Um zu klären, ob eine Anti-TNF α -Therapie mit vermehrter Herzinsuffizienz verbunden ist, erfolgte eine Pilotstudie zu klinischer Symptomatik (Belastungsdyspnoe, Ödeme) sowie NT-proBNP-Serumwerten bei unselektierten RA-Patienten mit und ohne Anti-TNF α -Therapie.

Methodik: Prospektive konsekutive Rekrutierung aller Ambulanzpatienten eines Quartals mit RA gemäß ACR-Kriterien und vorliegender Einverständniserklärung. Mit standardisiertem Fragebogen wurden Risikofaktoren, kardiovaskuläre Erkrankungen und Symptome einer Herzinsuffizienz erfasst. Zusätzlich wurden serolog. Aktivitätsparameter, Risikofaktoren und NT-proBNP gemessen.

Ergebnisse: 133 RA-Patienten ($n = 90$ weiblich, mittl. Alter \pm SD 60.3 \pm 13.6 Jahre) mit einer mittl. Krankheitsdauer von 8.0 Jahren, mittl. DAS28 von 2.7 und mittl. FFbH von 82 % wurden eingeschlossen. Belastungsdyspnoe bestand bei 57 % (NYHA-2: 42 %, -3: 9 %, -4: 4 %), Ödeme bei 50 %, erhöhte NT-proBNP-Werte bei 29 %. Die Pat. mit Anti-TNF α -Therapie ($n = 48$, 36 %) hatten im Vergleich zur Gruppe mit anderen Therapien längere Krankheitsdauer (14.5 vs. 6.0 Jahre, $p < 0.001$), geringeren mittl. FFbH (76 % vs. 85 % $p = 0.008$), häufiger Hypercholesterinämie (33.3 % vs. 18.8 % $p = 0.033$) mit höherem Serumcholesterin (mean \pm SD 6.0 \pm 1.0 vs. 5.6 \pm 1.1, $p = 0.02$), LDL (mean \pm SD 3.6 \pm 0.5 vs. 3.1 \pm 0.5, $p = 0.026$), wiesen aber keine signifikanten Unterschiede bezüglich mittl. Alters (60.5 vs. 60.2 Jahre), DAS28 (3.1 vs. 2.5), arterieller Hypertonie (58.3 vs. 48.2 %), Diabetes mellitus (22.9 vs. 14.1 %), Apoplex/TIA (0 vs. 6 %), Myokardinfarkt (6 vs. 9 %), Belastungsdyspnoe (54.2 vs. 58.8 %, NYHA-2: 41.6 vs. 42.3 %, -3: 10.4 vs. 8.2 %, -4: 2.0 vs. 4.7 %), Ödemen (56.2 vs. 47.1 %), erhöhtem NT-proBNP (31.2 vs. 27.1 %), mittl. NT-proBNP (109.5 vs. 116.0 pg/l) auf. Beide Gruppen hatten zudem eine vergleichbare Therapie bzgl. β -Blocker, Diuretika, ACE-/AT-I-Hemmer und Statine.

Schlussfolgerung: Unsere Pilotstudie zeigte keine erhöhte Prävalenz symptomatischer Herzinsuffizienz oder erhöhter NT-proBNP-Werte bei Vergleich unselektierter RA-Patienten mit und ohne Anti-TNF α -Therapie. Weiterführende echokardiographische Studien der Kohorte laufen derzeit.

RA1.17

Suppression of FHL2 by TNF α Mediates Chronic Tissue Damage in Inflammatory Destructive Arthritis

Cromme C.¹, Meyer L.-H.¹, Neugebauer K.¹, Korb A.², Wunrau C.¹, Kollias G.³, Redlich K.⁴, Will C.⁵, Schnaeker E.-M.⁵, Bassel-Duby R.⁶, Baeten D.⁷, Niederreiter B.⁴, Bertrand J.¹, Wixler V.⁵, Pap T.¹

¹ Institut für Experimentelle Muskuloskeletale Medizin, Universitätsklinikum Münster, Münster, ² Medizinische Klinik und Poliklinik D, Universitätsklinikum Münster, Münster, ³ B.S.R.C., „Alexander Fleming“, Vari, ⁴ Klinische Abteilung für Rheumatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Wien, ⁵ Institut für Molekulare Virologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, ⁶ Department of Molecular Biology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, ⁷ Department of Clinical Immunology and Rheumatology of the Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam

Fragestellung: As a regulator of protein interaction and intracellular signalling, FHL2 is involved in processes that are of relevance for the activation of mesenchymal cells. FHL2 interacts with integrins, FAK, MAPK and with AP-1. It is also involved in TRAF-6 dependent signalling. Based on these facts, we analysed the relevance of FHL2 in inflammatory destructive arthritis.

Methodik: Immunohistochemistry was performed to analyse FHL2 levels in synovial tissues of RA and OA patients and in destructive arthritis of hTNFtg mice. FHL2 levels in fibroblast-like synoviocytes (FLS) from RA patients as well as from hTNFtg mice were determined by immunoblot after stimulation with TNF α and TGF β . After Knock down of FHL2 by RNAi, Western blot and ELISA were applied to determine the role of FHL-2 in regulating MMP expression. The invasiveness of FLS was analysed using our established MATRIN-assay. FHL2-mediated signalling pathways were studied by Western blot. hTNFtg mice were crossed with FHL2 $^{-/-}$ mice and clinical parameters of arthritis and histomorphometric parameters of joint destruction and MMP expression in wildtype, hTNFtg, FHL2 $^{-/-}$ and FHL2 $^{+/-}$ /hTNFtg animals were analysed.

Ergebnisse: Although expression of FHL2 was significantly higher in RA than in OA tissues, only TGF β but not TNF α induced the expression of FHL2 in RA-FLS. These findings were confirmed by analysis of FHL2 expression in hTNFtg mice and in further in vitro studies, showing an early TGF β dependent FHL2-induction followed by a TNF α mediated suppression. However, the FHL2 suppression in hTNFtg mice was incomplete and the levels of FHL2 were still significantly higher than in wildtype mice. As shown in both, murine FHL2 $^{-/-}$ FLS and siRNA

treated RA-FLS, suppression of FHL2 leads to prolonged p38 and MAPKAP2 phosphorylation, significantly elevated MMP levels and increased invasiveness as determined in the MATRIN-assay. FHL2+/-/hTNFtg mice show increased paw swelling and reduced grip strength as compared to hTNFtg mice. At histological analysis, FHL2+/-/hTNFtg mice show increased joint destruction with markedly elevated levels of MMPs.

Schlussfolgerung: Our data suggest that FHL2 is involved in the limitation of cytokine-induced MMP expression and constitutes an important regulator of inflammatory tissue damage in arthritis. Induction of FHL2 is caused by early tissue damage most likely in frame of a healing attempt, while chronic TNF α -exposure suppresses FHL2, causing unbalanced and chronically progressing joint destruction.

RA1.18

Signifikanz von Nackenschmerzen in einer Population von Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) und Spondylitis ankylosans (AS): erste Ergebnisse der CASSANDRA-Studie

Heldmann F.¹, Krause D.M.J.², Klink C.², Schmitz-Bortz E.³, Igelmann M.⁴, Kalthoff L.⁵, Listing J.⁶, Baraliakos X.⁷, Braun J.¹

¹ Rheumazentrum Ruhrgebiet, St. Josefs-Krankenhaus, Herne,

² Internistische und rheumatologische Gemeinschaftspraxis, Gladbeck,

³ Rheumapraxis Hattingen, Hattingen, ⁴ Praxis, Bochum, ⁵ Internistisch-rheumatologische Schwerpunktpraxis, Herne, ⁶ Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Berlin, ⁷ Ruhr-Universität Bochum, Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne

Fragestellung: Über die Mitbeteiligung der HWS bei RA und AS bestehen begrenzte Kenntnisse. Es wird die Prävalenz von Nackenschmerzen bei einer Population von RA- und AS-Patienten sowie ihre Korrelation mit Krankheitsaktivität und Funktion untersucht.

Methodik: In der Zeit von 10/2008 bis 4/2009 wurden in 5 Rheumapraxen bzw. -kliniken konsekutiv alle Patienten mit RA und AS in die Studie aufgenommen und nach Nackenschmerz befragt. Chronischer Nackenschmerz=Nackenschmerz >2 Wochen, Intensität >3 (0-10). Bei allen Patienten wurden der DAS28 oder BASDAI und der Funktionsfragebogen Hannover (FfbH) dokumentiert, bei Patienten mit Nackenschmerzen zusätzliche Daten. Röntgen- und MRT-Bilder der Patienten mit Nackenschmerzen werden gerade analysiert.

Ergebnisse: 626 Patienten wurden in diese Studie aufgenommen, davon hatten 508 RA (72% Frauen, mittl. Alter 61 \pm 13y) und 115 hatten AS (31% Frauen, mittl. Alter 49 \pm 15y). 160 RA-(31%) und 47 AS-(41%) Patienten gaben Nackenschmerz an. Die Dauer der Nackenschmerzen war bei RA und AS ähnlich: 8,7 \pm 9y vs. 9,8 \pm 9,7y. RA-Patienten mit Nackenschmerzen waren jünger (58,7 \pm 12,1y) als solche ohne Nackenschmerzen (61,5 \pm 13,5y; p=0,02) und häufiger Frauen (81 vs. 68%; p=0,004). Patienten mit Nackenschmerzen neigten zu einem längeren RA-Verlauf (10,6 \pm 9,2y) als solche ohne (9,4 \pm 9,1y; p=0,19). Nach Adjustierung für Alter und Geschlecht hatten RA-Patienten mit Nackenschmerz einen schlechteren FfbH als solche ohne (mittl. FfbH 52,3 (95%CI 47,3-57,3) vs. 71,0 (95%CI 63,2-78,7; p<0,0001), bei AS kein Unterschied (64,5 vs. 69,8). Die mittl. Erkrankungsdauer von AS-Patienten mit und ohne Nackenschmerzen war ähnlich (17,7 \pm 11,5y vs. 16,7 \pm 10,6y). RA-Patienten mit Nackenschmerzen hatten höhere DAS 28-Werte (4,2 \pm 1,6) als solche ohne (3,5 \pm 1,5; p<0,0001). AS-Patienten mit Nackenschmerzen hatten höhere BASDAI-Werte (4,9 \pm 1,8) als solche ohne (3,3 \pm 1,8; p<0,0001). DAS28 >5,1 wurde bei 27% der RA-Patienten mit Nackenschmerz und bei 12% ohne gefunden, p=0,0003. BASDAI-Scores >4 traten bei 62% der AS-Patienten mit und bei 39,2% der Patienten ohne Nackenschmerzen auf, p=0,03.

Schlussfolgerung: Nackenschmerz ist häufig bei Patienten mit RA und AS. Patienten mit Nackenschmerz zeigen eine höhere Krankheitsaktivität bei beiden Erkrankungen und bei der RA schlechtere Funktionscores als Patienten ohne. Bei der RA scheint der Nackenschmerz mit der Erkrankungsdauer korreliert zu sein, weniger bei der AS. Aber obwohl Patienten mit AS und Nackenschmerzen jünger waren, berichteten sie eine längere Dauer des Nackenschmerzes.

RA1.19

Semi-automatische Bestimmung der Gelenkdestruktion mittels Computer-Assistierter Gelenkspaltweitenmessung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis basierend auf dem Sharp-Gelenkspaltweiten-Score

Pfeil A.¹, Böttcher J.², Lehmann G.³, Oelzner P.³, Hansch A.⁴, Wolf G.¹

¹ Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Jena, ² Waldklinikum Gera, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Gera,

³ Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Abt. Rheumatologie/Osteologie, Jena, ⁴ Universitätsklinikum Jena, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Jena

Fragestellung: Verschiedene Studien konnten die alters- und geschlechtsspezifische Gelenkspaltweitenreduktion bei gesunden Probanden nachweisen. Ziel dieser Studie ist Quantifizierung der Gelenkdestruktion durch die Computer-Assistierte Gelenkspaltweitenmessung (CAJSA) mittels Z-Score als alters- und geschlechtsunabhängiger Parameter bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA).

Methodik: 248 Patienten mit einer gesicherten RA (ACR-Kriterien) erhielten eine Bestimmung der Gelenkspaltweiten der Metakarpo-Phalangealgelenke I-V (JSD-MCP) durch die CAJSA (Radiogrammetry Kit, Version 1.3.6, Sectra, Schweden) an Handröntgenaufnahmen. Zur Erfassung der Gelenkdestruktion wurde der Z-Score (SD=Standardabweichung der Gelenkspaltweite von alters- und geschlechtsspezifischen Normkollektiv) verwendet. Der Schweregrad der RA wurde anhand des Sharp-Gelenkspaltweiten-Score ermittelt.

Ergebnisse: Für den Schweregrad 0 konnte für alle MCP-Gelenke im Mittel (Z-Score=0,50 SD) ein positiver Z-Score als Ausdruck des entzündlichen Gelenkergusses verifiziert werden. Für das MCP-Gelenk II wurde die stärkste Destruktion mit einer Abnahme des Z-Score von 0,27 SD (Schweregrad 0) auf -2,36 SD (Score 3) ermittelt. Die geringste Reduktion (Schweregrad 0: Z-Score=0,79 SD; Schweregrad 3: Z-Score=-1,51 SD) der Gelenkspaltweite wies das MCP-Gelenk IV auf.

Schlussfolgerung: Mittels des Z-Score gelingt die alters- und geschlechtsunabhängige Quantifizierung der Gelenkspaltweite bei Patientin mit RA. Im Rahmen weiterer Studien ist der Nutzen des Z-Scores zur longitudinalen Beurteilung der Gelenkdestruktionen unter Berücksichtigung verschiedener medikamentöser Therapierregime bei einer RA zu verifizieren.

RA1.20

Safety Data for Low-Dose Glucocorticoid Chronotherapy of Rheumatoid Arthritis with 5mg Modified-Release (MR) Prednisone in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

Buttgereit F.¹, Mehta D.P.², Kirwan J.R.³, Szechinski J.⁴, Boers M.⁵, Alten R.H.-E.⁶, Supronik J.⁷, Szombati I.⁸, Römer U.⁹, Witte S.⁹, Saag K.¹⁰

¹ Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Medizinische Klinik III mit Schwerpunkt Rheumatologie & klinische Immunologie, Berlin,

² Center for Arthritis and Osteoporosis, Elizabethtown, ³ University of Bristol, Bristol, ⁴ Medical Univ. Dept. of Rheumatology, Wroclaw, ⁵ VU University Medical Center, Amsterdam, ⁶ Schlosspark-Klinik, Abt. Innere Medizin II, Rheumatologie, Klinische Immunologie, Osteologie, Berlin, ⁷ Zdrowotnej Centrum Medyczne, Bialystok, ⁸ OEC, Budapest, ⁹ Horizon Pharma GmbH, Mannheim, ¹⁰ University of Alabama, Birmingham

Fragestellung: Glucocorticoids (GCs) have a pivotal role in the treatment of Rheumatoid Arthritis (RA). Low-dose chronotherapy in CAPRA-1, with modified-release (MR) prednisone, showed superior efficacy, compared with conventional prednisone (Buttgereit et al. Lancet 2008; 371 (9608): 183-4).

Methodik: CAPRA-2 investigated safety and efficacy of MR prednisone chronotherapy vs. placebo. In total, 350 patients with active RA were randomized to 5 mg MR prednisone (n=231) or placebo (n=119) in addition to pre-existing DMARD therapy. The primary endpoint was the ACR20 response rate at 12 weeks. Safety measures included analysis of treatment-emergent adverse-events (TEAEs) and vital signs. Laboratory assessments included hematologic, biochemical, inflammatory markers (CRP, IL6, TNF alpha) and markers of bone-turnover.

Ergebnisse: ACR20 response was achieved by 48.5% and 28.6% of patients treated with MR prednisone and placebo, respectively ($p=0.0002$). The incidence of TEAEs was comparable in both groups. Dropout was lower for MR prednisone (6.1%) than for placebo (10.9%). There were more TEAEs related to lack of efficacy (arthralgia and worsening of RA) for placebo than for MR prednisone (29.4% vs. 16.9%). Other TEAEs included nasopharyngitis (4.8% for MR prednisone, 3.4% for placebo) and headache (3.9% for MR prednisone, 4.2% for placebo). There were no clinically relevant differences between treatment groups in vital signs, hematology, biochemistry values or in markers for bone-turnover (osteocalcin, CTX-I).

Schlussfolgerung: Superior efficacy of prednisone chronotherapy permitted effective treatment with a very low-dose of prednisone. The resulting favorable safety profile was comparable to placebo. Therefore, MR prednisone, at low doses, is a safe and effective treatment option for the management of RA.

RA1.21

Safety, Efficacy and Health-related Quality of Life (HrQoL) Through 5 Years of Abatacept (Aba) Treatment in Patients with Rheumatoid Arthritis (Ra) and an Inadequate Response to Anti-tumour Necrosis Factor (Tnf) Therapy

Genovese M.C.¹, Schiff M.², Luggen M.E.³, LeBars M.⁴, Becker J.C.⁵, Aranda R.⁵, Li T.⁵, Elegbe A.⁵, Dougados M.⁶

¹ Stanford University, Palo Alto, ² University of Colorado, Denver, ³ University of Cincinnati Medical Center, Cincinnati, ⁴ Bristol-Myers Squibb, Rueil Malmaison, ⁵ Bristol-Myers Squibb, Princeton, ⁶ Hospital Cochin, Descartes University, Paris

Objectives: To evaluate the safety, efficacy and HRQoL of ABA through 5 years of treatment in anti-TNF inadequate responders.

Methods: Pts had active RA and an inadequate response to ≥ 3 months of anti-TNF therapy. Pts completing the 6-month DB period entered the LTE to receive ~ 10 mg/kg ABA + background DMARDs. Pts left the study after 5 years of treatment or when ABA became commercially available in their country. Safety was assessed for pts who received ≥ 1 ABA dose during the LTE up to ~ 5 years. DAS28(CRP), HAQ-DI and SF-36 scores were assessed for pts randomized to ABA who entered the LTE. DAS28(CRP) data are presented up to Year 4.5 and HAQ-DI and SF-36 data up to Year 4.

Results: 317/322 completers of the DB period entered the LTE (218/317 had been randomized to DB ABA). ABA-treated pts who entered the LTE had a mean DAS28(CRP) of 6.5 and a mean HAQ-DI of 1.8 at baseline. Mean exposure (range) to ABA was 42.2 (3.7-65.5) months in the DB period and LTE combined. During the LTE, 69/317 (21.8%) and 36/317 (11.4%) pts discontinued due to lack of efficacy and adverse events (AEs), respectively. Incidence rates (per 100 patient-years [pt-yrs]) of serious AEs and serious infections were 26.0 and 5.3 versus 19.6 and 3.4 in the DB period versus the LTE, respectively. No cases of TB or opportunistic infections occurred in the LTE. Rates of malignancies and autoimmune events per 100 pt-yrs, respectively, were 3.5 and 1.8 in the DB period versus 2.2 and 1.5 in the LTE. Five deaths (respiratory distress, asphyxia, staphylococcal wound infection, metastatic neoplasm, natural cause) occurred in the LTE. Reductions in DAS28 were observed through the LTE: mean changes (95% CI) from baseline were -2.0 (-2.2, -1.8) at Month 6 versus -2.9 (-3.1, -2.6) at Year 4.5. Reductions in HAQ-DI were maintained from Month 6 through the LTE: -0.5 (-0.6, -0.4) at Month 6 and -0.6 (-0.7, -0.5) at Year 4. Improvements from baseline in PCS and MCS were maintained during the LTE, with 7.5 (6.1, 8.8) and 5.8 (4.2, 7.5) at Month 6 versus 8.7 (6.9, 10.5) and 5.4 (3.2, 7.6) at Year 4, respectively.

Conclusion: During the ATTAIN LTE, ABA was well tolerated with consistent safety relative to the DB period. Improvements in disease activity, physical function and HRQoL observed in the DB period were sustained in the LTE, supporting long-term use of ABA in anti-TNF inadequate responders.

Diese Daten werden originär beim Eular 2010 in Rom gezeigt.

RA1.22

Rituximab Therapie in der täglich Praxis: besseres Therapieansprechen nach wiederholten Infusionszyklen

Braun M.¹, Hein R.², Mayet W.-J.³, Schleiffer T.⁴, Becker-Capeller D.⁵

¹ Helios Seehospital Sahlenburg GmbH, Abt. Internistische Rheumatologie, Cuxhaven, ² Gemeinschaftspraxis Prof. Dr. Wagener / Dr. Hein, Nienburg, ³ Nordwest-Krankenhaus Sanderbusch GmbH, Zentrum für Innere Medizin, Sande, ⁴ St. Willehad-Hospital, Innere Medizin I, Wilhelmshaven, ⁵ Klinik Dr. Hancken, Stade

Fragestellung: Rituximab ist ein second line Biologicum nach Versagen einer TNFalpha Antikörper Therapie. Untersucht wurde die Frage, ob es bei der Rituximab Anwendung in der täglichen Praxis zu einem verbesserten Ansprechen nach wiederholten Infusionszyklen kommt und ob die wiederholten Therapiezyklen problemlos ambulant durchführbar sind.

Methodik: 22 Pat. mit gesicherter RA (19 Frauen, 3 Männer), Durchschnittsalter 59 Jahre, durchschnittliche Erkrankungsdauer 14,2 Jahre, wurden bei Ineffektivität einer konventionellen DMARD und TNFalpha Antikörper Therapie mit Rituximab Infusionen behandelt. Die vorangegangene Behandlung beinhaltete durchschnittlich 3,3 Basistherapien und 1,8 Biologics. 18/21 (86%) waren Rheumafaktor positiv, 18/20 (90%) CCP positiv. Die Rituximab Therapie wurde in üblicher Form mit zwei 1000mg Infusionen im 2 Wochen Intervall in der ambulanten Praxis durchgeführt. Die weiteren Infusionszyklen wurden nach Einschätzung des Rheumatologen bei Wiederauftreten von arthritischen Symptomen durchgeführt. Insgesamt wurden bis zu 4 Rituximabzyklen durchgeführt. Bestimmt wurde der DAS28, CRP und BSG zu Therapiebeginn, im 2-, 4-, 6-Monatsintervall und ggf. zwischen 6 Monaten und einer weiteren Infusion. Ein kompletter Datensatz war nicht von allen Pat. verfügbar.

Ergebnisse: Bei allen 23 RA Patienten lag eine aktive polyartikuläre Arthritis vor. Der DAS28 vor Rituximab Therapie lag bei 5,6; CRP 3,6 mg/dl, die BSG in der 1.Stunde bei 49 mm. Der DAS28 sank auf 5,1 vor dem zweiten; 4,2 vor dem dritten und 3,6 vor dem vierten Infusionszyklus. Der maximale DAS28 Abfall zwischen den Infusionen wurde nach 4 Monaten erreicht. Die maximale DAS28 Verbesserung betrug nach der 1. Infusion -1,6, nach der 2. -1,9, nach der 3. -0,8 und nach der 4. -1,2. Die Entzündungsparameter zeigten im Verlauf ebenfalls eine sukzessive Besserung. Die BSG sank von initial 49 mm vor der 1. Infusion auf 14 mm vor der 4. Parallel reduzierte sich der CRP Wert von 3,6 mg/dl vor der 1. auf 1,3 mg/dl vor der 4. In keinem Fall kam es zu einem nebenwirkungsbedingten Therapieabbruch.

Schlussfolgerung: Eine kontinuierliche Rituximab Therapie kann zu einer zunehmenden und anhaltenden Besserung einer RA nach TNFalpha Therapie Versagen im Behandlungsverlauf von bis zu vier Behandlungszyklen führen. Die Fortsetzung einer Rituximab Therapie kann zu einer zunehmenden Besserung führen, auch wenn das initiale Ansprechen nicht optimal war. Rituximab Infusionszyklen sind in der ambulanten Praxis problemlos durchführbar.

RA1.23

Rituximab (RTX) im klinischen Alltag zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis (RA): Vergleich von DMARD-IR (Inadäquate Response) und anti-TNF-IR

Krause A.¹, Tony H.-P.², Sörensen H.³, Richter C.⁴, Fiehn C.⁵, Haug-Rost I.⁶, Burmester G.-R.⁷, Wendler J.⁸

¹ Immanuel Krankenhaus Berlin (Standort Berlin-Wannsee) Rheumaklinik Berlin Wannsee, Klinik für Innere Medizin; Abt. Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, ² Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik u. Poliklinik II, Schwerpunkt Rheumatologie u. klinische Immunologie, Würzburg, ³ Ambulantes Rheumazentrum Dr. Sörensen, Berlin, ⁴ Stuttgart, ⁵ Rheumazentrum Baden-Baden, Baden-Baden, ⁶ Roche Pharma AG, Grenzach-Whylen, ⁷ Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Medizinische Klinik III mit Schwerpunkt Rheumatologie & klinische Immunologie, Berlin, ⁸ Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Erlangen

Fragestellung: Ziel dieser Nicht-interventionellen Studie (NIS) ist die Untersuchung der Wirksamkeit und die Sicherheit von RTX bei 2400 Patienten in der täglichen klinischen Routine.

Tab. zu RA1.23

Parameter	TNF-IR Verbesserung zu Mo. 4	DMARD-IR Verbesserung zu Mo. 4	Wilcoxon p-Wert	TNF-IR Verbesserung zu Mo. 8	TNF-IR Verbesserung zu Mo. 8	Wilcoxon p-Wert
DAS28	1,4 ± 1,3	1,5 ± 1,5	0,234	1,4 ± 1,5	1,5 ± 1,5	0,504
Anzahl geschwollener Gelenke	4,1 ± 5,1	4,3 ± 5,9	0,451	4,1 ± 5,7	4,1 ± 5,9	0,451
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke	5,3 ± 6,7	5,4 ± 7,7	0,977	5,3 ± 7,1	5,1 ± 7,9	0,573
BSG	9,7 ± 20,4	10,3 ± 29,0	0,616	9,3 ± 22,1	10,1 ± 22,4	0,824
VAS Krankheitsaktivität	19,5 ± 25,8	21,9 ± 29,3	0,120	18,7 ± 27,3	17,1 ± 29,8	0,542

Methodik: Die Ergebnisse dieser Zwischenauswertung nach 44 Monaten beruhen auf Daten von 2013 Patienten, bei denen die erste RTX-Behandlung dokumentiert wurde.

Ergebnisse: Von den 2013 Patienten waren 1629 als TNF-IR-Patienten und 384 als DMARD-IR-Patienten mit RTX behandelt. Die Patienten (TNF-IR bzw. DMARD-IR) waren zu Baseline im Mittel 55,4±12,1 bzw. 60,2±11,7 Jahre alt, ihr mittlerer DAS28 betrug 5,7±1,2 bzw. 5,5±1,3, die mittlere Erkrankungsdauer 11,6±9,1 bzw. 12,4±11,3 Jahre.

In beiden Gruppen (TNF-IR bzw. DMARD-IR) erhöhte sich die Dauer zwischen der erneuten Anwendung (1. bis 2. Zyklus bzw. 2. Bis 3. Zyklus) von RTX (8,4 auf 8,7 Monate bzw. 8,4 auf 9,0 Monate).

Das klinische Ansprechen war in beiden Gruppen über 4 und 8 Monate gleich (p-Werte >0,1; **Tab.**).

Unterschiede als möglicher Grund für den frühzeitigen Einsatz von RTX noch vor einem TNF-Blocker ergaben sich bei den Komorbiditäten: Zu Baseline litten mehr DMARD-IR-Patienten als TNF-IR-Patienten unter Koronarerkrankungen (44 [11,5%] vs. 122 [7,5%]) und Sjörgen-Syndrom (19 [4,9%] vs. 45 [2,8%]), oder hatten Tuberkulose (46 [12,0%] vs. 25 [1,5%]) oder solide Tumoren (21 [5,5%] vs. 33 [2,0%]) gehabt.

Die Inzidenzraten für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) und schwerwiegende UAWs waren bei TNF-IR numerisch höher (20,1% vs. 17,7%, 2,2% vs. 1,6%).

Schlussfolgerung: Diese vorläufigen Daten bestätigen die gute Wirksamkeit von Rituximab sowohl bei TNF-Blocker-naiven als auch bei mit TNF-Blockern vorbehandelten Patienten, mit leichtem Vorteil für DMARD-IR bei der Verträglichkeit.

RA1.24

Rheumafaktor (RF) als Prädiktor für das Ansprechen auf Rituximab (RTX) in der nicht-interventionellen Studie (NIS) "RTX im klinischen Alltag zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis (RA)"

Wendler J.¹, Wassenberg S.², Tony H.-P.³, Bartz-Bazzanella P.⁴, Krause A.⁵, Rubbert-Roth A.⁶, Iking-Konert C.⁷, Burmester G.-R.⁸

¹ Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Erlangen, ² Evangelisches Fachkrankenhaus, Rheumatologische Klinik, Ratingen, ³ Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik u. Poliklinik II, Schwerpunkt Rheumatologie u. klinische Immunologie, Würzburg, ⁴ Medizinisches Zentrum Kreis Aachen, Klinik für Internistische Rheumatologie, Würselen, ⁵ Immanuel Krankenhaus Berlin (Standort Berlin-Wannsee) Rheumaklinik Berlin Wannsee, Klinik für Innere Medizin; Abt. Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, ⁶ Universitätsklinikum Köln, Med. Klinik I für Innere Medizin, Köln, ⁷ Roche Pharma AG, HOR - Business Unit, Grenzach-Wyhlen, ⁸ Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Medizinische Klinik III mit Schwerpunkt Rheumatologie & klinische Immunologie, Berlin

Fragestellung: RTX, das aufgrund seines B-Zell-depletierenden Effekts mit der Pathogenese der RA interferiert, wurde 2006 als neuartige Behandlung für RA zugelassen. In Phase-3-Studien zeigten RF- und/oder anti-CCP- seropositive Patienten ein besseres Ansprechen auf RTX als seronegative. 2006 startete in Deutschland eine multizentrische, prospektive NIS zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von RTX bei ambulanten Patienten unter Routinebedingungen.

Methodik: In dieser NIS werden ca. 2.500 Patienten mit routinemäßiger RTX-Behandlung über einen Zeitraum von mindestens 2 Jahren bis 2012 beobachtet. Aufgrund der unterschiedlichen diagnostischen Testsysteme für RF und anti-CCP wurden zur besseren Vergleichbarkeit lediglich die Subgruppen in die Analyse eingeschlossen, bei denen die am häufigsten verwendeten Tests eingesetzt wurden. Analysiert wurde der Einfluss der RF- und anti-CCP-Seropositivität auf den Therapieerfolg, die Korrelation ihrer Ausgangstiters als auch der Titerverlauf unter Therapie mit dem RTX-Ansprechen.

Ergebnisse: RF (n=432) sank unter Behandlung bis Monat 4 um 39,7±41,6% (Median: 47,1%). Hierbei zeigte der LOESS-Smoother (=robust lokal gewichtete Regression mit Glättungsfilter) eine Korrelation zwischen Ausgangs-RF-Titer und DAS28-Änderung, die im Titerbereich positiv bis etwa 50 Einheiten besonders deutlich war (**Abb.1A**). Darüberhinaus zeigte sich eine Korrelation zwischen der DAS28-Veränderung zu Monat 4 und der relativen RF-Veränderung (r=0,21) (**Abb.1B**). Zwischen anti-CCP-Titer und DAS28-Änderung war keine Korrelation nachweisbar.

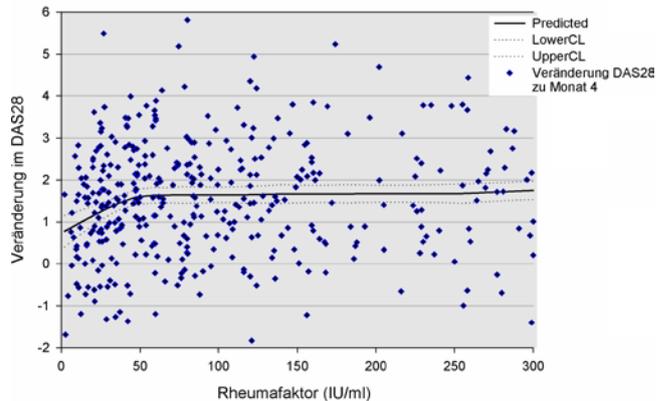


Abb. 1A: LOESS smoother: Zusammenhang relative Veränderung Rheumafaktor und DAS28 zu Monat 4

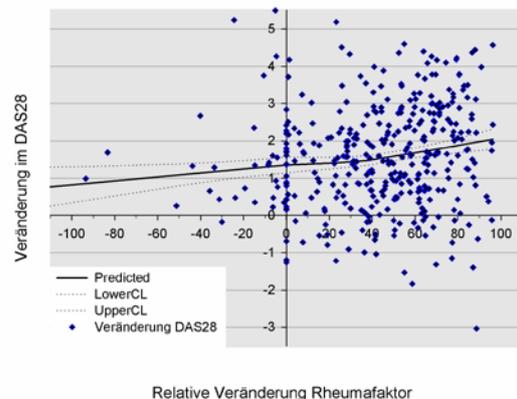


Abb. 1B: LOESS smoother: Korrelation zwischen Veränderung im DAS28 und relative Veränderung im Rheumafaktor

Schlussfolgerung: Der Baseline-RF-Titer, jedoch nicht der anti-CCP-Titer war prädiktiv für den Therapieerfolg mit RTX. Entsprechend kann der RF-Titer in Kriterien zur Behandlungsauswahl mit Biologika einbezogen werden. Ein Monitoring des RF-Titers könnte bei der Bewertung des Ansprechens der RTX-Behandlung von RF-positiven Patienten Anwendung finden.

RA1.25

REMISSION PLUS: Multizentrischer Einsatz der Niederfeld-MRT zum Therapiemonitoring bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

Ostendorf B.¹, Kamp S.¹, Koerbl B.², Reichelt D.³, Strassburger K.², Scherer A.³, Blaschke S.⁴, Edelmann E.⁵, Gao I.⁶, Keyßer G.⁷, Lorenz H.-M.⁸, Müller-Ladner U.⁹, Pott H.-G.¹⁰, Walther M.¹¹, Schneider M.¹

¹ Heinrich-Heine-Universität-Düsseldorf, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie; Rheumazentrum Rhein-Ruhr, Düsseldorf, ² Deutsches Diabetes Zentrum an der Heinrich-Heine-Universität, Leibniz Zentrum für Diabetes Forschung, Institut für Biometrie und Epidemiologie, Düsseldorf, ³ Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Institut für Radiologie, Düsseldorf, ⁴ Universitätsklinikum Göttingen, Abt. Nephrologie und Rheumatologie, Göttingen, ⁵ Rheumatologische Gemeinschaftspraxis, Berufsverband Deutscher Rheumatologen e.V., Bad Aibling, ⁶ Schwerpunktpraxis Rheumatologie, Facharztzentrum Heidelberg Nord, Heidelberg, ⁷ Universitätsklinikum Halle, Klinik für Innere Medizin II, Arbeitsbereich Rheumatologie, Halle/Saale, ⁸ Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik V, Sektion Rheumatologie, Heidelberg, ⁹ Justus-Liebig Universität Gießen, Kerckhoff-Klinik GmbH, Abt. f. Rheumatologie u. klinische Immunologie, Osteologie, Physikalische Therapie, Bad Nauheim, ¹⁰ Rheumatologikum Hannover, Hannover, ¹¹ Rheumatologie, Rheumaklinik Berlin-Buch, Berlin

Fragestellung: Multizentrische Evaluierung der Niederfeld-MRT als Instrument zur Therapiekontrolle bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA) im Rahmen des Pilotprojektes REMISSION PLUS

Methodik: In 9 Zentren bundesweit wurden Niederfeld-MRT-Untersuchungen (C-Scan Fa. Esaote, 0.2 T) der klinisch dominanten Hand bei RA-Patienten, die neu mit einem DMARD oder Biologikum therapiert wurden, an den Zeitpunkten To (Baseline), T1 (3 Monate) und T2 (6 bis 12 Monate) durchgeführt, semiquantitativ nach RAMRIS ausgewertet und mit klinischen und laborchemischen Parametern korreliert.

Ergebnisse: 177 RA-Patienten (To), 51 = m, 126 = w, Alter (Jahre): (Mean=58.87; min.19, max. 84), Krankheitsdauer: (Median=20.98 Monate, min. 0.2 M., max. 45 J.), DAS28 (Mean = 4.85, 2.1 - 8), Rheumafaktor pos. n = 97, CCP-AK pos. n = 100, Therapie-naiv: n = 49, Therapiewechsel: n = 158; MRT-Verlaufsuntersuchungen nach 3 Mon (T1) und nach 6 bis 12 Mon. (T2); To und T2: n=88; To,T1 und T2: n=51. RAMRIS (To-T1-T2): 40.57-29.37-21.4; MCP: 12.98-8.49-6.12; Handgelenk: 27.51-20.76-15.26; Synovialitis-Score (MCP): 5.14-2.92-1.55; Handgelenk: 4.33-3.41-2.38; Ödem-Score (MCP): 2.76-1.68-0.75; Handgelenk: 10.06-5.84-2.78; Erosions-Score (MCP): 5.08-4.06-3.82; Handgelenk: 13.12-11.51-10.1; SRM (standardized response mean (> 0.5 moderate potential to detect changes)) To-T2 Synovialitis: 0.609 (MCP); 0.486 (Handgelenk), Ödem: 0.492 (MCP); 0.629 (Handgelenk); p-Korrelationen To-DAS28 f. Synovialitis: 0.005 (MCP); 0.009 (Handgelenk); f. Ödem: 0.993 (MCP); 0.155 (Handgelenk); To-CRP f. Synovialitis: 0.267 (MCP); 0.027 (Handgelenk); f. Ödem: 0.724 (MCP); 0.034 (Handgelenk).

Schlussfolgerung: Die Niederfeld-MRT ist ein sensitives bildgebendes Verfahren und der RAMRIS ein praktikabler Auswertungs-Score, welche unter Alltagsbedingungen der rheumatologischen Versorgung in signifikanter Korrelation zu Klinik und Labor Therapieeffekte bildmorphologisch und semiquantitativ erfassen können. Der Mehrwert der Niederfeld-MRT besteht in der detaillierten Information über Ausmaß von Synovialitis, Ödem (deutl. Rückgang unter Therapie) und Erosion im Krankheitsverlauf, respektive der frühzeitigen Identifikation von Respondern vs. Non-Respondern und somit auch individuellen Prognoseabschätzung.

Mit freundlicher Unterstützung der Fa. Abbott Immunology und Esaote Biomedica Deutschland GmbH

RA1.26

Patient nach vorne - Die Suche nach einer optimalen RA-Therapie: Ergebnisse einer Umfrage unter norddeutschen Rheuma-Patienten

Wollenhaupt J.¹, Ehlebracht-König I.², Groenewegen A.³, Fricke D.³

¹ Schön Klinik Hamburg-Eilbek, Abt.für Rheumatologie u. klinische Immunologie/ Abt.für Physikalische Medizin und Rehabilitation /Geriatric, Hamburg, ² Rehazentrum Bad Eilsen, Rheumatologie, Bad Eilsen, ³UCB GmbH, Monheim

Fragestellung: Die Rheumatoide Arthritis (RA) wirkt sich auf das Wohlbefinden, die Mobilität und die Unabhängigkeit der Patienten aus. Viele Patienten (PAT) sehen ihre Lebensqualität (Quality of Life, QoL) deutlich reduziert.

Ziel der Umfrage war zum einen die Ermittlung der QoL, der Bedürfnisse und Ansprüche an eine optimale Behandlung und zum anderen die Bewertung der Zufriedenheit mit den Dienstleistungen der Rheuma-Liga (RL) in Niedersachsen.

Methodik: Vom 1. Juli bis zum 20. August 2009 wurde an eine Stichprobe von 3.000 Mitgliedern der RL Fragebögen verschickt, die von 959 PAT schriftlich und 64 PAT über Internet beantwortet wurden. Hier wird die Auswertung einer Untergruppe von 318 PAT (34,3% der auswertbaren Rückläufe) mit der Diagnose RA vorgestellt.

Ergebnisse: Von diesen 318 PAT waren 83% weiblich. 64% der PAT waren 60 Jahre oder älter. Nur 3% der PAT war 39 Jahre und jünger. 78% der PAT hatten eine Krankheitsdauer von 5 Jahren und mehr. Die meisten PAT beurteilten ihren Gesundheitszustand als angemessen (63,7%) oder gut (23,2%). Trotzdem bewerteten 60,5% der PAT die Auswirkungen der RA auf ihr Leben als < eher stark > bis < sehr stark >. Ein Teil der PAT vermerkte starke Mobilitätseinschränkungen bei alltäglichen Aktivitäten. 28,1% der PAT gaben eine sehr gute/gute QoL an, wohingegen 71,5% eine erträgliche bis schlechte QoL berichteten. 77,3% der PAT waren zufrieden mit ihrer derzeitigen Behandlung, obwohl 38,8% der PAT unter Medikamenten-Nebenwirkungen (NW) litten. Befragt nach einer < optimalen Medikation > nannten 98,2% lang anhaltende Wirksamkeit, 97,9% gute Verträglichkeit, 94,2% schnellen Wirkeintritt und 89% einfache Handhabung. Die orale Einnahme wurde bevorzugt (81%). 15,9% der PAT präferierten subkutane Injektionen, 3,1% Infusionen. Äußerst wichtig war den PAT der Zurückgewinn ihrer Unabhängigkeit (94,2%) und Mobilität (97,7%).

Die Hauptgründe für eine Weiterempfehlung der RL waren das Funktionstraining (86,5%), die patientenzentrierte Information (68,8%) und der Erfahrungsaustausch bei Gruppentreffen (56,6%).

Schlussfolgerung: Viele RA-PAT schätzen ihren Gesundheitszustand als angemessen bzw. gut ein, obwohl sie mehrheitlich mit stärkeren Auswirkungen der Erkrankungen auf ihren Alltag konfrontiert sind und mehr als ein Drittel unter Therapie-Nebenwirkungen leidet. Sie wünschen sich eine optimale Therapie, um Mobilität und Unabhängigkeit zu erzielen. Die Rheuma-Liga wird aufgrund ihrer Gruppenangebote und Informationsmöglichkeiten geschätzt.

RA2.01**Number Needed to Treat um die Lebensqualität von Patienten mit Rheumatoider Arthritis durch die Behandlung mit CERTOLIZUMAB PEGOL signifikant zu verbessern**

Burmester G.¹, Strand V.², van Vollenhoven R.³, Kvien T.⁴, Combe B.⁵, Khanna D.⁶, Nikai E.⁷, Coteur G.⁸, Smolen J.⁹, Schiff M.¹⁰

¹ Charité – University Medicine, Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Berlin, ² Stanford University, Palo Alto, ³ Karolinska Institute, Stockholm, ⁴ Diakonhjemmet Hospital, Oslo, ⁵ Hopital Lapeyronie, Montpellier, ⁶ Department of Rheumatology, UCLA, Los Angeles, ⁷ Business&Decision Life Sciences, Paris, ⁸ UCB S.A., Braine l'Alleud, ⁹ Medical University of Vienna and Hietzing Hospital, Wien, ¹⁰ University of Colorado School of Medicine, Denver

Fragestellung: Hintergrund: Die Behandlung mit Certolizumab Pegol (CZP) plus Methotrexat (MTX) führte bei Patienten mit aktiver Rheumatoider Arthritis (RA) zu einer schnellen und lang anhaltenden Verbesserung der „Patient Reported Outcomes“ (PRO) wie etwa der Beweglichkeit, Schmerzen und Fatigue. Die Verbesserungen der PRO waren vom ersten Messpunkt bis zum Ende der verblindeten Phasen der RAPID-Studien statistisch signifikant und klinisch relevant.

Ziele: Es sollte untersucht werden, wie hoch die Number Needed to Treat (NNT) mit CZP + MTX verglichen mit Plazebo (PBO) + MTX in den RAPID-Studien sein musste, um minimale klinisch relevante Unterschiede (MCID) in den PRO zu erreichen.

Methodik: Die Patienten, die in RAPID 1 (Woche (W) 24 und 52) und RAPID 2 (W 24) eine Verbesserung des MCID-Wertes erreichten, wurden anhand folgender PRO-Parameter ermittelt:

- Schmerz (0-100mm Visuelle Analog Skala (VAS), MCID \geq 10mm)
- Fatigue (Fatigue Assessment Scale (FAS); 0-10 numerische Skalierung, MCID \geq 1 Punkt (P))
- Beweglichkeit (Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI), MCID \geq 0,22 P)
- Patient's Global Assessment of Disease Activity (PtGA, 0-100mm VAS, MCID \geq 10mm)
- Lebensqualität (HRQoL, SF-36 Fragebogen: Körperliche Summenskala (PCS) und Psychische Summenskala (MCS), MCID \geq 2,5 P)

Die NNT und der relative Behandlungserfolg (% der Patienten, die auf die Therapie mit CZP ansprachen/ % der Patienten, die unter PBO ansprachen) wurden für 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 von 6 PRO für CZP + MTX und PBO + MTX berechnet und verglichen.

Ergebnisse: Die NNT, um eine minimale klinisch relevante Verbesserung in 3 von 6 PRO unter CZP + MTX zu erreichen, war 2-3 Patienten nach 24 W (RAPID 2) bzw. 52 W (RAPID 1). Die NNT für eine Verbesserung in 6 von 6 PRO war 5 Patienten. Die Patienten, die eine MCID in 5 von 6 PRO nach 52 W erreichten, verbesserten sich vor allem bei den PRO Schmerz, Fatigue, Beweglichkeit und PtGA. Patienten unter CZP + MTX verbesserten sich 4-6mal häufiger in 5 von 6 PRO und 6-7mal häufiger in allen 6 PRO als PBO-Patienten.

Schlussfolgerung: CZP konnte viele der PRO bei Patienten mit langjähriger aktiver RA statistisch signifikant und klinisch relevant verbessern. Niedrige NNT ließen den Schluss zu, dass nur wenige Patienten mit CZP + MTX behandelt werden müssen, um die Beeinträchtigung durch die RA stark zu verringern. Die Wahrscheinlichkeit in allen 6 gemessenen PRO eine Verbesserung zu erzielen, war unter CZP + MTX 6-7mal höher als unter PBO + MTX.

RA2.02**Nahrungsmittelunverträglichkeiten bei Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen - eine Datenerhebung in fünf rheumatologischen Schwerpunktpraxen und in einer universitären Rheumaambulanz**

Lind-Albrecht G.¹, Missler-Karger B.², Amberger C.³, Dittrich O.⁴, Fasse S.⁵, Hein R.⁶, Schulze-Koops H.⁷, Adam O.⁸

¹ Rheumatologische Schwerpunktpraxis, am Evangelischen Krankenhaus, Düsseldorf, ² Scientific Consultant Siegburg, Siegburg, ³ Rheumatologische Gemeinschaftspraxis Dr. Pick / Dr. Amberger, Bad Neuenahr, ⁴ Praxis, im Endokrinologikum, Karlsruhe, ⁵ Rheumatologikum Hannover, Hannover, ⁶ Gemeinschaftspraxis Prof. Dr. Wagener / Dr. Hein, Nienburg, ⁷ Klinikum der Universität München, Campus Innenstadt, Medizinische Poliklinik, Rheuma-Einheit, München, ⁸ Klinikum der Universität München, Campus Innenstadt, Physiologikum, Ernährungsmedizin, München

Fragestellung: Nahrungsmittelunverträglichkeiten sind bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen häufiger als in der Allgemeinbevölkerung. Die Prävalenz wird bei der rheumatoiden Arthritis (RA) in der Literatur zwischen 1-10 Prozent angegeben [1]. Zur Psoriasisarthritis (PsA) und Spondylitis ankylosans (AS) lieferte eine Literaturrecherche keine Daten. Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Erhebung aktueller Daten zur Prävalenz bei den angegebenen Erkrankungen.

Methodik: Von Juli 2008 bis März 2010 wurden in fünf rheumatologischen Schwerpunktpraxen und in einer universitären Rheumaambulanz unselektiert Patienten mit RA, PsA und AS mit einem Fragebogen zu verstärkten rheumatischen Beschwerden nach Genuss ausgewählter (vorgegebene Liste) und anderer (freie Angaben) Nahrungsmittel befragt. Zwei weitere Themenkomplexe waren bekannte Unverträglichkeiten von Milch-, Fruchtzucker oder Gluten und Medikamentenallergien sowie ein Interesse an ernährungsspezifischen Informationen.

Ergebnisse: Zum Auswertungszeitpunkt lagen Fragebögen von 1.256 Patienten, davon 806 (64,2 %) mit RA, 284 (22,6 %) mit PsA und 166 Patienten (13,2 %) mit AS vor. Eine Zunahme der rheumatischen Beschwerden nach dem Genuss bestimmter Nahrungsmittel gaben 27,5 % der RA-Patienten, 25,7 % der PsA-Patienten und 24,1 % der AS-Patienten an. In abnehmender Häufigkeit wurden Fleisch (Schweinefleisch), Alkohol, Zucker, Getreide, Nüsse, Käse, Eier, Butter genannt. Andere Intoleranzen nannten 23,5 % aller Patienten. 73 % der Befragten interessierten sich für mehr Informationen zu „Rheuma und Ernährung“.

Schlussfolgerung: In dieser Befragung gaben deutlich mehr Patienten eine nicht-allergische Reaktion auf Milch-, Fruchtzucker oder Gluten sowie die Zunahme rheumatischer Beschwerden nach Genuss bestimmter Nahrungsmittel an als in der Literatur beschrieben. Neben Fleisch als Auslöser wurde überraschend oft Alkohol genannt. Die Relevanz dieser Befunde sollte genauer untersucht werden.

[1] O. Adam, S. Fasse, O. Dittrich (2009), Ernährung bei rheumatischen Erkrankungen. Diet in rheumatic diseases, Zeitschrift für Rheumatologie

RA2.03**NT-PROBNP – a predictor of cardiovascular risk in patients with arthritis taking long-term nonsteroidal anti-inflammatory drugs**

Brune K.¹, Ruff C.², Laine L.³, Ren A.², Contant C.², Cannon C.², Morrow D.²

¹ University of Erlangen, Department of Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology, Erlangen, ² TIMI Study Group, Brigham and Women's Hospital, Harvard, ³ University of Southern California, Dept. Medicine Keck School, Los Angeles

Fragestellung: Patients with arthritis are at increased risk for cardiovascular (CV) events.

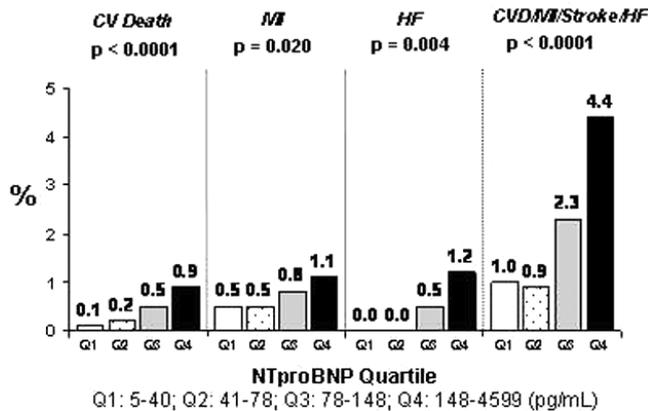
Accurate risk assessment may be important to guiding chronic treatment with therapies that may influence CV risk.

We investigated the performance of the cardiac biomarker N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NTproBNP) for predicting CV events in patients with arthritis taking cyclooxygenase inhibitors (NSAIDs).

Methodik: We evaluated 2-year CV outcomes in a prospective, nested biomarker study (N=6,273) among patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis treated with etoricoxib or diclofenac in the MEDAL trial. Patients were stratified by quartiles (Q1-Q4) of baseline NT-proBNP.

Ergebnisse: NT-proBNP demonstrated a strong graded relationship with CV outcomes, including CV death (P-trend <0.0001), myocardial infarction (MI) (P-trend = 0.02), heart failure (HF) (P-trend 0.004) and a composite of thrombotic events (CV death, MI, stroke) or HF (P-trend < 0.0001) (Abb.).

2-Year Outcomes by Quartile of NT-proBNP



NT-proBNP remained strongly predictive of CV events after adjustment for age, sex, diabetes, hypertension, type of arthritis, BMI, renal function, history of CV disease and hs-CRP (CV-death/MI/Stroke/HF): Q2 HR 0.85, 95% CI 0.40 - 1.80; Q3 HR 2.17, 95% CI 1.15 - 4.08; Q4 HR 3.53, 95% CI 1.89 - 6.58). Patients with an NT-proBNP level below the median (78 pg/mL) had < 1% rate of thrombotic events or heart failure at 2 years.

Schlussfolgerung: NT-proBNP is a simple and robust non-invasive indicator of CV risk in patients with arthritis. Risk stratification based on NT-proBNP may facilitate the selection of patients with arthritis who are at low CV risk during chronic NSAID treatment.

RA2.04

Monotherapie mit CERTOLIZUMAB PEGOL führte bei monatlicher Gabe bei Patienten mit einer aktiven Rheumatoiden Arthritis zu einer schnellen und über 2 Jahre lang anhaltenden Verbesserung der Produktivität im Haushalt und bei täglichen Aktivitäten

Krüger K.¹, Strand V.², Purcaru O.³, van Vollenhoven R.⁴, Choy E.⁵, Fleischmann R.⁶

¹Praxiszentrum St. Bonifatius, München, ²Stanford University, Palo Alto, ³UCB S.A., Braine l'Alleud, ⁴Karolinska Institute, Stockholm, ⁵Kings College Hospital, London, ⁶MCR, University of Texas, Dallas

Fragestellung: Hintergrund: Certolizumab Pegol (CZP), das einzige PEGylierte anti-TNF, verbesserte bei einer monatlichen Gabe in der Monotherapie-Studie FAST4WARD signifikant die klinischen Symptome der Rheumatoiden Arthritis (RA).

Ziele: Untersuchung des Effektes der Monotherapie mit CZP auf die Produktivität im Haushalt und die täglichen Aktivitäten über 2 Jahre.

Methodik: In FAST4WARD wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 auf 400mg CZP alle 4 Wochen (W) oder Placebo (PBO) für die Behandlungsdauer von 24 W randomisiert. Patienten, die nach W12 die Studie abbrechen, konnten an einer Open Label (OL)-Verlängerungsstudie mit 400mg CZP alle 4 W teilnehmen. Die Analyse bezog sich auf die Patienten, die die PBO-Phase der Studie beendeten (Completer), an der OL-Verlängerungsstudie teilnahmen und insgesamt über 2 Jahre CZP erhielten.

Die Produktivität im Haushalt wurde wie folgt analysiert:

- Tage, an denen keine Haushaltstätigkeit durchgeführt wurde

- Tage, an denen die Produktivität im Haushalt reduziert war

- Einfluss der RA auf die Produktivität im Haushalt

Der Effekt auf familiäre und soziale Aktivitäten wurde anhand der Anzahl der Tage ohne familiäre und soziale Aktivitäten gemessen.

Beide Parameter wurden in den ersten 6 Monaten alle 4 W und danach alle 3 Monate anhand des validierten „Work Productivity Survey“ (WPS-RA)² erfasst. Die Analysen wurden mit allen vorliegenden Daten durchgeführt („observed data“).

Ergebnisse: 69 CZP Patienten (mittlerer DAS28-3 (CRP) zu Baseline: 5,76) beendeten die Studie und nahmen an der OL-Verlängerungsstudie teil. Die Patienten mit CZP hatten nach 2 Jahren (W100) verglichen zur Baseline

- weniger Tage im Monat, an denen sie keine Haushaltaktivität ausführen konnten

- weniger Tage, an denen die Produktivität eingeschränkt war

- weniger Tage ohne familiäre und soziale Aktivitäten

- einen geringeren Einfluss der RA auf die Produktivität im Haushalt.

Diese Verbesserungen zeigten sich bereits nach W4 und hielten über 2 Jahre an. Über 100 W konnten diese Verbesserungen in mittlere kumulative Gewinne von 199,3 Tagen mit Haushaltstätigkeit, von 244,9 Tagen mit gesteigerter Produktivität im Haushalt und von 107,2 Tagen mit familiären und sozialen Aktivitäten übersetzt werden.

Schlussfolgerung: Die Monotherapie mit 400mg CZP alle 4 W konnte die Produktivität im Haushalt schnell und lang anhaltend über 2 Jahre verbessern und den RA-Patienten die Möglichkeit geben, wieder mehr familiäre und soziale Aktivitäten auszuüben.

RA2.05

Low-Dose Glucocorticoid Chronotherapy of Rheumatoid Arthritis: 12 Week Efficacy of 5 mg Modified-Release (MR) Prednisone

Buttgereit F.¹, Mehta D.P.², Kirwan J.R.³, Szechinski J.⁴, Boers M.⁵, Alten R.H.-E.⁶, Supronik J.⁷, Szombati I.⁸, Römer U.⁹, Witte S.⁹, Saag K.¹⁰

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Medizinische Klinik III mit Schwerpunkt Rheumatologie & klinische Immunologie, Berlin,

²Center for Arthritis and Osteoporosis, Elizabethtown, ³University of Bristol, Bristol, ⁴Medical Univ. Dept. of Rheumatology, Wroclaw, ⁵VU University Medical Center, Amsterdam, ⁶Schlosspark-Klinik, Abt. Innere Medizin II, Rheumatologie, Klinische Immunologie, Osteologie, Berlin, ⁷Zdrowotnej Centrum Medyczne, Bialystok, ⁸OEC, Budapest, ⁹Horizon Pharma GmbH, Mannheim, ¹⁰University of Alabama, Birmingham

Fragestellung: Glucocorticoid (GC) chronotherapy with a novel modified-release (MR) prednisone tablet showed clinically relevant reduction of morning stiffness (MS) in addition to known therapeutic effects of conventional prednisone (Buttgereit et al. Lancet 2008; 371 (9608): 183-4).

Methodik: CAPRA-2 investigated the effects of low-dose prednisone chronotherapy vs. placebo (PBO) in patients with active RA. In this 12-week study, 350 patients were randomized to 5mg MR prednisone (n=231) or placebo (n=119) in addition to DMARD therapy. The primary endpoint was the ACR20 response rate at week 12. Secondary efficacy endpoints included relative reduction of MS, ACR50/ACR70, and other measures of clinical efficacy, inflammatory markers and safety.

Ergebnisse: ACR20 was achieved by 48.5% and 28.6% of patients treated with MR prednisone and placebo, respectively (p=0.0002, OR 2.48) at week 12. Superior treatment response was observed for MR prednisone compared with PBO when assessing ACR50 (22.7% vs 9.2%, p=0.0027) and ACR70 (7.0% vs 2.5%, p=0.0955). The relative reduction in MS compared to baseline (134.1 min) was -56.5% for MR prednisone and -33.3% for PBO at week 12 (95%CI: -24.0, -17.4). Greater improvements were also observed in other efficacy measures (e.g. EULAR response, DAS28) in MR prednisone-treated patients. Adverse events in both treatment arms were low and comparable.

Schlussfolgerung: Low-dose prednisone chronotherapy demonstrated a statistically significant and clinically relevant higher response rate according to ACR20/ACR50 criteria and a significant reduction in the duration of MS in those patients treated with 5 mg MR prednisone compared to PBO at week 12. MR prednisone is an effective and safe treatment option for the therapy of active RA.

RA2.06**Low Immunogenicity, Consistent Safety and Sustained Clinical Efficacy Over 18 Months of Subcutaneous (Sc) Administration of Abatacept (Aba) With and Without Methotrexate (Mtx) in Patients With Rheumatoid Arthritis (Ra): Results from a Phase III Study**

Nash P.¹, Nayjaeger S.², Genovese M.³, Rodriguez C.⁴, Delaet I.⁴, Elegbe A.⁴, Corbo M.⁴

¹ University of Queensland, Brisbane, ² St. Augusti'nes Hospital, Durban,

³ Stanford University, Palo Alto, ⁴ Bristol-Myers Squibb, Princeton

Objectives: To report the safety, tolerability and sustainability of clinical response of SC ABA over 18 Mths.

Methods: This parallel-cohort, open-label, Phase III trial had a 4-Mth short-term (ST) period² with a long-term extension (LTE). Patients with active RA were stratified based on MTX use at entry to receive SC ABA + MTX (stable MTX dose CHR:greaterlike 4 wks prior to entry) or SC ABA only (MTX naïve or discontinued MTX due to lack of efficacy [LOE] or tolerability #CHR:greaterlike 4 wks prior to entry), without an initial IV loading dose. SC ABA (125 mg fixed dose) was self-administered once/wk in a ready-to-use, prefilled syringe; during the ST, background MTX was continued at pre-entry dose (MTX modification permitted during the LTE). As-observed data are presented for patients treated in the LTE (from both original groups). Safety was monitored throughout. Immunogenicity to ABA was assessed by ECL. Disease Activity Score 28 (DAS28 [CRP]) was used to assess efficacy.

Methods: This parallel-cohort, open-label, Phase III trial had a 4-Mth short-term (ST) period² with a long-term extension (LTE). Patients with active RA were stratified based on MTX use at entry to receive SC ABA + MTX (stable MTX dose CHR:greaterlike 4 wks prior to entry) or SC ABA only (MTX naïve or discontinued MTX due to lack of efficacy [LOE] or tolerability #CHR:greaterlike 4 wks prior to entry), without an initial IV loading dose. SC ABA (125 mg fixed dose) was self-administered once/wk in a ready-to-use, prefilled syringe; during the ST, background MTX was continued at pre-entry dose (MTX modification permitted during the LTE). As-observed data are presented for patients treated in the LTE (from both original groups). Safety was monitored throughout. Immunogenicity to ABA was assessed by ECL. Disease Activity Score 28 (DAS28 [CRP]) was used to assess efficacy.

Conclusion: Weekly SC ABA was well tolerated with no new safety signals versus the ST₂, and no ABA-induced immunogenicity was detected in the LTE. DAS28 responses observed at Mth 4 were sustained over 18 Mths of weekly SC ABA treatment. The results are consistent with IV ABA experience and support the continued development of SC ABA.

1 Anderson PJ. Semin Arthritis Rheum 2005;34(Suppl 1):19-22; 2Nash P, et al. Arthritis Rheum 2009;60(Suppl 10):Abstract 1692

Diese Daten werden originär beim EULAR 2010 in Rom gezeigt.

RA2.07**Involvement of SUMO-2/3 in the regulation of apoptosis and MMP expression in RASF.**

Frank S.¹, Strietholt S.¹, Wunrau C.¹, Kollias G.², Pap T.¹, Peters M.A.¹

¹ Universitätsklinikum Münster, Westfälische Wilhelms-Universität, Institut für Experimentelle Muskuloskeletale Medizin, Münster, ² Institut für Immunologie, Biomedical Sciences Research Center, Vari

Fragestellung: SUMOylation is an important posttranslational modification of proteins that has been implicated in many biological functions such as intracellular protein transport, control of gene expression, and stability of proteins. We could show previously that the increased expression of SUMO-1 in RA synovial fibroblasts (RASF) contributes to the resistance against Fas-induced apoptosis through PML/SEN1 dependent mechanisms. Hence, we started to analyse the role of SUMO-2/3 in the regulation of apoptosis and disease specific MMP expression in human RA and in a TNF-alpha dependent animal model (hTNFtg mice).

Methodik: All synovial tissue samples were obtained from RA and OA patients and used for histological analysis as well as for the isolation of synovial fibroblasts. The expression of SUMO-2/3 in isolated RASF versus osteoarthritis synovial fibroblasts (OASF) and in fibroblasts from hTNFtg and wt mice was compared by western blot analysis and immunohistochemistry using specific antibodies. RASF/OASF were transfected with siRNA against SUMO-2/3 by Lipofectamine. Apoptosis was induced by stimulation with 100ng/ml Fas ligand over 13h and the apoptotic response was measured using the Apo-ONE Homogenous Caspase-3/7 assay. The expression of MMP-1 and MMP-3 was determined by ELISA in synovial fibroblasts.

Ergebnisse: We found an upregulation of SUMO-2/3 protein level in all RA synovial tissue samples and in RA synovial fibroblasts compared to OA control samples. Knockdown of SUMO-2/3 by siRNA sensitized RASF to Fas-induced apoptosis. In addition, TNF-alpha and IL-1β induced upregulation of MMP-3 was further enhanced after knockdown of SUMO-2/3. Interestingly, we found no effect on MMP-1 expression. Analyzing human TNF-alpha transgenic (hTNFtg) mice, we observed a clear upregulation of SUMO-2/3 in synovial tissue and murine fibroblasts compared to wt controls.

Schlussfolgerung: These data suggest that posttranslational modifications of target proteins by SUMO-2/3 contribute to the resistance of RA synovial fibroblasts against Fas-induced apoptosis. Furthermore our data indicates that SUMO-2/3 is involved in the regulation of TNF-alpha and IL-1β induced MMP-3 production. Altogether, we hypothesize that SUMO-2/3 are novel players contributing to specific features in the stable activation of RASF and thus, to the disease process of RA.

RA2.08**Influence of the SUMO specific protease 7 (SEN7) on MMP-9 expression in synovial fibroblasts**

Strietholt S.¹, Peters M.², Frank S.², Pundt N.², Ender S.², Kollias G.³, Pap T.⁴

¹ Universitätsklinik Münster, Institut für Experimentelle, ² Universitätsklinikum Münster, Institut für Experimentelle Muskuloskeletale Medizin, Münster, ³ B.M.R.C., „Alexander Fleming“, Vari, ⁴ Universitätsklinikum Münster, Westfälische Wilhelms-Universität, Institut für Experimentelle Muskuloskeletale Medizin, Münster

Fragestellung: Small ubiquitin related modifiers (SUMOs) are key player in posttranslational protein modifications and are themselves regulated by a family of SUMO specific proteases (SENPs). These SENPs activate SUMO precursors and regulate the de-SUMOylation of target proteins. As previous studies have shown that the SUMO-1 contributes to the expression of matrix degrading enzymes in RA synovial fibroblasts, we here analyzed the role of the SUMO regulating protease SEN7 in mediating the expression of disease-relevant MMPs.

Methodik: Specimens of synovial tissues from RA- and OA-patients were analyzed for the expression of SEN7 by immunohistological staining. The expression of SEN7 was analyzed in isolated RA- and OASF as well as in fibroblasts from wt and hTNFtg mice by Western blot and PCR. In addition, we determined the subcellular localisation of SEN7 in these cells by immunocytochemistry. The role of SEN7 in regulating the expression of MMPs was analysed by ELISA in synovial fibroblasts transfected with SEN7.

Ergebnisse: SEN7 expression was strongly enhanced in synovial tissues from RA-patients with SEN7 being enriched in the sublining. We found upregulated expression of SEN7 in RASF as compared to OASF, and co-staining of SEN7 with cell compartment specific markers revealed that SEN7 is localised to the centrosome and the golgi apparatus. Accordingly, synovial fibroblasts of hTNFtg mice showed a higher expression of SEN7 than wt controls. Among the MMPs, expression of MMP-9 was significant enhanced by following overexpression of SEN7.

Schlussfolgerung: Taken together, these findings suggests that alterations in the SUMOylation pattern of RASF involve the SUMO-protease SEN7 and that SEN7 is a regulator of MMP-9 expression in RA synovial fibroblasts.

RA2.09

Hypoxia Affects the Redox State of CD4+ T Cells and Concomitantly Impairs Survival and Proliferation

Schellmann S.¹, Gaber-Elsner T.¹, Jakstadt M.¹, Stahn C.¹, Hahne M.¹, Wagegg M.¹, Maschmeyer P.¹, Fangradt M.¹, Kolar P.¹, Burmester G.-R.¹, Buttgerit F.¹

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

Fragestellung: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease of diarthrodial joints, characterized by the infiltration of immune cells and local tissue hypoxia and alterations of cellular redox states. Reactive oxygen species (ROS) play an important role in regulating intracellular redox state, signaling and lymphocyte activity.

Here, we investigate the impact of hypoxia on survival, activation, proliferation and intracellular energy and redox state/oxidative damage of quiescent and mitogen stimulated CD4+ T cells simulating microenvironmental conditions of the inflamed synovium.

Methodik: Isolated human CD4+ T cells were exposed to normoxia or hypoxia and cultured with or without PHA stimulation for defined periods of time (6h, 24h, 48h, and 72h). Cells were then analysed for activation markers (CD69 and CD25), proliferation and production of intracellular ROS (iROS) using flow cytometry. In addition, caspase-3/7 activity and ATP levels were determined by luminometric assays. Cellular oxidative damage was analyzed by ELISA based quantification of protein carbonylation.

Ergebnisse: We found that culturing primary human CD4+ T cells at hypoxia (<1% O₂) as compared with normoxia (≈ 18% O₂) significantly decreases CD4+ T cell numbers while increasing necrosis or caspase-3/7 independent apoptosis. Despite an increased expression of CD69 and CD25 under hypoxia, PHA stimulated T cell proliferation is delayed/suppressed. ATP levels as well as ATP/ADP ratios behave similar under both conditions. Finally we demonstrate that hypoxia affects iROS in PHA stimulated CD4+ T cells as an early and late response (initial decrease/late increase of iROS), without any effect on oxidative protein damage.

Schlussfolgerung: Our data show that hypoxia significantly decreases the proliferation of mitogen stimulated T cells as a result of stimulated caspase-3/7 independent apoptosis or necrosis but not as a result of impaired cellular energy homeostasis. In addition, up-regulation of CD69 and CD25 expressions suggests a compensatory feedback loop to overcome inhibition of proliferation. Finally, we propose that the production of iROS without increasing oxidative damage links early events in T cell stimulation to the inhibition of lymphoproliferative response. Thus, we conclude that ROS may function as mediators of immune functions leading to a down-regulation of long-term T cell activity in inflammatory tissues.

RA2.10

Golimumab und Hemmung der radiologischen Progression bei Rheumatoider Arthritis: Ergebnisse der Studien GO-BEFORE und GO-FORWARD

Rubbert-Roth A.¹, Emery P.², Fleischmann R.³, van der Heijde D.⁴, Keystone E.⁵, Genovese M.⁶, Conaghan P.⁷, Hsia E.⁸, Xu W.⁸, Barattelle A.⁸, Beutler A.⁹, Rahman M.⁹

¹ Universitätsklinikum Köln, Med. Klinik I für Innere Medizin, Köln, ² Leeds Inst Mol Med, Leeds, ³ U Texas/SW Med Center, Dallas, ⁴ Leids Universitair Medisch Centrum Leiden, Leiden, ⁵ U Toronto und Mt Sinai Hosp., Toronto, ⁶ Stanford U, Palo Alto, ⁷ U Leeds, Leeds, ⁸ Centocor R&D Malvern, PA/ U Penn School of Med, Philadelphia, ⁹ Centocor Research & Development, University of Pennsylvania, Malvern, PA

Fragestellung: Untersuchung der Wirksamkeit von Golimumab (GLM) hinsichtlich der Inhibition der radiologischen Progression bei RA.

Methodik: In den Studien GO-BEFORE (MTX naive Pat.; n = 637) u. GO-FORWARD (MTX-Versager; n = 444) wurden die Pat. in folgende Behandlungsarme randomisiert: PBO + MTX, GLM 100 mg s.c.+ PBO, GLM 50 mg s.c.+ MTX oder GLM 100 mg s.c.+ MTX. Die s.c. Injekti-

onen wurden alle 4 Wo. verabreicht. In GO-BEFORE betrug die placebokontrollierte Phase 52 Wo. In Wo. 28 bestand die Möglichkeit einer vorzeitigen Therapieumstellung (Early Escape). Pat. im Kontrollarm, die die Early Escape Kriterien erfüllten, erhielten GLM 50 mg + MTX. In GO-FORWARD betrug die placebokontrollierte Phase 24 Wo., mit Early Escape in Wo. 16. Röntgenaufnahmen der Hände und Füße wurden in GO-FORWARD zu Studienbeginn, in Wo. 24 (Wo. 16 für Patienten mit Early Escape) sowie in Wo. 52 durchgeführt; in der Studie GO-BEFORE zu Studienbeginn, in Wo. 28 sowie in Woche 52. Die Auswertung erfolgte durch 2 unabhängige Befunder mit Hilfe des vdHS-Scores. Rö. von Early Escape Patienten wurden linear extrapoliert.

Ergebnisse: In der GO-BEFORE Studie betrug die mittleren vdHS-Scores ± SD bei Studienbeginn: PBO + MTX 19,71 ± 35,44, GLM 100 mg + PBO 20,42 ± 30,90, GLM 50 mg + MTX 18,69 ± 32,39, GLM 100 mg + MTX 18,22 ± 35,47. Die mittl. Veränd. des vdHS-Scores bis Wo. 52 (koprimärer EP) war unter GLM 50 mg + MTX (0,74 ± 5,23 [p = 0,015]) und GLM 100 mg + MTX (0,07 ± 1,83 [p = 0,025]) signifikant geringer als unter PBO + MTX (1,37 ± 4,56). Der mittlere vdHS-Scores ± SD betrug bei Studienbeginn in der GO-FORWARD: PBO + MTX 36,70 ± 52,06, GLM 100 mg + PBO 37,42 ± 52,45, GLM 50 mg + MTX 29,67 ± 39,29, GLM 100 mg + MTX 39,57 ± 56,09. Der vdHS-Score veränderte sich bis Wo. 24 in allen Behandlungsgruppen nur minimal (0,6 ± 2,74 unter GLM 50 mg + MTX [p = 0,953], 0,23 ± 1,34 unter GLM 100 mg + MTX [p = 0,293], 0,55 ± 2,35 unter PBO + MTX), sodass kein stat. sign. Effekt der GLM-Behandlung festgestellt werden konnte. Das Ausbleiben einer Progression in der PBO-Gruppe lässt sich möglicherweise auf den unter PBO kurzen Beobachtungszeitraum zurückführen sowie auf die im Vergleich zu früheren Studien geringere Krankheitsaktivität.

Schlussfolgerung: GLM 50 mg + MTX und GLM 100 mg + MTX zeigten im Vergleich zur MTX-Monotherapie eine stat. signifikante Hemmung der radiol. Progression bei MTX-naiven Patienten. Bei MTX-Versagern konnte aufgrund der insgesamt nur minimalen radiologisch nachweisbaren Progression kein Effekt von GLM festgestellt werden.

RA2.11

Golimumab bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit TNF-Blockern vorbehandelt wurden (Studie GO-AFTER): 52-Wochen-Ergebnisse

Tony H.-P.¹, Smolen J.², Kay J.³, Doyle M.⁴, Landewe R.⁵, Matteson E.⁶, Wollenhaupt J.⁷, Gaylis N.⁸, Murphy F.⁹, Neal J.¹⁰, Zhou Y.¹¹, Visvanathan S.¹¹

¹ Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik u. Poliklinik II, Schwerpunkt Rheumatologie u. klinische Immunologie, Würzburg, ² Medizinische Universität Wien, Wien, ³ U of Mass Med School, Worcester, ⁴ Centocor R&D Malvern, PA/ U Penn School of Med, Philadelphia, ⁵ University Hospital Maastricht, Maastricht, ⁶ Mayo Clinic, Rochester, ⁷ Schön Klinik Hamburg-Eilbek, Abt.für Rheumatologie u. klinische Immunologie/ Abt.für Physikalische Medizin und Rehabilitation /Geriatric, Hamburg, ⁸ Arthritis & Rheumatic Disease Specialties, Aventura, ⁹ Altoona Ctr for Clin Research, Duncansville, ¹⁰ Arthritis Center of Lexington, Lexington, ¹¹ Centocor Research & Development, University of Pennsylvania, Malvern, PA

Fragestellung: Evaluierung der Wirksamkeit von Golimumab (GLM) bei RA-Patienten, die mit TNF-Blockern vorbehandelt wurden.

Methodik: Die Patienten wurden in drei Behandlungsarme PBO, GLM 50 mg s.c. oder GLM 100 mg s.c. alle 4 Wochen randomisiert. Die Pat. waren mit ≥ 1 TNF-Blocker vorbehandelt und haben diesen aus beliebigen Gründen abgesetzt. In Wo. 16 wurden Patienten mit unzureichender Verbesserung (<20%) des TJC und SJC vorzeitig umgestellt (Early Escape). Bei Pat. in der Behandlungsgruppe mit GLM 100 mg erfolgte keine Therapieanpassung. Die verbleibenden Pat. unter PBO wurden in Wo. 24 auf GLM 50 mg umgestellt. Die Verblindung der Studie wurde aufgehoben nachdem der letzte Patient die Visite in Woche 24 absolviert hatte, bei Patienten unter GLM 50 mg konnte ab diesem Zeitpkt. die Dosis nach Ermessen des Arztes auf 100 mg erhöht werden.

Ergebnisse: Die signifikante Verbesserung der klinischen Symptome der RA (ACR-Ansprechen, DAS) sowie der körperlichen Funktionsfähigkeit

Tab. zu RA2.11

	PBO -> GLM 50 mg	Nur GLM 50 mg	GLM 50 mg -> GLM 100 mg	GLM 100 mg
Anzahl Patienten Wo 52	n = 72	n = 64	n = 96	n = 121
ACR 20	52,1 %	62,5 %	52,6 %	60,5 %
ACR 50	33,8 %	40,6 %	18,8 %	31,7 %
DAS-CRP-Responder	72,1 %	81,0 %	68,1 %	79,1 %
DAS-BSG-Responder	70,4 %	79,0 %	63,0 %	73,0 %
HAQ (Verbesserung gegenüber Studienbeginn, Median)	0,25	0,25	0,25	0,31
Geschwollene Gelenke (% Verbesserung vs. Baseline)	70,0 %	61,3 %	55,6 %	75,0 %
Druckschmerzhafte Gelenke (% Verbesserung vs. Baseline)	65,9 %	81,3 %	52,4 %	66,7 %

(HAQ), die unter GLM in Woche 24 beobachtet wurden, blieben bis einschließlich Woche 52 bestehen.

■ **Tab.** (Die Gruppe GLM 50 mg -> GLM 100 mg enthält Pat. aus dem GLM 50 mg Behandlungsarm mit Early Escape in Wo 16 sowie Pat. aus den Behandlungsgruppen PBO oder GLM 50 mg mit Dosiserhöhung nach Ermessen des Prüfarztes nach Wo. 24.)

Bis Woche 52 trat bei 75,6 % bzw. 76,4 % der Patienten, die GLM 50 oder 100 mg erhielten, ≥ 1 unerwünschtes Ereignis auf und bei 12,9 % bzw. 7,7 % ≥ 1 schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Schwerwiegende Infektionen wurden bei 3,9 % bzw. 3,1 % der Patienten beschrieben, Reaktionen an der Injektionsstelle bei 1,2 % bzw. 2,3 % der Patienten, die GLM 50 oder 100 mg erhielten.

Schlussfolgerung: Die Wirksamkeit von GLM wurde bis Woche 52 aufrechterhalten. Das Sicherheitsprofil von GLM war vergleichbar mit dem anderer TNF-Blocker.

RA2.12

Geringer Transfer von CERTOLIZUMAB PEGOL im Vergleich zu IgG durch eine perfundierte menschliche Plazenta in vitro

Pap T.¹, Porter C.², Kopotsha T.³, Smith B.³, Nesbitt A.³, Urbaniak S.⁴, Armstrong-Fisher S.⁴

¹ Universitätsklinikum Münster, Westfälische Wilhelms-Universität, Institut für Experimentelle Muskuloskeletale Medizin, Münster, ² Univ of Aberdeen, ATMU, Aberdeen, ³ UCB New Medicines, UCB, Slough, ⁴ Scottish National Blood Transfusion Service, ATMU, Aberdeen

Fragestellung: Es ist bekannt, dass IgG ab dem 2. Trimester der Schwangerschaft die Plazenta durch einen aktiven Transportmechanismus passiert. Dieser wird durch den Fc-Teil des Antikörpers (AK) gesteuert. Es wurde gezeigt, dass der TNF-Inhibitor Infliximab (IgG anti-TNF AK) die Plazenta passiert, was zu höheren Spiegeln beim Neugeborenen als bei der Mutter führte [1]. Die klinische Relevanz ist unbekannt. Certolizumab Pegol (CZP) ist das einzige PEGylierte anti-TNF ohne einen Fc-Teil, ein sog. Fab-Fragment (Fab). Es sollte untersucht werden, ob CZP im Vergleich zu einem Plazenta-gängigen, kompletten IgG-AK (polyklon. hum. anti-D Ig) die Plazenta passiert.

Methodik: Die CZP-Konzentration (Konz.) im mütterlichen u. fetalen Perfusat wurde mit einem validierten ELISA (untere Nachweisgrenze (LLOQ) 0,41 mg/ml) durchgeführt. Die CZP-Konz. wurde zusätzlich mit dem sensitiveren Assay L929 (LLOQ von 0,01 mg/ml), gemessen. Die anti-D IgG Konz. im mütterlichen u. fetalen Perfusat wurde durch einen kalibrierten Durchflusszytometr. Immunoassay mit RhD-pos. Erythrozyten (anti-D LLOQ 0,008 mg/ml) bestimmt.

Ergebnisse: Die CZP-Konz. im mütterlichen Gewebe lag zu Beginn des Experiments zwischen 100 u. 200 mg/ml, und damit höher als die normale CZP-Plasmakonz. Jede Plazentaperfusion wurde anhand der Transportfähigkeit in der Steady-State-Phase des mütterlich-fetalen Transports des Kontroll anti-D IgG validiert. Ein erfolgreicher Transfer wurde in 6 der 15 Plazenten, bei denen eine geschlossene zirkulierende Perfusion erreicht wurde, gesehen. Die IgG-Kontrolle stieg im fetalen Gewebe nach 2-stündiger Gewebe-Perfusion stetig mit einem max. Transportspiegel von 0,69% des totalen IgGs an. In 4 der 6 Plazenten lag die CZP-Konz.

im fetalen Perfusat unter der LLOQ (ELISA u. Bioassay). In einer Plazenta wurde mit Bioassay ein CZP-Transfer von 0,009% gemessen und in einem anderen von 0,15% (ELISA u. Bioassay), jedoch war der Transfer immer niedriger als für anti-D IgG.

Schlussfolgerung: Trotz des Einsatzes von ungewöhnlich hohen CZP Plasmakonz. war nur ein geringer Transfer des PEGylierten Fabs von mütterlichem zu fetalem Gewebe in vitro feststellbar. Dieser Unterschied im mütterlich-fetalen Transport zwischen IgG Kontrolle u. dem PEGyliertem Fab CZP könnte durch das Fehlen des Fc-Teils des AK bedingt sein. Das Fehlen des messbaren Transfers durch die Plazenta ist wahrscheinlich auf alle PEGylierten Fabs übertragbar. Die klinische Relevanz dieses Experimentes muss noch untersucht werden.

[1] Mahadevan U (2007), Gastroenterology, 132:A-144

RA2.13

Erkenntnisse zum Einsatz von Tocilizumab (TCZ) in der täglichen klinischen Routine bei der Therapie der rheumatoiden Arthritis (RA) – Ergebnisse der ersten Interimsanalyse zur nicht-interventionellen ROUTINE-Studie

Burmester G.-R.¹, von Hinüber U.², Rockwitz K.³, Richter C.⁴, Albert S.⁵, Klapperich B.⁶

¹ Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Medizinische Klinik III mit Schwerpunkt Rheumatologie & klinische Immunologie, Berlin,

² Gemeinschaftspraxis Dr. von Hinüber / Dr. Demary, Hildesheim, ³ Praxis, Goslar, ⁴ Stuttgart, ⁵ Praxis für innere Medizin-Rheumatologie, Offenburg,

⁶ Roche Pharma AG, Grenzach-Whyllen

Fragestellung: Mit Markteinführung von TCZ in 01/2009 wurden die Behandlungsmöglichkeiten der RA erweitert. Wir präsentieren die erste Zwischenauswertung der nicht-interventionellen ROUTINE-Studie, die den Einsatz von TCZ unter praxisnahen Bedingungen untersucht.

Methodik: ROUTINE ist eine deutsche, nicht-interventionelle Studie, in der die TCZ-Behandlung von RA-Patienten über 1 Jahr dokumentiert wird. Beobachtet wird die Umsetzung der Therapie im klinischen Alltag sowie Therapieunterbrechungen, ferner der Verlauf relevanter Rheuma-Aktivitätsscores und das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW). Das reguläre Studienende (geplant 1000 Patienten) wird Oktober 2011 erwartet.

Ergebnisse: In diese Zwischenauswertung (Beobachtungszeitraum: 29-Jan-2009 bis 31-Mar-2010) gingen Daten von 361 Patienten ein (75% Frauen; mittleres Alter: 56 Jahre; Baseline-DAS28: 5,5). Von den 267 TNF-IR-Patienten zu Baseline erhielten 165 eine TCZ-Kombinations- und 102 ein TCZ-Monotherapie; von den 67 DMARD-IR-Patienten erhielten 48 eine Kombination- und 19 eine TCZ-Monotherapie, häufigstes Kombinationspräparat war MTX. 27 Patienten mit sonstiger Therapie. Im Mittel waren die Patienten mit 4,0 \pm 2,2 konventionellen und/oder biologischen DMARDs vorbehandelt. Bereits zu Behandlungswoche 4 betrug die mittlere absolute Differenz zum Baseline-DAS28 1,7 (31,3%), zu Behandlungswoche 12 betrug sie 2,4 (41,3%). Zu Behandlungswoche 12 erreichten 57/143 Patienten (39,9%) eine moderate und 71/143 Patienten (49,7%) eine good EULAR-Response. Eine DAS28-Remission wurde bei 66/157

(42,0%) erreicht. Insgesamt 48 Patienten (15,6%) erfuhren eine Dosisanpassung (häufigster Grund: Gewichtsveränderung [23 Patienten]), 8 Patienten unterbrachen die Behandlung wegen einer Infektion, keine davon war als schwer definiert. Insgesamt traten 13 schwerwiegende UAW bei 9 Patienten auf.

Schlussfolgerung: Ein deutlicher Therapieeffekt unter TCZ war bereits nach wenigen Wochen anhand der DAS28-Reduktion/-Response festzustellen. TCZ zeigte über den bisherigen Beobachtungszeitraum keine neuen Sicherheitssignale.

RA2.14

Ein simples Baseline Fatigue-Rating sagt bei Patienten mit rheumatoider Arthritis über Jahre hinweg ungünstigen Outcome oder Tod voraus

Westhoff G.¹, Zink A.²

¹Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Berlin, ²Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), FB Epidemiologie, Berlin

Fragestellung: Welche Parameter des frühen Krankheitsverlaufs sagen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) einen schlechten Gesundheitszustand oder Dropout wegen Gebrechlichkeit oder Tod voraus?

Methodik: In 1999 startete das DRFZ eine RA-Frühfallkohorte (<2 Jahre). An 1.058 RA-Kranken wurden die Qualität der Versorgung und diverse Outcomes untersucht. Fatigue - erfragt als ‚ungewöhnliche Erschöpfung, die durch Schlaf nicht gebessert wird‘ - wurde wie Schmerz oder allgemeiner Gesundheitszustand auf Ratingskalen (NRS 0-10) erfasst. 2008 fand die letzte Patienten-Befragung statt und es erfolgte eine umfassende Dropout-Recherche. Mittels multivariater Regressionsanalysen wurde untersucht, welche Baseline-Parameter mit ungünstigen Outcomes, definiert als 1) schlechter Gesundheitszustand NRS 7-10), 2) Ausscheiden ohne Angabe von Gründen 3) wegen Gebrechlichkeit bzw. 4) wegen Tod assoziiert waren.

Ergebnisse: Rund 40% der Patienten hatten während der 8-jährigen Beobachtung einen ungünstigen Outcome: 12,7% waren gestorben, 7,0% waren wegen Gebrechlichkeit und 6,2% ohne Angabe von Gründen ausgeschieden und 13,2% hatten einen schlechten Gesundheitszustand. Ungünstiger Outcome war erwartungsgemäß mit höherem Alter, männlichem Geschlecht, schlechter Funktionsfähigkeit und Multimorbidität assoziiert. In multivariaten Analysen sagte von den klinischen Parametern jedoch nur Fatigue zu Baseline den ungünstigen Outcome signifikant voraus. So hatten Patienten mit schwerer Fatigue bei Studieneintritt (21%) ein fast doppelt so hohes Risiko für einen der 4 ungünstigen Ausgänge als Patienten ohne bzw. mit leichter Fatigue (adj. OR 1.82; 95% CI 1.21-2.75). Darüber hinaus war Fatigue der einzige Parameter, der jede der 3 Dropout-Arten signifikant prädizierte: Ausscheiden ohne Angabe von Gründen (OR 2.8; CI 1.4-5.3), wegen Gebrechlichkeit (OR 2.3; CI 1.2-4.5) und wegen Tod (OR 2.3; CI 1.3-4.2). Selbst moderate Fatigue bei Studieneintritt (NRS 4-6) erwies sich noch als signifikanter Prädiktor für ungünstigen Outcome. Baseline BSG, CRP, Joint-Count, DAS28, Erosivität, RF oder Schmerz waren nicht prädiktiv für ungünstigen Outcome.

Schlussfolgerung: Fatigue, im frühen Krankheitsverlauf auf einer simplen Ratingskala gemessen, ist ein zuverlässiger Indikator für kritische Krankheitsverläufe. Wegen seiner Assoziation mit kritischen Outcomes sollte das ‚Rätsel Fatigue‘ ernster genommen und bei jeder entzündlich-rheumatischen Krankheit standardmäßig erfasst werden.

Gefördert im KN Rheuma (1999-2005) und durch Wyeth BioPharma (2008-2009).

RA2.15

Ein initialer Abfall der Neutrophilen ist prädiktiv für das Erreichen einer Remission nach 24 Wochen unter Tocilizumab

Saech J.¹, Rath T.¹, Hagen M.¹, Roehrs T.¹, Rubbert A.¹

¹Universitätsklinikum Köln, Köln

Fragestellung: Tocilizumab (TCZ) ist ein humanisierter monoklonaler anti-IL-6 Rezeptor Antikörper, der für die Therapie von Patienten mit aktiver RA und Unverträglichkeit oder Nichtansprechen auf konventi-

onellen DMARDs und/oder TNF-alpha Blocker zugelassen ist. In den Zulassungsstudien erreichten 30-50% der Patienten nach 24 Wochen eine Remission oder LDA. Von praktischer Bedeutung ist es daher, möglichst frühzeitig im Verlauf diejenigen Patienten identifizieren zu können, die mit hoher Wahrscheinlichkeit ein gutes oder sehr gutes therapeutisches Ansprechen haben werden.

Methodik: 36 Patienten mit aktiver RA erhielten TCZ in einer Dosis von 8mg/kg monatlich. DAS28, CRP und Differentialblutbild wurden vor Baseline und alle 4 Wochen erhoben.

Ergebnisse: 36 Patienten (25% M, 75% W, Baseline DAS28=6,09 im Mittel) erhielten TCZ 8mg/kg, wobei 42% TCZ als Monotherapie und 58% TCZ in Kombination mit DMARDs erhielten. Bei 64% war TCZ die erste Biologikatherapie. Nach 24 Wochen erreichten 50% eine LDA (DAS28<3,2) und 33% waren in Remission (DAS28< 2,6). Laborparameter wie CRP, RF/CCP Status oder Neutrophilenzahl zur Baseline waren nicht prädiktiv für das Ansprechen in Woche 24. Patienten mit einer DAS28-Reduktion > 1,2 in der Woche 4 (Early Responder=ER) wurden mit Patienten, die eine Reduktion von < 1,2 in W4 erzielten (early Non-Responder=NR), verglichen. 59,3% der ER und 22% der NR erreichten eine LDA in W24 (N.S.). 44% der ER und 0% der NR erreichten eine Remission in W24 (p=0,02). Das CRP war in W4 bei allen Patienten normalisiert und zeigte keinen Unterschied zwischen ER und NR. Interessanterweise zeigten diejenigen Patienten, die eine LDA bzw. Remission nach 24 Wochen zeigten, einen Abfall der Neutrophilen um > 25% bereits 4 Wochen nach der ersten Infusion (p=0,03). Die absolute Neutrophilenzahl in W4 war bei allen Patienten im Normbereich.

Schlussfolgerung: Die Patientenpopulation mit bereits früher DAS Verbesserung von > 1.2 nach 4 Wochen erreichte eine Remission nach 24 Wochen signifikant häufiger als Patienten, die diese DAS Reduktion nicht aufwiesen. Statistisch signifikant war die Reduktion der Neutrophilenzahl von ≥ 25% nach der ersten Dosis mit dem Erreichen einer LDA/Remission nach 24 Wochen assoziiert.

Schlüsselwörter: Prädiktive Marker, RA, Tocilizumab

RA2.16

Effekt einer Nährstoffsupplementierung auf den Nährstoffstatus bei rheumatoider Arthritis

Postler J.¹, Fasse S.², Putschky N.², Zeidler H.³, Bernateck M.⁴, Demary W.⁵, Hein R.⁶, Stange R.⁷, Uehleke B.⁷, Meier L.⁷, Pham V.V.⁸, Hoese G.⁹, Weidemann H.-F.¹⁰, Hahn A.¹

¹ Institut für Lebensmittelwissenschaft, Abteilung Ernährungsphysiologie und Humanernährung, Hannover, ² Rheumatologikum Hannover, Hannover, ³ Privatpraxis, Rheumatologikum Hannover, Hannover, ⁴ Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Interdisziplinäre Schmerzambulanz, Hannover, ⁵ Gemeinschaftspraxis Dr. von Hinüber / Dr. Demary, Hildesheim, ⁶ Gemeinschaftspraxis Prof. Dr. Wagener / Dr. Hein, Nienburg, ⁷ Abteilung für Naturheilkunde, Charité Universitätsmedizin Berlin und Immanuel-Krankenhaus, Berlin, ⁸ Hannover, ⁹ Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Stadthagen, ¹⁰ Rheumatologische Facharztpraxis, Hannover

Fragestellung: Im Mittelpunkt einer diätetischen Beeinflussung entzündlicher Gelenkerkrankungen steht die gezielte Zufuhr von antiinflammatorisch wirksamen Omega-3-Fettsäuren und antioxidativen Nährstoffen sowie die Senkung der Aufnahme an arachidonsäurehaltigen Lebensmitteln. Im Rahmen dieser Interventionsstudie sollte der Einfluss einer Nährstoffsupplementierung auf die Nährstoffversorgung und Krankheitsaktivität bei rheumatoider Arthritis (RA) untersucht werden.

Methodik: An der randomisierten, placebokontrollierten Doppelblind-Studie nahmen 100 RA-Patienten (w:88; m:12) im Alter von 56,2 ± 11,7 Jahren teil. Die Verumgruppe erhielt drei Kapseln pro Tag, die neben Omega-3-Fettsäuren (1,35 g/d) auch Vitamin E, Vitamin A, Kupfer und Selen beinhalteten, die Placebogruppe ein mit Sojaöl gefülltes Präparat. Zusätzlich wurden allen Probanden Informationen und allgemeine Empfehlungen zur Umsetzung einer fleischarmen Ernährung ausgehändigt. Zur Erfassung der Nährstoffversorgung wurden zu Beginn (t0) sowie am Ende (t12) die Plasma-Konzentrationen an Arachidonsäure (AA), Eicos-

apentaensäure (EPA), Vitamin E, Vitamin A, Kupfer und Selen sowie der selen- und kupferabhängigen Enzyme Glutathionperoxidase (GPx) und Superoxiddismutase (SOD) gemessen.

Ergebnisse: Durch die Einnahme des Nährstoffsupplements stieg die EPA-Konzentration in der Verumgruppe signifikant ($p < 0,001$) an, während die AA-Konzentration signifikant ($p < 0,001$) gesenkt werden konnte. In der Placebogruppe ergab sich ebenfalls eine signifikante Reduktion der AA-Konzentration ($p < 0,05$). Zum Zeitpunkt t2 verfügte die Verumgruppe über signifikant ($p < 0,001$) höhere Plasma-EPA-Spiegel gegenüber Placebo. In der Verumgruppe stieg der Vitamin-E-Spiegel signifikant ($p < 0,01$) an, während er in der Placebogruppe signifikant ($p < 0,05$) sank. Im Vergleich mit den zugrunde liegenden Referenzwerten waren allerdings beide Gruppen zu jedem Zeitpunkt mit Vitamin E im Mittel gut versorgt. Obwohl die Vitamin A-, Selen- und Kupfer-Konzentrationen durch die Supplementierung nur leicht und nicht signifikant erhöht wurden, zeigte sich ein signifikanter Anstieg der kupfer- bzw. selenabhängigen antioxidativ wirksamen Enzyme SOD und GPx in der Verumgruppe.

Schlussfolgerung: Die Supplementierung mit den o. g. Nährstoffen verbesserte die Nährstoffversorgung von RA-Patienten im Hinblick auf EPA und Vitamin E signifikant. Gleichzeitig erhöhten sich die Aktivitäten der selen- und kupferabhängigen Enzyme GPx und SOD signifikant, gleichbedeutend mit einer gestiegenen antioxidativen Abwehr.

RA2.17

Die Zeit bis zum DAS28-Ansprechen erwies sich bei Patienten, die mit CERTOLIZUMAB PEGOL behandelt wurden, als prädiktiv für das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität nach 2 Jahren

Burmester G.¹, van der Heijde D.², Schiff M.³, Keystone E.⁴, Landewé R.⁵, Kvien T.⁶, Curtis J.⁷, Khanna D.⁸, Luijckens K.⁹, Furst D.⁸

¹ Charité – University Medicine, Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Berlin, ² Leiden University Medical Centre, Leiden, ³ University of Colorado School of Medicine, Denver, ⁴ The Rebecca MacDonald Centre for Arthritis and Autoimmune Diseases, Mont Sinai Hospital, Toronto, ⁵ Maastricht University Medical Centre, Maastricht, ⁶ Diakonhjemmet Hospital, Oslo, ⁷ Division of Clinical Immunology and Rheumatology, University of Alabama, Birmingham, ⁸ Department of Rheumatology, UCLA, Los Angeles, ⁹ UCB S.A., Braine l'Alleud

Fragestellung: *Hintergrund:* Bisherige Post-Hoc-Analysen konnten zeigen, dass die meisten Patienten mit aktiver Rheumatoider Arthritis (RA) ein schnelles Ansprechen unter Certolizumab Pegol (CZP) aufwiesen, während Patienten, die nach 12 Wochen (W) kein DAS28-Ansprechen hatten, nur eine sehr geringe Chance hatten, eine niedrige Krankheitsaktivität nach 52 W zu erreichen.

Zielsetzung: Es sollte untersucht werden, ob die Zeit bis zum DAS28-Ansprechen und die Höhe des DAS28-Ansprechens als prädiktive Faktoren für die Vorhersage einer niedrigen Krankheitsaktivität nach einem und zwei Jahren dienen können.

Methodik: Für die Analyse wurden die Daten von Patienten verwendet, die in der RAPID 1-Studie mit 200mg oder 400mg CZP + Methotrexat (MTX) behandelt worden waren (N=783; 7 Patienten wurden aufgrund fehlender Daten ausgeschlossen). Patienten, die eine niedrige Krankheitsaktivität im DAS28 ($\text{DAS28} \leq 3,2$) nach 1 und 2 Jahren aufwiesen, wurden anhand der Höhe des DAS28-Ansprechens (z.B. $< 1,2$ Punkte verglichen zur Baseline) zu verschiedenen Zeitpunkten (z.B. W 12) bewertet. Die Methode der Last Observation Carried Forward (LOCF) wurde für die Patienten angewendet, die die Studie abbrachen.

Ergebnisse: Von 783 auf CZP +MTX randomisierten Patienten nahmen 670 an der Open Label (OL)-Verlängerungsstudie teil. Von diesen 670 waren nach 2 Jahren noch 574 in der OL-Verlängerungsstudie. 98% der randomisierten Patienten hatten zur Baseline einen $\text{DAS28} > 5,1$. Der Mittelwert für den DAS28 zur Baseline war 6,9. 86% der Patienten erreichten eine Verbesserung im DAS28 um 1,2 Punkte (P) nach W 12. 35,2% der ITT-Population für CZP erreichten nach 2 Jahren eine niedrige Krankheitsaktivität. Das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität nach 1

und 2 Jahren war abhängig von der Höhe des DAS28-Ansprechens bis zu W12. Für Patienten, die ein DAS28-Ansprechen von $< 0,3$ P nach W 4, $< 0,9$ P nach W 6, $< 1,2$ P nach W 10 oder $< 1,8$ P nach W 12 hatten, lag die Wahrscheinlichkeit jeweils unter 5%, eine niedrige Krankheitsaktivität nach 1 und 2 Jahren zu erreichen. Das Ausbleiben eines DAS28-Ansprechens nach W 12 war ein starker prädiktiver Faktor für das Nichterreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität nach 1 und 2 Jahren.

Schlussfolgerung: 86% der Patienten sprachen auf die Therapie mit CZP bereits bis W 12 an. Für die CZP-Patienten, die in den ersten 12 W kein DAS28-Ansprechen zeigten, konnte das Nichterreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität frühzeitig anhand der Veränderungen im DAS28 vorhergesagt werden.

RA2.18

Die Sicherheit von Tocilizumab (TCZ) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA): Auswertung der Langzeit-Extensionsstudien nach einer medianen Behandlungsdauer von 2,6 Jahren

Hammer M.¹, Heilig B.², Kellner H.³, Krüger K.⁴, Wendler J.⁵, Nüßlein H.G.⁶, Fiehn C.⁷, van Vollenhoven R.⁸

¹ Nordwestdeutsches Rheumazentrum, St. Josef-Stift, Klinik für Rheumatologie, Sendenhorst, ² Praxis für Rheumatologie u. Klinische Immunologie, Heidelberg, ³ Schwerpunktpraxis für Rheumatologie und Gastroenterologie, München, ⁴ Praxiszentrum, München, ⁵ Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Erlangen, ⁶ Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Nürnberg, ⁷ Rheumazentrum Baden-Baden, Baden-Baden, ⁸ Karolinska University Hospital Solna, Rheumatology Unit, Department of Medicine, Stockholm

Fragestellung: Die Sicherheit von TCZ (als Monotherapie oder in Kombination mit DMARDs) wurde für RA-Patienten in Phase-III-Studien und Langzeit-Extensionsstudien gezeigt. Dargestellt ist eine aktualisierte Zwischenauswertung der gepoolten Langzeit-Sicherheitsdaten zu TCZ aus den laufenden Langzeit-Extensionsstudien mit RA-Patienten.

Methodik: Analysiert wurden Patienten mit ≥ 1 Dosis TCZ aus folgenden Studien: 24-wöchige Phase-III-Studien (OPTION, AMBITON, RADIATE, TOWARD), 2-jährige Phase-III-Studie (LITHE), eine Phase-I-Studie, sowie laufende offene Extensionsstudien (GROWTH95, GROWTH96). Sicherheitsdaten wurden von TCZ-Erstexposition bis 06-Feb-2009 gepoolt und analysiert.

Ergebnisse: 4009 Patienten erhielten TCZ (mittlere Behandlungsdauer: 2,4 Jahre; Gesamt-Exposition: 9414 Patientenjahre [PJ]). Die Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse (UE) betrug 5,8/100PJ, die Gesamt-Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) 14,9/100PJ (95%-KI: 14,1-15,7), die schwerwiegender Infektionen 4,7 (95%-KI: 4,2-5,1), die Gesamt-Rate an Malignomen (inklusive nicht-melanomatösen Hautkrebs) 1,16/100PJ (95%-KI: 0,95-1,40). Die Gesamtraten/100PJ für Myokardinfarkt bzw. Schlaganfall waren 0,25 (95%-KI: 0,16-0,38) bzw. 0,19 (95%-KI: 0,11-0,30); diese blieben bei fortgesetzter TCZ-Exposition konstant. Gesamt-Cholesterin, LDL, HDL und Triglyceride stiegen im Mittel von Baseline bis Woche 6 an, danach jedoch nicht weiter. 313 (7,8%) Patienten begannen unter TCZ-Behandlung eine lipidsenkende Behandlung und sprachen allgemein ohne Komplikationen an. Die Inzidenzen von SGPT- und SGOT-Erhöhungen > 3 -facher oberer Normwert betrogen während der 24-wöchigen Erstbehandlung 3,6% und 1,4% ohne Anstieg im weiteren Verlauf. Transaminasen-Erhöhungen wurden mit Dosisreduktion und/oder Therapie-Unterbrechung kontrolliert; es gab keinen Zusammenhang mit klinischer Hepatitis oder Leberfunktionsstörung.

Schlussfolgerung: Während der TCZ-Langzeitexposition gab es keine Hinweise auf neue Sicherheitsbedenken. Die UE-/SUE-Rate war unter TCZ-Langzeitbehandlung (Median: 2,6 Jahre) konstant. Transaminasen-Erhöhungen wurden effektiv und ohne relevante klinische Folgen kontrolliert. Das aus den früheren Auswertungen mit kürzerer Behandlungsdauer bekannte günstige Nutzen-Risiko-Verhältnis von TCZ bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA wurde bestätigt.

RA2.19

Die Chance auf Remission bei rheumatoider Arthritis wächst

Strangfeld A.¹, Eveslage M.¹, Aringer M.², Dockhorn R.³, Schneider M.⁴, Listing J.¹, Zink A.¹

¹Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Forschungsbereich Epidemiologie, Berlin, ²Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU Dresden, Medizinische Klinik III, Dresden, ³niedergelassener Rheumatologe, Weener, ⁴wissenschaftlicher Beirat von RABBIT, Düsseldorf

Fragestellung: Untersucht wurde, ob sich der Anteil der Patienten, die nach mehrjähriger Behandlung eine Remission erreichen, in den letzten Jahren verändert hat.

Methodik: In die Analyse einbezogen wurden RA Patienten des deutschen Biologika-Registers RABBIT, die initial mit TNF Inhibitoren behandelt wurden und für die Daten zum klinischen Status nach 3 Jahren vorlagen. Verglichen wurden die Remissionsraten (DAS28 < 2,6) der 2001 bis 2003 (n=841) und der 2004 bis 2006 (n=1.290) rekrutierten Patienten.

Ergebnisse: Unter den zwischen 2004-6 eingeschlossenen Patienten ist nach 3-jähriger Behandlung eine Remission signifikant häufiger erreicht worden, als unter den 2001-3 eingeschlossenen Patienten (26% vs. 19%). Der Zuwachs ist insbesondere für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Behandlungsbeginn (DAS28 > 6) zu verzeichnen (19,7% vs. 12,4% in Remission) und lässt sich nicht durch Unterschiede im Baseline-status erklären. Der deutlichste Prädiktor für das Erreichen einer Remission ist der DAS28 nach sechsmonatiger Therapie. Darüber hinaus haben männliche Patienten, jüngere Patienten, Patienten mit besserem Funktionsstatus, sowie solche mit einem niedrigeren DAS28 zu Baseline, eine höhere Chance für eine Remission. Adjustiert man mittels multipler logistischer Regression um diese Faktoren, dann zeigt sich in der multivariaten Analyse, dass auch Patienten, die initial keine ausreichende Response gezeigt haben, ein besseres Behandlungsergebnis erreichten, wenn sie später eingeschlossen worden sind (■ Tab.). Das Ergebnis ist nicht auf insgesamt häufigere Therapiewechsel zurückzuführen (Neustart Biologika 37% vs. 37%), möglicherweise hat aber die Zunahme der Häufigkeit der Therapiewechsel zu neuartigen Biologika mit anderen Wirkmechanismen (14% vs. 3%) dazu beigetragen.

Tab.					
		2001–2003 eing.		2004–2006 eing.	
DAS28 im Monat 6	n	in Remission (%)	n	in Remission (%)	
≤ 3,2	217	40,3	427	38,5	
> 3,2 und ≤ 4,1	180	19,6	308	25,4	
> 4,1 und ≤ 5,1	200	11,0	271	18,8	
> 5,1	244	3,6	284	10,0	
Gesamt	841	18,3	1.290	25,0	
Wahrscheinlichkeit einer Remission nach 3 Jahren, geschätzt mittels logistischer Regression					

Schlussfolgerung: Die Zunahme therapeutischer Optionen und das damit einhergehende veränderte Ordnungsverhalten erhöhen die Wahrscheinlichkeit für RA Patienten, sich nach 3 Jahren Behandlung in Remission zu befinden.

Finanzierung: RABBIT wird im Rahmen eines unconditional grant durch Abbott, Amgen/Biovitrum, BMS, Essex, Roche, UCB und Wyeth unterstützt.

RA2.20

Die Auswirkungen von Golimumab auf die körperliche Funktionsfähigkeit, die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die Produktivität und die Erwerbstätigkeit von Patienten mit rheumatoider Arthritis:

52-Wochen-Ergebnisse: der Studie GO-FORWARD

Wollenhaupt J.¹, Genovese M.², Keystone E.³, Hsia E.⁴, Buchanan J.⁵, Klareskog L.⁶, Murphy F.⁷, Wu Z.⁸, Parasuraman S.⁵, Rahman M.⁴

¹Schön Klinik Hamburg-Eilbek, Abt.für Rheumatologie u. klinische Immunologie/ Abt.für Physikalische Medizin und Rehabilitation /Geriatric, Hamburg, ²Stanford U, Palo Alto, ³U Toronto und Mt Sinai Hosp., Toronto, ⁴Centocor R&D Malvern, PA/ U Penn School of Med, Malvern, ⁵Johnson and Johnson Pharmaceutical Services, Malvern, ⁶Karolinska Inst & Karolinska Hosp, Stockholm, ⁷Altoona Ctr for Clin Research, Duncansville,⁸Centocor R&D, Malvern

Fragestellung: Evaluierung der Auswirkungen von Golimumab (GLM) auf die körperliche Funktionsfähigkeit, die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) und die Müdigkeit bei RA-Patienten.

Methodik: 444 Pat. mit aktiver RA (≥ 4 TJC und ≥ 4 SJC) trotz MTX wurden in die vier Behandlungsarme MTX + PBO, GLM 100 mg s.c. + PBO, GLM 50 mg s.c. + MTX oder GLM 100 mg s.c. + MTX alle 4 Wochen randomisiert. In Woche 16 wurden Patienten mit unzureichender Verbesserung (< 20 %) des TJC und SJC vorzeitig umgestellt (Early Escape). Pat. unter MTX + PBO erhielten GLM 50 mg + MTX, Pat. unter GLM 100 mg + PBO erhielten zusätzlich MTX und Pat. unter GLM 50 mg + MTX erhielten GLM 100 mg + MTX, während bei Pat. unter GLM 100 mg + MTX keine Therapieanpassung erfolgte. Die verbleibenden Patienten unter MTX + PBO wurden in Woche 24 auf GLM 50 mg + MTX umgestellt (Crossover). Die körperliche Funktionsfähigkeit wurde anhand des HAQ und des Summenscores für die körperliche Komponente (PCS) des SF 36 beurteilt. Die HRQoL wurde anhand des PCS sowie anhand des Summenscores für die mentale Komponente (MCS) des SF 36 beurteilt. Die Produktivität wurde mittels einer visuellen Analogskala (VAS) von 10 cm Länge beurteilt.

Ergebnisse: Die mittleren Ausgangswerte der HAQ-Scores deuteten auf eine mittelschwere Beeinträchtigung der körperlichen Funktionsfähigkeit hin; die PCS-Summscores lagen unterhalb des Normwertes für die US amerikanische Bevölkerung (50 ± 10). GLM + MTX war MTX + PBO in Woche 24 stat. sign. überlegen ($p < 0,05$) bei der Verbesserung der körp. Funktionsfähigkeit, der HRQoL, der Produktivität und der Reduktion der Fehlzeiten der Patienten (nur Patienten unter GLM 50 mg). Bis Woche 24 zeigten sich keine stat. sign. Verbesserung hinsichtlich der Arbeitsfähigkeit, der Fehlzeiten der Betreuer und der Inanspruchnahme von Ressourcen des Gesundheitswesens. Verbesserungen der HAQ-, PCS- und MCS-Scores sowie der Produktivität in Woche 24 wurden bis Wo. 52 aufrechterhalten bzw. verbessert. Bis Wo. 52 erreichten ca. 75 % der Pat. unter GLM 50 mg bzw. 100 mg + MTX eine Verbesserung des HAQ $\geq 0,25$ vs. Baseline; die mittl. Veränd. der Produktivität betragen in allen GLM-Gruppen zwischen 2,4 und 2,7. Die Fehlzeiten der Pat. und ihrer Betreuer nahm zwischen den Wochen 24 und 52 ab.

Schlussfolgerung: Bei aktiver RA trotz MTX-Therapie führte die Anwendung von GLM 50 mg bzw. 100 mg alle 4 Wochen + MTX zu einer Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit, der HRQoL und der Produktivität

RA2.21

Disease Remission, Normalized Physical Function and Radiographic Non-progression are Achieved by the Majority of Patients with Early Rheumatoid Arthritis (Ra) Treated with Abatacept (Aba) + Methotrexate (Mtx): Results from The 2-year Agree Trial

Westhovens R.¹, Durez P.², Genant H.³, Robles M.⁴, Becker J.⁵, Covucci A.⁵, Bathon J.⁵

¹UZ Gasthuisburg, Leuven, ²Cliniques Universitaires Saint-Luc, Brüssel, ³University of California, San Francisco, ⁴Centro Medico Toluca, Metepec, ⁵Bristol-Myers Squibb, Princeton, ⁶John Hopkins University School of Medicine, Baltimore

Objectives: Evaluate clinical and radiographic outcomes with ABA + MTX over 2 yrs in MTX-naïve early RA patients.

Methods: AGREE had a 1-yr DB and 1-yr OL period. ERA pts with poor prognostic factors were randomized to ABA (~10 mg/kg)/MTX or placebo/MTX (DB period); all pts received ABA/MTX during the OL period. Efficacy and safety were assessed for pts who received ≥ 1 dose of OL ABA. DAS28 [CRP]-defined remission and TJC/SJC were assessed for the modified ITT population. Normalized [HAQ-DI] score ≤ 0.5 was evaluated for pts with data available. Radiographic progression was assessed using Genant-modified Sharp-Score.

Results: 459 pts (both arms) completed Yr 1 and continued in Yr 2; of those, 94.3% completed Yr 2. Mean baseline DAS28 (CRP) was 6.3, HAQ-DI 1.7, TS 7.5. The proportion of pts randomized to ABA/MTX achieving remission was maintained (46.1 vs 55.2% at Yrs 1 and 2). Of those in remission at Yr 2, the majority (63.5%) had 0 active joints; 11.9, 7.1 and 17.5% had 1, 2 and ≥ 3 active joints. For MTX alone, 26.9% achieved remission at Yr 1; after switching to ABA/MTX, 44.5% achieved remission at Yr 2. The rate of HAQ-DI normalization was maintained over 2 yrs for ABA/MTX, with 49.1 and 54.7% at Yrs 1 and 2; rates for MTX alone were 35.6% at Yr 1 and 47.6% at Yr 2 after addition of ABA. Pts randomized to ABA/MTX had significantly less structural damage progression in Yr 2 than in Yr 1 (mean change in TS: 0.65 from baseline to Yr 1 vs 0.18 from Yr 1-2; $p < 0.001$). For pts randomized to MTX alone, mean change in TS was 1.48 from baseline to Yr 1 vs 0.25 from Yr 1-2; $p < 0.001$. Mean changes from baseline to Yr 2 was significantly lower for the original ABA/MTX group vs those who switched at Yr 1; 0.84 vs 1.75, $p = 0.001$. The rate of non-progression over 2 yrs was 56.8% in the ABA/MTX group vs 43.8% in MTX alone; 91.1% of patients randomized to ABA/MTX who were non-progressors at Yr 1 remained non-progressors at Yr 2. AEs, including serious infections, malignancies and autoimmune events, during Yr 2 were consistent with those reported in Yr 1.

Conclusion: Early introduction of ABA + MTX combination therapy results in greater sustainable clinical and radiographic benefits and normalization of function in the majority of MTX-naïve early RA patients vs MTX alone, supporting the use of ABA + MTX earlier in disease.

1. Westhovens R et al. Ann Rheum Dis 2009;68:1870-7

Diese Daten werden originär beim EULAR 2010 in Rom gezeigt

RA2.22

Conception during therapy with Abatacept – two year follow up data of the babies health

Ronneberger M.¹, Reisch A.¹, Schett G.¹, Manger B.¹, Rech J.¹

¹ Universität Erlangen-Nürnberg, Medizinische Klinik 3, Rheumatologie und klin. Immunologie, Erlangen

Fragestellung: Although with accumulating experiences in the exposure of biologicals before conception or under pregnancy in autoimmune patients, the recommendations are still clear to avoid the use of biologicals in this special situation.

Methodik: Since costimulation blocking antirheumatic drugs have to be withdrawn before conception, published experiences with abatacept therapy during pregnancy have not been reported so far.^{1,2}

Ergebnisse: After 39 weeks the woman gave birth to a male baby by caesarean section in June 2008. No health related or growth problems of the baby have been seen so far. We present the two year follow up data of the babies development.

Schlussfolgerung: While this is only one positive case of conception during abatacept therapy, it is not possible to claim safety and or the possibility to use the drug during pregnancy

RA2.23

CERTOLIZUMAB PEGOL erwies sich in der Monotherapie bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf DMARDs ansprechen, über 2 Jahre als gut verträglich und wirksam

Müller-Ladner U.¹, Fleischmann R.², Goel N.³, Luijckens K.⁴, Strand V.⁵, Choy E.⁶

¹ Justus-Liebig Universität Gießen, Kerckhoff-Klinik GmbH, Abt. f. Rheumatologie u. klinische Immunologie, Osteologie, Physikalische Therapie, Bad Nauheim, ² MCRC, University of Texas, Dallas, ³ UCB, Smyrna, ⁴ UCB, Brussels, ⁵ Stanford University, Palo Alto, ⁶ King's College Hospital, London

Fragestellung: Certolizumab Pegol (CZP), das einzige PEGylierte anti-TNF, erwies sich in der FAST4WARD-Studie als Monotherapie in einer Dosierung von 400 mg alle 4 Wochen (Q4W), über 24 Wochen (WO) als gut verträglich und wirksam bei Patienten (PAT) mit aktiver Rheumatoider Arthritis (RA), die unzureichend auf DMARDs ansprechen. Die PAT wurden in eine Open Label (OL)-Verlängerungsstudie (V) eingeschlossen. Ziel war die Analyse der Verträglichkeit (primär) und Wirksamkeit (sekundär) von CZP bei 188 PAT über zwei Jahre, die an der OL-V der FAST4WARD Studie teilnahmen.

Methodik: Completer (PAT, die FAST4WARD abschlossen) und Abbrucher (Studienabbruch in/nach WO 12) konnten in die OL-V mit einer Dosierung von 400 mg CZP subkutan Q4W einsteigen. Unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) pro 100 PAT wurden für alle PAT, die mindestens 1 CZP-Dosis erhielten, erfasst. Sekundäre Endpunkte waren die ACR-Ansprechraten mit NRI (Non-Responder Imputation) und ACR-Komponenten mit der LOCF (Last Observation Carried Forward)-Analyse. Die Wirksamkeit wurde über 112 WO anhand der in FAST4WARD mit CZP behandelten Completer, die in die OL-V aufgenommen wurden, ermittelt.

Ergebnisse: 104 der ursprünglich 220 in FAST4WARD eingeschlossenen PAT beendeten die Studie laut Protokoll. 188 PAT wurden in die Sicherheitsanalyse eingeschlossen (■ Tab.).

Tab.	Doppelblind- phase (DB)	DB	DB+OL-V
Ereignisse/100 Pat. Jahre	PBO (N=92)	CZP 400mg (N=96)	CZP 400mg (N=170)
Ø Behandlungsdauer (Monat)	3,9	5,2	17,2
Alle UEs	297,1	387,5	206,9
Leichte UEs	156,7	218	114,9
Mittelschwere UEs	163	165,4	95,4
Schwere UEs	28	17	16,1
Schwerwiegende UEs	10,1	19,6	14,5
Ernste Infektionen		4,8	4,1
<i>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</i>			

170 PAT wurden im doppelblinden Teil der Studie oder in der OL-V mit CZP behandelt. 26 UEs führten zum Abbruch der Studie. 3 PAT starben während der OL-V an Myokardinfarkt, Herzstillstand und metastatisierendem Bronchialkarzinom. Aus der Gruppe der Completer, die an die OL-V teilnahmen (n=69), blieben die ACR-Ansprechraten über den Behandlungszeitraum stabil (112. WO: ACR 20: 70,3 %; ACR50: 34,4 %). Die Verbesserungen der ACR-Komponenten, die in FAST4WARD erzielt wurden, hielten bis WO 112 an.

Schlussfolgerung: Die Monotherapie mit 400 mg CZP Q4W, subkutan zeigte sich gut verträglich und führte zu einer über 112 WO anhaltenden Verbesserung der RA typischen klinischen Symptome. Es gab keinen Anstieg von UEs während der OL-V. [1]

[1] Fleischmann R, et al. (2009), Ann Rheum Dis 69, 805-811

RA2.24

Bewertung einer Infusionsbehandlung der Rheumatoiden Arthritis durch Patienten und Rheumatologen

Willeke P.¹, Becker H.², Pavenstädt H.¹, Wassenberg S.³, Jacobi A.M.¹

¹ Universitätsklinikum Münster, Westfälische Wilhelms-Universität, Medizinische Klinik D, Sektion Rheumatologie und klinische Immunologie, Münster, ² Universitätsklinikum Münster, Westfälische Wilhelms-Universität, Medizinische Klinik D, Rheumatologisch-Immunologische Ambulanz, Münster, ³ Evangelisches Fachkrankenhaus, Rheumatologische Klinik, Ratingen

Fragestellung: Die aktuell zur Verfügung stehenden Biologika zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis (RA) können entweder subkutan (s.c.) oder intravenös (i.v.) appliziert werden. Weitere Unterschiede zwischen den Substanzen bestehen in den unterschiedlichen Therapieintervallen. Unser Ziel war es, die Zufriedenheit von RA Patienten und Rheumatologen mit den unterschiedlichen Applikationsformen und Therapieintervallen zu ermitteln.

Methodik: Wir führten eine Befragung an 102 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA durch, die aktuell eine Therapie mit Rituximab (RTX) erhalten. Die Patienten wurden über unterschiedliche Aspekte ihrer aktuellen und vorherigen Therapie befragt. Hierbei wurde insbesondere nach der Gesamtzufriedenheit, Verträglichkeit, sowie der zeitlichen Inanspruchnahme der Applikation gefragt. Darüber hinaus befragten wir 17 Rheumatologen. Diese wurden ebenfalls über die Vorteile und Nachteile einer s.c. bzw. i.v. Applikation befragt, deren Präferenzen, sowie die vermutete Präferenz des Patienten bezüglich einer s.c. oder i.v. Gabe.

Ergebnisse: Das mittlere Alter der Patienten betrug $59 \pm 11,2$ Jahre. Alle Patienten sprachen unzureichend auf > 1 Basistherapeutika und mindestens 1 Biologikum an. Der Einfluss einer RTX Therapie auf die Planung verschiedener Aktivitäten (Beruf, Hobby, Reisen) wurde als gering bzw. sehr gering bei etwa 76% eingestuft. 63,4% der Patienten bevorzugten eine Infusion alle 6-9 Monate, 21,5% würden eher nur Tabletten bevorzugen, 12,9% der Befragten bevorzugten eine s.c. Applikation alle 2 Wochen und nur 2% würden eine Infusion alle 4 Wochen präferieren. Die Patienten schätzten den Ablauf, die Betreuung sowie die Überwachung während der Infusion und 92% der Patienten würde erneut eine Therapie mit RTX wählen. Im Vergleich hierzu würde 88% der Rheumatologen eine s.c. Gabe bevorzugen und sogar 94% der Ärzte vermuteten, dass ihre Patienten ebenfalls eine s.c. Gabe vorziehen würden. Die angegebenen Gründe hierfür waren die größere Flexibilität, die Bequemlichkeit sowie die Unabhängigkeit während der s.c. Therapie.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse unserer Befragung zeigen, dass entgegen der Einschätzung der befragten Rheumatologen, mit RTX behandelte RA-Patienten eine i.v. Applikation anderen Applikationsformen vorziehen.

RA2.25

Anwendung Genom-weiter Assoziationsstudien zur Identifizierung prädiktiver genetischer Polymorphismen für die Vorhersage des Therapieerfolges der anti-TNF α Therapie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

Drynda S.¹, Ganske P.², Koczan D.³, Guthke R.², Thiesen H.-J.³, Kekow J.⁴

¹ Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Klinik für Rheumatologie, Magdeburg, ² HKI, Jena, ³ Universitätsklinikum Rostock, Institut für Immunologie, Rostock, ⁴ Medigreif Fachkrankenhaus f. Rheumatologie u. Orthopädie Vogelsang-Gommern, Otto-v.-Guericke Universität, Vogelsang-Gommern

Fragestellung: Die Suche nach Biomarkern für die Prädiktion des Therapieerfolges von Biologika bei der Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) hat in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. Genetische Variationen gelten dabei als potentielle Kandidaten für die Diskriminierung von Therapie-Respondern und Versagern auf eine anti-TNF α -Therapie. Bisherige Hypothesen-basierte Studien zur Assoziation genetischer Variationen mit dem Therapieansprechen haben keinen entscheidenden Durchbruch gebracht.

Ziel der Arbeit war die Identifizierung prädiktiver SNPs für den Therapieerfolg einer Etanercept (ETN)-Behandlung bei RA-Patienten in einem Hypothesen-unabhängigen Genom-weiten Ansatz.

Methodik: Der Affymetrix SNP6.0 Array wurde verwendet, um mehr als 900.000 SNPs bei 100 ETN-behandelten RA-Patienten (Kaukasier) zu analysieren. Der Therapieerfolg wurde definiert als die Besserung des DAS28 um >1.2 nach 3 und 6 Monaten. Als zusätzliches Responsekriterium wurden die radiologischen Veränderungen innerhalb von 12 Monaten unter Therapie berücksichtigt.

Für die Berechnung der Genotypen wurde der CRLMM Algorithmus verwendet, für die Filterung der Daten sowie die Signifikanzanalysen kam PLINK, eine frei verfügbare Software, zum Einsatz.

Ergebnisse: Im Ergebnis einer Filterung der Genotypisierungsdaten (call rate von $>97\%$ für die individuellen Patienten, call rate von 95% für die einzelnen SNPs, MAF >0.01 , HWE $p < 10^{-5}$) konnten 583.705 Marker bei 52 Respondern und 44 Therapieversagern ausgewertet werden. 8 SNPs wurden mit einer odds ratio im Bereich zwischen 4.14 und 9.49 auf einem Signifikanzniveau $p < 10^{-5}$ als diskriminierend zwischen Respondern und Versagern identifiziert. Ein Herabsetzen des Signifikanzniveaus auf $p < 10^{-4}$ erhöhte die Anzahl der Marker auf 56.

Schlussfolgerung: Die Mehrheit der identifizierten SNPs befindet sich in intergenischen Bereichen, nur 2 der 8 auf dem Signifikanzniveau $p < 10^{-5}$ gefundenen SNPs liegen im Bereich von Gentranskripten (rs11687084 LBH, rs7215209 NLE1). Keiner der identifizierten SNPs wurde bisher als Risikomarker für die RA oder in Assoziation zum Therapieansprechen beschrieben. Bei großen Datensätzen aus SNP Arrays besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit falsch positiver Assoziationen, eine Validierung der Ergebnisse ist zwingend erforderlich.

Die erfolgversprechendsten SNPs werden aktuell mittels konventioneller Typisierungsmethoden in einer großen Kohorte ETN-behandelter RA-Patienten analysiert.

Gefördert durch BMBF (BiochancePLUS2 FZK 0313692C) und durch Wyeth BioPharma

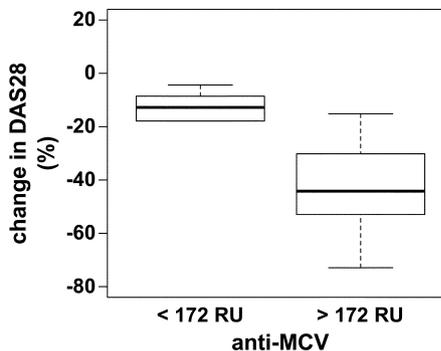
RA2.26

Anti-MCV titres are predictive for rituximab therapy outcome

Engelmann R.¹, Eggert M.², Neeck G.², Müller-Hilke B.¹

¹ Universitätsklinikum Rostock, Institut für Immunologie, Rostock, ² Rheumazentrum am Krankenhaus Bad Doberan, Hohenfelde / Bad Doberan

Fragestellung: Even though biologicals have increasingly become indispensable for the treatment of severe RA, only little is known about biomarkers that predict therapy response and guide the choice of treatment. We therefore investigated in detail whether titres of antibodies against citrullinated peptide antigens (ACPA) are predictive of individual therapy responses following rituximab or anti-TNF treatment.



▲ Fig. 1 A cut-off value for anti-MCV antibodies of 172 RU separates poor from high responders.“

Methodik: Our study cohort comprises 59 ACPA positive RA patients. 27 of these underwent rituximab- and 42 anti-TNF therapy. Anti-CCP2 and

anti-MCV titres were determined in patients' sera before therapy onset using commercially available tests combined with subclass specific detection systems. DAS28 was assessed before and 26 and 12 weeks after the onset of rituximab and anti-TNF therapy, respectively.

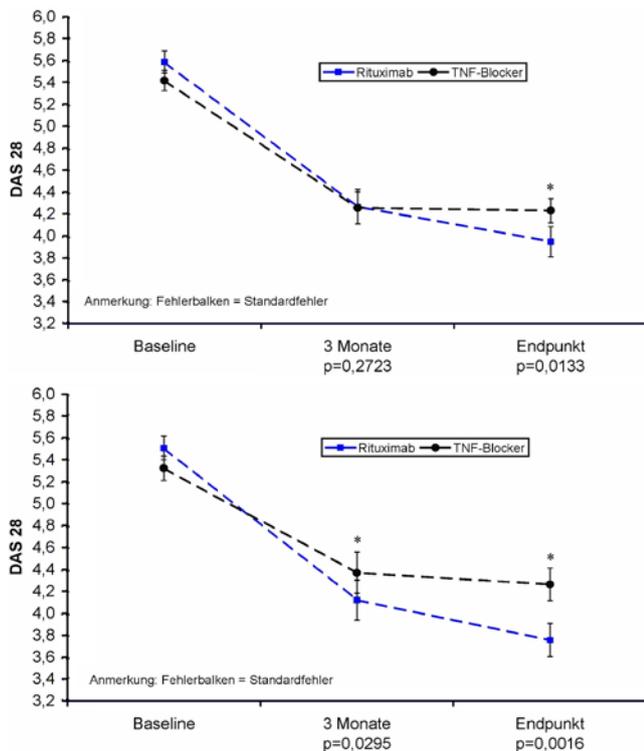
Ergebnisse: We found significant correlations between anti-MCV titres and the percent change in the DAS28 following rituximab therapy (IgG1: $p = 0.0006$, $R = -0.62$; IgG3: $p = 0.01$, $R = -0.49$; IgG4: $p = 0.028$, $R = -0.43$). As a cut-off value we calculated 172 RU to separate poor from high responders with a mean improvement in the DAS28 below 20% and above 40%, respectively (■ Fig.). No correlation was found between anti-CCP titres and therapy response and none of the ACPA titres was predictive of anti-TNF response.

Schlussfolgerung: Our results suggest anti-MCV titres to predict rituximab therapy response and call for confirmation in larger cohorts and prospective studies.

RA2.27 Überlegenheit von Rituximab nach Versagen des ersten TNF-Blockers

Kekow J.¹, Müller-Ladner U.², Schulze-Koops H.³, Link R.⁴, Kobialko M.⁴
¹ Medigreif Fachkrankenhaus f. Rheumatologie u. Orthopädie Vogelsang-Gommern, Otto-v.-Guericke Universität, Vogelsang-Gommern, ² Justus-Liebig Universität Gießen, Kerckhoff-Klinik GmbH, Abt. f. Rheumatologie u. klinische Immunologie, Osteologie, Physikalische Therapie, Bad Nauheim, ³ Klinikum der Universität München, Campus Innenstadt, Medizinische Poliklinik, Rheuma-Einheit, München, ⁴ Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen

Fragestellung: Bis zu 30% der Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA) sprechen nicht ausreichend auf die Behandlung mit einem 1. Tumornekrosefaktor(TNF)-Blocker an. Der Einsatz eines 2. TNF-Blockers bleibt umstritten, da andere Wirkmechanismen wie Rituximab (RTX) hier möglicherweise überlegen sind.



▲ **Abb. 1** Verlauf des DAS28 in allen Patienten (oben) und in CCP-seropositiven Patienten (unten). Der p-Wert bezieht sich jeweils auf den Kohortenvergleich (mittels t-Test) hinsichtlich der Differenz zwischen Baseline und Endpunkt.

Das Studienziel bestand darin, zu prüfen, ob ein Behandlungskurs mit 2x1gRTX der Behandlung mit einem 2. TNF-Blocker bei RA-Patienten nach Therapieversagen des 1. TNF-Blockers überlegen ist.

Methodik: In einer retrospektiven, nicht-interventionellen Kohortenstudie wurden 196 Patienten mit aktiver RA (DAS28 ≥ 3.2) trotz TNF-Blocker-Therapie untersucht (RTX n=90, TNF-Blocker n=106). Die mittlere Beobachtungszeit betrug 6,6 Monate (Median: 6,32, Wertebereich: 1,64-20,76) nach Therapiewechsel.

Ergebnisse: Beide Kohorten waren zum Zeitpunkt des Wechsels der Therapie nach Beendigung des 1. TNF-Blockers vergleichbar hinsichtlich Alter (RTX $56,6 \pm 11,1$; TNF-Blocker $57,4 \pm 13,1$ Jahre), Krankheitsdauer ($10,0 \pm 7,8$ vs. $9,7 \pm 7,6$ Jahre), DAS28 ($5,6 \pm 1,0$ vs. $5,4 \pm 1,0$) und Frequenz der Patienten unter laufender Basistherapie (77,8% vs. 77,4%). Im Mittel war der DAS28 nach 6,6 Monaten in der RTX-Kohorte stärker reduziert als in der TNF-Blocker-Kohorte (-1,64 [95%-CI: -1,92; -1,36] vs. -1,19 [95%-CI: -1,42; -0,96], $p=0,0133$) (■ Abb. 1, oben). Dieser Unterschied war in der Subgruppe der CCP-positiven Patienten stärker ausgeprägt (-1,75 [95%-CI: -2,07; -1,43] vs. -1,06 [95%-CI: -1,34; -0,78], $p=0,0016$) (■ Abb. 1, unten). Zusätzlich erreichten mehr RTX-als TNF-Blocker-Patienten ein moderates/gutes EULAR-Ansprechen: 82,2% vs. 71,7%. Dieser Kohortenunterschied war signifikant in der CCP-positiven Subgruppe: 85,3% vs. 67,2% ($p=0,0128$).

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse zeigen, dass die Behandlung mit RTX der mit TNF-Blockern bei RA-Patienten, die unzureichend auf TNF-Blocker angesprochen haben, überlegen war. Dies zeigte sich in einer klinisch signifikanten Verbesserung des DAS28, besonders bei CCP-positiven Patienten. Anti-CCP-Antikörper erwiesen sich als nützlicher prädiktiver Biomarker für die Auswahl des Biologikums, hier RTX.

Spondyloarthritis

SP.01 Therapie mit Tocilizumab bei ankylosierender Spondylitis unter ineffektiver Leitlinientherapie

Riewerts F.¹, Henes J.¹, Günaydin I.¹, Jacki S.H.², Horger M.³, Kanz L.¹, Kötter I.⁴

¹ Universitätsklinikum Tübingen, Innere Medizin II (Onkologie, Hämatologie, Rheumatologie, Immunologie, Pulmologie), Tübingen, ² Facharzt für Innere Medizin-Rheumatologie und, Hämatologie- intern. Onkologie, Tübingen, ³ Universitätsklinikum Tübingen, Radiologische Universitätsklinik, Tübingen, ⁴ Universitätsklinikum Tübingen, Med. Klinik II, Bereich Rheumatologie, Tübingen

Fragestellung: Für die Therapie der ankylosierender Spondylitis (AS) stehen nach den Leitlinien neben NSAR, Sulfasalazin, Methotrexat und den TNF-alpha-Antagonisten keine anderen Möglichkeiten zur Wahl. Bei nicht ausreichender Inhibierung der Aktivität der AS beziehungsweise Kontraindikation für eine Anti-TNF Therapie wurden zwei Patienten mit Tocilizumab therapiert.

Methodik: Bei einem Patienten (26 Jahre, männlich, HLA-B27 positiv) war die Leitlinien-gerechte Therapie, inklusive drei verschiedener TNF-Antagonisten, wirkungslos. Der andere Patient (33 Jahre, männlich, HLA-B27 positiv) konnte aufgrund eines Marginalzonen-Lymphoms nicht mit TNF-alpha-Antagonisten therapiert werden; bei ihm waren ebenfalls NSAR, Sulfasalazin und Methotrexat ineffektiv. Daher wurde bei beiden Patienten eine Therapie mit dem Interleukin-6-Antikörper mit 8 mg/kg KG alle 4 Wochen eingeleitet. Der Erfolg wurde klinisch anhand verschiedener Scores (BASDAI; BASFI, BASMI und ASDAS C), laborchemisch (CRP und BSG) und radiologisch (MRT) kontrolliert.

Ergebnisse: Beide Patienten haben die Therapie gut vertragen. Acht Wochen nach Beginn der Therapie waren bei dem erstgenannten Patienten die Entzündungsparameter im Normbereich (CRP 0,03 [Vorwert 1,9] mg/dl, BSG 2 [21] mm). Der BASDAI verbesserte sich auf 3,3 [6,1], der BASFI auf 6,4 [6,6], der BASMI auf 6 [7] und der ASDAS C auf 1,34 [4,23] Der Therapieerfolg zeigte sich anhaltend (26 Wochen Follow up). Beim zweiten Patienten zeigten sich nach acht Wochen ebenfalls normwertige

Entzündungsparameter (CRP 0,01 [4,0] mg/dl, BSG 4 [38] mm). Der BASDAI verbesserte sich auf 5,8 [9,6], der BASFI auf 6,1 [9,9], der BASMI auf 5 [9] und der ASDAS C auf 2,03 [4,41].

Schlussfolgerung: Beide Patienten profitierten von der Therapie. Die entzündungshemmende Wirkung von Tocilizumab scheint auch bei AS eine Therapieoption darzustellen.

SP.02

RheumaRückenCheck: Entwicklung und Evaluation eines deutschsprachigen Screening Instrumentes für Spondyloarthritiden

Richter J.1, Rudwaleit M.2, Scheith K.3, Sieper J.2, Schneider M.4
1 Heinrich-Heine-Universität, Rheumazentrum - Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie, Düsseldorf, 2 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Medizinische Klinik I Gastroenterologie, Infektologie, Rheumatologie, Berlin, 3 GKM Gesellschaft für Therapieforschung mbH, München (4) Heinrich-Heine-Universität, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie, Kooperatives Rheumazentrum Rhein-Ruhr e.V., Düsseldorf

Fragestellung: Die frühe Diagnose entzündlich-rheumatischer Systemerkrankungen ist wichtig für die Prognose und das Outcome der Patienten. Zwischen Symptombeginn und rheumatologischer Erstvorstellung liegen in Deutschland ca. 1 bis 5 Jahre. Der Einsatz von Patientenfragebogen für die Früherkennung entzündlich-rheumatischer Systemerkrankungen, deren Effizienz in anderen Ländern bereits gezeigt wurde, könnte die Situation verbessern. Ziel unserer Arbeit war daher die Entwicklung eines patienten-bezogenen, deutschsprachigen Messinstrumentes mit hoher Sensitivität und Spezifität sowie hohem prädiktivem Wert für Spondyloarthritiden.

Methodik: Der elf binäre Fragen umfassende Fragebogen wurde von den Autoren im Konsensusverfahren entwickelt. 1105 ambulante Patienten in zwei Universitätskliniken beantworteten den Fragebogen, der auch Begleiterkrankungen und soziodemographische Daten erfasst. Ein prädiktiver Auswertungsalgorithmus wurde mittels logistischer Regressionsanalysen entwickelt. Ein Ethikvotum liegt vor.

Ergebnisse: Das mittlere Alter der Patienten (68,4% weiblich) lag bei 49,4 ± 14,7 Jahren. Die mittlere Krankheitsdauer errechnete sich zu 5,0 ± 6,9 Jahren (Median 1,0). 558 Patienten berichteten eine oder mehrere Begleiterkrankung(en). Die Applikation des Algorithmus erzielt eine Sensitivität von 64,8% und eine Spezifität von 90,7%. Die Fläche unter der ROC-Kurve betrug 0,882 (p < 0,0001). Die Likelihood ratios (LR) errechneten sich zu 7,35 (LR+) und 0,39 (LR-).

Schlussfolgerung: Unter Berücksichtigung der möglichen Rate falsch positiver Ergebnisse ist der RheumaRückenCheck ein einfaches, kostengünstiges Instrument, welches leicht von Patienten ausgefüllt werden kann. Es könnte die Gruppe von Patienten mit möglicher Spondyloarthritis identifizieren und benötigt weitere Untersuchungen. Eine webbasierte Version des RheumaRückenCheck steht unter www.rheuma-ruecken-check.de kostenfrei zur Verfügung.

Unrestricted grant Abbott Immunology, Wiesbaden, Germany
Unrestricted grant Arbeitsgemeinschaft der Regionalen Rheumazentren in der DGRh, Berlin, Germany

SP.03

Röntgenbefunde bei ankylosierender Spondylitis nach einer fünfjährigen Therapie mit Infliximab

Baraliakos X.¹, Heldmann F.², van der Heijde D.², Listing J.³, Sieper J.⁴, Braun J.²

¹ Ruhr-Universität Bochum, Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, ² Rheumazentrum Ruhrgebiet, St. Josefs-Krankenhaus, Herne,

³ Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Berlin, ⁴ Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Medizinische Klinik I Gastroenterologie, Infektologie, Rheumatologie, Berlin

Fragestellung: Die Therapie mit Infliximab bei Patienten mit aktiver AS zeigte sowohl klinisch als auch in der MRT deutliche Verbesserungen. Es

ist noch unklar, ob auch radiographische Progression über 2 Jahre hinaus gehemmt werden kann. Radiologische Veränderungen zu Baseline sind prädiktiv für weitere Progression. Im Rahmen der EASIC-Studie - einer Nachfolgestudie von ASSERT - wurden die Patienten weitere 3 Jahre mit Infliximab behandelt.

Ziel dieser Arbeit war die Beobachtung der Wirkungen von Infliximab auf radiologische Veränderungen von AS Patienten über 5 Jahre.

Methodik: Von 53/73 Patienten (72,6%) die in EASIC aufgenommen wurden lagen vollständige Röntgenaufnahmen vor. Diese wurden von einem erfahrenen Befunder verblindet für Reihenfolge mit dem mSASSS bewertet.

Ergebnisse: Das mittlere Alter war 42,4±7,9 Jahre, 45/53 Patienten (85%) waren HLA-B27-positiv, 46/53 (86,8%) waren männlich. Der mittlere BASDAI war 6,3±1,3, der mittlere BASFI 5,9±1,6, der mittlere BASMI 4,0±1,7. Bei allen klinischen Parametern zeigte sich während der Behandlung eine signifikante Besserung. Bei Baseline lag der mittlere mSASSS bei 20,5±19,9, 31/53 Patienten (59 %) hatten Syndesmophyten. Der mittlere mSASSS verschlechterte sich über 1,0±2,0 Punkte nach 2 und 2,1±2,7 nach 5 Jahren (p < 0,05). Bei Patienten mit Baseline-Syndesmophyten zeigte sich eine stärkere radiologische Progression (2,4±2,7 Einheiten) als ohne Baseline-Syndesmophyten (1,6±2,8 Einheiten). Bei allen Patienten war die radiologische Progression unabhängig der Verbesserung von klinischen Parametern.

Bei 14/31 Patienten mit Baseline-Syndesmophyten (45,2%) und bei 9/22 Patienten ohne Syndesmophyten (40,1 %) zeigten sich neue Syndesmophyten. Allerdings zeigte sich zwischen Baseline und 2 Jahre eine stärkere Tendenz zur Entwicklung neuer Syndesmophyten später (2-5 Jahre). Patienten mit Baseline-Syndesmophyten zeigten tendenziell größere Anzahl neuer Syndesmophyten als Patienten ohne Baseline-Syndesmophyten.

Schlussfolgerung: Die radiologische Progression bei AS Patienten wurde trotz einer 5-jähriger TNF-Blocker-Therapie nicht komplett gehemmt. Patienten mit Baseline-Veränderungen zeigten eine höhere radiologische Progression, aber auch bei Patienten ohne Schädigungen zeigten Verschlechterung. Es ist unklar, ob die radiologische Progression mit der in den MRT-Aufnahmen darstellbaren entzündlichen Restaktivität zusammenhängt. Der Einfluss der TNF-Blocker auf den Prozess der Neubildung von Knochengewebe muss in weiteren Studien mit Langzeit-Nachbeobachtung geklärt werden.

SP.04

Golimumab hemmt die radiologische Progression bei Psoriasis-Arthritis: 52-Wochen-Ergebnisse: der Studie GO-REVEAL

Kavanaugh A.¹, Gladman D.², van der Heijde D.³, Mease P.⁴, McInnes I.⁵, Krueger G.⁶, Xu W.⁷, Rahman M.⁸, Zrubek J.⁷, Baratte A.⁷, Beutler A.⁹

¹ U California San Diego, San Diego, ² Toronto Western Hosp., Toronto,

³ Leids Universitair Medisch Centrum Leiden, Leiden, ⁴ Swedish Medical Ctr/U Washington, Seattle, ⁵ U Glasgow, Glasgow, ⁶ U Utah Health Science Ctr, Salt Lake City, ⁷ Centocor R&D, Malvern, ⁸ Centocor R&D Malvern, PA/ U Penn School of Med, Philadelphia, ⁹ Centocor Research & Development, University of Pennsylvania, Malvern, PA

Fragestellung: Evaluierung der Wirksamkeit von Golimumab (GLM) hinsichtlich der Inhibition der radiologischen Progression bei Psoriasis-Arthritis (PsA).

Methodik: Patienten mit aktiver PsA (TJC und SJC ≥ 3) wurden in die drei Behandlungsarme GLM 50 mg s.c., GLM 100 mg s.c. od. PBO alle 4 Wo. randomisiert. In Wo. 16 wurden Pat. mit unzureichender Verbesserung (< 10 %) des TJC und SJC vorzeitig umgestellt (Early Escape) und erhielten entweder GLM 50 mg (PBO-Gruppe) oder GLM 100 mg (GLM 50 mg). Alle in Woche 24 noch mit PBO behandelten Patienten wurden zu diesem Zeitpunkt auf GLM 50 mg umgestellt. Röntgenaufnahmen der Hände und Füße wurden in den Wochen 0, 24 und 52 durchgeführt. Erosionen und Gelenkspaltverschmälerung wurden von zwei unabhängigen Befundern, mit Hilfe des für die PsA modifizierten vdHS-Scores ausgewertet.

Ergebnisse: 405 Patienten wurden rekrutiert. Der mediane TJC und SJC lag bei 12 – 14 bzw. 22 – 24 in den einzelnen Gruppen; die HAQ-Scores lagen bei 1,0 – 1,1; die CRP-Spiegel betragen 0,6 mg/dl und die vdHS-Scores lagen bei 9,00 – 10,50. In Wo. 24 zeigten Patienten unter GLM 50 mg eine signifikant geringere radiologische Progression im Vergl. zu Pat. unter PBO (mittl. Veränd. des vdHS-Scores vs. Baseline; GLM 50 mg $-0,16 (\pm 1,31)$ vs. PBO $0,27 (\pm 1,26)$, $p = 0,011$; GLM 100 mg $0,02 (\pm 1,32)$ versus PBO, $p = 0,086$). Unter GLM zeigten signifikant mehr Patienten keine Progression (=Veränderung des vdHS-Scores ≥ 0) als unter PBO (78,8 % unter GLM 50 mg [$p = 0,007$]; 76,6 % unter GLM 100 mg [$p = 0,020$]; 62,7 % unter PBO). Pat. ohne Erosionen oder Gelenkspaltverschmälerung zu Studienbeginn blieben erosionsfrei unter GLM 50 mg zu 87,1 %, unter GLM 100 mg zu 89,1 % sowie unter PBO zu 71,6 %. Ein Zustand ohne Gelenkspaltverschmälerung wurde aufrecht erhalten unter GLM 50 mg bei 97,0 % ($p = 0,008$), unter GLM 100 mg bei 96,4 % ($p = 0,013$) sowie unter PBO bei 88,2 % der Patienten. Patienten, die bereits zum Randomisierungszeitpunkt GLM erhalten haben, zeigten in Woche 52 eine geringere Progression (mittl. Veränderung des vdHS-Scores: $0,22 \pm 1,64$ für GLM 50 mg und $0,14 \pm 1,53$ für GLM 100 mg) als Pat., die bei der Random. zunächst der PBO-Gruppe zugewiesen worden waren ($0,22 \pm 1,38$) und GLM erst ab Woche 16 oder 24 erhielten. **Schlussfolgerung:** Bereits in Woche 24 zeigt sich bei GLM behandelten PsA Patienten eine sign. Hemmung der radiologischen Progression; diese Wirkung konnte bis Woche 52 aufrechterhalten werden.

SP.05

Evaluierung des ASDAS, eines neuen Instrumentes der ASAS zur Bestimmung der Krankheitsaktivität, bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis, die über 8 Jahre mit TNF-Blockern behandelt wurden

Baraliakos X.¹, Listing J.², Fritz C.², Sieper J.³, Braun J.⁴

¹ Ruhr-Universität Bochum, Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne,

² Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Berlin, ³ Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Medizinische Klinik I Gastroenterologie, Infektiologie, Rheumatologie, Berlin, ⁴ Rheumazentrum Ruhrgebiet, St. Josefs-Krankenhaus, Herne

Fragestellung: Zurzeit werden zur Bestimmung der Krankheitsaktivität (BASDAI) oder des therapeutischen Ansprechens (ASAS20-, ASAS40-, BASDAI50) in der ankylosierenden Spondylitis (AS) hauptsächlich subjektive Scores verwendet. Die internationale AS Gesellschaft (ASAS) hat mit dem ASDAS (AS Disease Activity Score) einen neuen Score für die Krankheitsaktivität entwickelt, der klinische Parameter sowie CRP berücksichtigt. Die Deutsche Infliximab-Kohorte für AS (DIKAS) ist eine Langzeit-Anwendungsbeobachtung bei AS-Patienten, die über 8 Jahre mit Infliximab behandelt werden. Die dreimonatige Anfangsphase war placebokontrolliert, anschließend erfolgte die Behandlung unblindet mit einer kurzen Unterbrechungsphase nach 3 Jahren und anschließender und Wiederbehandlung bis Jahr 8.

Ziel dieser Studie war der Vergleich etablierter Instrumente (ASAS, BASDAI) und des ASDAS, zur Erfassung der Therapie mit TNF- α Blockern über einen Zeitraum von 8 Jahren

Methodik: Insgesamt wurden 33 Patienten mit aktiver AS aus DIKAS eingeschlossen. Die Krankheitsaktivität im ASDAS wurde definiert als ‚keine Aktivität‘ (Score $< 1,3$), ‚mittelschwere Aktivität‘ (Score $1,3-2,1$), ‚hohe Aktivität‘ (Score $2,1-3,5$), ‚sehr hohe Aktivität‘ (Score $> 3,5$). Eine Veränderung des ASDAS um $> 1,1$ wurde als ‚minimale relevante Veränderung‘, eine Veränderung um > 2 als ‚bedeutende Besserung‘ definiert. Das Therapieergebnis wurde anhand der ASDAS- und ASAS-Definitionen nach 3, 5 und 8 Jahren verglichen.

Ergebnisse: Der mittlere BASDAI sank von $6,4 \pm 1,4$ zu Studienbeginn auf $2,3 \pm 2,0$ in Jahr 3 (-64%), $2,4 \pm 2,0$ in Jahr 5 (-63%) bzw. $2,6 \pm 1,9$ in Jahr 8 (-59% ; $p < 0,05$). Der ASDAS sank von $4,3 \pm 0,8$ zu Studienbeginn auf $1,5 \pm 1,0$ in Jahr 3 (-65%), $1,6 \pm 1,0$ in Jahr 5 bzw. $1,6 \pm 0,9$ in Jahr 8 (-63%).

Einen BASDAI-Score < 3 erzielten 22/33 Patienten (66,7%) in Jahr 3 sowie 21/33 (63,6%) in Jahr 5 und 8; einen ASDAS von 1,3-2,1 erzielten 11 Patienten (33%) in Jahr 3, 10 (30%) in Jahr 5 und 14 (42%)

in Jahr 8. Einen ASDAS von 2,1-3,5 erzielten 6 Patienten (18%) in Jahr 3, 9 (27%) in Jahr 5 und 5 (15%) in Jahr 8.

Schlussfolgerung: Der ASDAS, ein von der ASAS vorgeschlagener neuer Score zur Bestimmung der Krankheitsaktivität bei AS, zeigte in Hinblick auf die Krankheitsaktivität und deren Veränderung eine höhere Sensitivität als die konventionellen Scores und bestätigte neuere Daten von Studien mit kurzem follow-up. Weitere Studien sind erforderlich, um den ASDAS in der klinischen Praxis als Standardinstrument für die Bestimmung der Krankheitsaktivität bei AS zu etablieren.

SP.06

Developing and validating an index for measuring health in patients with ankylosing spondylitis

Kiltz U.¹, van der Heijde D.², Cieza A.³, Boonen A.⁴, Stucki G.⁵, Braun J.⁶

¹ Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, ² University Medical Center, Leiden, ³ Ludwigs-Maximilians-Universität, Institute for Health and Rehabilitation Sciences, München, ⁴ Maastricht University Medical Center, Department of Internal Medicine, Maastricht, ⁵ University of Lucerne, Department of Health Sciences and Health Policy, Luzern, ⁶ Rheumazentrum Ruhrgebiet, St. Josefs-Krankenhaus, Herne

Fragestellung: The impact of disease on functioning is the essential information for clinicians when reporting on health problems of individuals. The International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) is a comprehensive and universally accepted model to classify and describe functioning, disability and health in a systematic way.

The objective is to outline the development and validation of a health index for patients with ankylosing spondylitis (AS) based on the ICF.

Methodik: The project is a combined effort of the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS), the ICF Research Branch of the WHO and the WHO. There will be 5 steps in the development and validation of the health index for patients with AS: (a) development of an item pool (b) identification of candidate items (c) item selection (d) item reduction, and (e) creation of a final version. Consensus about items that have to be part will be reached in a final consensus conference.

Ergebnisse: The item pool covers the categories of the Comprehensive and Brief ICF Core Set for AS and consists of 264 items. The items have been collected from various instruments currently available for use in patients with AS which focus on symptoms and functioning (e.g. BASDAI, HAQ-S). Composed measures such as questionnaires about Quality of Life have been screened as well (e.g. ASQoL). Because these questionnaires did not cover the whole spectrum of the ICF Core Set for AS additional instruments which are not commonly used in patients with AS but which are already linked to the ICF have been screened and items have been introduced in the item pool. There are 216 items within the item pool belonging to the category of functioning of the ICF. These items are subdivided in the components body structure and activities & participations. 48 items belongs to the chapter of environmental factors.

Schlussfolgerung: The goal of developing a health index for patients with AS based on the ICF is very much in line with the broader goal of the WHO to define health indices to ensure the comparability of them within the framework of the ICF. The health index will address a variety of ICF categories like pain and sleep functions but also different aspects of activity and participation like family relationship or environmental factor (e.g. attitudes).

The next step in the development process will be an international, multicenter cross sectional study for identification of candidate items building up a draft version of the health index for AS patients.

SP.07

Das kurzfristige Ansprechen auf einer Therapie von Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis mittels TNF-Blockern ist prädiktiv für das langfristige Ergebnis sowie für die Beibehaltung bzw. das Absetzen der Behandlung

Baraliakos X.¹, Listing J.², Fritz C.², Sieper J.³, Braun J.⁴

¹ Ruhr-Universität Bochum, Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne,

² Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Berlin, ³ Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Medizinische Klinik I Gastroenterologie, Infektiologie, Rheumatologie, Berlin, ⁴ Rheumazentrum Ruhrgebiet, St. Josefs-Krankenhaus, Herne

Fragestellung: Die Behandlung mit TNF-Blockern ist sich bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis (AS) über 8 Jahre. Es gibt nur wenige Erkenntnisse zu prädiktiven Faktoren des langfristigen Ansprechen und Beibehaltung dieser Therapie.

Methodik: In einer multizentrischen, randomisierten Studie erhielten AS-Patienten (BASDAI_{>4}) Therapie mit Infliximab 5 mg/kg oder Placebo über 3 Monate (FU1) und bis zu 8 Jahren (FU2). Primäres Ziel war der Anteil von Patienten mit Remission zu FU2. Die Gruppe der Completer nach 8 Jahren wurde mit den Patienten die ausgeschieden sind bezüglich klinisches Ansprechen zu FU1 verglichen. ‚Hohe Krankheitsaktivität‘ war definiert als ein BASDAI-Score_{>4}, ‚niedrige Krankheitsaktivität‘ als BASDAI-Score_{<3}. Eine ‚klinisch relevante Veränderung‘ des BASDAI und BASFI war eine Verbesserung um mindestens 1 Einheit. Der prädiktive Wert des Ansprechens zu FU1 auf das Therapieergebnis nach 8 Jahren wurde mittels Multivariatanalyse untersucht.

Ergebnisse: Von den initial 69 Patienten waren 33 (48 %) nach 8 Jahren unter Therapie. Eine partielle Remission zu FU1 war in 12/33 Patienten (36,4%) und zu FU2 in 8/33 Patienten (24,2%) gesehen. Die Baseline-Charakteristika zwischen Patienten mit und ohne partieller Remission zeigten keine Unterschiede. Es bestand auch kein Unterschied zu Baseline zwischen Completern nach 8 Jahren und Dropouts. Das Ansprechen auf der TNF-Blockierung zu FU1 war prädiktiv für das Verbleiben in der Studie und für den klinischen Zustand zu FU2: in der Multivariatanalyse zeigte eine Verbesserung von BASDAI- und der BASFI-Score von _{>4} zu Studienbeginn auf _{< 3} zu FU1 eine Wahrscheinlichkeit von _{>22%} für eine partielle Remission sowie eine Wahrscheinlichkeit von _{>75%} für das Verbleiben unter Therapie zu FU2. Patienten die zu FU1 keine klinische relevante Verbesserung des BASDAI erzielten haben mit einer Wahrscheinlichkeit von _{>70%} FU2 nicht erreicht.

Schlussfolgerung: Das Vorliegen niedriger BASDAI- sowie BASFI-Scores und einer partiellen klinischen Remission nach der dreimonatigen Behandlung mit einem TNF-Blocker waren prädiktive Faktoren für das Ansprechen sowie für die Beibehaltung der Therapie nach 8 Jahren. Diese Daten bestätigen die jüngsten ASAS-Empfehlungen, den Behandlungseffekt von TNF-Blockern nach dreimonatiger Behandlung zu überprüfen.

Tab.

	TNF-Blocker-naive Patienten (n= 15)	TNF-Blocker-Versager-Patienten (n= 15)
ASAS20	26,7%	20,0%
ASAS40	13,3%	0%
ASAS Partielle Remission	6,7%	0%
BASDAI20	33,3%	20,0%
BASDAI50	6,7%	0%

ASAS-BASDAI-Ansprecharten bei TNF-Blocker-naiven und bei TNF-Versager-Patienten zu Woche 24

SP.08

Behandlung der aktiven Ankylosierenden Spondylitis mit Abatacept – Ergebnisse einer offenen 24-wöchigen Studie

Song I.-H.¹, Heldmann F.², Rudwaleit M.³, Haibel H.⁴, Weiss A.⁵, Braun J.², Sieper J.³

¹ Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Medizinische Klinik I, Abt. Rheumatologie, Berlin, ² Rheumazentrum Ruhrgebiet, St. Josefs-Krankenhaus, Herne, ³ Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Medizinische Klinik I Gastroenterologie, Infektiologie, Rheumatologie, Berlin, ⁴ Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Nephrologie, Berlin, ⁵ Deutsches Rheumaforschungszentrum (DRFZ), Berlin

Fragestellung: Prospektive Untersuchung der Effektivität und Sicherheit von Abatacept bei AS-Patienten, die naiv sind hinsichtlich einer TNF-Blocker-Therapie (TNF-naiv) oder nicht auf eine solche Therapie (TNF-Versager) angesprochen haben.

Methodik: In dieser offenen Pilotstudie wurde Abatacept (10mg/kg) intravenös an den Tagen 1, 15, 29 und alle 28 Tage danach bis Woche 24 an 15 TNF-naive Patienten (Gruppe 1) sowie 15 TNF-Versager (Gruppe 2) mit aktiver AS verabreicht. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten, die die SpondyloArthritis international Society Kriterien (ASAS40) zu Woche 24 erreichen. Die Erkrankungsaktivität wurde anhand der ASAS- und BASDAI-Ansprechraten untersucht in der Intent to treat (ITT)-Population mit der last observation carried forward (LOCF)-Methode.

Ergebnisse: Von den jeweils 15 Patienten aus Gruppe 1 und 2 vollendeten je 12 die Visite zu Woche 24. Es gab jeweils 2 Studienabbrüche aufgrund von Ineffektivität in beiden Gruppen und je einen Studienabbruch aufgrund eines SAEs. Baseline-Charakteristika in Gruppe 1 vs. Gruppe 2 waren: 60% vs. 73% männlich, mittlere Erkrankungsdauer 15 (SD 10,6) Jahre vs. 21 (SD 10,8) Jahre; 100% vs. 93% HLA-B27 positiv und mittleres Alter 38 (SD 7,2) vs. 45 Jahre (SD 9,8). In Woche 24 erreichten 13,3% [95%KI: 2,4%;38,4%] der TNF-naiven und kein Patient der TNF-Versager [95%KI: 0%; 21,3%] eine ASAS40 Response. ASAS20 wurde in 26,7% [95%KI: 9,7%; 55,1%] der TNF naiven und in 20,0% [95%KI: 5,7%; 44,9%] der TNF-Versager erreicht. Partielle Remission erreichten 6,7% [95%KI: 0,4%;31,2%] der TNF-naiven und keiner der TNF-Versager [95%KI: 0%; 21,3%] (■ Tab.).

Insgesamt wurde Abatacept gut vertragen. Es traten 5 SAEs auf einschließlich einer akuten Gastroenteritis. Drei milde bis moderate akute Infusionsreaktionen traten auf. Es gab keine Todesfälle, opportunistischen Infektionen, malignen Erkrankungen oder Tuberkulose.

Schlussfolgerung: In dieser Pilotstudie wurde Abatacept gut vertragen. Es zeigte sich kein gutes Ansprechen in unserer Studie. Eine Effektivität von Abatacept bei AS kann aufgrund der kleinen Fallzahl nicht generell ausgeschlossen werden.

SP.09

Performance of the ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis

Poddubnyy D.1, Rudwaleit M.1, Sieper J.1

¹ Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Medizinische Klinik I Gastroenterologie, Infektologie, Rheumatologie, Berlin

Fragestellung: The ASDAS is a highly discriminatory score for the assessment of disease activity in patients with ankylosing spondylitis (AS) [1]. However, this tool has not been investigated so far in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (nrSpA). The aim of the study was to investigate the discriminatory capacity of the ASDAS in assessing disease activity in patients with nrSpA.

Methodik: 216 patients with nrSpA (fulfilling the modified ESSG criteria for SpA, but not fulfilling the modified New York criteria for AS) from the German Spondyloarthritis Inception Cohort (GESPIC) [2] were analyzed. Two ASDAS scores were calculated: ASDASCRP (included levels of total back pain, joint pain/swelling, duration of morning stiffness, patient global, and C-reactive protein (CRP)) and ASDASESR (the same clinical parameters plus erythrocyte sedimentation rate (ESR) instead of CRP). All patients were divided into 2 subgroups according to physician's assessment of disease activity: low activity (physician global assessment (PhGA) <4) and high activity (PhGA ≥ 4) on a scale between 0 and 10; and according to the BASDAI: low activity (BASDAI <4) and high activity (BASDAI ≥ 4). To assess the discriminatory capacity of the indices the standardized mean differences (SMD) as well as corresponding 95% confidence intervals (CI) were calculated.

Ergebnisse: Both ASDAS scores (CRP and ESR based) correlated well with physician ($r=0.48$, $p<0.001$ and $r=0.49$, $p<0.001$, respectively) and patient ($r=0.66$, $p<0.001$ and $r=0.67$, $p<0.001$, respectively) global assessment, as well as with the BASDAI score ($r=0.65$, $p<0.001$ and $r=0.74$, $p<0.001$ respectively). The ASDAS scores discriminated well and similarly between patients with low and high disease activity defined according to patient-independent (PhGA) and patient-dependent (BASDAI) assessment (■ Tab.).

Tab.	PhGA<4 (n=124)	PhGA ≥4; 4 (n=92)	p-value (t-test)	SMD (bias corrected)	95% CI
ASDAS _{CRP}	2.07±0.93	2.87±0.83	<0.001	0.91	0.62–1.19
ASDAS _{ESR}	2.17±0.71	2.87±0.75	<0.001	0.96	0.67–1.26
	BASDAI<4 (n=107)	BASDAI ≥4; 4 (n=101)			
ASDAS _{CRP}	1.95±0.91	2.87±0.83	<0.001	1.05	0.76–1.34
ASDAS _{ESR}	2.00±0.64	2.95±0.70	<0.001	1.41	1.10–1.72

Discriminatory capacity of the ASDAS in patients with nrSpA

Schlussfolgerung: The ASDAS scores demonstrated good discriminatory capacity in disease activity assessment in patients with non-radiographic axial SpA.

[1] van der Heijde D, et al (2009), ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis*; 68:1811-8.

[2] Rudwaleit M, et al (2009), The early disease stage in axial spondylarthritis: Results from the german spondyloarthritis inception cohort, *Arthritis Rheum*; 60:717-27.

SP.10

Frequency of syndesmophytes in the absence of radiographic sacroiliitis in patients with axial spondyloarthritisPoddubnyy D.¹, Haibel H.¹, Baraliakos X.², Rudwaleit M.¹, Sieper J.¹¹ Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Medizinische Klinik I Gastroenterologie, Infektologie, Rheumatologie, Berlin, ² Ruhr-Universität Bochum, Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne

Fragestellung: Among patients considered to have ankylosing spondylitis (AS) there is a minor proportion of patients with definitive syndesmophytes in the lumbar or cervical spine but without major abnormalities in the sacroiliac joints, i.e. without radiographic sacroiliitis. The objective of this study is to estimate the prevalence of syndesmophytes in patients with axial spondyloarthritis (SpA) who do not have definitive radiographic sacroiliitis according to the modified New York criteria for AS.

Methodik: Patients from the German Spondyloarthritis Inception Cohort (GESPIC) [1] with a clinical diagnosis of axial SpA (AS or non-radiographic axial SpA (nrSpA)) were included in this analysis. Digitized sets of radiographs of the pelvis, cervical spine and lumbar spine were scored independently by 2 readers who were blinded to all clinical data. In patients with available radiographs the classification as nrSpA/AS was based on the absence of definite radiographic sacroiliitis according to both readers. A syndesmophyte was considered to be present only in case of unanimous decision of both readers.

Ergebnisse: Complete sets of spinal radiographs were available in 243 patients with axial SpA. Of these 97 were classified as AS and 146 as nrSpA. Unequivocal syndesmophytes were found in 22.7% of AS patients, 10.7% had bridging syndesmophytes. Among the nrSpA patients with no definitive abnormalities in the sacroiliac joints at all, defined as sacroiliitis grade 0 or 1 bilaterally according to both readers (n = 52 or 35% of all nrSpA patients), only 4 patients (7.8%) had a syndesmophyte in the opinion of both readers (of these 4 patients there were 2 females, 2 were HLA-B27 positive, 1 had psoriasis, and 2 a history of peripheral arthritis). Among the entire nrSpA population of 146 patients that includes also patients with unilateral grade 2 sacroiliitis, 9 patients (6.2%) had a syndesmophyte, none had a bridging syndesmophyte. Among these 9 nrSpA patients with a non-bridging syndesmophyte 6 were female, 5 were HLA-B27 positive, 1 patient also had psoriasis, and a history of peripheral arthritis was recorded in 4 patients (currently presents in 1 patient).

Schlussfolgerung: In non-radiographic axial SpA definite syndesmophytes on spinal radiographs could be found in up to 7.8% of the patient. Patients with syndesmophytes without or with minimal radiographic damage in sacroiliac joints could represent a certain subset of patients with SpA with particular characteristics.

[1] Rudwaleit M, et al (2009), The early disease stage in axial spondylarthritis: Results from the german spondyloarthritis inception cohort, *Arthritis Rheum*; 60:717-27.

Vaskulitiden und Kollagenosen

VK.01

Zwischenanalyse der INCYTOB Studie (Interferon alpha2a versus Cyclosporin A in der behandlung des schweren okulären M. Behcet)Kötter I.¹, Xenitidis T.², Schoenfish B.³, Zierhut M.⁴, Deuter C.⁴¹ Universitätsklinikum Tübingen, Med. Klinik II, Bereich Rheumatologie, Tübingen, ² Universitätsklinikum Tübingen, Med. Klinik II, Abt. Rheumatologie, Tübingen, ³ Universitätsklinikum Tübingen, Medizinische Biometrie, Tübingen (⁴ Universitäts-Augenklinik, Tübingen)

Fragestellung: Zwischenanalyse der INCYTOB Studie und Problemanalyse einer Investigator-initiierten Studie für eine seltene Erkrankung in Deutschland.

Methodik: INCYTOB ist eine nationale, prospektive, kontrollierte, randomisierte Multizenter-Studie, welche eine interdisziplinäre Kooperation

zwischen Ophthalmologen und Rheumatologen voraussetzt. Untersucht wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Interferon-alpha (IFN-alpha) im Vergleich zu Cyclosporin A (CSA) bei Behcet-Patienten mit schwerer Augenbeteiligung. Einschlusskriterien sind ein gesicherter M. Behcet nach ISG Kriterien, und eine aktive schwere Augenbeteiligung mit Beteiligung des hinteren Augenabschnittes. Eine Vortherapie mit CSA oder IFN-alpha gilt als Ausschlusskriterium. Die Randomisierung erfolgt in einem 1:1 Modus, bei Ineffektivität erfolgt ein Crossover in den jeweils anderen Studienarm.

Ergebnisse: Seit 2007 wurden 30 Patienten (von 100 geplanten) in aktuell 10 Zentren eingeschlossen. Eine Zwischenanalyse der Sicherheitsdaten ergab eine höhere Crossover-Rate von CSA auf IFN als umgekehrt (6 versus 1). Die Anzahl der unerwünschten Ereignisse war zwischen beiden Behandlungsarmen nicht signifikant unterschiedlich. Die Gründe für den Crossover waren Ineffektivität oder Nebenwirkungen (z.B. das Auftreten von ZNS Manifestationen unter der CSA Therapie, n=3).

Schlussfolgerung: Die INCYTOB Studie zeigt auf, wie schwierig es ist, eine ausreichende Rekrutierung von Patienten in einer Investigator-initiierten Studie zu einer seltenen Erkrankung zu erzielen. Aktuell wurden 6 Zentren zusätzlich initiiert, um so die Rekrutierungsrate zu erhöhen. In derartigen Studien kommt es darauf an, dass nach Möglichkeit jeder Patient, der die Einschlusskriterien erfüllt und nicht mit CSA oder IFN vorbehandelt wurde, auch in die Studie eingeschlossen wird. Leider waren meisten Patienten, die in den Zentren gesehen wurden, bereits auswärts mit einem der beiden Medikamente vorbehandelt worden und konnten nicht mehr eingeschlossen werden. Hier gilt es, einen Weg zu finden, vor allem die Ophthalmologen diesbezüglich zu erreichen und zu überzeugen. Die Zwischenanalyse zur Sicherheit ergab eine höhere Crossover Rate von CSA auf IFN, als umgekehrt, es traten 3 ZNS Vaskulitiden unter CSA auf. Hier bleibt abzuwarten, ob sich das im weiteren Verlauf der Studie bestätigt, was eventuell zu einem vorzeitigen Studienabbruch führen könnte.

VK.02

Wirksamkeit und Sicherheit von Rituximab in der Behandlung ANCA-assoziiierter Vaskulitiden: Ergebnisse des deutschen AID Registers

Roll P.¹, Ostermeier E.², Tony H.-P.², Weirerth J.³, Holle J.⁴, Müller-Ladner U.⁵, König R.⁶, Fiehn C.⁷, Sörensen H.⁸, Aringer M.⁹, Unger L.¹⁰, Fischer-Betz R.E.¹¹, Schwarting A.¹², Specker C.¹³, Meier F.F.¹⁴, Rubbert-Roth A.¹⁵, Bergner R.¹⁶, Schulze-Koops H.¹⁷, Grünke M.¹⁷, Schwarz-Eywill M.¹⁸, Wassenberg S.¹⁹, Fleck M.²⁰, Metzler C.²¹, Westphal J.²², Heitmann S.²³, Kötter I.²⁴, Burmester G.-R.²⁵, Dörner T.²⁵

¹ Med. Klinik II Universität Würzburg, Schwerpunkt Rheumatologie/ Klinische Immunologie, ² Med. Klinik II Universität Würzburg, Schwerpunkt Rheumatologie/Klinische Immunologie, Würzburg,

³ Klinikum Augsburg Med. Klinik III, Funktionsbereich Rheumatologie, Augsburg, ⁴ Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Poliklinik für Rheumatologie, Lübeck, ⁵ Justus-Liebig Universität Gießen, Kerckhoff-Klinik GmbH, Abt. f. Rheumatologie u. klinische Immunologie, Osteologie, Physikalische Therapie, Bad Nauheim, ⁶ Justus-Liebig Universität Gießen, Kerckhoff-Klinik GmbH, Abt. f. Rheumatologie u. klinische Immunologie, Osteologie, Bad Nauheim, ⁷ Rheumazentrum Baden-Baden, Baden-Baden, ⁸ Ambulantes Rheumazentrum Dr. Sörensen, Berlin, ⁹ Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU Dresden, Medizinische Klinik III, Dresden, ¹⁰ Städtisches Klinikum Dresden-Friedrichstadt, I. Medizinische Klinik, Dresden, ¹¹ Heinrich-Heine-Universität, Rheumazentrum – Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie, Düsseldorf, ¹² Sana Rheumazentrum Rheinland-Pfalz AG, Bad Kreuznach, ¹³ Kliniken Essen-Süd, Kath. Krankenhaus St. Josef, Zentrum für Innere Medizin, Klinik f. Rheumatologie u. Klinische Immunologie, Essen, ¹⁴ Rheumapraxis Hofheim, Hofheim, ¹⁵ Universitätsklinikum Köln, Med. Klinik I für Innere Medizin, Köln, ¹⁶ Klinikum Ludwigshafen gGmbH, Medizinische Klinik A, Ludwigshafen, ¹⁷ Klinikum der Universität München, Campus Innenstadt, Medizinische Poliklinik, Rheuma-Einheit, München, ¹⁸ Evangelisches Krankenhaus Oldenburg, Medizinische Klinik, Oldenburg, ¹⁹ Evangelisches Fachkrankenhaus, Rheumatologische Klinik, Ratingen, ²⁰ Asklepios Klinikum Bad Abbach, Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Bad Abbach, ²¹ KH der Barmherzigen Brüder, Rheumatologie, Regensburg, ²² Praxis für Allgemeinmedizin, Schramberg-Sulgen, ²³ Marienhospital, Rheumatologie, Stuttgart, ²⁴ Universitätsklinikum Tübingen, Med. Klinik II, Bereich Rheumatologie, Tübingen, ²⁵ Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Medizinische Klinik III mit Schwerpunkt Rheumatologie & klinische Immunologie, Berlin

Fragestellung: In der Behandlung von Patienten mit systemischen Autoimmunerkrankungen stellt der Einsatz von Rituximab einen off-label use dar. Zur Dokumentation der Effektivität und Sicherheit erfolgte deutschlandweit eine zentrale Erfassung dieser Patienten.

Methodik: Retrospektiv wurden alle Patienten mit systemischen Autoimmunerkrankungen, welche eine Therapie mit Rituximab bis zum 31.8.2008 erhalten hatten, erfasst. Das Ansprechen wurde entsprechend der Einschätzung des behandelnden Arztes in 3 Kategorien vorgenommen: kein bzw. partielles oder komplettes Ansprechen.

Ergebnisse: In die vorliegende Analyse wurden 58 Patienten mit ANCA-assoziierten Vaskulitiden eingeschlossen (50/58 Wegener Patienten, 8/58 Patienten mit einer mikroskopischen Polyangiitis, 28 Männer, 30 Frauen). Im Mittel erfolgte die Therapie mit Rituximab 4.5 ± 6.1 Jahre nach Diagnosestellung. Einundvierzig Patienten erhielten einen Zyklus, 14 Patienten 2 und 3 Patienten 3 Zyklen Rituximab. Die Retherapien mit Rituximab erfolgten im Mittel nach 17 ± 8 Monaten. Die Nachbeobachtungszeit betrug insgesamt $61.4/100$ Patientenjahre. Zweiundzwanzig Patienten (40%) zeigten ein komplettes und 29 Patienten ein partielles Ansprechen (53%). Vier Patienten wurden als Non-Responder klassifiziert. Klinisch fand sich in 71% eine Verbesserung der Hautmanifestationen und in 67% und 62% eine Verbesserung der renalen und pulmonalen Symptomatik. Neurologische und HNO-Manifestationen verbesserten sich bei 53% bzw. 40% der Patienten. Infektionen wurden bei 10 Patienten beobachtet (17,2%) und wurden bei 4 Patienten als schwerwiegend klassifiziert entsprechend einer Rate an schweren Infektionen von $6.5/100$ Patientenjahren. Vier Patienten verstarben während des Beobachtungszeitraumes (3 Patienten aufgrund von Infektionen, ein Patient aus anderen Gründen).

Schlussfolgerung: Bei Patienten mit ANCA-assoziierten Vaskulitiden zeigt sich unter Therapie mit Rituximab eine gute Verträglichkeit und ein gutes klinisches Ansprechen.

VK.03

Wirksamkeit einer Behandlung mit Rituximab bei 26 Patienten mit therapierefraktärer Dermato-Polymyositis: Daten aus dem Deutschen Register zur Therapie mit RTX bei non-RA-Autoimmunerkrankungen (GRAID)

Specker C.¹, Laubenthal E.¹, Unger L.², Tony H.-P.³, Fleck M.⁴, Fiehn C.⁵, Schulze-Koops H.⁶, Grünke M.⁶, Kötter I.⁷, Haubitz M.⁸, Rubbert-Roth A.⁹, Aringer M.¹⁰, Müller-Ladner U.¹¹, Meier F.¹¹, Sörensen H.¹², Freivogel K.¹³, Burmester G.-R.¹⁴, Dörner T.¹⁴

¹ Klinikum Essen-Süd, Kath. Krankenhaus St. Josef, Zentrum für Innere Medizin, Klinik f. Rheumatologie u. Klinische Immunologie, Essen,

² Städtisches Klinikum Dresden-Friedrichstadt, I. Medizinische Klinik, Dresden, ³ Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik u. Poliklinik II, Schwerpunkt Rheumatologie u. klinische Immunologie, Würzburg,

⁴ Asklepios Klinikum Bad Abbach, Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Bad Abbach, ⁵ Rheumazentrum Baden-Baden, Baden-Baden,

⁶ Klinikum der Universität München, Campus Innenstadt, Medizinische Poliklinik, Rheuma-Einheit, München, ⁷ Universitätsklinikum Tübingen, Med. Klinik II, Bereich Rheumatologie, Tübingen, ⁸ MHH, Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Hannover, ⁹ Universitätsklinikum Köln, Med. Klinik I für Innere Medizin, Köln, ¹⁰ Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU Dresden, Medizinische Klinik III, Dresden, ¹¹ Justus-Liebig Universität Gießen, Kerckhoff-Klinik GmbH, Abt. f. Rheumatologie u. klinische Immunologie, Osteologie, Physikalische Therapie, Bad Nauheim,

¹² Ambulantes Rheumazentrum Dr. Sörensen, Berlin, ¹³ Analytica Int., Lörrach, ¹⁴ Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Medizinische Klinik III mit Schwerpunkt Rheumatologie & klinische Immunologie, Berlin

Fragestellung: Ist die anti-B-Zell-Therapie mit Rituximab (RTX) eine therapeutische Option bei therapierefraktären Fällen der Dermato- oder Polymyositis (DPM)?

Methodik: Auswertung retrospektiv erfasster Behandlungsdaten von 26 Patienten mit DPM eines bundesweiten Online-Registers zum „Einsatz von RTX bei non-RA Autoimmunerkrankungen vor dem 31. August 2008“ (GRAID).

Ergebnisse: 23 Frauen und 3 Männer (Alter 20 bis 80 Jahre) mit therapierefraktärer DPM und einer mittleren Krankheitsdauer von 3,4 (0,1-15) Jahren sind mit einem (n=20; 76,9%), zwei (n=4; 15,4%) und vier (n=2; 7,7%) RTX-Zyklen behandelt worden, in den meisten Fällen mit je 2x1g.

Die Nachbeobachtungsphase betrug 328 ± 266 (Mittelwert \pm SD) Tage mit einem Minimum von 180 und Maximum von 1096 Tagen ($\Sigma > 23$ Patientenjahre).

Zwei Patienten starben an Infektionen, kurz nach dem 1. RTX-Zyklus ohne eine weitere Kontrolluntersuchung und eine Patientin mit nur einer Folgeuntersuchung 2 Monate nach der 1. Behandlung erschien danach nicht mehr zur Kontrolle und verstarb 14,2 Monate nach der RTX-Behandlung (krankheits- und therapieunabhängig).

Von 21 Patienten mit mindestens einer Folgeuntersuchung nach ## 6 Monaten zeigten 5 (23,8%) kein Ansprechen, 6/21 (28,6%) eine Teil- und 10/21 (47,6%) eine Vollremission ihrer DPM.

Die Serumspiegel von Kreatinkinase (CK) waren bei den 16 Patienten, die auf die Therapie ansprachen signifikant verringert ($p < 0,05$; Vorzeichen-Rang-Test).

Die meisten unspezifischen Zeichen und Symptome der DPM waren bei der Mehrzahl der Patienten gebessert. Lungenfibrosen und interstitielle Lungenerkrankungen blieben unverändert, während sich alveolische Veränderungen tendenziell besserten (■ Tab.).

Tab. 1 Zeichen, Symptome und Manifestationen vor und nach der Therapie mit RTX bei 26 (21) Patienten mit DPM

symptom/manifestation [%]	baseline	last f/u-visit
Gewichtsverlust	34.6	15.4
Abgeschlagenheit	53.8	34.6
Arthritis	30.8	15.4
Myalgien	65.4	53.8
Anaemie	23.1	11.5
Erytheme	19.2	11.5
sonst. Haut-Beteiligung	23.1	15.4
Lungenfibrose	34.6	38.5
Alveolitis	11.5	7.7

Schlussfolgerung: In dieser Analyse retrospektiver Registerdaten führte eine anti-B-Zell-Therapie mit Rituximab zu einer anhaltenden Vollremission in fast der Hälfte der Patienten mit zuvor therapierefraktärer Dermato-Polymyositis. Diese Therapie kann daher als Rescue-Therapie für diese Erkrankung dienen.

VK.04

Verdoppelte Periodenprävalenz der ANCA-assoziierten Vaskulitiden und Riesenzellarteriitis von 1994 bis 2006 in Schleswig-Holstein

Herlyn K.¹, Buckert F.¹, Gross W.L.², Reinhold-Keller E.²

¹ Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Poliklinik Rheumatologie, Lübeck, ² Klinikum Bad Bramstedt, Klinik für Rheumatologie und Immunologie, Bad Bramstedt

Fragestellung Hintergrund: Daten zur Prävalenz systemischer Vaskulitiden sind heterogen und zeigen steigende Werte. Dagegen sind die Inzidenzraten stabil für die ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) und Riesenzellarteriitis (RZA). In einer ersten Studie der Region Lübeck/Kreis Segeberg sowie einer vergleichbaren Region in Süddeutschland fand sich 1994 eine höhere Periodenprävalenz für Vaskulitiden in den städtischen Regionen.

Zielsetzung: Re-Evaluation der Periodenprävalenz für das Jahr 2006 in einer stabilen ländlichen und städtischen Population mit insgesamt 468.962 Einwohnern und Vergleich mit den Ergebnissen n der gleichen Region von 1994.

Methodik: Aussendung von Fragebögen wurden alle niedergelassenen Ärzte, Krankenhäuser, das Vaskulitis-Register Schleswig-Holstein, statistische Landesamt, Gesundheitsämter, Krankenkassen und Rentenversicherer der Einzugsgebiete zur Identifikation von Patienten mit gesicherter AAV und RZA (ACR-Kriterien/Chapel-Hill-Consensus Conference) mit PLZ des Wohnorts und Diagnosedatum.

Ergebnisse: 150 Patienten wurden identifiziert, 35 % Männer, 64 % Frauen, bei der RZA 22 % Männer und 76 % Frauen. Die Gesamtprävalenz betrug 320/1 Mio. Einwohner (95 % CI 288;352), für die AAV 150/1 Mio. Einwohner (95 % CI 127;173) und für die RZA 171 (95 % CI 152;190). Die Prävalenzraten bei den über 50jährigen betrug für die AAV 297/1 Million (95 % CI 263;331) und für die RZA 440/1 Million Einwohner (95 % CI 402;478). Die RZA wurde mit 237 vs. 116/ 1 Million Einwohner in Lübeck doppelt so oft gemeldet wie im ländlichen Kreis Segeberg (CI 207;267; CI 95;137). Die AAV traten mit 166 vs. 136/1 Million Einwohner (CI (141;191), CI (113;159)) in Lübeck etwas häufiger auf als im Kreis Segeberg.

Schlussfolgerung: Gegenüber 1994 (Gesamtprävalenz 161/1 Million) ist die Periodenprävalenz sowohl für die AAV als auch die RZA um das Doppelte in 2006 angestiegen. Wie bereits 1994 zeigte die Prävalenz für die RZA im städtischen Bereich doppelte Werte im Vergleich zur ländlichen Region. Ursachen für den Prävalenzanstieg können optimierte Behandlungsstrategien mit verlängerter Überlebenszeit sein.

VK.05

Validation of German version of the Scleroderma Health Assessment Questionnaire (SHAQ)

Becker C.¹

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

Fragestellung: To study the feasibility, reliability, and validity, of a German version of the Health Assessment Questionnaire (SHAQ) as a functional score to assess systemic sclerosis (SSc) comprising the HAQ disease index (HAQ-DI) plus five specific visual analogue scales (VAS). Because it never has been assessed its value in German patients we therefore planned to validate the German version in a large monocentric cohort of German-speaking patients according to international recommendations.

Methodik: We used the German version provided by the German Network of Systemic Sclerosis (DNSS) and calculated the SHAQ score, which is obtained by pooling the eight domains from the HAQ-DI with the five organ VAS. A total of 437 consecutive patients with systemic sclerosis (SSc) from Department of Rheumatology and Clinical Immunology of Charité in Berlin were included. We studied the criterion validity of the SHAQ by comparing the clinician's assessment of the patient's (organ) disability with the scores noted by the patient in the questionnaire. Therefore Mann-Whitney-U test was used.

Ergebnisse: From 437 patients 369 were female, 68 were male (Median age 56 years). The baseline median SHAQ score varied between 0.23 in the Overlap subgroup and 0.4 in the subgroup of MCTD and correlates with the severance of organ involvement and impairment. Test-criterion validity and longitudinal construct validity were satisfactory and similar to other SHAQ versions used in different countries.

Schlussfolgerung: The SHAQ is a reliable, valid tool, and its use may help measuring outcome and improving personalized therapy.

VK.06

The effects of the anti-CD22 monoclonal antibody, epratuzumab, on peripheral blood B-cells and immune responses in vivo, and immunoglobulin production in vitro

Brown D.¹, Crook K.¹, Shaw S.¹, Bourne T.¹, Foulkes R.¹, Rose G.¹, Shock A.¹

¹ UCB, Slough

Background: Epratuzumab (Emab) is a monoclonal antibody against CD22 currently being evaluated clinically in patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE).

Objectives: The aim of the current study in Cynomolgus monkeys was to investigate the effects of Emab on circulating B-cell numbers and on the immune response to the challenge antigens keyhole limpet hemocyanin (KLH) and tetanus toxoid (TT). Additionally, the effect of Emab on immunoglobulin production from human B-cells in culture was assessed.

Methods: In one study, Cynomolgus monkeys received 4 weekly doses of epratuzumab at 10, 60 or 160 mg/kg and peripheral blood CD20+ B-cell numbers were enumerated by flow cytometry. In a second study, Cynomolgus monkeys received Emab at 3 different dose levels (1X 60mg/kg, 1X 10mg/kg or 4X 60mg/kg), or saline. The primary immune response to administered KLH and the secondary immune response to TT were then monitored over time using ELISAs to measure anti-TT and anti-KLH titres in serum.

Human peripheral blood mononuclear cells (PBMC) or purified B-cells from human tonsils were cultured in vitro with a range of stimuli and the effect of epratuzumab on IgG and IgM production, assessed by ELISA, was monitored after 5 days in culture

Results: There was a 40-50% reduction in the numbers of circulating B-cells in Cynomolgus monkeys after treatment with Emab at all doses tested, which occurred within 24 hours of dosing. Animals treated with saline showed a primary anti-KLH response, with an increase in both IgG and IgM antibody levels. Epratuzumab did not inhibit this response at any dose tested, and there was no significant difference between the groups when area under the curve of the response over time for each ani-

mal was assessed. A robust IgG anti-TT was demonstrated but, again, no significant difference was observed between the differently dosed groups and saline controls. The production of IgG and IgM from human PBMC or tonsil B-cells in culture was unaffected by incubation with a range of concentrations of epratuzumab

Conclusions: Epratuzumab treatment caused a reduction in B-cells but had no effect on the capacity to raise an antibody response to challenge antigens in Cynomolgus monkeys in vivo. The production of immunoglobulin by B-cells in culture was also unaffected by epratuzumab. This might indicate that the efficacy of epratuzumab in SLE patients is unlikely to be accompanied by a gross effect on the capacity to generate an adaptive immune response.

VK.07

Sicherheit einer Anti-CD20 Therapie bei Patienten mit unterschiedlichen Autoimmunerkrankungen: Daten des retrospektiven GRAID Registers

Tony H.-P.¹, Burmester G.-R.², Schulze-Koops H.³, Grünke M.³, Specker C.⁴, Kötter I.⁵, Unger L.⁶, Fischer-Betz R.E.⁷, Rubbert-Roth A.⁸, Weinerth J.D.⁹, Holle J.¹⁰, Müller-Ladner U.¹¹, Fiehn C.¹², Sörensen H.¹³, Aringer M.¹⁴, Schwarting A.¹⁵, Schwarz-Eywill M.¹⁶, Wassenberg S.¹⁷, Fleck M.¹⁸, Heitmann S.¹⁹, Schmidt E.²⁰, Freivogel K.²⁰, Dörner T.², stellv. für die GRAID Studienärzte *.²¹

¹ Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik u. Poliklinik II, Schwerpunkt Rheumatologie u. klinische Immunologie, Würzburg,

² Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Medizinische Klinik III mit Schwerpunkt Rheumatologie & klinische Immunologie, Berlin,

³ Klinikum der Universität München, Campus Innenstadt, Medizinische Poliklinik, Rheuma-Einheit, München, ⁴ Kliniken Essen-Süd, Kath.

Krankenhaus St. Josef, Zentrum für Innere Medizin, Klinik f. Rheumatologie u. Klinische Immunologie, Essen, ⁵ Universitätsklinikum Tübingen, Med.

Klinik II, Bereich Rheumatologie, Tübingen, ⁶ Städtisches Klinikum Dresden-Friedrichstadt, I. Medizinische Klinik, Dresden, ⁷ Heinrich-Heine-

Universität, Rheumazentrum - Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie, Düsseldorf, ⁸ Universitätsklinikum Köln, Med. Klinik I für Innere Medizin, Köln, ⁹ Klinikum Augsburg, Medizinische Klinik III,

Funktionsbereich Rheumatologie, Augsburg, ¹⁰ Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Poliklinik für Rheumatologie,

Lübeck, ¹¹ Justus-Liebig Universität Gießen, Kerckhoff-Klinik GmbH, Abt. f. Rheumatologie u. klinische Immunologie, Osteologie, Physikalische

Therapie, Bad Nauheim, ¹² Rheumazentrum Baden-Baden, Baden-Baden, ¹³ Ambulantes Rheumazentrum Dr. Sörensen, Berlin, ¹⁴ Universitätsklinikum

Carl Gustav Carus der TU Dresden, Medizinische Klinik III, Dresden, ¹⁵ Sana Rheumazentrum Rheinland-Pfalz AG, Bad Kreuznach, ¹⁶ Evangelisches

Krankenhaus Oldenburg, Medizinische Klinik, Oldenburg, ¹⁷ Evangelisches Fachkrankenhaus, Rheumatologische Klinik, Ratingen, ¹⁸ Asklepios Klinikum

Bad Abbach, Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Bad Abbach, ¹⁹ Marienhospital, Rheumatologie, Stuttgart, ²⁰ Analytika Int.,

Lörrach, ²¹ Berlin

Fragestellung: Die Behandlung mit Rituximab bei therapierefraktären Patienten mit verschiedenen Autoimmunerkrankungen sind bislang unzureichend hinsichtlich der Verträglichkeit untersucht, obgleich in Einzelfällen diese Therapie eingesetzt wird.

Methodik: 384 Patienten, die auf konventionelle Therapien nicht angesprochen haben und bis zum 31. August 2008 mit Rituximab bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen (85 SLE, 58 ANCA Vaskulitis, 56 Multiple Sklerose/NMO, 37 Pemphigus, 26 Poly/Dermatomyositis, 19 Overlapsyndrome, 13 andere Vaskulitiden, 14 Nierentransplantation, 10 Autoimmunthrombopenie u.a. Autoimmunerkrankungen je n<10) behandelt worden sind, wurden hinsichtlich der Sicherheit analysiert.

Ergebnisse: In einer Gesamtbeobachtungszeit von 306 Patientenjahren (durchschnittliche Dosierung von 2371mg/Patient fand sich eine Gesamtrate an Infusionsreaktionen von 22/384 (5.7%) und 15/384 (3.9%) allergische Reaktionen. 9/384 (2.3%) Patienten hatten schwere Infusions-

reaktionen mit Therapieabbruch. Die Unterschiede zw. Entitäten waren nicht signifikant ($p=0.65$, Chi-2 Test).

Die Gesamtrate an Infektionen lag im Beobachtungszeitraum bei 16/100 Patientenjahre (100 PJ) mit 3,6 schweren Inf./100PJ – in absteigender Häufigkeit von 36,4/100 PJ bei Myasthenie, 18,4 bei MCTD/Overlapsyndromen, 6,0 bei SLE, 4,4 bei Pemphigus. Insgesamt wurden 31 bakterielle, 9 virale, 4 Pilz- und 5 Infektionen unbekannter Ursache dokumentiert. 3 Patienten hatten zwei Infektionen; zwei Patienten entwickelten drei Infektionen. Zwischen den Entitäten unterschieden sich die Infektionen nicht (Poisson Regressionsanalyse).

Elf Patienten (2,9%) der Kohorte starben nach Rituximabtherapie (3 Patienten mit Poly/Dermatomyositis, 1 Patient mit bullösem Pemphigus, 1 Patient mit Overlapsyndrom, 1 mit ANCA Vasculitis, 1 Patient mit Multipler Sklerose/NMO und 4 Patient mit Myasthenie). In 8 Fällen wurde eine Infektion als Todesursache vermerkt, in den weiteren 3 Fällen andere Ursachen.

Schlussfolgerung: Die GRAID Registerdaten weisen unter den Bedingungen der klinischen Praxis und bei konventionell therapierefraktären Patienten mit verschiedenen Autoimmunerkrankungen auf eine vergleichbare Rate an Infusionsreaktionen sowie Gesamt- und schweren Infektionen gegenüber Daten von RA-Patienten hin. Umfangreichere Daten sind notwendig, um evtl. Unterschiede zwischen einzelnen Entitäten zu erfassen. Das Auftreten von bakteriellen Infektionen nach Rituximabtherapie bei hochaktiven Autoimmunpatienten erfordert klinische Beachtung sowie weitere Untersuchungen.

VK.08

Querschnittsanalyse zur Wirksamkeit von Rituximab bei unterschiedlichen Autoimmunerkrankungen: Ergebnisse eines retrospektiven Registers von 384 Patienten (GRAID)

Tony H.-P.¹, Burmester G.-R.², Schulze-Koops H.³, Grünke M.³, Specker C.⁴, Kötter I.⁵, Unger L.⁶, Fischer-Betz R.E.⁷, Rubbert-Roth A.⁸, Weinerth J.D.⁹, Holle J.¹⁰, Müller-Ladner U.¹¹, Fiehn C.¹², Sörensen H.¹³, Aringer M.¹⁴, Schwarting A.¹⁵, Schwarz-Eywill M.¹⁶, Wassenberg S.¹⁷, Fleck M.¹⁸, Heitmann S.¹⁹, Schmidt E.²⁰, Freivogel K.²¹, Dörner T.²², stellvertretend für GRAID Studienärzte *²²

¹ Univ. Würzburg, Würzburg, ² Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Medizinische Klinik III mit Schwerpunkt Rheumatologie & klinische Immunologie, Berlin, ³ Klinikum der Universität München, Campus Innenstadt, Medizinische Poliklinik, Rheuma-Einheit, München, ⁴ Kliniken Essen-Süd, Kath. Krankenhaus St. Josef, Zentrum für Innere Medizin, Klinik f. Rheumatologie u. Klinische Immunologie, Essen, ⁵ Universitätsklinikum Tübingen, Med. Klinik II, Bereich Rheumatologie, Tübingen, ⁶ Städtisches Klinikum Dresden-Friedrichstadt, I. Medizinische Klinik, Dresden, ⁷ Heinrich-Heine-Universität, Rheumazentrum – Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie, Düsseldorf, ⁸ Universitätsklinikum Köln, Med. Klinik I für Innere Medizin, Köln, ⁹ Klinikum Augsburg, Medizinische Klinik III, Funktionsbereich Rheumatologie, Augsburg, ¹⁰ Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Poliklinik für Rheumatologie, Lübeck, ¹¹ Justus-Liebig Universität Gießen, Kerckhoff-Klinik GmbH, Abt. f. Rheumatologie u. klinische Immunologie, Osteologie, Physikalische Therapie, Bad Nauheim, ¹² Rheumazentrum Baden-Baden, Baden-Baden, ¹³ Ambulantes Rheumazentrum Dr. Sörensen, Berlin, ¹⁴ Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU Dresden, Medizinische Klinik III, Dresden, ¹⁵ Sana Rheumazentrum Rheinland-Pfalz AG, Bad Kreuznach, ¹⁶ Evangelisches Krankenhaus Oldenburg, Medizinische Klinik, Oldenburg, ¹⁷ Evangelisches Fachkrankenhaus, Rheumatologische Klinik, Ratingen, ¹⁸ Asklepios Klinikum Bad Abbach, Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Bad Abbach, ¹⁹ Marienhospital, Rheumatologie, Stuttgart, ²⁰ Analytika Int., Lössach, ²¹ Analytika Int., Lössach, ²² Deutschland

Fragestellung: Bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen wird eine zentrale Schrittmacherfunktion von B-Zellen vermutet und daher wurde in therapierefraktären Einzelfällen der chimäre Anti-CD20 Antikörper Rituximab eingesetzt. Da Daten zur Wirksamkeit unzureichend vorliegen,

wurden retrospektiv alle Fälle in einem bundesweiten Register dokumentiert, die bis zum 31. August 2008 behandelt worden sind.

Methodik: 384 therapierefraktäre Patienten mit verschiedenen Autoimmunerkrankungen (SLE, n=85; ANCA Vasculitiden, n=58; Multiple Sklerose/Neuromyelitis optica, n=56; Pemphigus, n=37; Poly/Dermatomyositis, n=26; Overlapsyndromen, n=19; ander Vasculitiden, n=13; Nierentransplantation, n=14; Autoimmunthrombozytopenie, n=10 sowie weitere Autoimmunerkrankungen, n<10, inkl. Indiff. Arthritis, cryoglobulinämische Vasculitis, Sjögren-Syndrom, Myasthenia gravis, Glomerulonephritis, autoimmunhämolytische Anämie) wurden nach Einschätzung des Behandlers in komplettes, partielles oder fehlendes Ansprechen kategorisiert und VAS Scores erfaßt.

Ergebnisse: Bei einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 10 Monaten (Median 6,2 Monate; Bereich 0-56,6 Monate) wiesen 39 Patienten (13,3%) kein Ansprechen, 132 (45,1%) ein partielles und 122 (41,6%) ein komplettes Ansprechen auf. Eine Verbesserung im Behandler VAS wurde bei Baseline mit 51,7mm (Bereich 5-100) auf 63,8mm zur letzten Kontrollvisite (Bereich 3-100) dokumentiert. Detaillierte Analysen in Organsystemen zeigten Reduktionen von Fatigue von 35,7% auf 24,7%, der Arthritis (17,7% auf 12,8%) und Anämie von 29,7% auf 19,5%, während keine Veränderungen bei Arthralgien (29,9% auf 25,3%) nachweisbar waren. Interessanterweise waren die Ansprechraten (■ Tab. 1) zwischen einzelnen Patientengruppen nicht signifikant unterschiedlich (ANOVA, $p=0.35$).

Tab. 1 Globale Einschätzung der Behandler zum Ansprechen (%) nach Rituximab-Therapie.

– Erkrankung Komplettes/Partielles/Kein Ansprechen
– SLE 46.8/ 34.2/ 19.0
– ANCA Vasculitiden 40.0/ 52.7/ 7.3
– Multiple Sklerose/NMO 25.9/ 57.4/ 16.7
– Pemphigus 59.5/ 35.1/ 5.4
– Poly/Dermatomyositis 47.6/ 28.6/ 23.8
– Andere Vasculitiden 44.4/ 33.3/ 22.2
– Nierentransplantation 54.5/ 9.1/ 36.4
– Autoimmunthrombopenie 50.0/ 50.0/ 0.0

Schlussfolgerung: Die Registerdaten weisen auf eine deutliche und interessanterweise vergleichbare Wirksamkeit einer Anti-CD20 Therapie mit Rituximab bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen bei initial therapierefraktären Fällen hin und belegen zugleich eine pathogenetische Rolle der B-Zellen bei den untersuchten Entitäten.

VK.09

Prospektive kernspintomographische Prävalenzuntersuchung zur Arthritis bei Sklerodermie

Akbayrak E.1, Tarner I.H.1, Schmeiser T.1, Müller-Ladner U.1, Dinsler R.1

¹ Justus-Liebig Universität Gießen, Kerckhoff-Klinik GmbH, Abt. f. Rheumatologie u. klinische Immunologie, Osteologie, Physikalische Therapie, Bad Nauheim

Fragestellung: Retrospektive Auswertungen unseres Sklerodermie-Patientenkollektivs haben eine erhöhte Prävalenz von klinischen und radiologischen Arthritiszeichen ergeben. Dies wurde durch eine Metaanalyse unterstützt. Wir haben daher eine prospektive kernspintomographische monozentrische Kohortenanalyse von Patienten mit systemischer Sklerose begonnen.

Methodik: Die Handwurzelgelenke sowie die Fingergrundgelenke stationär behandelter Patienten mit systemischer Sklerodermie sowie ambulante Patienten in räumlicher Nähe zur Klinik in Bad Nauheim wurden mittels Niederfeld-MRT, 0,2 T Esaote C-Scan unter Einschluss der Anwendung von Kontrastmittel untersucht. Eine Auswertung erfolgte standardisiert ohne Kenntnis klinischer Parameter unter Anwendung

des RAMRIS-Scores. Parallel wurden klinische und laborchemische Parameter erhoben. Patienten mit Sharp-Syndrom wurden ausgeschlossen. **Ergebnisse:** An 16 Händen von 10 Patienten fand sich ein mittlerer RAMRIS-Score von 8,9 (reichend von 0-22). Bis auf eine Hand wiesen alle Hände Veränderungen auf. Eine Kontrastmittelaffine Synovialitis wiesen 75% der untersuchten Hände in unterschiedlichem Ausmaß auf, bei 44% fand sich ein Knochenmarködem. Kein Patient war Rheumafaktor oder CCP-positiv. Die kernspintomographischen Befunde korrelieren nicht gut mit klinisch druckschmerzhaften oder geschwollenen Gelenken, bei allerdings oftmals diffusem, nicht scharf gelenkbezogenem Druckschmerz im Bereich der kernspintomographisch auffälligen Gelenkregion. Interessanterweise korreliert die Anwesenheit einer Synovialitis bei Patienten mit Sklerodermie nicht mit der Anwesenheit eines Knochenmarködems.

Schlussfolgerung: Die bisherigen Daten bestätigen die zuvor retrospektiv erhobenen Daten. Somit scheint eine Arthritis, definiert als Kontrastmittelanreicherung im Gelenk, eine häufige Manifestation der systemischen Sklerose zu sein. Die fehlende Konkordanz zwischen Synovialitis und Knochenmarködem könnte ein Hinweis für eine unterschiedliche Pathogenese der Arthritis bei Sklerodermie im Vergleich zur rheumatoiden Arthritis sein.

VK.10

Morbus Behcet in Deutschland: Unterschiede und Ähnlichkeiten bei deutsch- und türkischstämmigen Patienten- Daten aus einem spezialisierten Zentrum

Kötter I.¹, Nast-Kolb B.², Guenaydin I.², Xenitidis T.², Kanz L.², Deuter C.³

¹Universitätsklinikum Tübingen, Med. Klinik II, Bereich Rheumatologie, Tübingen, ²Universitätsklinikum Tübingen, Med. Klinik II, Abt. Rheumatologie, Tübingen, ³Universitäts-Augenklinik, Tübingen

Fragestellung: Zusammenhänge zwischen ethnischer Herkunft, Krankheitsmanifestationen, Schwere der Erkrankung und der Assoziation zu HLA-B51 bei deutsch- und türkischstämmigen Patienten mit M. Behcet.

Methodik: Retrospektive Analyse von 238 Patienten. 112 waren deutschstämmig, 126 türkischstämmig, alle erfüllten die Klassifikationskriterien der Internationalen Studiengruppe (ISG). Das anamnesticke Spektrum der Erkrankung wurde dokumentiert, der Verlauf analysiert und die Patienten regelmäßig von einem Rheumatologen und einem Ophthalmologen gesehen. Zusätzlich Labordiagnostik inklusive molekulargenetischer HLA-Typisierung (HLA-Klasse I). Die Schwere der Erkrankung wurde mittels BD Severity Score erfasst.

Ergebnisse: In beiden Patientengruppen waren orale Aphthen das häufigste Symptom (100%), gefolgt von genitalen Aphthen und Augenbeteiligung. Die Häufigkeit der übrigen Manifestationen und die Schwere der Erkrankung war in beiden Gruppen identisch. HLA-B51 war bei 36% der deutschen und 77% der türkischen Patienten positiv ($p < 0,001$). Die Augenbeteiligung war in beiden Patientengruppen signifikant mit HLA-B51 assoziiert. Bei türkischen Patienten bestand außerdem eine signifikante Assoziation zwischen Papulopusteln und HLA-B51. Es ergab sich keine Assoziation zwischen HLA-B51 und Krankheits-Schwere, oder anderen HLA-Klasse-I Allelen und der Erkrankung an sich bei HLA-B51 negativen Patienten.

Schlussfolgerung: Neben ethnischen Unterschieden (häufigeres Vorkommen des M. Behcet bei Türken, als bei Deutschen) spielen auch Umweltfaktoren in der Pathogenese der Erkrankung eine Rolle (seltenes Auftreten bei Türken in Deutschland, als in der Türkei). Gegenüber einer Publikation von 2004 mit 30 Patienten pro Gruppe zeigen sich nun in einem größeren Kollektiv signifikant mehr HLA-B51 positive Patienten unter den Türken und eine klare Assoziation von HLA-B51 mit der Augenbeteiligung. Die Assoziation von Papulopusteln mit HLA-B51 in der türkischen Patientengruppe ist so bislang nicht beschrieben, allerdings in der Türkei eine Assoziation der Papulopusteln mit Arthritis. Dies ist die bislang größte vergleichende Untersuchung zwischen deutsch- und türkischstämmigen Patienten mit M. Behcet.

VK.11

Large-vessel giant cell vasculitis during methotrexate treatment for rheumatoid arthritis

Reindl C.S.¹, Rademacher A.², Dechant C.¹, Schulze-Koops H.¹

¹Klinikum der Universität München, Campus Innenstadt, Medizinische Poliklinik, Rheuma-Einheit, München, ²Klinikum der Universität München, Campus Innenstadt, Medizinische Poliklinik, Angiologisches Zentrum, München

Background: Giant cell vasculitis occurs in individuals older than 50 years. The clinical manifestations are nonspecific, but a characteristic finding is the onset of previously unexperienced headache. The treatment of choice is based on glucocorticoids because of their high effectiveness in this disorder. In case of the inability to taper steroids appropriately, the addition of methotrexate is recommended to spare glucocorticoid-related adverse events.

Objectives: To report on the development of giant cell arteritis in a patient with rheumatoid arthritis while treated with methotrexate.

Method: A 76-year old man with a 20-year history of erosive rheumatoid factor-positive rheumatoid arthritis was well controlled by methotrexate when he experienced a sudden onset of headache. The headache was unresponsive to NSAIDs and other symptomatic treatment and, thus, suggestive of giant cell arteritis.

Results: Laboratory tests showed abnormally elevated CRP (3,12 mg/dl). Duplex ultrasound of the temporal, subclavian, axillary and proximal brachial arteries was performed to control for typical symptoms of arteritis. The ultrasonography showed no typical hypoechoic halo of the temporal artery but it detected characteristic hypoechoic wall swelling bilateral of the axillary and subclavian arteries. Together, the diagnosis of large-vessel giant cell vasculitis during methotrexate treatment for rheumatoid arthritis was made. Consequently, therapy with prednisolon was initiated and the patient responded promptly. Prednisolon tapering was without problems. 7 months after the diagnosis was made, the patient is still on prednisolon (8 mg/d) and there is no evidence of relapse. The underlying rheumatoid arthritis is still well controlled (DAS 28 1,11) without erosive progression in the yearly x-ray-control.

Conclusion: Large-vessel giant cell vasculitis may occur in patients with autoimmune inflammatory rheumatic disease despite concurrent treatment with methotrexate.

VK.12

Interdisziplinäre monozentrische Behandlung des Churg-Strauss-Syndroms: Analyse einer Kohorte von 150 Patienten

Bremer J.P.¹, Metzler C.², Hellmich B.³, Holle J.¹, Gross W.¹, Moosig F.¹

¹UKSH, Campus Lübeck, & Klinikum Bad Bramstedt, Klinik für Rheumatologie und Immunologie, Lübeck, ²Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Regensburg, Medizinische Klinik II, Regensburg, ³Kreis Krankenhaus Plochingen, Medizinische Klinik m. Schwerpunkt Rheumatologie, Plochingen

Fragestellung: Ziel dieser Studie war die prospektive Analyse einer monozentrisch, interdisziplinär betreuten Kohorte von Patienten mit Churg-Strauss Syndrom (CSS) im Hinblick auf Organmanifestationen, Therapiebedarf und Outcome.

Methodik: Alle zwischen 1990-2009 am Zentrum behandelten Patienten mit einer Hypereosinophilie ($>10\%$) wurden einer strukturierten Differentialdiagnostik bzgl. einer sekundärer Hypereosinophilie unterzogen. In Abgrenzung zum Hypereosinophilen Syndrom erforderte die Diagnose eines CSS den histologischen oder klinischen (Glomerulonephritis, alveoläre Hämorrhagie, Episkleritis, Mononeuritis, Purpura) Nachweis einer Vaskulitis und die Erfüllung der ACR-Kriterien. So diagnostizierte Patienten wurden histologisch, serologisch und klinisch charakterisiert, nach einem festen Therapiealgorithmus behandelt und prospektiv beobachtet.

Ergebnisse: Eine Hypereosinophilie wurde bei 269 Patienten beobachtet und 150 dieser Patienten erfüllten die o.g. Kriterien eines CSS. Das mitt-

lere klinische Follow-Up betrug 37 (0-186) Monate. Beteiligungen des HNO-Traktes (93%), des peripheren Nervensystems (77%), der Lungen und des muskuloskeletalen Systems (jeweils 61%) sowie Herzbeteiligungen (47%) dominierten. Ein positiver ANCA (30% der Patienten) war mit einer Glomerulonephritis ($p < 0,001$), peripherer Neuropathie ($p = 0,021$) und B-Symptomatik ($p = 0,01$) assoziiert. 71% der Patienten benötigten Cyclophosphamid, wobei Beteiligungen des peripheren Nervensystems ($n = 52$), des Herzens ($n = 22$), sowie die Kombination beider ($n = 17$) die häufigsten Indikationen darstellten. Daten zur Mortalität waren von 142/150 Patienten verfügbar: 6/12 Todesfälle waren dem CSS bzw. der Therapie zuzuordnen. Das 10-Jahres-Überleben betrug 89%. Der Tod war mit einer CSS-bedingten Herzinsuffizienz ($p = 0,013$) und dem männlichen Geschlecht ($p = 0,049$) assoziiert. Nach Beginn der Zentrumsbehandlung kam es zu keiner signifikanten Zunahme der Krankheitsausdehnung (DEI).

Schlussfolgerung: An der bisher größten Kohorte von Patienten mit CSS zeigt sich unter einem aggressiven, standardisierten Therapieregime eine gute Krankheitskontrolle und ein hervorragendes Gesamtüberleben.

VK.13

Fallbericht einer 15-jährigen Patientin mit SLE und Pneumonitis

Bruck N.¹, Hedrich C.¹, Fiebig B.¹, Gahr M.¹

¹ Klinik- und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden

Fragestellung: SLE kann mit Lungenbeteiligung einhergehen. Die Unterscheidung zwischen primärer lupusbedingter oder sekundärer (v.a. infektiöser) Manifestation stellt eine Herausforderung dar. Eine primäre Beteiligung wie Pneumonitis oder Diffus Alveoläre Hämorrhagie (DAH) bedürfen einer Eskalation der immunsuppressiven Therapie, während eine Infektion eine breite antibiotische, antivirale oder antimykotische Therapie erforderlich macht.

Methodik: Wir berichten von einer 15-jährigen Patientin mit systemischem Lupus erythematoses (SLE), die sich mit Dyspnoe, Reizhusten, thorakalen Schmerzen und subfebrilen Temperaturen vorstellte. Laborchemisch zeigte sich eine Leuko- und Thrombopenie, erhöhte Entzündungswerte (CRP, BSG), LDH-Erhöhung und in der BGA Zeichen einer Diffusionsstörung.

Es bestand Sauerstoffbedarf von 3 Litern/Minute.

Ergebnisse: Unter empirischer Antibiotikatherapie kam es zu keiner Besserung. Breite Erregerdiagnostik erbrachte negative Befunde. In der Thorax-CT zeigten sich unspezifische pulmonale Veränderungen in beiden Mittellappen.

Die Bronchoskopie mit broncho-alveolärer Lavage erbrachte unspezifische entzündliche Veränderungen. Unter der Annahme einer Lupus-bedingten Pneumonitis verabreichten wir hochdosiert intravenöse Kortikosteroide (6 x 30 mg/kg KG) und optimierten die Basismedikation mit Azathioprin. Darunter kam es zu einer deutlichen Besserung der Symptomatik.

Die Kontroll-CT nach 2 und nach 8 Wochen erbrachten eine Befundbesserung, jedoch keine vollständige Regredienz des Befundes. In der nach 8 Wochen durchgeführten Lungenbiopsie zeigte sich ein geringgradiges, noch persistierendes entzündliches Infiltrat ohne Fibrose.

Schlussfolgerung: Bislang gibt es zur Behandlung und Prognose einer (primären) Lungenbeteiligung bei SLE nur wenig Daten aus unkontrollierten Studien und kleinen Fallserien. Steroide sind Therapie der Wahl. Einzelfallberichte und kleine Fallserien belegen die Wirksamkeit von Cyclophosphamid, Immunglobulinen und Plasmapherese.

VK.14

Expression und Aktivierung von Protease-activated Receptor-2 (PAR-2) und Toll-like Rezeptoren (TLRs) auf PMNs bei Wegenerscher Granulomatose (WG): Mögliche Bedeutung bei Triggerung von WG-Aktivität durch Infekte

Windmüller M.¹, Holle J.¹, Gross W.L.², Butherus K.¹, Csernok E.³

¹ Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Poliklinik für Rheumatologie, Lübeck, ² Klinikum Bad Bramstedt, Klinik für Rheumatologie und Immunologie, Bad Bramstedt, ³ Klinikum Bad Bramstedt, Bad Bramstedt

Fragestellung: Gibt es Unterschiede in der Expression von PAR-2 und TLRs auf PMNs zwischen WG und Gesunden und spielen Aktivierung von PAR-2- und TLRs eine Rolle in der Aktivierung von PMNs bei WG?

Methodik: PAR-2, Membran-PR3 (mPR3) und TLR-2, -4 und -9 auf PMNs wurde flusszytometrisch bestimmt ($n = 35$ Gesunde, $n = 24$ WG; sowie nach Stimulation (für 1, 24h) mit PAR-2-Agonist, PR3 und TLR-Agonisten: $n = 5$ Gesunde, $n = 5$ WG). Nach Stimulation wurden IL-8 Produktion, Degranulation bzw. MPO-Freisetzung, L-Selektin-Shedding analysiert.

Ergebnisse: Die Expression von PAR-2 auf PMNs unterschied sich nicht signifikant bei WG und HC ($p > 0,05$). Die Expression von TLR-2 (MFI, Median: 1,11 vs. 1,14, $p = 0,004$) und TLR-4 (MFI: 1,07 vs. 1,66, $p = 0,046$) war bei aktiver WG im Vergleich zu inaktiver WG hochreguliert. TLR-2 und -9 Stimulation induzierte eine Hochregulation der mPR3-Expression, Stimulation von TLR4 und TLR9 eine Degranulation, sowie Stimulation mit PR3 bzw. von TLR 2, -4 und -9 eine IL-8-Sekretion, ohne dass signifikante Unterschiede zwischen HC und WG zu detektieren waren (Beispiele jeweils mit Median, HC vs. WG: mPR3-Expression (MFI) durch TLR-2: 2,64 vs. 5,43, $p = 0,22$, MPO-Freisetzung (ng/ml) durch TLR4: 173,0 vs. 157,0, $p = 0,84$; IL8-Sekretion (pg/ml) durch PR3: 101,0 vs. 68,0, $p = 0,42$, durch TLR4: 13475 vs. 18470, $p = 0,84$). PR3 und einige TLR-Agonisten induzierten ein L-Selektin-Shedding (kein Unterschied von HC und WG).

Schlussfolgerung: Wir stellten keine Unterschiede in der TLR-vermittelten Aktivierung zwischen WG und HC fest. Die Expression von TLRs ist bei aktiver WG hochreguliert, und die Stimulation von TLRs induziert eine Hochregulation der Membran PR3-Expression. Beide Befunde haben möglicherweise eine Bedeutung in der Triggerung von WG-Aktivität durch Infekte.

VK.15

Evaluation von Immunofluoreszenztechniken zum Nachweis von Anti-Neutrophilen Zytoplasmatischem Antikörper (ANCA) auf Ethanol- und Formalin-fixierten neutrophilen Granulozyten

Butherus K.¹, Holle J.², Backes M.³, Damoiseaux J.⁴, Cohen Tervaert J.⁴, Gross W.L.⁵, Csernok E.⁶

¹ Universitätsklinikum Schleswig-Holstein und Klinikum Bad Bramstedt, Poliklinik für Rheumatologie, Lübeck, ² Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Poliklinik für Rheumatologie, Lübeck,

³ Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Poliklinik für Rheumatologie, Lübeck,

⁴ University Hospital, Maastricht, ⁵ Universitätsklinikum Schleswig-Holstein und Klinikum Bad Bramstedt, Poliklinik für Rheumatologie, Lübeck,

⁶ Klinikum Bad Bramstedt, Bad Bramstedt

Fragestellung: Nach dem internationalen Konsensus-Papier zur Testung auf ANCA wird die Durchführung der Immunofluoreszenztechnik (IFT) auf ethanol-fixierten neutrophilen Granulozyten empfohlen. In der Praxis ist mit dieser Technik die Differenzierung zwischen P-ANCA und antinukleären Antikörpern (ANA) schwierig. Die Formalinfixierung als Alternative zur Ethanolfixierung wird kontrovers diskutiert. Ziel der Arbeit war, IFT Muster von Seren mit ANCA und ANA auf Ethanol- als auch auf Formalin-fixierten Neutrophilen zu vergleichen, um zu überprüfen, ob ANCA und ANA im IFT mit den unterschiedlichen Fixierungen differenziert werden können. Die diagnostische Performance dreier kommerzieller IFT ANCA-Kits mit den unterschiedlichen Fixierungen wurde untersucht.

Methodik: 120 Seren von Patienten mit unterschiedlichen rheumatischen Erkrankungen und Gesunde wurden untersucht. Die IFT wurde mit kommerziell erwerblichen ANCA-Kits (Binding Site, Heidelberg; BioRad Laboratories, Hercules, CA und Euroimmun, Lübeck) und einem in-house-Assay bestimmt. ANA wurden an HEp-Zellen analysiert.

Ergebnisse: IFT-Ergebnisse: mit beiden Fixierungstechniken (* Ethanol/** Formalin) sind in **Tab.** dargestellt.

Antikörper-Status	in house	BindingSite	BioRad	Euroimmun
P-ANCA (n=23)	23*/21**	22*/16**	23*/22**	23*/17**
ANCA + ANA (n=25)	25*/25**	25*/19**	25*/24**	24*/21**
ANA (n=30)	16*/1**	13*/1**	15*/1**	15*/1**

Formalinfixierte Granulozyten zeigen in allen IFT-Kits bei P-ANCA mit / oder ohne ANA ein zytoplasmatisches Muster während ANA im überwiegenden Anteil kein Fluoreszenzmuster induzieren.

Schlussfolgerung: Die Testung auf ANCA im IFT mit Formalin-fixierten neutrophilen Granulozyten ermöglicht eine sehr gute Differenzierung von P-ANCA und ANA und ist hoch sensitive für die Detektion von MPO-/PR3-ANCA. Alle evaluierten IFT-ANCA-Kits zeigten akzeptable Ergebnisse mit einer Übereinstimmung zu 95%.

VK.16

Etablierung eines Lupus-Präventions-Passes: erste Akzeptanz-Erfahrungen

Richter J.¹, Beer S.², Chehab G.³, Winkler-Rohlfing B.⁴, Fischer-Betz R.E.¹, Schneider M.⁵

¹ Heinrich-Heine-Universität, Rheumazentrum – Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie, Düsseldorf, ² Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Rheumatologie, Düsseldorf, ³ Heinrich-Heine-Universität, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie, Düsseldorf,

⁴ Lupus Erythematodes Selbsthilfegemeinschaft e. V. (LESHG), Wuppertal,

⁵ Heinrich-Heine-Universität, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie, Kooperatives Rheumazentrum Rhein-Ruhr e.V., Düsseldorf

Fragestellung: Im Management des systemischen Lupus erythematodes besteht die Herausforderung darin, in der Versorgung die Prävention von Spät- und Folgeschäden zu berücksichtigen. Im Vordergrund steht die Vermeidung von Schäden durch eine beschleunigte Arterioskleroseentwicklung. Das Ziel war die Etablierung eines Lupus-Präventions-Passes, der Patienten (Pat.) ermächtigt, selbst einen wesentlichen Beitrag zur Vermeidung von Langzeitschäden zu leisten. Über eine gezielte, nachhaltige Aufklärung der Pat. und individuell abgestimmte Zielvereinbarungen sollen veränderbare Risikofaktoren für eine beschleunigte Arteriosklerose reduziert werden.

Methodik: Entwicklung eines Passes, in dem Pat. klinische Daten und Notfallinformationen, Komorbiditäten zu Beginn und im Langzeitverlauf dokumentieren sowie Ziele definiert werden. Er wurde an 2911 LESHG-Mitglieder gesandt. Wir prüften, wie der Pass nach ca. einem Jahr Laufzeit angenommen und wozu er genutzt wird.

Ergebnisse: 784 Pat. (91,7% weiblich) nutzten den Pass zu Beginn. 460 (58,7%) füllten auch den Follow-up Bogen nach 6 Monaten (Mon.) aus. Diese Pat. waren 38,6±13,1 Jahre alt und 13,4±8,2 Jahren erkrankt. Nach 6 Mon. waren sie 166,9±7,6 cm groß und im Mittel 70,0±15,7 kg schwer, sie hatten 0,2±5,9 kg zugenommen (p=0,481). Der Bauchumfang zu diesem Zeitpunkt betrug 91,0±13,7 cm, er hatte um 0,8±6,0 cm zugenommen (p=0,018). Zu den bekannten Komorbiditäten zählten: Bluthochdruck 2,4%, Herzinfarkt 1,7%, Apoplex 3,0%, Diabetes mellitus 5,0%, Tumor 5,0%, Thrombose/Embolie 12,8% und erhöhte Blutfette 23,0%. Im Verlauf der ersten 6 Mon. traten die Komorbiditäten wie folgt neu auf: Bluthochdruck 13,5%, Herzinfarkt 0,4%, Apoplex 0,9%, Diabetes mellitus 2,8%, erhöhte Blutfette 20,7% und Thrombose/Embolie 3,0%.

Bei Pass-Start hatten 66,5% noch nie geraucht/vor mehr als sieben Jahren aufgehört, 11,9% rauchten aktiv. Nach 6 Mon. hatten 7 Patienten angefangen zu rauchen. Initial gingen 62,6% einer sportlichen Betätigung von

weniger als 4 Stunden/Woche aber mit viel Bewegung im Alltag nach, 16,8% waren sportlich inaktiv.

245 (53,3%) verwenden nach 6 Mon. ihren Pass. Persönliche Daten trugen 384 Pat. (83,5%), Notfallinformationen 349 (75,9%) ein. 159 (34,6%) nutzen ihn für ihre persönliche Risikoreduktion, 142 (30,9%) regte er zur Änderung ihrer Lebensgewohnheiten an.

Schlussfolgerung: Der Pass hat Bewegung in das Thema Prävention bei Lupus-Patienten gebracht. Da es sich um langfristig angelegte und erfassbare Ziele handelt, ist eine weitere Schulung der Betroffenen geplant

Förderung: BMBF

VK.17

Erhöhte Serum-Werte von humanem beta-Defensin 2 und humanen neutrophilen Peptiden bei Wegener'scher Granulomatose

Vordenbäumen S.¹, Timm D.¹, Bleck E.¹, Schneider M.²

¹ Heinrich Heine Universität, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie, Düsseldorf, ² Heinrich-Heine-Universität, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie, Kooperatives Rheumazentrum Rhein-Ruhr e.V., Düsseldorf

Fragestellung: Defensine sind hochkonservierte Peptide mit immunmodulatorischen Eigenschaften. Assoziationen von Defensinen zur mikroskopischen Polyangiitis und kutanen Vaskulitis wurden berichtet. Um weitere Hinweise für eine Beteiligung von Defensinen bei Vaskulitiden zu sammeln, wurde die Expression von HNP sowie beta-Defensin 2 und 3 (hBD2, 3) bei Patienten mit Wegener'scher Granulomatose (WG) untersucht.

Methodik: Serum und EDTA-Blut von 17 Patienten mit histologisch gesicherter WG (Alter 54,8 ± 15,5 Jahre) und einer alterssensprechenden Kontrollgruppe (n = 24; Alter 55,5 ± 16,8 Jahre) wurde gesammelt. Spezifische mRNA wurden mittels semi-quantitativer PCR in isolierten polymorphkernigen Leukozyten (PMN) und die entsprechenden Proteine mittels ELISA im Serum gemessen und mit Laborparametern und klinischen Daten (Pearson's Koeffizient) oder zwischen Patienten und Kontrollgruppe (T-Test) verglichen.

Ergebnisse: WG-Patienten zeigten höhere Serum-Werte von hBD2 und HNP. Beim Vergleich der klinischen Daten mit den Defensin-Serumwerten war eine meningeale Beteiligung mit „Kopfklinik“ und Proliferationen im MRT mit höherem hBD2 assoziiert. Ferner zeigten Patienten, die mit Cyclophosphamid behandelt wurden, höhere HNP-Werte als unbehandelte Patienten. Die Expression von HNP-, nicht aber von hBD2- oder hBD3-mRNA war in PMN mit größeren interindividuellen Schwankungen detektierbar. Eine signifikante Korrelation zu HNP-Serum-Werten bestand nicht.

Schlussfolgerung: Erhöhtes HNP und hBD2 im Serum von Patienten mit WG gegenüber Normalpersonen sowie erhöhte Werte in Abhängigkeit spezifischer klinischer Situationen wie einer meningealen Beteiligung oder einer Cyclophosphamid-Therapie, welche in der Regel bei schweren Verläufen eingesetzt wird, könnten auf eine pathogenetische Bedeutung von Defensinen bei WG hindeuten.

VK.18

Erhöhte Konzentration von zirkulierender freier DNA/Neutrophil extracellular Traps (cf-DNA/NETs) bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) und Korrelation mit der Krankheitsaktivität

Holle J.¹, Fagin U.¹, Gross W.L.², Moosig F.³, Butherus K.¹, Csernok E.³

¹ Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Poliklinik für Rheumatologie, Lübeck, ² Klinikum Bad Bramstedt, Klinik für Rheumatologie und Immunologie, Bad Bramstedt, ³ Klinikum Bad Bramstedt, Bad Bramstedt

Fragestellung: cf-DNA/NETs werden durch bakterielle Antigene oder Anti-Neutrophilen Zytoplasmatische Antikörper (ANCA) in PMNs induziert. Fragestellung der Studie war, ob die Serumkonzentration von cf-DNA/NETs bei AAV und anderen rheumatologischen Systemerkrankungen erhöht ist, Unterschiede der Serumkonzentration von cf-DNA/NETs zwischen den verschiedenen rheumatologischen Erkrankungen

bestehen und die Serumkonzentration von cf-DNA/NETs mit der Krankheitsaktivität zu korreliert.

Methodik: Nachweis und Quantifizierung von cf-DNA/NETs im Serum erfolgte mit dem Picogreen Assay (Invitrogen) auf der Basis Fluoreszenzfarbstoffs, der spezifisch an doppelsträngige DNA bindet, mittels Spektrofluorometrie. Es wurden Gesundkontrollen (n=10), Patienten mit Wegenerscher Granulomatose (WG, n=47 in Remission, n=110 aktiv), mit Churg-Strauss-Syndrom (CSS, n=27 in Remission, n=30 aktiv), mit Rheumatoider Arthritis (RA, n=30) und mit Systemischem Lupus erythematoses (SLE, n=40) untersucht. Die Krankheitsaktivität bei AAV wurde durch den Birmingham Vasculitis Activity Score ermittelt. Die statistische Analyse erfolgte mittels Mann-Whitney Test und Spearman-Korrelation.

Ergebnisse: Die Serumkonzentration von cf-DNA/NETs ist bei aktiver/inaktiver WG ($325 \pm 507,39$ ng/ml, $p=0.0003$ bzw. $310 \pm 358,58$ ng/ml, $p=0.008$), aktivem/inaktivem CSS ($491,00 \pm 507,07$ ng/ml, $p=0.0001$ bzw. $302 \pm 528,48$ ng/ml, $p=0.0006$) und RA ($414,0 \pm 198,43$ ng/ml, $p=0.0007$) im Vergleich zu Gesunden (Median $188 \pm 55,38$ ng/ml) erhöht. Kein Unterschied besteht in der cf-DNA/NETs-Serumkonzentration von Gesunden und SLE ($180,5 \pm 200,67$ ng/ml, $p>0.05$). Die Konzentration der cf-DNA/NETs korreliert bei WG und CSS mit der Krankheitsaktivität ($r=0,3225$, $p=0.0028$ bzw. $r=0,3223$, $p=0.012$).

Schlussfolgerung: Die erhöhte Konzentration von cf-DNA/NETs und Korrelation mit der Krankheitsaktivität bei AAV untermauert die mögliche Bedeutung von cf-DNA/NETs bei der Vermittlung der Gefäßschädigung bei AAV. Cf-DNA/NETs enthalten PR₃, so dass diese auch eine Rolle in der Induktion von Autoimmunität gegen PR₃ haben könnten. Eine vermehrte Freisetzung von cf-DNA/NETs ist jedoch nicht spezifisch für AAV.

VK.19

Erfolgreiche Therapie einer Dermatomyositis mittels intravenöser Immunglobulingabe bei Schwangerschaft

Vagedes D.¹, Günter H.-H.², Schmidt R.E.¹, Witte T.³

¹ Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Klinik für Immunologie und Rheumatologie, Hannover, ² Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Hannover, ³ Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Abteilung Klinische Immunologie und Rheumatologie, Hannover

Fragestellung: Erfolg von Immunglobulingabe bei Dermatomyositis in der Schwangerschaft?

Immunglobuline sind in der klinischen Immunologie und Rheumatologie bisher vor allem in der Therapie von Immundefekten bekannt. Im Bereich der Therapie einer Dermatomyositis, deren Genese a.e auf antikörpervermittelte Effektormechanismen (1.1,2.2,3.3) zurückzuführen ist, stellt bisher die i.v. Immunglobulingabe als Reservetherapie u.a. bei schwangerschaftsassoziierter Dermatomyositis (4.4) eine Rolle.

Methodik: Intravenöse Gabe von Immunglobulinen (Privigen) mit 1g/kgKG ab der 15. SSW bis zur 34. +3 SSW

Ergebnisse: Im vorliegenden Fall war bei einer 26-jährigen Patientin aufgrund einer im 24. Lebensjahr aufgetretenen Dermatomyositis mit sklerodermalen Anteilen eine Therapie mit MTX begonnen worden. Bei Kinderwunsch musste diese beendet werden; Ciclosporin ging mit einem Hämoglobinabfall und dem Anstieg der Transaminasen einher, so dass zum einen auf eine Azathiopringabe verzichtet und eine Therapie in der 15. SSW mit einer intravenösen Immunglobulingabe mit 1g/kgKG zunächst im 4-wöchigen Abstand gegeben wurde. Zunächst kam es zu einer deutlichen klinischen Besserung und einem Abfall der CK. Im Verlauf klagte die Patientin wieder über zunehmende Schwäche und Heiserkeit und die CK-Werte siegen auf 800U/l ab der 20. SSW an, so dass die Abstände zwischen zwei Gaben zuerst auf drei Wochen und dann ab der 28. SSW auf zwei Wochen verkürzt wurde. Hierunter war die Dermatomyositis klinisch stabil und die CK-Werte rückläufig. Die intravenöse Immunglobulingabe wurde bis zur Sectio caesarea in der 34. +3 Schwangerschaftswoche mit insgesamt 7 Gaben à 50g durch-

geführt, so dass die Sectio problemlos erfolgen konnte. Das Kind kam mit einem Geburtsgewicht von 2156g sowie einem APGAR von 9/10/10 zur Welt.

Schlussfolgerung: Zusammenfassend ist somit davon auszugehen, dass eine intravenöse Gabe von Immunglobulinen somit den Krankheitsverlauf bei einer Dermatomyositis stabilisieren und eine komplikationslose Entbindung und ein reifes Neugeborenes ermöglichen kann.

- [1] Dalakas MC (2006), Mechanisms of diseases: signaling pathways and immunobiology of inflammatory myopathies
- [2] Hohlfeld R, Dornmair K (2007), Revisiting the immunopathogenesis of the inflammatory myopathies
- [3] Chevrel et al. (2002), Myositis: Diagnosis and management
- [4] Linardki G, Cherouvim E, Goni G, Boki KA (2009), Intravenöse immunglobulines treatment for pregnancy-associated dermatomyositis

VK.20

Erfolgreiche Remissionsinduktion beim Jo1-Ak-Syndrom mit Rituximab (RTX)

Fiene M.¹, Fiene B.¹, Schedler K.¹, Stracke S.¹

¹ Universitätsklinikum Greifswald, Klinik für Innere Medizin A, Greifswald

Fragestellung: Das Jo1-Antikörper-Syndrom ist eine Autoimmunerkrankung, die durch Polymyositis und interstitielle Lungenerkrankung charakterisiert ist. Die empfohlene Therapie besteht in der Gabe von Glukokortikoiden und Immunsuppressiva. Wir berichten über einen 63-jährigen Patienten, der unter Therapie mit konventionellen DMARDs (Azathioprin, Methotrexat und Mycophenolat mofetil) nicht in Remission gebracht werden konnte und unter Cyclophosphamid eine bedrohliche Infektion entwickelte. Da konventionelle Therapieoptionen keinen ausreichenden Effekt gezeigt hatten, leiteten wir eine Therapie mit Rituximab nach dem Edwards-Schema (2 x 1.000 mg in 2 Wochen) ein. Rituximab wurde in der Literatur in einzelnen Fällen erfolgreich in der Therapie des Jo1-AK-Syndroms eingesetzt [01] [02] [03].

Methodik: Der Patient zeigte einen lebensbedrohlichen Krankheitsverlauf mit Lungenfibrose, Arthritiden, Fieberschüben und proximalen Myositiden mit Verdacht auf kardiale Beteiligung (ventrikuläre Tachykardien). Therapievorsuche mit hochdosierter Prednisolon-Gabe und Azathioprin, Methotrexat sowie Mycophenolat mofetil erwiesen sich als frustan. Eine Cyclophosphamid-Bolustherapie musste aufgrund von Nebenwirkungen (Infektion) abgebrochen werden. In dieser Situation wurde im Februar 2009 eine Therapie mit dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab in einer Dosis von 1.000 mg nach dem Edwards-Schema eingeleitet. Die Klinik des Patienten verbesserte sich in kurzer Zeit soweit, dass die tägliche Prednisolon-Dosis auf 5 mg gesenkt werden konnte. Nach etwa 6 Monaten kam es zum Rezidiv mit Polymyositis, Fieberschüben und Arthritiden. Eine Wiederholung des Edward-Schemas führte abermals zur Remission, die erneut über 6 Monate anhielt. Ein weiteres Rezidiv im März 2010 sprach erneut auf Rituximab an.

Ergebnisse: Rituximab kann bei dem Jo1-AK-Syndrom eine Remission induzieren. Die Autoantikörperspiegel zeigten keine Korrelation zur Krankheitsaktivität. Rezidive traten trotz kompletter B-Zelldepletion nach 6 Monaten auf und konnten erneut erfolgreich mit Rituximab therapiert werden.

Schlussfolgerung: Rituximab kann in der Therapie der Anti-Synthetase-Syndrome eine Alternative darstellen. Für die Bewertung dieser Therapie sind weitere prospektive und methodisch hochwertige Studien mit größerer Fallzahl zu fordern.

- [01] Brulhart L, Waldburger J-M, Gabay C (2006), Rituximab in the treatment of antisynthetase syndrome, eular, Ann Rheum Dis
- [02] Frikha F, Rigolet A, Behin A, Fautrel B, Herson S, Benveniste O (2009), Efficacy of rituximab in refractory and relapsing myositis with anti-JO1-antibodies: a report of two cases, Rheumatology, doi:10.1093/rheumatology/kep147
- [03] Ball E, Savage E, Pendleton A (2010), Refractory anti-synthetase syndrome treated with rituximab, Rheumatology, 49:1013

		Table Combined Responder index, week 12 (ITT population)					
		Emab cd 200mg	Emab cd 800mg	Emab cd 2400mg			Emab cd 3600mg
Dose regimen	Placebo	100 mg EOW	400 mg EOW	600 mg weekly	1200 mg EOW	combined group	1800 mg EOW
	(n=38)	(n=39)	(n=38)	(n=37) ^a	(n=37)	(n=74)	(n=38)
Responders n (%)	8 (21.1)	12 (30.8)	10 (26.3)	17 (45.9)	15 (40.5)	32 (43.2)	9 (23.7)
Odds ratio (95 % CI) vs. Placebo		1.7 (0.8-4.7)	1.3 (0.5-3.9)	3.2 (1.1-8.8)	2.6 (0.9-7.1)	2.9 (1.2-7.1)	1.2 (0.4-3.4)
				p=0.03 ^b	p=0.07 ^b	p=0.02 ^b	
Emab, Epratuzumab							
^a 2 Patients randomized but never received drug							
^b p values were not adjusted für multiple comparisons							

◀ Tab. zu VK.23

VK.21

Erfahrungen mit einer Kombinationstherapie mit Rituximab und Cyclophosphamid, modifiziert nach dem Euro-Lupus-Schema bei Vaskulitiden

Dorn C.¹, Juche A.¹, Gräfenstein K.¹

¹ Johanniter-Krankenhaus im Fläming Treuenbrietzen GmbH, Rheumazentrum im Land Brandenburg, Treuenbrietzen

Fragestellung: Einleitung: Die Cyclophosphamid-Therapie nach dem Fauci- bzw. Austin-Schema ist die Standardtherapie bei Vaskulitiden. Nicht selten kommt es zu Nebenwirkungen bzw. Rezidiven unter der Standardtherapie. Berichtet wird über die Therapieerfahrungen bei 6 Patienten mit einer Klein- oder Großgefäßvaskulitis, welche nach Standardtherapie nicht tolerierbare starke Nebenwirkungen bzw. ein Rezidiv aufwiesen, sodass eine Off-label-Therapie erfolgte.

Methodik: Material und Methodik: 6 Patienten, fünfmal histologisch gesicherte Vaskulitis, einmal in der MR-Angiographie gesichert, mit den Diagnosen: Rheumatoide Arthritis mit sekundärer Vaskulitis, Panarteriitis nodosa, Riesenzellarteriitis, Takayasu-Arteriitis, small-vessel-Vaskulitis (akral ANCA negativ), Wegnersche-Granulomatose.

Bei allen Patienten erfolgte zunächst eine Standardtherapie, welche aus unterschiedlichen Gründen abgebrochen werden musste (bakterielle Infektion unter TNF-Therapie, MDS mit zunehmender Anämie unter Cyclostandardtherapie, aphthöse Stomatitis und eitrige Infektionen akral, Gingivitis, positiver IGRA-Test, Alopecie und Leukopenie, fehlende Remission).

Therapie: Bei allen 6 Patienten erfolgte die Off-label-Therapie mit Rituximab in durchschnittlicher Dosierung von 2 - 4 g und die parallele Cyclophosphamid-Therapie mit 500 - 700 mg wöchentlich bis dreiwöchentlich nach modifiziertem Euro-Lupus-Schema.

Ergebnisse: **Ergebnis:** Es konnte unter der Therapie viermal eine Remission der im Vordergrund stehenden Organmanifestation der Erkrankung erzielt werden, zweimal eine Teilremission. Eine Patientin verstarb an dem klinischen Bild einer Pankreatitis, die genaue Todesursache wurde aufgrund der Ablehnung einer Sektion nicht geklärt. Nach Umstellung der remissionsinduzierten Therapie auf eine remissionserhaltende Therapie trat dreimal ein Relaps auf

Schlussfolgerung: Ergebnis: Die Off-label-Therapie mit Rituximab in Verbindung mit Cyclophosphamid nach dem modifizierten Euro-Lupus-Schema stellt eine mögliche Therapiestrategie zum Erzielen einer Remission bei schweren Nebenwirkungen im Rahmen der Vaskulitis-Therapie dar.

VK.22

Effekte des standardisierten Vaskulitisschulungsprogramms auf die Erkennung von Rezidiven

Herlyn K.¹, Gross W.L.²

¹ Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Poliklinik Rheumatologie, Lübeck, ² Klinikum Bad Bramstedt, Klinik für Rheumatologie und Immunologie, Bad Bramstedt

Fragestellung: Hintergrund und Ziele: Standardisierte Patientenschulungsprogramme sind als additive Therapie bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen effektiv. Für das standardisierte Vaskulitisschulungsprogramm konnte in einer prä-post-Studie gezeigt

werden, dass Patienten ihr Wissen hinsichtlich medizinischer Aspekte signifikant steigerten. Darüberhinaus wurde eine Steigerung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQL, SF36) beobachtet. Ziel dieser Untersuchung ist der Vergleich geschulter und ungeschulter Patienten hinsichtlich Rezidiverkennung und HRQL.

Methodik: Vergleich geschulter (Klinikum Bad Bramstedt) und ungeschulter Patienten (Vaskulitis-Register Schleswig-Holstein) mit primär systemischer Vaskulitis im Rahmen einer prospektiven Studie. Untersucht wurden in 6-monatigen Intervallen das Auftreten von Rezidiven, die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36), subjektive Krankheitsbewältigung, Krankheitswissen, Berufstätigkeit und Berentung.

Ergebnisse: 45 geschulte und 38 ungeschulte Patienten wurden eingeschlossen. Geschulte Patienten waren im Mittel 57 Jahre, ungeschulte 64 Jahre als. Geschulte Patienten steigerten ihr Wissen in handlungsrelevanten medizinischen Aspekten statistisch signifikant. Die Rezidiv-Häufigkeit unterschied sich nicht signifikant in den Gruppen. Geschulte Patienten wurden häufiger und schneller zur Therapieintensivierung stationär aufgenommen und erhielten signifikant häufiger eine Rehabilitations-Maßnahme.

Schlussfolgerung: Die Teilnahme am standardisierten Vaskulitisschulungsprogramm ermöglicht den Patienten eine genauere Einschätzung der Krankheitsaktivität und eines neu aufgetretenen Rezidivs, so dass früher zum Hausarzt oder einer rheumatologische Fachabteilung Kontakt aufgenommen wird.

VK.23

Epratuzumab Demonstrates Clinically Meaningful Improvements in Patients with Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus (SLE): Results from Emblem™, a Phase IIB Study

Wallace D.¹, Kalunian K.², Petri M.³, Strand V.⁴, Kilgallen B.⁵, Barry A.⁵, Gordon C.⁶

¹ Cedars-Sinai Medical Center and UCLA School of Medicine, Los Angeles, ² UCSD School of Medicine, La Jolla, ³ The Johns Hopkins University, Baltimore, ⁴ Stanford Univ, Palo Alto, ⁵ UCB, Smyrna (6) Univ of Birmingham, Birmingham

Fragestellung: This 12-week, Phase IIB, double-blind, study (NCT00624351) was designed to evaluate the efficacy and safety of epratuzumab (Emab) in SLE, and identify an optimal dose and regimen.

Methodik: Patients with moderate/severe SLE (≥ 1 BILAG 2004 A or ≥ 2 Bs) were randomised to 1 of 6 intravenous regimens: placebo (PBO, standard of care) or cumulative dose (cd) Emab (200, 800, 2400 or 3600mg in equal divided doses using 2 every other week [EOW] infusions or 2400mg cd as 4 equal infusions 1 week apart). Both 2400mg cd groups (1200mg EOW and 600mg weekly) were also combined for analysis. Primary endpoint was a combined responder index of clinical disease activity at Week 12, defined as reduction of all baseline BILAG A to B/C/D and BILAG B to C/D in all body systems, no BILAG worsening in other organ systems, and no deterioration in SLEDAI or PGA, with no increase in corticosteroids/ immunosuppressives over baseline.

Ergebnisse: At baseline, in the entire population (N=227) mean age was 38.8 years, 94% were female; with high disease activity (70% with ≥ 1 BILAG A, mean total scores: BILAG 15.2, SLEDAI 14.8). Compared with PBO responder rate, responder rates were statistically greater in emab 600mg weekly (2400 mg cd) and 2400mg combined groups;

and showed clinically meaningful improvement in the 1200mg EOW (2400mg cd) group (▶ **Tab.**). By Week 12, 18.9% of patients in both 2400mg cd groups achieved enhanced BILAG improvement (improvement of all body systems to BILAG C or better on consecutive visits, with no worsening) vs 13.2% in PBO. Emab was well tolerated; incidence of serious adverse events and infusion reactions was similar to PBO.

Schlussfolgerung: Emab cd 2400mg demonstrated clinically meaningful improvements in disease activity at 12 weeks, with responder rates twice those of placebo. Results validate the combined index emphasizing BILAG and support Phase III trials of Emab in SLE.

VK.24

Assessing organ involvement and current symptoms as indicators for disease progression in a 2500 patient cohort

Moinzadeh P.¹, Hunzelmann N.¹, Genth E.², Juche A.³, Kötter I.⁴, Kreuter A.⁵, Krieg T.¹, Melchers I.⁶, Meurer M.⁷, Müller-Ladner U.⁸, Riemekasten G.⁹, Sunderkötter C.¹⁰

¹ Universitätsklinikum Köln, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Köln, ² Rheumaklinik und Rheumaforschungsinstitut, Aachen, ³ Johanniter-Krankenhaus im Fläming gGmbH, Rheumazentrum des Landes Brandenburg, Treuenbrietzen, ⁴ Universitätsklinikum Tübingen, Med. Klinik II, Bereich Rheumatologie, Tübingen, ⁵ Uniklinik Bochum, Abteilung für Dermatologie, Bochum, ⁶ Universitätsklinikum Freiburg, Klinische Forschergruppe für Rheumatologie (KFR), Freiburg i. Br., ⁷ Universität zu Dresden, Abteilung für Dermatologie, Dresden, ⁸ Justus-Liebig Universität Gießen, Kerckhoff-Klinik GmbH, Abt. f. Rheumatologie u. klinische Immunologie, Osteologie, Physikalische Therapie, Bad Nauheim, ⁹ Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Medizinische Klinik III mit Schwerpunkt Rheumatologie & klinische Immunologie, Berlin, ¹⁰ Universitätsklinikum Münster, Westfälische Wilhelms-Universität, Klinik für Dermatologie und Venerologie, Münster

Fragestellung: To improve detection and follow-up of patients with systemic sclerosis, the German Network for Systemic Scleroderma (DNSS) was founded five years ago and initiated a registry gathering information on diagnosis, clinical symptoms and therapy.

Methodik: Up to date, more than 2500 patients have been grouped into four descriptive disease subsets, i.e. limited cutaneous disease (lcSSc), diffuse cutaneous disease (dcSSc), overlap-syndroms and undifferentiated connective tissue disease (UCTD) with scleroderma features. Disease progress between initial patient registration (year 0) and fourth follow-up (year 4) was measured using organ involvement and present symptoms as indicators.

Ergebnisse: Meanwhile follow-up data from 1208 patients have been followed for one year, 642 for at least two years, 336 for three years and 159 for at least four years. After one year significant increase in the frequency of pulmonary hypertension (PAH) ($p=0.001$), lung fibrosis ($p=0.006$) and oesophagus involvement ($p=0.002$) was detectable, after two years an increased occurrence of PAH ($p<0.0001$), lung fibrosis ($p=0.006$), esophagus ($p<0.0001$), kidney involvement ($p=0.013$) and heart involvement ($p<0.0001$) was found. After three and four years only the occurrence of oesophagus involvement increased significantly.

Disease subsets were associated with different organs being more frequently involved, i.e. lcSSc with GI ($p=0.018$), musculoskeletal system ($p=0.012$) and heart involvement ($p=0.04$); dcSSc with PAH ($p=0.01$), lung fibrosis ($p=0.006$) and heart involvement ($p=0.014$), whereas in patients with overlap syndrome after one year the frequency of organ involvement increased significantly just for PAH ($p=0.012$). Patients with undifferentiated Scleroderma developed in the course of two years most frequently to the limited form of SSc (30%) and in 10 % to the diffuse form.

Schlussfolgerung: After four years of follow-up in a large well defined SSc cohort, a increase in frequency of organ involvement was observed, being significant for all major organ systems classically involved (i.e. lung, GI-tract, heart) after one and two years of follow-up. Specific patterns were noted for different subsets. In patients with undifferentiated scleroderma,

disease progression was observed only in about 40% after two years. Patients with SSc should be followed at least annually for organ involvement; the frequency of follow-ups may be increased depending on the disease activity.

VK.25

Arthritis bei Patienten mit systemischer Sklerodermie - eine Metaanalyse

Schmeiser T.¹, Pons-Kuehnemann J.², Özden F.³, Müller-Ladner U.¹, Dinser R.¹
¹ Justus-Liebig Universität Gießen, Kerckhoff-Klinik GmbH, Abt. f. Rheumatologie u. klinische Immunologie, Osteologie, Physikalische Therapie, Bad Nauheim, ² Justus-Liebig Universität Gießen, Abt. f. Medizinische Statistik, Gießen, ³ Justus-Liebig Universität Gießen, Gießen

Fragestellung: Bekannte Manifestationen der systemischen Sklerose (SSc) sind Veränderungen der inneren Organe wie z.B. eine pulmonal-arterielle Hypertonie. Im Krankheitsverlauf kommt es bei einer Vielzahl der Patienten mit SSc zu einer muskuloskeletalen Beteiligung, echte Arthritiden gelten dabei allerdings als sehr seltene Manifestationen. Die Häufigkeit und Schwere der inflammatorischen Gelenksbeschwerden sind hierbei nur unzureichend dokumentiert. In dieser Metaanalyse wurden die Häufigkeiten für das Auftreten von peripheren Arthritiden in der SSc anhand klinischer und radiologischer Daten ermittelt.

Methodik: Das Literatur Online-Portal PubMed wurde nach Studien zur Arthritis bei SSc durchsucht. Die Suche wurde mit Fachbegriffen (z.B. scleroderma, systemic sclerosis, arthritis, inflammatory joint involvement) in verschiedenen Kombinationen durchgeführt. Originalartikel, welche nicht in englischer Sprache verfasst wurden und Artikel, deren Thema sich nicht mit der Arthritis in Zusammenhang mit SSc befassten, wurden ausgeschlossen. Studien mit einer longitudinalen Kohortenanalyse, einer nach ACR- Kriterien definierten SSc, einer nach radiologischen und/oder klinischen begutachteten Arthritis und einer Studienpopulation > 20 Patienten wurden nach Beurteilung zweier unabhängiger Gutachter in die Metaanalyse eingeschlossen.

Ergebnisse: Im initialen Screening fanden sich 2609 Treffer. Entsprechend der im Methodenteil formulierten Kriterien, konnten letztendlich nach radiologischen Gesichtspunkten 6 Publikationen und nach klinischen Gesichtspunkten 7 Publikation für die Metaanalyse verwertet werden. In der Metaanalyse ist dann im Random-Effect Modell von einer 26 % Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer radiologisch nachweisbaren Arthritis in der SSc auszugehen (95 % Konfidenzintervall (CI)[16,7 %, 36 %]). Für eine klinisch fassbare Arthritis liegt die Wahrscheinlichkeit bei 23 % (95% CI[14,9 %, 30,9 %]). Im Subtypenvergleich der limitierten Form gegenüber der diffusen Form der systemischen Sklerodermie konnte kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens peripherer radiologischer (OR=1.1, 95% CI [4,7 %, 25,7 %]) und klinischer (OR= 1.11, 95% CI [6,0 %, 20,5 %]) Arthritiden gefunden werden.

Schlussfolgerung: Die untersuchten Publikationen der letzten Jahre zeigen, dass eine echte Arthritis als nicht seltene Organmanifestation der SSc bewertet werden muss. Zusammenfassend ist hervorzuheben, dass die Häufigkeit für das Auftreten einer Arthritis in der SSc häufiger ist als z.B. eine PAH.

VK.26

Anti-pm/scl Antibodies in Patients with Clinical Signs of Connective Tissue Disease but Lack of Systemic Inflammation and Antinuclear Antibodies. An Independent Early Indicator of Latent Disease?

Bäuerle M.¹, Schulze-Koops H.¹

¹ Klinikum der Universität München, Campus Innenstadt, Medizinische Poliklinik, Rheuma-Einheit, München

Fragestellung: In rheumatologic outpatient clinics or doctor's practices, a high number of patients presents with unspecific symptoms like diffuse myalgias and arthralgias but without further evidence of systemic inflammatory disease in standard diagnostic procedures. As long as screening tests like measurement of ANA, a hallmark of systemic autoimmune disease, stay negative and other serologic parameters of systemic inflamma-

tion are within the normal range, the diagnosis of an autoimmune disease can often not be made.

Antibodies to the PM/Scl complex (human exosome complex) belong to the anti-nucleolar antibodies and are mainly found in patients with PM/SSc overlap syndrome and related diseases.

To determine whether anti-PM/Scl antibodies are an early and/or independent indicator for connective tissue diseases, e.g. PM/SSc overlap syndrome in patients with characteristic clinical symptoms in whom ANA and other parameters indicative of systemic inflammation are absent.

Methodik: 12 patients from our outpatient clinic presenting with unspecific generalized myalgias and arthralgias, but with myositis and inflammatory parameters within the normal range (CRP, ESR, creatine kinase, myoglobin) and negative ANA were screened for anti-PM/Scl antibodies (Myositis EUROLINE Profil 3, EUROIMMUN AG).

Ergebnisse: 6/12 (50%) patients were positive for either PM/Scl-100 (3/6) or PM/Scl-75 (3/6). 3/12 (16.7%) patients were positive for Ro-52 antibodies. One patient was positive for both PM/Scl-75 and Ro-52. Only 4/12 (33.3%) were negative for both antibodies. All patients had CRP-, ESG-, creatine kinase and myoglobin-levels within the normal range.

All patients are currently re-evaluated in close intervals for development of typical parameters of inflammation or worsening of clinical symptoms.

Schlussfolgerung: This preliminary data surprises with a quite high incidence of anti-PM/Scl antibodies in a patient population frequently seen in rheumatologic outpatient clinics with missing aspects of an inflammatory disease except their clinical symptoms. The data indicate a possible diagnostic impact of anti-PM/Scl antibodies in early stages or "subclinical" cases of connective tissue diseases.

Further follow-up examinations and a higher number of investigated patients are necessary to proof this hypothesis.

Vorträge

Wo bleiben die Fortschritte in Verständnis und Behandlung der Osteoarthrose?

03.03

Neue Möglichkeiten in der Bildgebung arthrotischer Gelenke - Was ist der Nutzen für die Klinik?

Ostendorf B.C.¹

¹ Heinrich-Heine-Universität-Düsseldorf, Rheumazentrum Rhein-Ruhr – Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie, Düsseldorf

Diente die konventionelle Radiologie bislang ausschließlich der Diagnostik, so stellen radiologische Strukturveränderungen heutzutage einen wesentlichen Outcome-Parameter und Endpunkt für klinische Studien und in der täglichen Routine dar. Bei der Gruppe der entzündlich-rheumatischen Erkrankungen gilt neben der klinischen Remission auch das Therapieziel, den radiologischen Progress zu stoppen. Ein Aufhalten der radiologischen Progression bedeutet Verbesserung der Funktionalität, der Lebensqualität, eine Reduzierung von Arbeitsunfähigkeit und nicht zuletzt somit eine signifikante Reduktion von Kosten. Obwohl Unterschiede in Gänze bestehen, trifft/träfe diese Kernaussage auch für die Gruppe der degenerativen Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen zu. Unterstützt wird diese These aktuell durch die Aufklärung von neuen Signalwegen zur Pathogenese der Arthrose. Obwohl kausal medikamentöse bzw. Knochenstruktur-modifizierende Therapieansätze noch ganz am Anfang stehen, können sich dadurch neue Perspektiven eröffnen. Ein ähnlicher Wandel zeichnet sich bei der Bildgebung ab: Neue Verfahren wie die Magnetresonanztomografie (MRT) können heutzutage bei der Arthrose knöcherne Veränderungen frühzeitiger im Krankheitsverlauf detektieren; durch spezielle Sequenzprotokolle (z.B. dGEMRIC-Technik) lassen sich Knorpelveränderungen

Tab. 1

Parameter	ETA (n= 40)	SULFA (n= 36)
Alter, Mittelwert (SD)	34,6 (8,7)	32,9 (8,4)
% Männlich/ % HLA-B27	57,5%/ 85%	58,3%/ 77,8%
Krankheitsdauer in Jahren, Mittelwert (SD)	2,6 (1,7)	3,0 (1,8)
MRT SIG Score (0-16), Mittelwert (SD), Screening/Baseline	7,8 (6,3)	5,4 (5,1)
MRT SIG Score (0-16), Mittelwert (SD), Woche 48	2,4 (3,2)	3,5 (3,8)
MRT Wirbelsäulen-Score (0-72), Mittelwert (SD), Screening/Baseline	2,3 (3,5)	1,4 (3,1)
MRT Wirbelsäulen-Score (0-72), Mittelwert (SD), Woche 48	1,0 (2,1)	1,3 (2,9)
ASAS40 zu Woche 48	70%	30,6%
ASAS partielle Remission zu Woche 48	50%	19,4%

Baseline und Woche 48-Parameter in ETA vs. SULFA-Gruppe (SD= Standardabweichung)

bei Arthrose – sei es an großen als auch kleinen Gelenken – mit der MRT bereits früh im Krankheitsverlauf abbilden; nuklearmedizinische Techniken wie die Single Photon Emission Computed Tomographie (SPECT) erlauben Aussagen zu frühesten Veränderungen des Knochenstoffwechsels, noch bevor diese im Röntgen oder in der MRT sichtbar werden; hochauflösende CT-Verfahren und auch die moderne Arthrosonografie erfassen schon minimale Läsionen am Knochen, die dem konventionellen Röntgen zu Beginn der Erkrankung entgehen. Inwieweit Frühdiagnostik bei der Arthrose auch eine signifikante Verbesserung des Outcomes bzw. die Prognose beeinflusst, müssen weitere Therapiestudien bzw. daran anhängende therapeutische Konzepte zeigen. Theragnostik könnte für die Arthrose – wie schon für die Arthritis gezeigt – ein neues Schlagwort für die Zukunft werden.

Neue Klassifikationskriterien bei Spondyloarthritis: Was bedeuten sie für die Praxis?

08.04

Effektivität von Etanercept vs. Sulfasalazin auf akut-entzündliche Veränderungen im Ganzkörper-MRT bei früher axialer Spondyloarthritis – eine 48-wöchigen randomisierten klinischen Studie

Song I.-H.¹, Hermann K.-G.², Haibel H.³, Althoff C.⁴, Listing J.⁵, Burmester G.-R.⁶, Krause A.⁷, Bohl-Bühler M.⁸, Meng T.⁹, Rudwaleit M.¹⁰, Sieper J.¹⁰

(1) Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Medizinische Klinik I, Abt. Rheumatologie, Berlin, (2) Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Institut für Radiologie, Berlin, (3) Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Nephrologie, Berlin, (4) Charité, Radiologie, Berlin, (5) Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Berlin, (6) Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Medizinische Klinik III mit Schwerpunkt Rheumatologie & klinische Immunologie, Berlin, (7) Immanuel Krankenhaus Berlin (Standort Berlin-Wannsee) Rheumaklinik Berlin Wannsee, Klinik für Innere Medizin; Abt. Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, (8) Praxis für Rheumatologie und Osteologie M. Bohl-Bühler, Potsdam, (9) Wyeth Pharma GmbH, Rheumatologie, Münster, (10) Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Medizinische Klinik I Gastroenterologie, Infektologie, Rheumatologie, Berlin

Fragestellung: Potential von Etanercept vs. Sulfasalazin hinsichtlich der Reduktion von akut-entzündlichen Veränderungen in der Magnetresonanztomographie (MRT) bei früher axialer Spondyloarthritis (SpA).

Methodik: 76 Patienten mit aktiver axialer SpA wurden randomisiert für eine 48-wöchige Behandlung mit Etanercept (ETA 25 mg s.c. 2x wöchentlich; n= 40) vs Sulfasalazin (SULFA 2–3 g peroral täglich; n= 36). Alle Patienten zeigten akut-entzündliche Veränderungen (Knochenmarksödeme) im Ganzkörper-MRT in den Sakroiliakalgelenken (SIG) und/ oder an der Wirbelsäule, hatten eine Krankheitsdauer von weniger als fünf Jahren, und alle Patienten erhielten Ganzkörper-MRT-Untersuchungen zu den Wochen 0, 24 und 48. MRTs wurden von zwei verblindeten Radiologen gescort. Primäre Endpunkt war die Reduktion von akut-entzündlichen Veränderungen im Ganzkörper-MRT.

Ergebnisse: Die Patienten-Charakteristika zu Baseline zwischen der ETA- und SULFA-Gruppe waren vergleichbar (■ Tab. 1)

Zu Baseline wiesen 91% der Patienten aktiv-entzündliche Veränderungen an den SIG auf, 41% an der Wirbelsäule und nur 5% isoliert an der Wirbelsäule (und zugleich nicht an den SIG).

Gemäß dem frühen Krankheitsstadium lag der mittlere SIG-Score mit 6,6 (von 24) relativ höher im Vergleich zu einem mittleren Wirbelsäulen-Score von 1,8 (von 72).

In der ETA-Gruppe zeigte sich zu Woche 48 eine statistisch stärkere ($p=0,003$) Reduktion des MRT-SIG-Scores in der ETA-Gruppe im Vergleich zur SULFA-Gruppe, (■ Tab. 1). Eine ebenfalls statistisch signifikante stärkere ($p=0,0024$) Reduktion des MRT-Scores war an der Wirbelsäule zu beobachten.

In der ETA-Gruppe wurde ASAS-Remission in 50% der Patienten erreicht, in der SULFA-Gruppe zu 19%.

Bei Patienten in Remission zeigte sich eine Reduktion des SIG-Scores von 8,4 auf 1,8 in der ETA-Gruppe vs. von 4,3 (SD 4,5 auf 2,4 (SD 3,0) ($p=0,026$).

Schlussfolgerung: Bei Patienten mit früher axialer SpA verbesserten sich akut-entzündliche Veränderungen im Ganzkörper-MRT signifikant stärker unter Behandlung mit Etanercept versus Sulfasalazin. Dieser Effekt korrelierte mit einem starken klinischen Ansprechen in der Etanercept-Gruppe.

08.05

Screening auf axiale Spondyloarthritis bei Hausärzten und Orthopäden in Deutschland - Evaluation von zwei Überweisungsstrategien

Rudwaleit M.¹, Vahldiek J.L.¹, Poddubnyy D.¹, Spiller I.¹, Sieper J.¹

(1) Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Medizinische Klinik I Gastroenterologie, Infektologie, Rheumatologie, Berlin

Fragestellung: Die Diagnose axialer Spondyloarthritis (SpA) wird oft erst 5–7 Jahre nach Auftreten erster Symptome gestellt. Eine kürzlich vorgeschlagene und in Berlin validierte Überweisungsstrategie (ÜS) versucht Patienten mit axialer SpA schon frühzeitig im Krankheitsverlauf zu identifizieren [1, 2]. Ziel dieser Studie war die multizentrische Evaluation von zwei verschiedenen ÜS bei Hausärzten und Orthopäden in Deutschland.

Methodik: Wir initiierten eine prospektive, multizentrische Studie in 12 Bundesländern Deutschlands. 124 Hausärzte und Orthopäden wurden jeweils zu einer der zwei ÜS randomisiert, um Patienten mit chron. Rückenschmerzen (Dauer > 3 Monate), Alter bei Symptombeginn < 45 Jahre und unklarer Diagnose zur weiteren diagnostischen Abklärung zu einem kooperierendem Rheumatologen (N=43) zu überweisen. Die definitive Diagnosestellung erfolgte durch den Rheumatologen (Expertenurteil). Entsprechend der kürzlich validierten ÜS₁ wurde eine Überweisung zum Rheumatologen empfohlen, wenn mind. 1 von 3 Überweisungsparametern positiv war: HLA-B27, entzündlicher Rückenschmerz oder Sakroiliitis in der Bildgebung. Die etwas umfangreichere ÜS₂ war erfüllt, wenn mind. 2 von 5 Parametern vorlagen: Die 3 Parameter aus ÜS₁, ferner eine positive Familienanamnese für SpA oder ein gutes Ansprechen auf eine volle Dosis NSAR.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 560 konsekutiv überwiesene Patienten eingeschlossen. 222 Patienten erhielten die Diagnose axiale SpA, 257 wurden als mechanischer chron. Rückenschmerz eingeschätzt und bei 81 Patienten bestand lediglich ein Verdacht auf eine axiale SpA.

Etwas mehr Patienten wurden via ÜS₁ überwiesen: 318 Patienten (56,8%) vs. 242 (43,2%) Patienten via ÜS₂.

Die definitive Diagnose einer axialen SpA konnte in 41,8% der Fälle, die mit ÜS₁ überwiesen worden, gestellt werden. Im Vergleich dazu war die Diagnosestellung einer axialen SpA bei 36,8% der Patienten aus der ÜS₂ Gruppe möglich.

Kombinationen von mehreren pos. Überweisungsparametern waren singulären Parametern bzgl. positiver Diagnoserate überlegen.

Schlussfolgerung: In dieser explorativen, bundesweiten, multizentrischen Studie stellte sich ÜS₁ erneut als geeignete Strategie zur Frühdiagnose einer axialen SpA heraus. Ferner fand sich kein relevanter Unterschied zwischen ÜS₁ und ÜS₂ bezüglich der Rate an Neudiagnosen einer axialen SpA. Da die umfangreichere ÜS₂ nicht überlegen war, wird die einfachere durchzuführende ÜS₁ empfohlen.

References

- [1] Sieper J, Rudwaleit M, (2005), Early referral recommendations for ankylosing spondylitis (including pre-radiographic and radiographic forms) in primary care
- [2] Brandt HC, et al., (2007), Performance of referral recommendations in patients with chronic back pain and suspected axial spondyloarthritis

Die Gicht – eine autoinflammatorische Erkrankung

09.05

CANAKINUMAB (ACZ885) vs. TRIAMCINOLON ACETONID in der Behandlung von Gichtpatienten – refraktär oder kontraindiziert zur Behandlung mit NSARs und/oder Colchizin – bei akuten arthritischen Schüben und zur Prävention von wieder auftretenden Gichtattacken
Möricke R.¹, Bouzo M.H.², Gerbaulet U.³, Senftleber I.⁴, Förster O.E.⁵, Lorenz V.⁶, So A.⁷, De Meulemester M.⁸, Shamim T.⁹, Pikhak A.¹⁰, Yücel E.¹¹, Sallstig P.¹², Schlesinger N.¹³

(1) Privatpraxis, Magdeburg, (2) Privatpraxis, München, (3) Privatpraxis, Löhne, (4) Privatpraxis, Messkirch, (5) Zentrum für Therapiestudien, Innomed GmbH, Leipzig, (6) MVZ IROS, Chemnitz, (7) CHU Vaudois, University of Lausanne, Lausanne, Lausanne, (8) Privatpraxis, Gozee, (9) Heartland Clinical Research, NE, (10) Staatliche Universität für Medizin und Zahnmedizin, Moskau, (11) Baskent University, Ankara, (12) Novartis Pharma AG, Basel, (13) UMDNJ-Robert Wood Johnson Medical School, New Jersey

Fragestellung: Gegenwärtige Gichtarthritis-Behandlung ist nicht immer effektiv und kann oft wegen Komorbiditäten kontraindiziert sein. Uratkristalle führen durch Aktivierung des NALP3 Inflammasoms zu erhöhter Produktion des Entzündungsmediators IL-1 β , dessen Blockade eine alternative Behandlungsoption darstellen könnte. Der hochaffine gegen IL-1 β gerichtete monoklonale Antikörper ACZ885 besitzt eine lange Serum-Halbwertszeit (28 d).

Methodik: 8-wöchige randomisierte, multizentrische, doppelblinde, double-dummy, aktiv kontrollierte Dosisfindungsstudie an Patienten (18-80 yrs) mit akutem Gichtarthritis Schub, welche refraktär oder kontraindiziert zur Behandlung mit NSARs und/oder Colchizin waren. Patienten wurden in 2 Arme randomisiert: 1 subkutane Dosis ACZ885 (10, 25, 50, 90, 150 mg) oder 1 intramuskuläre 40 mg Dosis TA. Primärer Endpunkt gemessen als Schmerzintensität 72 h nach Medikamentengabe (0-100 mm VAS pain scale). Sekundäre Endpunkte: Schmerzintensität nach 24 u. 48 h, Zeit bis 50%ige Schmerzreduktion, sowie Auftreten erneuter Gichtschübe innerhalb 8 Wo.

Ergebnisse: 191/200 Patienten (ACZ885 n=143, TA n=57) schlossen die Studie ab. Nach 72 h zeigte sich dosisabhängig ein signifikantes Ansprechen auf ACZ885. Im Vergleich zu TA wurde mit 150 mg ACZ885 bereits nach 24 h eine signifikant verbesserte Schmerzreduktion erzielt: Die mittlere Differenz der Schmerzintensität betrug -11,5 nach 24h, -18,2 nach 48 h und -19,2 nach 72 h (jeweils p<0,05). Die Schmerzlinderung unter 150 mg ACZ885 setzte schnell ein: Die mediane Zeit bis zu 50% Schmerzreduktion lag für ACZ885 150 mg bei 1 d, in der TA-Gruppe bei 2 d (p=0,0006). Nach 8 Wo. trat bei 3,7% der 150 mg-ACZ885-Patienten und bei 45,4% der TA-Patienten ein erneuter Gichtschub ein, entsprechend einer relativen Risikoreduktion von 94% (p=0,0006). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs) (n=4 ACZ885, n=1 TA) standen nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation. Keine Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Schlussfolgerung: 150 mg ACZ885 ergab eine im Vergleich zu TA schneller eintretende und deutlicher ausgeprägte Schmerzreduktion bei Patienten mit akutem Gichtarthritis Schub, welche refraktär oder kontraindiziert zu Standardtherapien waren. Die Behandlung mit 150 mg ACZ885 senkte das erneute Auftreten von Gichtschüben im Vergleich zu TA mit einer relativen Wahrscheinlichkeit von 94% 8 Wo. post Injektionem und war gut verträglich.

Osteoimmunologie – Knochenneubildung bei Arthritis

17.05

Vitamin D-Defizienz bei Rheumatoider Arthritis unter low dose Glukokortikoid-Therapie ist assoziiert mit einem Anstieg der Serumspiegel von freiem sRANKL

Oelzner P.¹, Franke S.¹, Wolf G.²

(1) Universitätsklinikum Jena, Rheumatologie/Osteologie, Jena, (2) Universitätsklinikum Jena, Nephrologie, Jena

Fragestellung: Der aktive Vitamin D-Metabolit 1,25-Dihydroxycholecalciferol (1,25[OH]₂D₃) induziert die Expression von Rezeptor Aktivator von NF-kappaB Ligand (RANKL). Hingegen werden differente Effekte von 1,25[OH]₂D₃ auf Osteoprotegerin (OPG) beschrieben. Ziel unserer Studie war die Untersuchung der Beziehung zwischen Vitamin-Status und löslichen Komponenten des RANKL/OPG-Systems bei RA-Patienten mit low-dose Glukokortikoid (GK)-Therapie.

Methodik: Folgende Parameter wurden bei 91 RA-Patienten ohne bisherige Vitamin D-Substitution gemessen: Freier (nicht OPG-gebundener) löslicher RANKL, OPG, die Vitamin D Metabolite 25-Hydroxycholecalciferol (25OHD₃) und (1,25[OH]₂D₃), intaktes Parathormon (PTH), Osteocalcin (OC), Kalzium (Ca), ionisiertes Kalzium (Ca⁺⁺), Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und C-reaktives Protein (CRP) im Serum sowie Pyridinolin (PYD)- und Desoxypyridinolin (DPD)-crosslinks im Morgenurin.

Ergebnisse: 37,3 % der RA-Patienten wiesen eine Vitamin D-Defizienz mit 25OHD₃-Spiegeln von < 16 ng/ml auf, 33 % hatten suboptimale 25OHD₃-Spiegel zwischen 16 und 25 ng/ml und nur 29,7 % 25OHD₃-Spiegel von > 25 ng/ml. Die Serumspiegel von freiem, nicht an OPG-gebundenem sRANKL lagen in den Subgruppen mit Vitamin D-Defizienz (0,70 ± 0,66 pmol/l) bzw. suboptimalen Vitamin D-Spiegeln (0,67 ± 0,61 pmol/l) signifikant höher als bei Patienten mit einem 25OHD₃-Spiegel von > 25 ng/ml (0,34 ± 0,46 pmol/l; p<0,05). Patienten mit einem 25OHD₃-Spiegel von > 25 ng/ml hatten ein signifikant höheres Ca (p<0,001) und Ca⁺⁺ als Patienten mit Vitamin D-Defizienz (p<0,05) und zeigten die niedrigste PYD- und DPD-Ausscheidung.

Schlussfolgerung: Die Befunde unterstreichen die Sinnhaftigkeit von Vitamin D-Spiegel-Bestimmungen bei RA und die Notwendigkeit der Anhebung des 25OHD₃-Spiegels in den optimalen Bereich bei RA mit low-dose GK-Therapie, um einer RANKL-vermittelten Knochenresorption entgegenzuwirken.

17.04

Funktionelle Charakterisierung von Mutationen der gewebeunspezifischen alkalischen Phosphatase bei der erblichen Hypophosphatasie.

Beck C.¹, Girschick H.², Marschall C.³, Mentrup B.³, Jakob F.³

(1) Universitätskinderklinik, Würzburg, (2) Klinikum Friedrichshain Vivantes Netzwerk für Gesundheit GmbH, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Berlin, (3) Orthopädische Klinik König-Ludwig-Haus, Orthopädisches Zentrum für Muskuloskeletale Forschung, Würzburg

Fragestellung: Die gewebeunspezifische alkalische Phosphatase (TNS-AP) ist ein Plasmamembran-gebundenes Glykoprotein und spielt eine wesentliche Rolle beim Aufbau gesunder Zähne und Knochen. Ihre exakte Funktion ist letztlich nicht vollständig geklärt. Bei verminderter Aktivität dieses Enzyms, wie sie bei der Hypophosphatasie vorliegt, resultiert eine generelle Störung des Knochen- und Mineralstoffwechsels mit zahlreichen sekundären Problemen. Auch heterozygote Mutationen mit dominant negativem Effekt auf Proteinebene führen zu einem Aktivitätsverlust mit relevanter klinischer Beeinträchtigung. Es wurden gezielt Mutationen in vitro hergestellt, um die Wirkungsweise der einzelnen Mutationen der eigenen Patientenkohorte zu untersuchen.

Methodik: Mittels site-directed Mutagenesis wurden 5 Mutanten hergestellt: pE476A, pN417S, pD378V, pG63V, pMiI. Nach Transfektion/Cotransfektion mit dem Wildtyp-Überexpressionskonstrukt in COS-7 Zellen erfolgten Analysen auf RNA- und Protein-Ebene sowie Aktivitätsmessungen.

Ergebnisse: Die Mutanten weisen mit 1 - 7 % eine stark verringerte basale Aktivität im Vergleich zum Wildtyp auf. Die TNSAP-Enzymaktivität wird durch Cotransfektion gleicher Mengen des Wildtyps und der Mutanten pD378 bzw. pG63V auf 24 % bzw. 44 % herabgesenkt, was auf einen dominant negativen Effekt hinweist. Bei Transfektion der bislang noch nicht beschriebenen Mutante pMiI konnte keine basale Aktivität gemessen werden.

Schlussfolgerung: Es wurde ein Test zum Screening von TNSAP Mutationen etabliert, um gezielt Genstruktur-Funktionsanalysen betreiben zu können. Die dom.-neg. Mutationen pD378V und pG63V liegen in Nähe aktiver Zentren und beeinträchtigen als Heterodimer (Mutante/ Wildtyp) die Aktivität des homodimeren Enzyms. Besonders interessant ist die Mutante MiI, bei der keine Enzymaktivität gemessen werden konnte. Weitere Experimente müssen zeigen, ob ein trunkiertes Protein gebildet wird, bei dem ein weiter C-terminal gelegenes Methionin als Startcodon genutzt wird.

Schmerz ist nicht gleich Schmerz – Neue Erkenntnisse zu Schmerzverarbeitung und Schmerztherapie

18.04

Neue Therapieoptionen bei Schmerzkrankungen

Bernateck M.¹

(1) Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Interdisziplinäre Schmerzzambulanz, Hannover

Die pathophysiologisch orientierte Therapie bei Patienten z.B. mit entzündlich-rheumatologischen und osteologischen Erkrankungen ist seit Jahren etabliert und richtet sich gegen die Zielstrukturen der Entzündung bzw. des Knochenabbaus (z.B. aktivierte Makrophagen, pro-inflammatorische Zytokine, RANKL et cetera) und kann damit u.a. auch das klinische Hauptsymptom Schmerz positiv beeinflussen.

Auch bei chronischen Schmerzkrankungen (Schmerzdauer > 3 Monate, z.B. Post-Zoster-Neuralgie oder Komplexes Regionales Schmerzsyndrom) erfolgt zunehmend die Therapie nicht mehr rein symptomatisch gemäß WHO-Stufenleiter bzw. nach Ätiologie sondern vielmehr nach dem zugrundeliegenden Schmerz-Pathomechanismus. Nach differenzierter Diagnostik können Subgruppen einzelner Krankheitsbilder dann individuell pharmakologisch behandelt werden.

Am Beispiel von chronischen Schmerzsyndromen werden innovative Pathomechanismus orientierte- und symptomatische Schmerztherapie-Optionen vorgestellt.

18.05

Subjektive Schmerzhaftigkeit und detektierte Schwellung in Gelenken des 66/68 Gelenkscores

Witt M.¹, Ronneberger M.², Schnez A.¹, Reindl C.¹, Laubender R.P.³, Schulze-Koops H.¹, Grünke M.¹

(1) Klinikum der Universität München, Campus Innenstadt, Medizinische Poliklinik, Rheuma-Einheit, München, (2) Friedrich-Alexander-Universität, Medizinische Klinik 3, Erlangen, (3) Universität München, IBE, München

Fragestellung: Der Bestimmung von Gelenkscores kommt eine zentrale Bedeutung bei der Beurteilung des Therapieansprechens in klinischen Studien und in der klinischen Praxis zu. Selbst unter erfahrenen Rheumatologen kommt es trotz standardisierter Untersuchung zu erheblichen Unterschieden bei der Bestimmung schmerzhafter und geschwollener

Gelenke. Im Vergleich ist diese Interratervariabilität beim 66/68-Gelenkscore nochmal signifikant höher als beim 28-Gelenkscore. Dies hat Implikationen für die Rekrutierung von Patienten in klinische Studien sowie für das Assessment des Outcomes in der Praxis bei Verwendung des 66/68-Gelenkscores.

Methodik: Schmerzhafter und geschwollene Gelenke von 80 Patienten mit rheumatoider Arthritis wurden von mehr als 340 Ärzten mittels 66/68-Gelenkscore nach EULAR-Richtlinien untersucht und verglichen. In einer Subgruppe von 40 Patienten wurden die klinischen Ergebnisse mittels unabhängiger Ultraschalluntersuchung mit 18 MHz Schallkopf und Powerdoppler der MTP-Gelenke korreliert. Die Ultraschallbefunde wurden gemäß OMERACT-Kriterien erhoben.

Ergebnisse: Die von den Patienten als schmerzhaft angegebenen Gelenke der oberen Extremität korrelieren gut mit den klinisch als geschwollen detektierten Gelenken, v.a. im Bereich der MCP- und PIP-Gelenke. Im Gegensatz dazu zeigt sich eine deutliche Diskrepanz bei Gelenken, die für den 66/68-Gelenkscore spezifisch sind, v.a. der DIP- und MTP-Gelenke. Die vom Patienten berichtete Schmerzhaftigkeit ist im Vergleich zur klinisch detektierten Schwellung signifikant höher. Die Ultraschalluntersuchung der MTP-Gelenke korreliert gut mit der Patienten-berichteten Schmerzhaftigkeit, nicht mit der klinisch detektierten Schwellung.

Schlussfolgerung: Die an den Gelenken der oberen Extremität gefundene gute Korrelation zwischen schmerzhaften und geschwollenen Gelenken findet sich an der unteren Extremität nicht. Insbesondere an den MTP-Gelenken berichten die Patienten mehr Schmerzhaftigkeit als klinisch Schwellungen detektiert werden können. Die Vermutung, dass der Schmerz durch knöcherne Deformitäten bedingt ist, kann durch die Ultraschalluntersuchung nicht bestätigt werden. Es zeigt sich vielmehr, dass der Schmerz durch Synovitiden der als schmerzhaft identifizierten Gelenke bedingt ist. In Hinblick auf konsistente klinische Evaluationen sprechen diese Befunde für eine Verwendung des DAS-28 Gelenkscores. Bei Verwendung des 66/68 Gelenkscores z.B. in klinischen Studien sollte eine Korrelation der klinischen Befunde der Füße mit Ultraschall erhoben werden.

Kreuzschmerz

19.05

M. Bechterew heute: Verspätete Diagnose, unnötige Krankheitslast und fehlende Therapiestrategien - Ergebnisse einer Patientenbefragung

Kellner H.¹, Zeller A.², Hammel L.³

(1) Schwerpunktpraxis für Rheumatologie und Gastroenterologie, München, (2) Abteilung Rheumatologie, KH Neuwittelsbach, München, (3) Deutsche Vereinigung Morbus Bechterew, Schweinfurt

Fragestellung: Frühzeitige Diagnosestellung und erfolgreiche Therapie sind für die Lebensqualität und -prognose des betroffenen M.Bechterew Patienten entscheidend. Neue Therapieoptionen (TNF-alpha Ak) können den Krankheitsverlauf und die Prognose der Erkrankung deutlich verbessern. Ziel der vorliegenden epidemiologischen Untersuchung war es an einen repräsentativen Patientenkollektiv statistisch belastbare Daten zur Situation von betroffenen Patienten zu gewinnen.

Methodik: Patienten und Methode: In Zusammenarbeit mit der Deutschen Vereinigung Morbus Bechterew (DVMB) wurden alle Mitglieder in schriftlicher Form zu ihrer Erkrankung befragt. 4818 Patienten beantworteten den Fragebogen mit über 60 einzelnen Fragekomplexen. Der Fragenkatalog beschäftigte sich u.a. mit den Themenbereichen Diagnosestellung, Einflußgrößen auf die Dauer bis zur Diagnosestellung, extraartikuläre Manifestationen, HLA-B27 Status, Krankheitslast (BAS-DAI, BASFI) sowie den Einsatz der medikamentösen und nicht medikamentösen Therapie.

Ergebnisse: Ergebnisse: Mehr als 20% der Patienten berichteten über Erstsymptome bereits vor dem 20. Lebensjahr. Die Diagnosestellung erfolgte im Mittel 8,4 bis 12,7 Jahren nach Auftreten von Erstsymptomen.

Die Diagnosestellung wurde negativ durch Begleiterkrankungen, weibliches Geschlecht und negativem HLA-B27 Status beeinflusst. Die Diagnosestellung erfolgte in 63,8% durch einen Rheumatologen oder Orthopäden. Häufigste medikamentöse Therapie waren erwartungsgemäß tNSAR (54,63%). Erfahrungen mit Coxiben hatten 19,3%. Der Einsatz von TNF-Ak betrug 19,3% (Etanercept 7,1, Infliximab 6,5, Adalimumab 5,7%). 87% der TNF-Ak Verordnungen wurden durch internistische Rheumatologen vorgenommen. Über 50% der Patienten hatten in der Vergangenheit nichtverschreibungsfähige Medikamente eingenommen oder außerschulische Heilmethoden eingesetzt. Hingegen betrieben nur ca. 30% der Patienten regelmäßig KG. Trotz der vielfältig eingesetzten medikamentösen und nichtmedikamentösen Therapiemaßnahmen lag der BASDAI im Mittel über 4.

Schlussfolgerung: Schlussfolgerung: Eine Verkürzung der Zeit bis zur Diagnosestellung könnte durch eine frühzeitigere Vorstellung bei rheumatologisch ausgebildeten Ärzten, die Kenntnis extraartikulärer Manifestationen und eine HLA-B27 Typisierung erfolgen. Die krankheitsbedingte Last ist trotz der vielfältigen Therapieoptionen, einschliesslich dem zunehmenden Einsatz von TNF-Antikörpern, nicht unerheblich. Die fehlende Umsetzung von existierenden Therapiestrategien mag hierfür vielleicht verantwortlich sein.

19.04

Die Auswirkungen einer Therapie mit TNF-Blockern auf erosive strukturelle Veränderungen in der Wirbelsäule bei ankylosierender Spondylitis

Baraliakos X.¹, Listing J.², Rudwaleit M.³, Sieper J.³, Braun J.⁴

(1) Ruhr-Universität Bochum, Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, (2) Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Berlin, (3) Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Medizinische Klinik I Gastroenterologie, Infektologie, Rheumatologie, Berlin, (4) Rheumazentrum Ruhrgebiet, St. Josefs-Krankenhaus, Herne

Fragestellung: Entzündliche Läsionen sind charakteristisch für die ankylosierende Spondylitis (AS) und können zu strukturellen Veränderungen führen. Im Gegensatz zur RA liegen über die Erosionen bei AS nur wenige Daten vor. Ziel der Studie war die Beobachtung osteodestruktiver Veränderungen bei AS und die Abklärung des Zusammenhangs dieser Veränderungen mit den entzündlichen Wirbelsäulenläsionen.

Methodik: MRT-Aufnahmen (Gadolinium-T1 und STIR) von Patienten mit aktiver AS wurden zu Baseline (BL, n=42), nach 3-monatiger Therapie mit TNF-Blockern oder Placebo (n=38) sowie nach zweijähriger Therapie mit TNF-Blockern (n=21) analysiert. Alle Läsionen wurden anhand von sogenannten vertebrale Einheiten (VUs) analysiert.

Ergebnisse: Bei BL wiesen 7,8% der VUs aktive Erosionen auf. Bei 29% der VUs lagen Entzündungszeichen ohne Erosionen vor. Bezogen auf die Daten „pro Patient“ lag bei 95% der Patienten eine Wirbelsäulenentzündung vor. Aktive Erosionen wurden bei 73% der Patienten festgestellt und inaktive Erosionen bei 38% gesehen. Nach dreimonatiger Therapie waren die entzündeten VUs in der TNF-Gruppe von 27,4% auf 14,6% zurückgegangen, 21,5% auf 10% für entzündliche Läsionen ohne Erosionen und 5,9% auf 4,6% für entzündliche Läsionen mit Erosionen. In der Placebogruppe war der Prozentsatz der entzündeten VUs von 30% auf 23,5% zurückgegangen, 22% auf 15,5% bei den entzündlichen Läsionen ohne Erosionen und keine Veränderung (jeweils 8%) bei den entzündlichen Läsionen mit Erosionen. Nach 2 Jahren war der Prozentsatz der entzündlichen Läsionen von 33,7% auf 11,2% zurückgegangen. Es zeigte sich bei den entzündeten VUs ohne Erosionen ein Rückgang von 24,8% auf 9,5% und bei den VUs mit aktiven Erosionen von 8,9% auf 1,7%. Aktive Erosionen wurden nach 2 Jahren bei 31% der Patienten festgestellt (gegenüber 81% bei BL). Zwischen den drei Wirbelsäulenabschnitten bestanden bezüglich der Inzidenz an Erosionen keine Unterschiede.

Schlussfolgerung: Bei der Mehrzahl der Patienten mit AS liegen Erosionen vor, allerdings in weniger als 10% der analysierten VUs. Die Prävalenz entzündlicher Läsionen und aktiver Erosionen war nach zweijäh-

riger Therapie mit TNF-Blockern deutlich reduziert. Allerdings lag bei vielen Patienten immer noch eine Wirbelsäulenentzündung vor (76%), und etwa 30% wiesen aktive Erosionen auf. Dieses Ergebnis zeigt, daß die entzündungshemmende Wirkung der TNF-Blocker nicht ausreicht, um die entzündliche Wirbelsäulenaktivität jeder Form vollständig zum Erliegen zu bringen.

Fieber und Infektionen unter Immunsuppression

20.05

Hohe Procalcitonin-Spiegel bei Patienten mit Wegenerscher Granulomatose und Azathioprin-Fieber

Schinke S.¹, Holle J.², Gross W.L.³

(1) Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Poliklinik f. Rheumatologie, Lübeck, (2) Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Poliklinik für Rheumatologie, Lübeck, (3) Klinikum Bad Bramstedt, Klinik für Rheumatologie und Immunologie, Bad Bramstedt

Fragestellung: Hohe Procalcitonin (PCT)-Spiegel (>10 ng/ml) werden als spezifisch für schwere bakterielle Infekte und Sepsis angesehen. In diesem Bereich kann PCT hilfreich sein, die Aktivität einer rheumatischen Grunderkrankung von einer Infektkomplikation des immunsupprimierten Patienten zu unterscheiden. Azathioprin-Fieber ist keine seltene Hypersensitivitätsreaktion, welche sich mit einem Sepsis-ähnlichen Bild mit Fieber, Nierenversagen und Hypotension präsentiert.

Das klinische Ziel war es, zwischen infektiöser und nicht-infektiöser Ursache bei zwei Patienten mit Wegenerscher Granulomatose (WG), die von Cyclophosphamid auf Azathioprin umgestellt worden waren, zu unterscheiden.

Methodik: Die Patienten wurden nach einem standardisierten Vorgehen klinisch, labortechnisch und bildgebend untersucht.

Ergebnisse: Klinisch wurde das Fieber durch Durchfall (beide Patienten), Konjunktivitis, Erythema nodosum und Pankreatitis (Patient 1) und akutem Nierenversagen (Patient 2) begleitet. Azathioprin wurde bei V.a. einen Infekt unter Immunsuppression pausiert. Auffällig in beiden Fällen war ein sehr hohes PCT (max. 66 ng/ml, Norm < 0,1 ng/ml), aber ein Infekt konnte kulturell oder bildgebend nicht bestätigt werden. Da beide Patienten neu auf Azathioprin eingestellt waren und das Fieber unter der Therapiepause abklang, wurde ein Medikamenten-induziertes Fieber vermutet und durch Wiederauftreten des Fiebers nach Reexposition mit Azathioprin bestätigt.

Schlussfolgerung: Überraschenderweise und initial irreführend hatten beide Patienten sehr hohe PCT-Spiegel im Rahmen der Medikamentenreaktion ohne Anhalt für eine Infektion. Unseres Wissens nach ist dies der erste Bericht über hohe PCT-Spiegel infolge eines Azathioprinfiebers, wobei hohe PCT-Spiegel bei schweren Medikamentenreaktion unter Carbamazepin beschrieben wurden. Andere nicht infektiöse Ursachen der PCT-Erhöhung sind das medulläre Schilddrüsenkarzinom, Lebermetastasen oder Traumata.

Safety von Biologika

23.04

Methotrexate is protective against the new onset of uveitis under etanercept treatment. Data from the German Etanercept Registry.

Földvari I.¹, Thome N.², Horneff G.²

(1) Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, am Schön Klinik Eilbek, (2) Kinderrheumatologie, Asklepios Clinics, Sankt Augustin, Sankt Augustin

Fragestellung: Uveitis occurs in 10% of patients with juvenile idiopathic Arthritis (JIA). Several publications from retrospective data reviews suggest that etanercept do not decrease the occurrence of uveitis in patients

with JIA. To explore this issue, we reviewed our prospectively collected data from our database regarding the occurrence of uveitis comparing two treatment arms.

Methodik: We evaluated the prevalence of Uveitis in patients of the German Etanercept and Methotrexate Registry according two different treatment arms, etanercept monotherapy, etanercept plus methotrexate as a combination therapy.

Ergebnisse: We reviewed the data of 868 patients, and selected 74 patients, who were treated only with etanercept and 246 patients, who were treated with the combination of methotrexate plus etanercept. We excluded the other patients from this analysis. The mean of disease onset was 8.46 in the monotherapy and 8.72 years in the combination therapy group. The mean disease duration was 4.66 in the monotherapy and 4.01 years in the combination group. The mean duration of the etanercept therapy was 1.4 years in the monotherapy and 1.76 years in the combination group. 7 of the 74 patients in the monotherapy group (9,5%) and 20 of the 246 patients in the combination group (8,3%) had already a uveitis flare before the initiation of etanercept. Under the etanercept therapy 4 patients evolved new onset uveitis in the etanercept group (5,4%) and 4 under the combination therapy (1,62%), The timeline of the evolvement is demonstrated on the Kaplan-Meier curve. The number of new onset of uveitis per 100 patients year were 3,5 in the monotherapy and 0,9 in the combination group.

Schlussfolgerung: The combination therapy of etanercept with methotrexate seems to be protective against new onset of uveitis under etanercept therapy and decrease the number of uveitis flares at all compared to monotherapy of etanercept.

23.05

Rituximab als Alternative zu TNF-alpha-Inhibitoren bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und erhöhtem Risiko für Infektionen - eine systematische Analyse aller Patienten eines Zentrums

Fiehn C.¹, Sailer S.¹

(1) Rheumazentrum Baden-Baden, Baden-Baden

Fragestellung: Rituximab (RTX) ist ein monoklonaler Antikörper gegen CD20 und ist seit 2006 zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) zugelassen. Anders als bei anderen Biologika hat sich für RTX in klinischen Studien keine erhöhte Rate an Infektionen gezeigt. Das Ziel unserer Arbeit war es zu analysieren ob RTX bei Patienten mit erhöhtem Infektionsrisiko eine sichere und wirksame Alternative zu TNF-alpha-Inhibitoren darstellt.

Methodik: Über die Krankenhaussoftware wurden 185 Patienten mit RA identifiziert, welche neu auf RTX eingestellt wurden. Darunter waren 33 bei denen ein TNF-alpha-Inhibitor wegen durchgemachten schweren oder wiederkehrenden Infektionen als kontraindiziert angesehen wurde. Der weitere Verlauf dieser Patienten wurde analysiert.

Ergebnisse: Das Durchschnittsalter lag bei 58 und die mittlere Krankheitsdauer bei 13 Jahren. Bei 16 der 33 war RTX indiziert worden, da unter einer TNF-alpha-Inhibitortherapie eine oder mehrere schwere Infektionen aufgetreten waren. Die restlichen 17 waren TNF-alpha-Inhibitor-naiv. Die häufigsten Infektionen vor Beginn der RTX-Therapie waren: gehäufte Infektionen der oberen Atemwege (n=17), Z.n. Lungen- oder Abdominaltuberkulose (n=8), rezidivierende Harnwegsinfekte (n=6), bakterielle Arthritiden (n=5), Pneumonien (n=5). Alle Patienten erhielten mind. 2x 1g RTX, 32 der 33 (97%) Patienten in Kombination mit einem DMARD, davon 16 MTX (48%) sowie bei Tbc-Anamnese INH. Die mittlere Nachbeobachtungszeit lag bei 14±9 Monaten (Spanne: 0,5-32). In der Beobachtungszeit traten bei 4 Patienten schwere Infektionen auf: zwei Pneumonien, eine postoperative Wundinfektion und ein Gehörgangssabszess mit gleichzeitiger bakterieller Bursitis. Ein Patient verstarb an plötzlichem Herztod. Bei einer Gesamtbeobachtungszeit von 36,9 Patienten-jahren lag die Rate der nachgewiesenen schweren Infektionen bei 10,8 auf 100 Patientenjahre (zum Vergleich: ca. 5/100 PJ bei Studienpatienten). 17 (51%) der Patienten zeigten ein dokumentiertes gutes Ansprechen auf die Therapie und nur bei 2 wurde ein Therapieversagen festgestellt. Bei 11 Patienten wurden mehrere RTX-Zyklen (bis 3x) durchgeführt.

Schlussfolgerung: Nur bei 4 von 33 Patienten (12%) welche wegen schweren oder gehäuften Infektionen RTX statt eines TNF-Inhibitors bekommen haben, kam es in Folge zu einer erneuten schweren Infektion. Die Mehrzahl der Patienten zeigte ein gutes Ansprechen auf die Therapie. RTX scheint in dieser problematischen Patientengruppe eine relativ sichere und wirksame Alternative zu sein.

Diagnostischer Stellenwert der Histo- und Zytopathologie

24.05

Zirkadianer Rhythmus der Synoviozyten bei Rheumatoider Arthritis (RA)

Haas S.¹, Falk W.², Straub R.H.¹

(1) Universitätsklinikum Regensburg, Klinik u. Poliklinik f. Innere Medizin I, Regensburg, (2) Universitätsklinikum Regensburg, Klinik u. Ploiklinik f. Innere Medizin I, Regensburg

Fragestellung: Viele physiologische Prozesse unterliegen einem Rhythmus von annähernd 24 Stunden. Dieser wird durch den suprachiasmatischen Nucleus (SCN) im Hypothalamus erzeugt und u.a. über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren (HHN) - Achse auf periphere Gewebe übertragen. Auf molekularer Ebene oszillieren verschiedene Clock-Proteine, die mittels Rückkopplungsschleifen ihre eigene Expression regulieren.

Tab. 1

Region	Ebene	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3
Schulter	dorsal	normal	Synovitis nur in Außenrotation	Synovitis in mehreren Gelenkpositionen	deutkonvexe Kapselabhebung (KA)
Schulter	axillär	normal	KA konkav	KA gerade	KA konvex
Ellenbogen	humeroradial	normal	KA parallel zum Humerus	KA gerade	KA konvex
Ellenbogen	humeroulnar	normal	KA parallel zum Humerus	KA parallel zur Hautoberfläche	KA konvex
Ellenbogen	dorsal	normal	Fossa olecrani teilweise gefüllt	Fossa olecrani komplett gefüllt	Synovitis geht über den Bereich der Fossa hinaus
Hüfte	ventral	normal	KA konkav	KA geradlinig	KA konvex
Knie	suprapatellar	normal	geringe parallele KA	KA ventral geradlinig	KA konvex
Knie	medial/lateral	normal	Kapsel verläuft parallel zum Knochen	Kapsel ist auch in Gelenkspalthöhe angehoben	Kapsel ist in Gelenkspalthöhe konvex angehoben
Knie	dorsal	normal	Kapsel in Gelenkspalthöhe zum Gelenkspalt zeigend	Kapsel ist auch in Gelenkspalthöhe angehoben, nicht konvex	Kapsel ist in Gelenkspalthöhe konvex angehoben

Die Symptome bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA) weisen ebenfalls einen täglichen Rhythmus mit einem Maximum in den Morgenstunden auf. Hier führt die Entkopplung der HHN-Achse zu erhöhten Zytokinserumspiegeln und zu einem inadäquat niedrigen Kortisolspiegel. Die Maxima der Zytokine sind deutlich höher und zeitlich verschoben. Ziel ist es herauszufinden, ob es einen zirkadianen Rhythmus in Zellen des Synovialgewebes gibt, ob dieser und die Entzündung sich gegenseitig beeinflussen und ob die Entkopplung dabei eine Rolle spielt.

Methodik: Über einen Zeitraum von 72 Stunden wurde der zirkadiane Rhythmus von Synoviozyten (Zelllinie humaner synovialer Fibroblasten, Primärzellen von OA- (OA-SFs), RA- Patienten (RA-SFs) und Trauma-kontrollen) und der Einfluss von IL-1b auf diesen untersucht. Alle 2 Stunden wurden Zellen geerntet, RNA isoliert und mittels RT-PCR die Expression 8 verschiedener Clock-Gene bestimmt.

Ergebnisse: Sowohl Zelllinie als auch die verschiedenen Primärzellen zeigten einen deutlichen zirkadianen Rhythmus. Dosisabhängig führte IL-1b zu einer signifikanten Erniedrigung fast aller untersuchten Clock-Gene bei RA-SFs und OA-SFs. Bei den Kontroll-SFs hingegen wurden die Amplituden durch IL-1b massiv verstärkt.

Schlussfolgerung: Synoviozyten weisen einen zirkadianen Rhythmus auf. Dass RA-SFs, OA-SFs und Kontroll-SFs so unterschiedlich auf IL-1b reagieren, gibt einen Hinweis darauf, dass durch die Entzündung deutlicher Einfluss auf die zirkadiane Rhythmik der Synoviozyten genommen wird, was zur Chronifizierung der Krankheit beitragen könnte.

Sonographie: Bildgebendes Universaldiagnostikum oder Methode für Liebhaber?

25.05

Musculoskeletal ultrasonography and high resolution micro-CT – comparison of two imaging modalities in the detection of erosions in the finger joints

Finzel S.¹, Ohrndorf S.², Stach C.¹, Englbrecht M.¹, Messerschmidt J.², Schett G.¹, Backhaus M.²

(1) Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik 3, Rheumatologie und Immunologie, Erlangen, (2) Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Medizinische Klinik III mit Schwerpunkt Rheumatologie & klinische Immunologie, Berlin

Background and objectives: High-resolution ultrasound (US) has emerged as an attractive imaging technique for the assessment of synovial inflammation and bone damage in patients with inflammatory arthritis. Although US cannot directly visualize bone, it can detect changes of the cortical bone surface, which are used as surrogates for bone erosions. This study aimed to validate, whether “bony lesions” appearing in the US are true bone erosions. We have recently developed a novel methodology to detect and quantify bone erosions in the MCP joints by using a micro-CT scanner with a resolution of less than 100 µm.

Materials and Methods: In total, 26 participants were enrolled, 14 with RA, 6 with PsA and 6 healthy controls. All patients received a high-resolution ultrasound of the MCP joints 2–4 of the dominantly involved hand using a power Doppler device (18 MHz, MyLab70XV Gold, ESAOTE). In addition a high-resolution micro-CT was performed in all patients, by scanning the MCP2–4 joints with an Xtreme CT scanner (Scanco). The prevalence and severity of bone erosions appearing in the US and/or in the micro-CT were recorded.

Results: Scoring of erosions by US revealed a significantly ($p < 0.01$) more severe involvement of MCP joints of RA (1.8) and PSA (2.9) patients than healthy individuals (1.0) applying a score ranging from 0 (no erosion) to 6 (multiple erosion). Predilection sites of erosions were the metacarpal heads 2 and 3 in RA, whereas distribution in PSA was more balanced. If very small lesions (\geq grade 1 in US) were included in the comparative

analysis with µCT, 20.4% of the lesions were not based on bone erosions (false positive) and 14.8% were classified as false negative with erosive lesions found in the micro-CT only. Specificity was 52.8% and sensitivity was higher with 71.8%. Specificity did rise to 82.7%, when only moderate to severe US lesions (\geq grade 3) were counted as positive. A good correlation was seen between the severity of bone erosions in the US and their quantification by µCT imaging ($r = 0.374$, $p = 0.00002$).

Conclusion: These data show that the majority of erosion in the US is indeed based on true bone erosions with a cortical break. The sensitivity of US for detecting bone erosions is high and there is a good correlation between the severity of bone erosions in the US and the µCT imaging. Specificity of US for bone erosions is somewhat lower, suggesting that smaller US lesions do not always refer to true breaks in the cortical bone surface.

25.04

Etablierung eines Ultraschall-Scores zur Graduierung der Entzündungsaktivität bei Arthritis großer Gelenke

Hartung W.¹, Kellner H.², Backhaus M.³, Sattler H.⁴, Schmidt W.A.⁵, Strunk J.⁶, Ehrenstein B.⁷, Fleck M.¹

(1) Asklepios Klinikum Bad Abbach, Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Bad Abbach, (2) Schwerpunktpraxis für Rheumatologie und Gastroenterologie, München, (3) Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Medizinische Klinik III mit Schwerpunkt Rheumatologie & klinische Immunologie, Berlin, (4), (5) Immanuel Krankenhaus Berlin (Standort Berlin-Buch), Rheumaklinik Buch, Berlin, (6) Krankenhaus Porz am Rhein, Abt. Rheumatologie, Köln-Porz, (7) Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Regensburg

Fragestellung: Die Arthrosographie ist ein weit verbreitetes und sehr sensitives bildgebendes Verfahren bei der Diagnostik von Synovitiden und frühen erosiven Gelenkveränderungen. Mit Hilfe der Farbdopplersonographie (FDS) ist zudem die Unterscheidung zwischen aktiver und inaktiver Synovialitis möglich [1]. Häufig sind bei entzündlich rheumatischen Gelenkerkrankungen jedoch auch die großen Gelenke betroffen. Ziel: Entwicklung eines Ultraschallscores zur Erfassung der entzündlichen Aktivität bei Arthritiden des Schulter-, Ellenbogen-, Hüft- und Kniegelenks.

Methodik: Eine Expertenkommission (5 DEGUM Seminarleiter Stufe III, 1 DEGUM Ausbildungsleiter Bewegungsorgane) mit langjähriger praktischer Erfahrung in der Gelenksonographie (im Mittel 18,5 Jahre, Rang 10 - 30 Jahre) wurde gebildet. In einem Delphi-Verfahren wurden zunächst in mehreren Schritten die relevanten Schnittebenen der einzelnen Gelenkregionen festgelegt. In einem weiteren Schritt wurde für jede Gelenkregion ein vierstufiges Bewertungssystem für die B-Bild Sonographie und die (FDS) erarbeitet.

Ergebnisse: Für die Graduierung der Synovitis im B-Bild wurden für jede Schnittebene verschiedene Ausprägungen der Abhebung der Gelenkkapsel definiert (■ Tab. 1).

Der FD Score wurde analog des bereits für die kleinen Gelenke publizierten semiquantitativen Bewertungssystems festgelegt. Zusätzlich wird das Vorhandensein von Erosionen in den einzelnen Schnittebenen dokumentiert. Basierend auf den gewonnenen Ergebnissen konnte ein standardisiertes Untersuchungsprotokoll erstellt werden. Abhängig von der Anzahl der gelenkspezifischen Standardschnittebenen ergeben sich unterschiedliche Scores (z.B. für die Hüfte 0-3, für die Knie 0-15).

Schlussfolgerung: Ein neues sonographisches Bewertungssystem für die Graduierung der entzündlichen Aktivität bei Arthritiden großer Gelenke konnte entwickelt werden. In wieweit dieses neue Instrument in der täglichen rheumatologischen Praxis anwendbar und für die Therapiüberwachung geeignet ist, wird in einer bereits initiierten Pilotstudie in Deutschland mit 55 beteiligten Zentren untersucht.

References:

[1] Backhaus M, (2009), Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: A pilot project, Arthritis and Rheumatism

Pathophysiologie autoinflammatorischer Syndrome – Was ist neu?

29.06

Sicherheitsprofil und preliminäre Wirksamkeit von Canakinumab (ac2885), einem neuen il-1b blockierenden monoklonalen Antikörper, bei Kindern mit systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (sJIA)

Rohrdorf C.¹, Ruperto N.², Quartier P.³, Wulffraat N.⁴, Woo P.⁵, Loy P.², Mouy R.³, Bader-Meunier B.³

(1) Novartis Pharma AG, Basel, (2) Pediatria-II PRINTO; IRCCS G Gaslini, Genua, (3) Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, (4) University Medical Center, Utrecht, (5) Pediatric & Adolescent Rheumatology, London

Fragestellung: Canakinumab blockiert IL-1b effizient, schnell und lang anhaltend. Wir berichten über Zwischenergebnisse einer Phase II Dosisfindungsstudie, in welcher Daten zur Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von IL-1b in sJIA Patienten erhoben wurden.

Methodik: In dieser gestaffelten open-label Studie mit Dosisescalation erhielten Patienten eine einmalige subkutane (s.c.) Canakinumab-Injektion (0,5-9 mg/kg) gefolgt von einer Beobachtungsphase mit Nachdosierung bei Rezidiv. Das Ansprechen wurde anhand adaptierter pädiatrischer ACR Kriterien (ACRped + Fieberfreiheit) bestimmt. Als Rückfall galt das Wiederauftreten von Fieber und/oder systemischen Manifestationen der sJIA mit erhöhtem CRP oder einem sJIA Schub (ACRped Kriterien).

Ergebnisse: 23 Kinder (4-19 Jahre) mit aktiver sJIA wurden in die Studie eingeschlossen (zu Studienbeginn war der Mittelwert der Gelenke mit aktiver Arthritis 20,6; Gelenke mit Bewegungseinschränkung 23,7; CRP 136 mg/l; mittlere Äquivalenzdosis Prednisolon 0,33 mg/kg (n=18)). 13/22 (59%) der Patienten sprachen auf Canakinumab an, diese Patienten erreichten alle an Tag 15 mindestens einen ACRped50. In 4 Fällen (18%) war die Krankheit inaktiv. 17/23 Patienten waren mit Anakinra vorbehandelt. 6/11 Anakinra-Non-Responder erreichten an Tag 15 mindestens einen ACRped50 nach einmaliger Canakinumab Gabe (4x ACRped50, 2x ACRped70). Der beste prädiktive Parameter für ein Ansprechen war die Anzahl an aktiven Gelenken (Median: 33,5 in Non-Respondern, 9 in Respondern). Die beobachtete Zeit bis zu einem Rückfall war 56 (95% CI: 32-100), 60 (38-95) und 90 (45-181) Tage für die Dosen < 3, 3, >3 mg/kg, mit einer Rückfallwahrscheinlichkeit innerhalb eines Monats von 19 (95% CI: 6-41), 17 (6-34) und 7% (1-23). In 10/13 (70%) der Responder war es möglich die Steroiddosis im Lauf der Studie zu reduzieren. Im Durchschnitt wurde die Steroiddosis um 0,054 mg/kg/Monat (95% CI: 0,013-0,121) in den ersten 5 Monaten reduziert. 1 Patient konnte nach 5 Monaten komplett auf Steroide verzichten. Die Injektionen wurden gut vertragen, es wurden keine Anti-Canakinumab-Antikörper feststellbar. Unerwünschte Ereignisse waren mild bis moderat und beschränkten sich hauptsächlich auf Infektionen und gastrointestinale Beschwerden.

Schlussfolgerung: Canakinumab führte zu einer schnellen Verbesserung der Symptomatik in sJIA Patienten und war auch bei mehr als 50% der Patienten, die auf Anakinra nicht ansprachen wirksam und erlaubte eine Reduzierung der Steroiddosis bei guter Verträglichkeit.

29.07

Myeloid-related proteins 8 and 14 for monitoring drug response and disease activity in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis

Holzinger D.¹, Frosch M.², Kastrup A.¹, Otten M.³, Prince F.³, van Suijlekom-Smit L.³, Föll D.², Roth J.¹, Wittkowski H.²

(1) Universität Münster, Institut für Immunologie, Münster, (2) Universitätsklinikum Münster, Westfälische Wilhelms-Universität, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Münster, (3) Erasmus MC Sophia Children's Hospital, Rotterdam

Fragestellung: Analysis of MRP8/MRP14 serum concentrations is an excellent tool for the diagnosis of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (SOJIA) in the clinical situation of fever of unknown origin. In this study we determined MRP8/MRP14 serum concentrations in SOJIA

patients before and after induction of anti-inflammatory treatment, during disease flares and inactive disease, and compared these with clinical drug response.

Methodik: Serum concentrations of MRP8/MRP14 were analyzed in 45 patients with SOJIA and a mean follow up period of 52 months (range 12 to 120 months) by a sandwich enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Different therapeutic regimens with anti-IL-1 and anti-TNF agents and without biologicals were compared.

Ergebnisse: After induction of antiinflammatory therapy serum concentrations of MRP8/MRP14 were significantly ($p < 0.001$) elevated in patients with a disease flare (mean \pm 95%CI 7,115 \pm 1,550 ng/ml) compared to those with inactive disease (930 \pm 210 ng/ml). MRP8/MRP14 levels correlated significantly with physician's global assessment of disease activity ($r=0.65$), active joint count ($r=0.4$), CRP ($r=0.7$) and ESR ($r=0.67$). During times of inactive disease, MRP8/MRP14 serum concentrations were predictive markers for a disease flare within 3 months prior to relapse (1,330 \pm 745 ng/ml with a following flare vs. 460 \pm 280 in stable remission (mean \pm 95%CI)).

Schlussfolgerung: MRP8/MRP14 serum concentrations correlate closely with drug response and disease activity and therefore are a useful tool to adapt anti-inflammatory treatment of individual SOJIA patients.

Die Beeinflussung intrazellulärer Stoffwechselwege als therapeutisches Ziel – wie weit entfernt ist die Klinik?

31.04

Wnt-inhibitor sclerostin, a possible therapeutic target for bone repair in rheumatoid arthritis?

Wehmeyer C.¹, Stratis A.¹, Kollias G.², Pap T.¹, Dankbar B.¹

(1) Uniklinikum Münster, IEMM, Münster, (2) Biomedical Sciences Research Center, Institute of Immunology, Vari

Fragestellung: Rheumatoid arthritis (RA) is an inflammatory disease that results in inflammation and progressive cartilage and bone destruction. Sclerostin, a key regulator of bone turnover, inhibits osteoblast development by antagonizing the Wnt/beta-catenin signalling pathway. Since it has been shown that sclerostin is expressed under inflammatory conditions, we analyzed the expression and regulation of sclerostin in bone destruction in RA.

Methodik: In vivo, sclerostin expression was determined by immunohistochemistry and western blot analysis in human synovial tissue of RA patients and in hind paws of arthritic mice (hTNFtg). In vitro, expression and regulation of sclerostin was analyzed in cultured OA and RA synovial fibroblasts, macrophages, osteoblasts and osteoclasts by RT PCR and western blot analysis.

Ergebnisse: Compared to OA patients, we demonstrated significant overexpression of sclerostin in the synovial tissues of RA patients. Likewise, hTNFtg mice which develop an RA-like destructive arthritis showed high expression of sclerostin in the synovial tissue, especially in the infiltrating pannus. Synovial tissue of wildtype mice showed no staining. In vitro, constitutive expression of sclerostin was exclusively detected in differentiated osteoblasts. Interestingly, expression of sclerostin could be induced by TNFalpha in human RA synovial fibroblasts.

Schlussfolgerung: The disease-dependent synovial expression of sclerostin in RA and arthritic mice may point to a key role of sclerostin in joint destruction. We suggest that inflammatory cytokines promote the imbalance between bone resorption and formation via affecting regulatory molecules of the Wnt pathway.

31.02

phase 2 study of ustekinumab, a human il-12/23 monoclonal antibody, in psoriatic arthritis: acr criteria component score response through week 36

Gottlieb A.B.¹, Mendelsohn A.², Shen Y.², Kavanaugh A.³

(1) Tufts Medical Center, Dept of Dermatology, Boston, (2) Centocor Research and Development, Inc, Dept of Immunology, Malvern, (3) UCSD, Dept of Rheumatology, Allergy, and Immunology, La Jolla

Fragestellung: To evaluate improvement in individual ACR components in PsA patients treated with ustekinumab.

Methodik: In this multicenter, double-blind, placebo-controlled study, patients were randomized to either ustekinumab 90mg/63mg (n=76) at weeks 0, 1, 2, and 3, followed by placebo weeks 12 and 16, or placebo at weeks 0, 1, 2, and 3, followed by ustekinumab 63 mg at weeks 12 and 16 (n=70). Efficacy and safety evaluations were conducted through week 36. Percentage improvement from baseline (BL) of individual ACR components, including swollen joint count (SJC), tender joint count (TJC), pt assessment of disease activity (VAS), PGA, pain score (VAS), patient assessment of physical function (HAQ) and CRP were calculated.

Ergebnisse: There were statistically significant percent improvements in TJC, patient assessment of pain, patient global assessment of disease, PGA, and HAQ in patients treated with ustekinumab vs. placebo at wk12. Beyond wk12, patients achieved maximal median percent improvement in SJC and TJC (75.0% and 70.5%, respectively) by week 20. In patients randomized to ustekinumab, maximum reduction in HAQ was achieved at week 16 (median -0.38); at weeks 24 and 36, the median change from BL was -0.25 and -0.13. In patients initially randomized to placebo who then received doses of ustekinumab at weeks 12 and 16, median percent improvement in SJC and TJC at wk 24 (12 weeks after initiation of therapy) was 66.7%, and 57.1%, respectively. In patients with BL CRP >0.8 mg/dL, a significant reduction in CRP was observed.

Schlussfolgerung: Ustekinumab treatment significantly reduced 5 of 7 ACR component scores at wk12 with maximal improvements observed beyond wk 12.

Zelltherapie – Zukunft oder Mythos

32.05

SmD1(83-119)-specific Tr1 cells in treatment of murine lupus

Undeutsch R.¹, Humrich J.², Riemekasten G.³

(1) Charité / Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, (2) Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Berlin, (3) Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Medizinische Klinik III mit Schwerpunkt Rheumatologie & klinische Immunologie, Berlin

Fragestellung: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a severe autoimmune disease. NZB/W F1 mice are a common murine lupus model. In both, human and mouse, the SmD1(83-119) peptide is a major autoantigen [1-2]. We showed previously that SmD1(83-119)-specific high dose tolerance prolongs survival in NZB/W F1 mice [3]. In contrast to our previous work we looked for CD4+IL10+ T cells (Tr1 cells) after monthly high dose tolerisation with SmD1(83-119) for three months. This treatment protocol was used before [3]. Furthermore we analysed in vitro the effect of IL-10 on production of dsDNA autoantibodies.

Methodik: Healthy young female NZB/W F1 mice received monthly high dose tolerisation with SmD1(83-119) over three months and were analysed afterwards for SmD1(83-119)-specific Tr1 cells. For in vitro analysis of the effect of IL-10 on dsDNA autoantibody production we used ELISA.

Ergebnisse: The NZB/W F1 mice were still healthy after having received monthly high dose tolerisation with SmD1(83-119) over three months. This treatment protocol is the same like in our previous publication [3]. After this three month splenic SmD1(83-119)-specific Tr1 cells were detectable up to 0,06 %. To determine the specificity of these low numbers we blocked the FACS staining of IL-10 with unstained anti-IL-10 antibodies

and could significantly reduce this IL-10 staining. Therefore, the detected Tr1 cells are SmD1(83-119)-specific. In previous work we showed that the number of SmD1(83-119)-specific Tr1 cells can be increased by a booster injection of SmD1(83-119) emulsified in IFA after the SmD1(83-119)-specific tolerisation. In contrast, SmD1(83-119)-specific Tr1 cells are not detectable after immunization of NZB/W F1 with SmD1(83-119). In previous in vitro tests we showed that the production of anti-dsDNA autoantibodies is controlled by IL-10 as neutralization of IL-10 in these testes increased the amount of anti-dsDNA IgG autoantibodies. Here, we show that in the same tests the amount of IFN-g increases when IL-10 is neutralised.

Schlussfolgerung: High dose tolerization of lupus mice with SmD1(83-119) induces SmD1(83-119)-specific CD4+ T cells which produce IL-10. This observation opens new ways for specific treatment of lupus with autoantigen-specific regulatory T cells.

References

- [1] Riemekasten G et al. J Clin Invest. 1998 Aug 15;102(4):754–63.
- [2] Riemekasten G et al. Arthritis Rheum. 2003 Feb; 48(2):475–85.
- [3] Riemekasten G et al. J Immunol. 2004 Nov 1; 173(9):5835–42.
- [4] Riemekasten G et al. Arthritis Rheum. 2001 Oct; 44(10):2435–45.

„Kopf oder Körper“ – Was bestimmt die Alltagsfunktion von Rheumakranken?

33.04

NaSch - Ein ambulantes Nachsorgeprogramm für Versicherte der Deutschen Rentenversicherung Braunschweig-Hannover mit chronischen Schmerzen bei muskuloskeletalen Erkrankungen

Poenicke J.¹, Ehlebracht-König I.²

(1) Rehasentrum Bad Eilsen der Deutschen Rentenversicherung Braunschweig-Hannover, Bad Eilsen, (2) Rehasentrum Bad Eilsen, Rheumatologie, Bad Eilsen

Fragestellung: Rehabilitationsmaßnahmen bewirken bei den meisten Schmerzpatienten eine vorübergehende Verbesserung des Gesundheitszustandes (Ehlebracht-König & Bönisch, 2005; Hüppe & Raspe, 2005). Durch verschiedene Problembereiche (z.B. Probleme am Arbeitsplatz, in der Familie) wird die Schmerzsymptomatik bereits vor aber auch nach der Rehabilitation verstärkt. In Anlehnung an die ambulante psychosomatische Nachsorge (Kobelt et al., 2002) wurde ein Nachsorgeprogramm für chronische Schmerzpatienten entwickelt. Ziel dieses Programms ist es, die bei den Betroffenen vorhandenen Problembereiche zu identifizieren und aufzugreifen, um einer Schmerzzunahme entgegenzuwirken. Zudem sollen die Betroffenen lernen, besser mit den chronischen Schmerzen umzugehen und ins Berufsleben zurückzukehren.

Methodik: Es wurde ein Curriculum mit 10 Modulen (18 Termine à 90 Minuten, wöchentlich) entwickelt, das in einer festen Gruppe durchgeführt wird.

Zielgruppe sind Patienten mit chronischen Schmerzen (Dauer: >6 Monate), die eine somatische, medizinische Rehabilitationsbehandlung beendet haben. Ergänzend nehmen die Betroffenen am Funktionstraining teil, um die körperliche Aktivität weiter zu verbessern.

Für die Implementierungsphase sind 5-6 Durchläufe geplant. Die Befragung der Patienten erfolgt zu 3 Messzeitpunkten (prae, post, 6 Monate später). Folgende Verfahren werden u.a. eingesetzt: Soziodemographischer Kerndatensatz, Avoidance-Endurance-Questionnaire, SF-36. Des Weiteren wird die Akzeptanz für das Nachsorgeprogramm erhoben, um das Programm modifizieren zu können und an die Bedürfnisse der Patienten besser anzupassen.

Ergebnisse: Gegenwärtig ist bereits ein Nachsorgekurs abgeschlossen, der zweite endet im Juli 2010 und der dritte Kurs beginnt im Juni 2010. Die endgültige Teilnehmerzahl des ersten Kurses war entgegen der Prognose aus der stationären Vorbefragung gering (IG: n=7, KG: n=5), die Ergebnisse sind deswegen nur z.T. aussagekräftig. Die Gründe für die geringe Teilnehmeranzahl konnten identifiziert und aufgegriffen werden.

Schlussfolgerung: Der Bedarf an Nachsorge ist hoch und die Akzeptanz des Programms gut. Schwierigkeiten und Barrieren für die Betroffenen konnten erkannt und das Programm dahingehend modifiziert werden.

Determinanten erfolgreicher Patienteninformation und -schulung

34.04

Wie wirkt sich die Mitgliedschaft in der Deutschen Vereinigung Morbus Bechterew (DVMB) auf die Erkrankung aus? – Ein systematischer bundesweiter Vergleich zwischen Mitgliedern und Nicht-Mitgliedern

Song I.-H.¹, Brenneis C.², Hammel L.³, Feldtkeller E.⁴, Listing J.⁵, Sieper J.², Rudwaleit M.²

(1) Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Medizinische Klinik I, Abt. Rheumatologie, Berlin, (2) Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Medizinische Klinik I Gastroenterologie, Infektologie, Rheumatologie, Berlin, (3) Deutsche Vereinigung Morbus Bechterew, Schweinfurt, (4) Ankylosing Spondylitis International Federation, Wissenschaftliche Redaktion Morbus-Bechterew-Journal, (5) Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Berlin

Fragestellung: Es galt herauszufinden, wie sich die Mitgliedschaft in der Deutschen Vereinigung Morbus Bechterew (DVMB) bei Patienten mit Ankylosierender Spondylitis (AS) auf verschiedene Krankheitsaspekte, Therapien und den Umgang mit der Erkrankung auswirkt.

Methodik: Zwischen Dezember 2008 und April 2009 wurde eine bundesweite Querschnittsbefragung von AS-Patienten mit 82 Fragen zu demographischen Daten, Diagnose, Rauchverhalten, Informationsstand über die Erkrankung, Krankheitsaktivität, Mobilität, Funktion, Patientenzufriedenheit, Lebensqualität, Therapie und Arbeitsunfähigkeit durchgeführt. Der anonyme Fragebogen wurde durch Rheumatologen in 51 Krankenhäusern und / oder privaten Praxen verteilt. Zusätzlich wurde der Fragebogen an 3400 zufällig ausgewählte DVMB-Mitglieder verschickt.

Ergebnisse: 1068 Mitglieder und 205 Nicht-Mitglieder mit AS beantworteten den Fragebogen. Da DVMB-Mitglieder und Nicht-Mitglieder hinsichtlich Alters und Erkrankungsdauer nicht vergleichbar waren, führten wir ein 2:1-Matching bezüglich Alter, Krankheitsdauer und Geschlecht durch. In der gematchten Population (n=549) fanden sich zwischen Mitgliedern (n=366, Alter 47 Jahre, Erkrankungsdauer 21 Jahre, 64% männlich, HLA-B27 positiv 89%) und Nicht-Mitgliedern (n=183, Alter 46 Jahre, Erkrankungsdauer 20 Jahre, 64% männlich, HLA-B27 positiv 95%) keine signifikanten Unterschiede in der Krankheitsaktivität (BASDAI 4,0 vs. 4,2, p= 0,172) oder in der Häufigkeit der Einnahme von NSAR, Basistherapeutika oder TNFalpha-Blockern. Mitglieder fühlten sich jedoch öfter gut informiert (62% vs 35%, p= < 0,001), nutzten häufiger die durch die DVMB angebotenen Informationen direkt nach Diagnosestellung (59% vs 12%, p< 0,001) als auch im Verlauf der Erkrankung (67% vs 6%, p< 0,001) und wiesen häufiger eine positive Familienanamnese für eine AS auf (34% vs 23%, p= 0,004). Interessanterweise wiesen Mitglieder im Vergleich zu Nicht-Mitgliedern einen besseren Funktionsstatus auf (BASFI 3,4 vs 3,9, p= 0,021), hatten weniger Arbeitsfehltag im letzten Jahr (15 Tage vs 31 Tage, p= 0,003), waren seltener Raucher (56% vs 71%, p= 0,001), und fühlten sich seltener unzufrieden mit der aktuellen Situation (12% vs 23%, p= 0,001).

Schlussfolgerung: Bei vergleichbarer Krankheitsaktivität und Therapie fühlen sich AS-Patienten, die Mitglied in der DVMB sind, besser informiert, weisen einen besseren Funktionsstatus auf, führen ein gesünderes Leben indem sie seltener rauchen, und scheinen insgesamt mit der Erkrankung besser zurechtzukommen als Nicht-Mitglieder.

34.05

Früharthritis-Sprechstunde der Charité - Universitätsmedizin Berlin: Vergleich von Patientenangaben klinischer Parameter in verschiedenen Diagnosegruppen

Bastian H.¹, Detert J.¹, Marsmann B.¹, Braun T.¹, Kary S.², Buttgerit F.¹, Burmester G.-R.¹

(1) Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Medizinische Klinik III mit Schwerpunkt Rheumatologie & klinische Immunologie, Berlin, (2) Abbott GmbH & Co.KG, Ludwigshafen

Fragestellung: Die Einbeziehung des Patienten ist eine Möglichkeit der personellen und zeitlichen Ressourcenoptimierung. Die Analyse von im Rahmen eines Fragebogens erhobenen anamnestischen Angaben und eines vom Patienten angefertigten Gelenkstatus-Bogens im Vergleich zum Untersuchungsbefund des Arztes soll einen Beitrag leisten, in Zukunft effizientere rheumatologische Sprechstundenmodelle zu etablieren.

Methodik: Im Rahmen des Screenings bearbeiteten 335 Patienten einen standardisierten Fragebogen. Die Patienten wurden in die Gruppen entzündlich-rheumatische Diagnose (RD, n=180), Ausschluss einer rheumatischen Erkrankung (NON-RD, n=155), RA (n=76) und andere entzündlich-rheumatische Erkrankung außer RA (NON-RA, n=104) eingeteilt. Die Diagnosen wurden von einem Rheumatologen gestellt. Für die statistische Analyse wurden Mann-Whitney-U-Test, Exakter Fisher-Test und Wilcoxon Rangsummentest verwendet.

Ergebnisse: RD- (p=0.011) und RA-Patienten (p=0.016) gaben häufiger Gelenkschwellung im Vergleich zu NON-RD-Patienten an. Bei den Fragen nach tageszeitlicher Abhängigkeit der Symptomatik hatten NON-RD- (p=0.018) und NON-RA-Patienten (p=0.026) im Vergleich zu Patienten mit RA, mehr belastungsabhängige Gelenkschmerzen. NON-RA-Patienten wiesen häufiger abendlich verstärkte Gelenkschmerzen gegenüber NON-RD- (p=0.024) und RA-Patienten (p=0.023) auf. Morgendlich verstärkte Gelenkschmerzen blieben im Vergleich zur NON-RA-Gruppe eine Domäne der RA-Patienten (p=0.035). Morgendlich verstärkter Kreuzschmerz wurde von RD-Patienten (versus NON-RD, p=0.034) berichtet. RA-Patienten gaben seltener nächtliche Kreuzschmerzen als NON-RA-Patienten an (p=0.045). Die Parameter Muskelschmerzen und Dauer der Morgensteifigkeit ergaben keine Gruppenunterschiede. Beim Vergleich der Gelenkstatus von Patient und Arzt waren statistisch signifikante Unterschiede in nahezu allen Gelenkkategorien zu verzeichnen.

Schlussfolgerung: Die RA kann durch Angaben zur zeitlichen Abhängigkeit von Gelenkschmerzen abgegrenzt werden. Die durchgeführte Vergleichsanalyse zeigte insgesamt keinen Zusammenhang zwischen Gelenkstatus des Patienten und des Arztes. Es liegt die Vermutung nahe, dass Patienten einer näheren Erläuterung über Definitionen von Parametern wie z.B. Gelenkschmerzen, Gelenkschwellungen und Morgensteifigkeit vor Bearbeitung von Fragebögen bedürfen. Zukünftige Untersuchungen zielen darauf ab, die Patientenangaben durch entsprechende Maßnahmen (detaillierte Erläuterungen, Bearbeitung durch Fachpersonal geführt) zu verbessern.

Neues zum Sjögren-Syndrom

35.04

Autoimmune pancreatitis - an important differential diagnosis of pancreatic cancer: Report of three cases

Mustak M.¹, Boltuch-Sherif J.¹, Frisch M.¹, Erlacher L.¹, Atamaniuk J.¹

(1) SMZ-Süd, 2. Medizinische Abteilung für Rheumatologie und Osteologie, Wien

Fragestellung: Autoimmune pancreatitis (AIP) is a benign chronic pancreatitis. Its true pathogenesis is still unclear. An autoimmune etiology is presumed. In fact, AIP is often associated with a systemic autoimmune process. Imaging similarities of AIP and pancreatic cancer often lead to

misdiagnosis and unnecessary surgery. The revised Japanese Diagnostic Criteria of 2006 define three diagnostic features: 1. Radiology: pancreatic enlargement; irregular narrowing of the main pancreatic duct; 2. Serology: high serum IgG or IgG4; autoantibodies; 3. Histology: interlobular fibrosis; prominent lymphocytes; plasma cell infiltration.

Methodik: We describe 3 consecutive cases.

Ergebnisse: In 2 patients the initially suspected pancreatic cancer turned out to be AIP after surgery. Both patients were examined by ultrasound and CT prior to surgery. A pancreatic autoimmune process had not been rheumatologically excluded.

The first surgical patient (m;30a) presented with diffuse abdominal pain and elevated liver enzymes. Prior to surgery liver biopsy showed sclerosing cholangitis, a well known extrapancreatic lesion associated with AIP. Pancreatic biopsy showed malignant cells. Without getting a second pathologic opinion, surgery was performed.

The second surgical patient (f;60a) with painless icterus underwent biliary stenting followed by radical surgery. Further investigations at our rheumatologic department showed Sjögren's syndrome and IgG/lambda paraproteinemia.

In the third patient (f;70a) CA19-9 was elevated. This patient suffered also from diabetes mellitus and bilateral manual arthritis. CT showed normal pancreas size. Subsequent pancreatic biopsy confirmed AIP. Corticoids for induction and methotrexate for maintenance therapy resulted in complete remission of AIP and arthritis.

Schlussfolgerung: AIP mimics pancreatic cancer. To avoid unnecessary surgery, patients with radiological signs of pancreatic enlargement - even with elevated tumour markers - should be transferred to a medical department to exclude AIP. Immunophoresis for hypergammaglobulinemia and rheumatology assays for autoantibodies and rheumatoid factors should be performed. To avoid pathologic misdiagnosis, biopsies should be taken in centers familiar with this rare condition.

For treatment in patients with other systemic autoimmune diseases, induction therapy with steroids or disease-modifying antirheumatic drugs followed by maintenance therapy have been successfully applied.

In summary AIP remains a multidisciplinary diagnostic and therapeutic challenge.

Interdisziplinäre Kooperation am Beispiel der Vaskulitis

39.05

Retrospektive, monozentrische Studie mit 72 Fällen zur Überprüfung der Effektivität von Rituximab (RTX) bei der refraktären/chronisch rezidivierenden Wegenerschen Granulomatose (WG)

Holle J.¹, Müller C.¹, Gross W.L.², Csernok E.³, Moosig F.³, Ambrosch P.⁴, Heller M.⁵, Nölle B.⁶, Reinhold-Keller E.⁷

¹ Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Poliklinik für Rheumatologie, Lübeck, ² Klinikum Bad Bramstedt, Klinik für Rheumatologie und Immunologie, Bad Bramstedt, ³ Klinikum Bad Bramstedt, Bad Bramstedt, ⁴ Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kiel, ⁵ Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Diagnostische Radiologie, Kiel, ⁶ Unisversitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Ophthalmologie, Kiel, ⁷ Die Rheuma-Spezialisten, Internistisch-Rheumatologische Gemeinschaftspraxis, Hamburg

Fragestellung: Ist RTX effektiv zur Behandlung der refraktären/chronisch rezidivierenden WG?

Methodik: WG- Patienten, welche die American College of Rheumatology (ACR)-Kriterien erfüllten, im Zeitraum von 11/2002 bis 02/2010 aufgrund einer refraktären/chronisch rezidivierenden WG RTX erhielten und nach einem standardisierten Vorgehen interdisziplinär diagnostiziert und behandelt wurden, wurden retrospektiv hinsichtlich Organmanifestationen, Krankheitsaktivität, Begleittherapie, Nebenwirkungen sowie Remissions-

dauer charakterisiert. Die Krankheitsaktivität wurde gemäß EULAR-Definition und Birmingham Vasculitis Activity Score bestimmt.

Ergebnisse: 57 WG- Patienten (24 männlich, 54 ANCA-positiv, Alter (Median): 54 Jahre) erhielten 72 Zyklen RTX (4x 375 mg/m² im wöchentlichen Abstand) wegen Refraktärität (57 Zyklen) oder chronisch rezidivierender WG (15 Zyklen), davon 66% aufgrund von granulomatösen und 39% aufgrund von Vaskulitismanifestationen. 1 Patient erlitt eine Infusionsreaktion bei Erstgabe und wurde ausgeschlossen. Nach einem Follow-up von mindestens 4 Monaten zeigten 9,7% eine Vollremission, 50% ein Ansprechen, 38% eine unveränderte Aktivität oder Progress. Granulomatöse Manifestationen sprachen geringer auf RTX an als Vaskulitismanifestationen: Von 28 Fällen mit alveolärer Hämorrhagie und/oder Glomerulonephritis erlangten 39,2% eine Vollremission, 50% eine Teilremission, 7,9% waren RTX-refraktär. Von 48 Fällen mit orbitalen/pulmonalen Granulomen und/oder Pachymeningitis hatten 2,1% eine Vollremission, 50% ein Ansprechen; 47,9% waren RTX-refraktär. Infekte traten in 15 Fällen auf (7 Pneumonien). 30 Fälle hatten ein Follow-up > 4 Monate (Median 15 Monate) mit 12 Rezidiven (40%). 1 dialysepflichtiger Patient starb 6 Wochen nach RTX ambulant (Ursache unbekannt, keine Infektzeichen).

Schlussfolgerung: Knapp 40% refraktärer/rezidivierender WG-Patienten sprachen nicht auf eine RTX-Therapie an. Die Rezidivrate nach initialem Therapieerfolg war hoch (40%); die Infektionsrate betrug 20,8%.

39.04

Chronische Aortitis der Aorta abdominalis, Periaortitis und Morbus Ormond (retroperitoneale Fibrose) - Symptome, Diagnostik und Therapie

Scholz S.¹, Schütz N.², Bauer H.³, Alsheimer B.E.F.⁴, Märker-Hermann E.⁵

¹ Dr. Horst-Schmidt-Kliniken Wiesbaden, Klinik Innere Medizin IV Rheumatologie, klinische immunologie, Wiesbaden, ² HSK Wilhelm Fresenius Klinik, Wiesbaden, ³ HSK Wilhelm Fresenius Klinik, Innere Med. IV - Rheumatologie, Klinische Immunologie, Wiesbaden, ⁴ HSK Dr. Horst-Schmidt-Kliniken GmbH, Innere Med. IV - Rheumatologie, Wiesbaden, ⁵ HSK Dr. Horst-Schmidt-Kliniken GmbH, Innere Med. - Rheumatologie, Wiesbaden

Fragestellung: Die chronische abd. Aortitis, das inflammatorische Aortenaneurysma, die Periaortitis und die retroperitoneale Fibrose (RPF) sind als seltene chronisch-entzündliche und fibrosierende Erkrankungen anzusehen, die wahrscheinlich klinisch und pathogenetisch eine Entität darstellen. Wir bearbeiteten die Frage nach der individuellen Symptomatik dieser Patienten, diagnostischen Schritten, Komorbiditäten und optimaler Therapie.

Methodik: Es wurden 13 Patienten untersucht, bei denen 2005-2010 die Diagnose einer abdom. Aortitis/Periaortitis bzw. einer RPF gestellt wurde (Anamnese, klin. Befunde, Labor, Sonographie, CT oder MRT Abdomen, in Einzelfällen PET-CT, Angiographie). Dokumentation des Therapieansprechens im Verlauf.

Ergebnisse: Bei Erstmanifestation klagten die Patienten meist über unspez. Symptome wie Abgeschlagenheit, mangelnde Leistungsfähigkeit, Lumbago oder abdominelle Beschwerden. Laborchemisch fielen hohe Entzündungsparameter, Entzündungsanämie, und bei Ummauerung der Ureteren u/o Nierenarterien eine eingeschränkte Nierenfunktion auf. Sämtliche Autoantikörper waren negativ. In der Bildgebung konnte teilweise bereits sonographisch eine periaortale Weichteilvermehrung dargestellt werden. In 11 Fällen wurde die Diagnose mittels CT oder MRT mit Kontrastmittel gesichert. In 2 Fällen konnte nur das PET-CT eine aortale/periaortale Entzündung nachweisen. Die Therapie erfolgte bei uns initial mit hochdosierten Steroiden und Cyclophosphamid (als Bolustherapie 11 von 13 Patienten, 1x primär Azathioprin, 1x Steroide mono wg. Alkoholabusus), Erhaltungstherapien nach Cyclophosphamid: Azathioprin und/oder Methotrexat. Ein Therapieansprechen wurde dokumentiert als Besserung der Allgemeinsymptome u. Schmerzen, Rückgang bzw. Normalisierung des CRP, Rückgang der periaortalen Weichteilmanschette, Rückbildung des Harnstaus, Verbesserung der Nierenfunktion, Dosisreduktion der Antihypertensiva.

Schlussfolgerung: Bei ausreichend früher Diagnosestellung lassen sich die Aortitis/Periaortitis der Aorta abdom. und die RPF immun-suppressiv gut behandeln, bei einem Großteil der Patienten in Remission bringen. Nach einer Publikation von Warnatz et al. (Ann Rheum Dis 2005; 64:828-833) behandeln wir in unserem Zentrum primär mit Cyclophosphamid-Bolustherapien in Kombination mit Steroiden. Dies führte bei unseren untersuchten Patienten häufig zur Remission mit Rückgang der periaortalen Weichteilmanschette. In einem Fall konnte die medikamentöse antihypertensive Therapie durch Rückgang der Nierenarterienstenose abgesetzt werden.

The inflammasome – checkpoint in inflammation and autoimmunity

41.05

Krankheitsverlauf bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) nach Beendigung einer Therapie mit Canakinumab, einem neuartigen Interleukin 1 β -Antikörper

Heldmann F.¹, Saracbas-Zender E.¹, Dybowski F.¹, Fendler C.¹, Braun J.¹
(1) Rheumazentrum Ruhrgebiet, St. Josefs-Krankenhaus, Herne

Fragestellung: Es gibt generell wenig Daten über den Krankheitsverlauf von Patienten mit RA nach Ende einer Biologika-Therapie und keine über den Verlauf nach Absetzen von Antikörpern gegen IL1. Der Verlauf nach Absetzen von Canakinumab soll beurteilt werden.

Methodik: Es wurden 9 Patienten in unserem Zentrum in eine 12wöchige, randomisierte, placebo-kontrollierte doppelblinde Studie mit Canakinumab eingeschlossen. Anschließend erhielten sie im Rahmen einer offenen Verlängerungsstudie 300 mg Canakinumab alle 4 Wochen subkutan. 4 Patienten beendeten die Studie vorzeitig (1 wegen einer Handgelenksfraktur, 3 wegen mangelnder Wirksamkeit). Fünf Patienten wurden bis zu 76 Wochen weiterbehandelt. Dann beendete der Sponsor die Studie. Da diese 5 Patienten gut von der Therapie profitiert hatten, wurden sie von uns nachbeobachtet.

Ergebnisse: Die mittlere Krankheitsdauer der 3 Frauen und 2 Männer (mittleres Alter 51,8 \pm 5,3 Jahre) betrug 65 Monate (12,5-226 Monate). Zwei der Patienten waren sowohl Rheumafaktor- als auch CCP-positiv. Alle Patienten erhielten Methotrexat in einer mittleren Dosis von 16 \pm 2 mg, keine anderen DMARDS, und Prednisolon in einer mittleren Dosis von 5,8 \pm 1 mg zur Baseline. Die Follow-up-Periode nach Absetzen dauerte 160 Tage (108-198 Tage). Zur Baseline betrug der mittlere DAS 28 5,76 \pm 0,2, das CRP 8,3 \pm 6,9 mg/l. Am Tag der letzten Patientenvisite unter Medikation betrug der DAS 28 3,37 \pm 1,1 (Verbesserung um 2,39 \pm 0,9), das CRP 4,0 \pm 3,2 mg/l. 1 Patient zeigte einen EULAR good und 4 einen moderate response. Am Ende des follow-up war der DAS 28 bei allen Patienten im Vergleich zur Baseline und bei 4 im Vergleich zur letzten Medikationsgabe gebessert. Der DAS 28 eines Patienten stieg 112 Tage nach Absetzen um 1,58 an. Am letzten follow-up zeigten 3 Patienten einen EULAR good response, davon war 1 in Remission (DAS28 0,77) und 2 in niedriger Krankheitsaktivität (DAS28 2,94 und 3,18). Der 4. Patient zeigte ein moderates Ansprechen. Das mittlere CRP zuletzt betrug 5,5 \pm 2,7 mg/l. 2 Patienten hatten MTX auf 7,5 mg reduziert, 3 reduzierten ihre Steroiddosis (der Patient in Remission hatte Steroid abgesetzt).

Schlussfolgerung: Diese kleine Beobachtungsstudie bestätigt, dass es eine Subgruppe von RA-Patienten gibt, die gut auf eine anti-IL1-Therapie ansprechen. Wir berichten erstmalig, dass niedrige Krankheitsaktivität und Remission nach Absetzen von Canakinumab für mehrere Monate aufrecht erhalten werden kann. Canakinumab ist in Europa nur zur Therapie der CAPS zugelassen, aber nicht für RA:

How do synoviocytes influence rheumatoid arthritis?

42.04

The Adipokine Adiponectin Affects Protein Secretion of Lymphocyte Subpopulations and Increases Migration of Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblasts

Frommer K.¹, Zimmermann B.¹, Schröder D.¹, Meier F.², Heil M.³, Steinmeyer J.⁴, Brentano F.⁵, Gay S.⁵, Müller-Ladner U.², Neumann E.²

(1) Innere Med. m. Schwerpkt. Rheumatol., Justus-Liebig-Universität Gießen, Bad Nauheim, (2) Justus-Liebig Universität Gießen, Kerckhoff-Klinik GmbH, Abt. f. Rheumatologie u. klinische Immunologie, Osteologie, Physikalische Therapie, Bad Nauheim, (3) Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung, Bad Nauheim, (4) Universitätsklinikum Giessen und Marburg, Orthopädische Klinik, Labor für Experimentelle Orthopädie, Giessen, (5) UniversitätsSpital Zürich, Rheumaklinik und Institut für physikalische Medizin, Zürich

Fragestellung: Rheumatoid arthritis (RA) is associated with increased production of adipokines, cytokine-like mediators that are mainly but not exclusively produced in adipose tissue. Increased adipokine levels are found in the serum, synovial fluid and tissue of RA patients. RA synovial fibroblasts (SF) and lymphocytes play a key role in the pathophysiology of RA. Our previous experiments showed that the adipokine adiponectin exerts a considerable influence on the gene expression of RASF. We therefore analyzed the effect of adiponectin on protein secretion of lymphocytes including their subpopulations and investigated whether factors secreted by RASF upon adiponectin stimulation affect migration of RASF.

Methodik: Primary human lymphocytes were isolated from blood by Ficoll density gradient centrifugation. Separation into subpopulations was performed by FACS (CD4+, CD8+ and CD19+) and negative magnetic bead selection (CD3+ and CD19+). Lymphocytes and RASF were stimulated with human adiponectin for 15h. Protein levels were measured by ELISA. Migration was analyzed using a transwell migration assay.

Ergebnisse: Secretion of TNF- α , IL-6 and IL-8 by primary human lymphocytes was strongly upregulated by adiponectin (295-fold for TNF- α , 143-fold for IL-6 and 4.5-fold for IL-8). CD8+ T cells isolated by FACS and CD19+ B cells isolated by either method did not respond to adiponectin stimulation and produced only very low absolute levels of TNF- α , IL-6, IL-8 and RANTES. Adiponectin induced secretion of TNF- α , IL-6 and IL-8 in CD3+ T lymphocytes as well as CD4+ T lymphocytes, yet the amounts produced by these subpopulations were much lower than the amounts produced by adiponectin stimulated total lymphocytes. The changes in RANTES production were only minimal for both CD3+ and CD4+ lymphocytes. Conditioned medium from adiponectin-stimulated RASF resulted in an increase of RASF migration by 58%.

Schlussfolgerung: Adiponectin has the potential to enhance inflammation in RA by increasing pro inflammatory mediators secreted by lymphocytes. Individual major lymphocyte subpopulations did either not respond to adiponectin or responded to a much lesser extent in comparison to total lymphocytes, suggesting that interaction of lymphocyte subpopulation results in a synergistic effect. Additionally, enhanced migration of RASF induced by factors from adiponectin-stimulated RASF may contribute to the recruitment of additional RASF to the invasion zone. Therefore, adiponectin increases inflammation and cartilage degradation in RA.

42.05

differences in rankl and opg release of in-vitro synoviocytes (FLS) derived from patients with rheumatoid arthritis (RA) and osteoarthritis (OA)

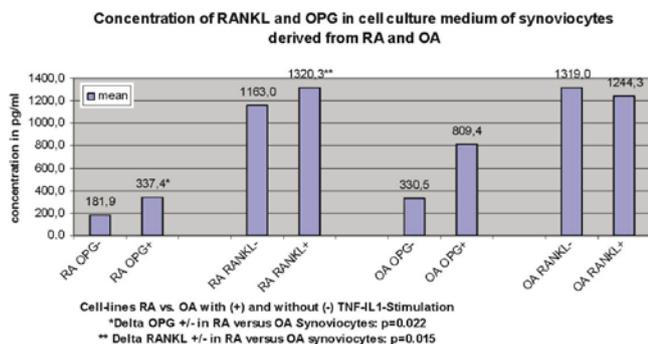
Assmann G.¹, Huwer J.¹, Sicks R.¹, Jung J.², Pfreundschuh M.¹, Roemer K.³, Heyne K.³

(1) Universitätsklinikum des Saarlandes, Innere Medizin I, Rheumatologie, Homburg/Saar, (2) Universitätskliniken des Saarlandes, Orthopädische Klinik, Homburg/Saar, (3) Universität des Saarlandes, Jose Carreras Institut für Immungenetik, Homburg/Saar

Background: The two TNF family molecules, the receptor activator of NF-kappaB ligand (RANKL) and the decoy receptor of RANK, osteoprotegerin (OPG) have a pivotal role as central regulators of osteoclast development and activation. RA derived synovial fibroblasts express higher levels of RANKL and OPG after stimulation by the proinflammatory cytokine Interleukin (IL)1 beta and TNF alpha. In contrast, the pathogenic role of RANKL/OPG network for development of OA has not been well investigated. The presented study demonstrates the comparison of RANKL and OPG release into the cell culture medium of in-vitro fibroblast-like synoviocytes (FLS) from RA patients and OA patients with and without stimulation (with TNF alpha and IL1 beta).

Methods: FLS isolated from surgical samples of 9 patients (age: 43 and 47) with RA and 11 patients (age: 44 and 49) with OA were cultured for 4 passages according to standard procedures. The cells were stimulated with 5 ng/ml of TNF alpha and 2.5 ng/ml of IL1 beta. Cultures that had been maintained in six-well dishes to approximately 100 % confluency were harvested 48h with or without drug exposure. The cell culture medium was attenuated 1:1, and its concentration of RANKL and OPG was investigated by specific ELISA-kits according to standard protocol resulting in pg per millilitre (pg/ml).

Results: The concentrations in the culture medium of RANKL und OPG do not differ significantly between the cell culture of RA and OA synoviocytes without stimulation. However, after drug exposure the increase of OPG concentration was significant stronger in OA compared to RA culture medium (delta*). In addition, in RA cell lines the RANKL concentration increased after stimulation (delta**), whereas in OA cell lines no changes in concentration were detected. (Fig.)



Conclusion: In this in-vitro model RA FLS seem to release significantly less OPG and increasing RANKL after cytokine stimulation compared to the OA FLS. These data could point at different role of the RANKL OPG network in the pathogenesis of the RA and the OA.

B cell tolerance in lupus

44.05

Pandemische Grippe A(H1N1) 2009 – Befragung von Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen nach Schutzimpfung

Bastian H.¹, Brandorff-Senna C.², Zinke S.³, Eveslage M.², Zink A.⁴, Burmester G.-R.¹, Strangfeld A.⁵

¹ Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Medizinische Klinik III mit Schwerpunkt Rheumatologie & klinische Immunologie, Berlin, ² Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Forschungsbereich Epidemiologie, Berlin, ³ Praxis Dr. Zinke, Berlin, ⁴ Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), FB Epidemiologie, Berlin, ⁵ Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Forschungsbereich Epidemiologie, Berlin

Fragestellung: Angesichts der unklaren Datenlage hinsichtlich der Verträglichkeit von Schutzimpfungen bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen im Allgemeinen sowie der Impfung gegen Influenza A(H1N1) im Besonderen wurde untersucht, ob es in der Zeit nach der Impfung mit Pandemrix im Vergleich zur Impfung gegen die saisonale Grippe gehäuft zu unerwünschten Ereignissen oder einer Aktivitätszunahme der Grunderkrankung kommt.

Methodik: Patienten mit Autoimmunerkrankungen wurden am Tag der Impfung vom Arzt gefragt, ob sie bereit wären 4 Wochen nach der Impfung einen Fragebogen auszufüllen. In dem Fragebogen wurde das gesundheitliche Befinden vor und nach der Impfung erfragt. Die Diagnose wurde vom Arzt bestätigt.

Ergebnisse: Insgesamt hatten 49 der befragten Patienten eine rheumatoide Arthritis (RA), 20 eine Psoriasisarthritis (PSA), 5 einen systemischen Lupus erythematodes (SLE) und 4 eine ankylosierende Spondylitis (AS). Jeweils ein Patient litt unter Panarteriitis nodosa, Polymyalgia rheumatica und Löffgren-Syndrom. 81,5 % der Patienten waren weiblich, das Durchschnittsalter betrug 57,8 Jahre mit einer mittleren Erkrankungsdauer von 12,8 Jahren (Tab. 1).

Tab. 1

	Impfung gegen saisonale Influenza	Impfung gegen A(H1N1) mit Pandemrix
Geimpfte Patienten	35	46
Krankheitsaktivität 7 Tage vor Impfung (0=keine - 10), MW	4,2	3,3
Krankheitsaktivität 7 Tage nach der Impfung (0=keine - 10), MW	4,5	3,9
Krankheitsaktivität bis 4 Wochen nach der Impfung (0=keine - 10), MW	4,4	4,0

Angaben zur Krankheitsaktivität (MW = Mittelwert)

	Impfung gegen saisonale Influenza	Impfung gegen A(H1N1) mit Pandemrix
Geimpfte Patienten	35	46
Lokale Impfreaktionen (Juckreiz, Schmerz, Schwellung)	17 (48,6%)	37 (80,4%)*
Systemische Impfreaktionen (insgesamt)	8 (22,9%)	18 (39,1%)
Muskel- und Gliederschmerzen	6 (17%)	11 (24%)
Kopfschmerzen	2 (5,7%)	7 (15,2%)
Müdigkeit/Mattigkeit	2 (5,7%)	7 (15,2%)
Fieber/Schüttelfrost	1 (3%)	7 (15,2%)
Grippeähnliche Symptome	1 (3%)	5 (11%)

Angaben zu Impfreaktionen (* p=0,006; MW = Mittelwert)

Schlussfolgerung: In der mit Pandemrix geimpften Gruppe trat vermehrt eine Zunahme der Krankheitsaktivität auf. Außerdem wurden lokale Impfreaktionen sowie Allgemeinerscheinungen häufiger

berichtet, als bei Patienten, die mit saisonalem Grippe-Impfstoff geimpft wurden. Schwerwiegende Ereignisse wurden in beiden Gruppen nicht berichtet, wobei einschränkend ein Beobachtungszeitraum von 4 Wochen zu beachten ist.

44.04

Antikörper-vermittelte Effekte von Patienten mit einem systemischen Lupus erythematoses und einer systemischen Sklerose auf humane zerebrale mikrovaskuläre Endothelzellen.

Fürst M.¹, Singh P.¹, Dinser R.², Müller-Ladner U.², Kaps M.¹, Blaes F.¹, Tschernatsch M.¹

(1) Justus-Liebig-Universität Giessen, Klinik für Neurologie, Giessen, (2) Justus-Liebig-Universität Gießen, Kerckhoff-Klinik GmbH, Abt. f. Rheumatologie u. klinische Immunologie, Osteologie, Physikalische Therapie, Bad Nauheim

Fragestellung: Patienten mit einem systemischen Lupus erythematoses (SLE) oder einer systemischen Sklerose (SSc) zeigen häufig zentralnervöse Symptome. Beide Erkrankungen sind durch Veränderungen des mikrovaskulären Endothels sowie durch das Vorkommen anti-endothelialer Autoantikörper gekennzeichnet. Bislang gibt es keine Untersuchungen zur Fragestellung, ob die vorhandenen Autoantikörper an humane mikrovaskuläre zerebrale Endothelzellen binden, und ob sie funktionelle Effekte auf diese Endothelzellen ausüben.

Methodik: Es wurden Seren von 26 Patienten mit einem SLE und 30 Patienten mit einer SSc auf das Vorkommen von Autoantikörpern gegen die mikrovaskuläre humane zerebrale Endothelzelllinie hCMEC/D3 getestet. Die IgG-Fractionen von 12 Patienten mit einem SLE, einer SSc und 13 gesunden Kontrollen (HC) wurden hinsichtlich ihrer Effekte auf hCMEC/D3 getestet.

Autoantikörper gegen hCMEC/D3 wurde mittels Durchflusszytometrie bestimmt. Zur Feststellung von in-vitro-Effekten auf die Endothelzellen wurde die Expressionsänderung von ICAM-1, MHC Klasse I und II, tissue factor und t-PA jeweils vor und nach Inkubation für 3 Stunden mit IgG-Fractionen der Patienten bestimmt.

Ergebnisse: Autoantikörper gegen hCMEC/D3 waren in 21/26 (78%) Patienten mit einem SLE und in 20/30 (62%) Patienten mit einer SSc nachweisbar ($p > 0.05$).

Nach Inkubation der Zellen mit IgG zeigte sich eine gesteigerte Expression von tissue factor nach Inkubation mit SSc-IgG ($6,68 \pm 5,2$) im Vergleich mit HC-IgG ($1,08 \pm 2,80$, $p < 0.01$) und SLE-IgG ($1,55 \pm 3,94$, $p < 0.05$).

Schlussfolgerung: Patienten mit einem SLE als auch Patienten mit einer SSc besitzen Autoantikörper gegen zerebrale mikrovaskuläre Endothelzellen. IgG von Patienten mit einer SSc, aber nicht von Patienten mit einem SLE, führen zu einer gesteigerten Oberflächenexpression von tissue factor, was möglicherweise Zeichen einer direkten pathogenen Wirkung der antiendothelialen Antikörper auf zerebrales Endothel ist.

Neuroendocrinoimmunology: Hormones, nervous system and arthritis

46.06

Strong activation of dopamine pathway in synovial fibroblasts from rheumatoid arthritis patients

Capellino S.¹, Marino F.², Luini A.², Cosentino M.², Straub R.H.³

(1) Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Rheumatologie und Klinische Immunologie, Regensburg, (2) University of Insubria, Department of Clinical Medicine, Section of Experimental and Clinical Pharmacology, Varese, (3) Universitätsklinikum Regensburg, Klinik u. Poliklinik f. Innere Medizin I, Regensburg

Fragestellung: Synovial cells produce catecholamines in osteoarthritis (OA) and rheumatoid arthritis (RA) patients. However, expression of DA receptors in synovial tissue and role of dopamine on synovial inflammation are still unknown. Aim of this study is to investigate the presence of DA receptors and DAT on synovial cells in OA and RA and to study their role on immune response.

Methodik: Synovial tissue was collected from 10 OA and 10 RA patients. For immunofluorescence analysis D1, D5 and DAT were analyzed alone or in combination with CD45 (lymphocyte marker), CD163 (macrophages) or prollyl-4-hydroxylase (fibroblasts). For real-time PCR, isolated synovial fibroblasts were used. Expression of D1 and D5 was evaluated.

Ergebnisse: In RA patients a large amount of synovial cells are positive for D1, D5 and DAT compared to OA patients. Doublestaining immunofluorescence reveals that mostly fibroblasts are positive for D5 receptor. Cell culture with radioactive L-tyrosine demonstrates that dopamine is produced and degraded in synovial cells. Quantitative PCR analysis shows a very strong expression of D1 and D5 in RA fibroblasts compared to OA (300 fold and 12000 fold respectively).

Schlussfolgerung: These results show strong upregulation of dopamine response in RA synovial cells, especially in fibroblasts. As we could already demonstrate local production of dopamine during arthritis, upregulation of DA receptors could influence the immune response.

46.05

Influence of different factors on the repulsion of sympathetic nerve fibers in rheumatoid arthritis

Fassold A.¹, Straub R.H.², Falk W.³

(1) Universitätsklinikum, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Rheumatologie und Klinische Immunologie, Regensburg, (2) Universitätsklinikum Regensburg, Klinik u. Poliklinik f. Innere Medizin I, Regensburg, (3) Regensburg

Fragestellung: The loss of sympathetic neurotransmitters in inflamed tissue probably aggravates inflammation. Repulsion factors of the class of semaphorins bind to neuropilin-2 (NPN-2) on the surface of nerve endings and are probably involved in repulsion of sympathetic nerve fibers (SNF). The aim of this project is to neutralize ligands to NPN-2 with a self-manufactured NPN-2 Fc-fusion construct and to investigate the effects of inhibition of this receptor in vitro and in vivo. Furthermore other factors which are involved in this repulsion should be detected.

Methodik: Using time-lapse microscopy, the repulsion of SNF from sympathetic ganglia of mice was analyzed at different concentrations of semaphorin 3F, and the effect of our NPN-2 Fc-fusion construct on repulsion of SNF was investigated. Additionally the NPN-2 Fc-fusion construct was tested in vivo in collagen type II-induced arthritis in DBA/1 mice.

Ergebnisse: In vitro, it was shown that semaphorin 3F is responsible for the repulsion of SNF. Unexpectedly the application of NPN-2 Fc-fusion construct did not show any reduction in repulsion of SNF in comparison to controls. In contrast it increased the repulsion of SNF. Other factors like TNF and Norepinephrine induce only a negligible effect on the SNF. In collagen type II-induced arthritis, i.v. injection of the NPN-2 Fc-fusion construct aggravated the disease, evaluated with the arthritis score.

Schlussfolgerung: Beneficial effects of our NPN-2 Fc-fusion construct were not shown in vivo and in vitro. A new construct consisting of NPN-2 and plexin A2 should avoid possible binding of NPN-2/semaphorin to plexins on the surface of nerve fibers.

Herausforderung Sarkoidose und Blau-Syndrom

47.04

Therapierefraktäre Uveitis bei juveniler Sarkoidose und Niereninsuffizienz: Remission unter Adalimumab

Brandstätter S.¹, Kraus A.², Erlacher L.³, Mustak M.³, Ulrich W.⁴

(1) SMZS -KFJ Spital, II.Med. Abteilung -Rheumatologie, Wien, (2) SMZS - KFJ Spital Wien, Rheumatologie, (3) SMZS - KFJ Spital Wien, Rheumatologie, Wien, (4) Pathologisch-Bakteriologisches Institut-„Jakob Erdheim Institut“, KH Hietzing - Rosenhügel, Wien

Fragestellung: Bei einem 22-jährigen Mann mit juveniler Sarkoidose mit sarkoidosebedingter dialysepflichtigen Niereninsuffizienz wurde zur Behandlung seiner therapierefraktären Uveitis eine Therapie mit Adalimumab begonnen und dies führte zu einer anhaltenden Remission der Augenentzündung.

Methodik: Fallbericht

Ergebnisse: Der beschriebene Patient entwickelte im 5. Lebensmonat erstmalig eine Oligoarthritis der Hand- und Sprunggelenke in Verbindung mit rezidivierenden Fieberschüben, welche einem juvenilen M. Still zugeordnet wurden. Sowohl Oligoarthritis als auch Fieberschübe blieben trotz multipler immunsuppressiver Therapie unbeeinflusst. Ab dem 2. Lebensjahr kam es zusätzlich zum Auftreten rez. Iridozyklitiden. Auffällig war weiters eine ausgeprägte arterielle Hypertonie. Im Rahmen der Hypertonieabklärung wurde nach vorhergehendem Ausschluss einer Nierenarterienstenose eine Nierenbiopsie durchgeführt. Histologisch zeigte sich das Bild einer chronisch interstitiellen granulomatösen Nephritis vom Sarkoidosetyp.

Ab dem 15. Lebensjahr verschlechterten sich die Nierenfunktionsparameter trotz wechselnder immunsuppressiver Therapieschemata, sodass im 19. Lebensjahr die Nierenersatztherapie mittels Hämodialyse gestartet werden musste.

Bei einer therapierefraktären cortisonabhängigen Uveitis erfolgte die Einleitung einer Therapie mit Adalimumab alle 2 Wochen subcutan, welche binnen 8 Wochen zur Remission der Uveitis führte, die seit 2 Jahren anhält.

Schlussfolgerung: Zusammenfassung: Uveitis ist eine bekannte Begleitsymptomatik bei JIA und juveniler Sarkoidose. Bei dem beschriebenen Patienten konnte die Diagnose erst durch die Nierenbiopsie gesichert werden.

Dieser Fallbericht zeigt den effektiven Einsatz von Adalimumab bei chronischer Uveitis im Rahmen der juvenilen Sarkoidose und mittlerweile dialysepflichtiger Nierenbeteiligung.

Neue Therapieregime bei Sarkoidose inkludieren bei therapierefraktären Verlauf den Einsatz von TNF-alpha-Blocker ein, wobei die Langzeiterfahrungen mit dieser Behandlungsform speziell bei Patienten mit bei juveniler Sarkoidose derzeit noch fehlen.

47.05

Chorioretinitis als untypische Manifestation einer Systemischen Sklerodermie

Hedrich C.M.¹, Leszczynska A.², Bau V.², Gahr M.¹

(1) Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, Pädiatrische Rheumatologie und Immunologie, Dresden, (2) Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, Dresden

Fragestellung: Die Systemische Sklerodermie (SSC) ist eine chronische Systemerkrankung. Sie betrifft vorwiegend die Haut, das muskuloskelet-

tale System, den Gastrointestinaltrakt, das Atemwegssystem und die Nieren. Die Ätiologie ist weiterhin ungeklärt. Es gibt jedoch Anhalt für eine Aktivierung des Immunsystems, welches für die resultierenden Symptome verantwortlich ist.

Methodik: Wir berichten von einer bei Diagnosestellung 8-jährigen afrikanischen Patienten mit SSC, welche sich im Alter von 6 Jahren erstmalig wegen einer Chorioretinitis mit Visusverlust beim Augenarzt vorstellte. Bei der Vorstellung in unserer Einrichtung präsentierte sich die Patienten mit sklerodermiformen Hautveränderungen, beginnender Sklerodaktylie, Beugekontrakturen an beiden Kleinfingern und antinukleären Antikörpern (ANA 1:160, feingranulär).

Ergebnisse: Bei Fehlen anderer Ursachen, insbesondere von Infektionen, wurde die Diagnose SSC als Ursache für die Chorioretinitis festgestellt und die Therapie mit MTX eingeleitet.

Schlussfolgerung: Eine Augenbeteiligung bei SSC wurde in einzelnen Fallberichten dokumentiert, stellt aber eine sehr seltene Komplikation dar und wird daher häufig nicht erkannt oder mit der SSC in Verbindung gebracht. Der hier berichtete Fall unterstreicht die Bedeutung augenärztlicher Mitbetreuung bei SSC und stellt SSC als eine wichtige, aber seltene Differenzialdiagnose bei Chorioretinitis dar.

Spektrum der Autoinflammation – Bench to Bedside

48.07

Wirksamkeit von Canakinumab (ACZ885) in der Prävention von Gichtattacken bei Patienten, die mit einer Allopurinol-Therapie beginnen

Möricke R.¹, Bouzo M.H.², Trs W.³, Lorenz V.⁴, Schlesinger N.⁵, Lin H.Y.⁶, De Meulemeester M.⁷, Rovinsky J.⁸, Sallstig P.⁹, So A.¹⁰

(1) Privatpraxis, Magdeburg, (2) Privatpraxis, München, (3) Privatpraxis, Riedlhütte, (4) MVZ IROS, Chemnitz, (5) UMDNJ-Robert Wood Johnson Medical School, New Jersey, (6) Taipei Veterans General Hospital, Taipei, (7) Privatpraxis, Gozee, (8) NURCH, Piestany, (9) Novartis Pharma AG, Basel, (10) CHU Vaudois, University of Lausanne, Lausanne, Lausanne

Fragestellung: Bei Gicht-Patienten, bei denen eine Harnsäure-senkende Therapie (ULT) eingeleitet wird, besteht während der Erniedrigung ihres Urat-Pools ein hohes Risiko einer Gichtattacke. Es wurde gezeigt, dass Gichtattacken durch eine Mononatriumurat-(MSU-)Kristall-induzierten Freisetzung von Interleukin-1-beta (IL-1b) ausgelöst werden. Der vollständig humane monoklonale Anti-IL-1b-Antikörper Canakinumab könnte eine neuartige Therapie zur Prävention ULT-induzierter Attacken sein. Ziel ist der Vergleich von Canakinumab und Colchicin in der Prävention von Gichtattacken zu Beginn einer Allopurinol-Therapie.

Methodik: In dieser 24-wöchigen multizentrischen, doppelblinden, doppel-dummy Studie wurden 432 Gichtpatienten (20-79 Jahren) zu Beginn ihrer ULT 1:1:1:1:1:2 in folgende Gruppen randomisiert: Einmal-dosis Canakinumab subkutan (s.c.) (25, 50, 100, 200, 300 mg) oder in vier Teildosen im einwöchigen Abstand (50+50+25+25mg [q4wk]), oder Colchicin 0,5 mg täglich über 16 Wochen. Berichtet wird eine a priori geplante Interimsanalyse, nach Abschluss des 16-wöchigen Wirksamkeitsteils. Primäres Ziel war die Bestimmung der Canakinumab-Dosis, mit der sich eine mit Colchicin vergleichbare Wirksamkeit hinsichtlich der Zahl der Gichtattacken in den ersten 16 Wochen erzielen lässt. Sekundäre Endpunkte waren die Zahl der Patienten mit Gichtattacken. (Kovariate für statistischen Analysen waren Behandlungsgruppe, BMI und Allopurinol-Dosis).

Ergebnisse: 432 Patienten wurden randomisiert; 38 von ihnen (7-11% der einzelnen Behandlungsgruppen) hatten die Studienteilnahme zum Zeitpunkt der Interimsanalyse bereits abgebrochen. Alle Canakinumab-Dosen verhinderten Attacken wirksamer als Colchicin, weswegen eine äquivalente Dosis nicht bestimmt werden konnte. Beurteilt auf der Basis eines negativen Binomialmodells sank in allen Canakinumab-Gruppen

die Ereignisrate signifikant im Vergleich zu Colchicin (rate ratio estimates 0.25-0.52, $p < 0.05$). Alle Patienten unter Canakinumab erlitten mit signifikant geringerer Wahrscheinlichkeit Attacken als die Patienten unter Colchicin (Canakinumab 13,5%-23,6% vs. 43,9%, $p < 0,05$).

UEs traten bei Behandlung mit Canakinumab und Colchicin mit vergleichbarer Häufigkeit auf (44,4%-58,5%), SUEs ebenfalls (1,9%-5,6%). Ein Patient der Colchicin-Gruppe erlitt einen tödlichen Herzinfarkt.

Schlussfolgerung: Bei Gicht-Patienten, bei denen eine Allopurinol-Therapie eingeleitet wurde, führte Canakinumab bei guter Verträglichkeit zu einer statistisch signifikant stärkeren Abnahme der Attacken als Colchicin.

48.06

Therapie der chronisch nicht-bakteriellen Osteomyelitis mit Bisphosphonaten – Verlaufsbeobachtung bei acht jugendlichen Patienten

Wurm M.¹, Morbach H.¹, Beck C.¹, Beer M.², Girschick H.J.³, Schwarz T.¹

(1) Universitätsklinikum Würzburg, Kinderklinik, Würzburg, (2) Universitätsklinikum Würzburg, Institut für Röntgendiagnostik, Würzburg, (3) Vivantes Klinikum Friedrichshain, Kinderklinik, Berlin

Fragestellung: Die chronisch nicht-bakterielle Osteomyelitis (CNO) ist eine inflammatorische Erkrankung des Knochens unklarer Genese. Die Erkrankung kann sich als unifokale Verlaufsform oder als chronisch rekurrende multifokale Osteomyelitis (CRMO) manifestieren. Als Therapieoptionen stehen nichtsteroidale Antiphlogistika, Steroide und Basistherapeutika zur Verfügung. Der Einsatz von Bisphosphonaten bei therapieresistenten Verläufen wurde bislang nur in Einzelfällen berichtet.

Methodik: 8 Patienten (7 weiblich, mittleres Alter 16 Jahre) mit therapieresistenter CNO wurden mit Pamidronat (1 mg/kg Körpergewicht i.v., maximal 60 mg, alle 4 Wochen über 6 Monate) behandelt. Fünf Patienten hatten eine CRMO (3-12 Knochen betroffen), drei eine komplizierte unifokale CNO. Alle Patienten wurden bereits ohne dauerhaften Erfolg mit nichtsteroidalen Antiphlogistika und mindestens einem weiteren Medikament (in der Regel Steroide und Sulfasalazin) therapiert. Kernspintomographien erfolgten initial und zum Ende des Therapiezeitraumes.

Ergebnisse: Es traten keine schweren Nebenwirkungen auf, vier Patienten berichteten über passagere leichte unerwünschte Wirkungen (Übelkeit, Fieber, Phlebitis oder Kopfschmerzen).

Alle Patienten zeigten bereits nach der ersten Infusion eine deutliche Schmerzreduktion. 7/8 Patienten hatten zum Therapieende klinisch eine Vollremission, einer eine deutliche Besserung.

6 Monate nach Therapieende waren 5 Patienten beschwerdefrei. Ein Patient hatte leichte Beschwerden, eine Patientin hatte einen Progress mit Entwicklung neuer Herde. Für eine Patientin liegen noch keine Daten vor.

In der MRT zeigte sich ein deutlicher Rückgang der inflammatorischen Läsionen bei 7/8 Patienten. Vier Patienten waren radiologisch in Vollremission. Eine deutliche Regredienz war bei drei Patienten festzustellen, wobei einer eine neu aufgetretene Läsion in der Wirbelsäule zeigte. Eine Patientin wies radiologisch einen leichten Progress trotz klinischer Besserung auf.

Schlussfolgerung: Es wurde ein gutes Ansprechen auf Pamidronat beobachtet. Im Langzeitverlauf zeigte sich bei der Mehrzahl der Patienten ein anhaltende Besserung (6/7). Nur bei einer Patientin konnte langfristig keine Besserung erzielt werden. Radiologisch wurde bei 7/8 Patienten eine deutliche Besserung erreicht. Schwere Nebenwirkungen traten nicht auf. Pamidronat erscheint als sichere und wirksame Therapieoption bei therapieresistenter CNO/CRMO. Kontrollierte Studien zur Evaluation der Wirksamkeit sollten angestrebt werden.

Impfungen und Infektionsprophylaxe bei rheumatischen Erkrankungen

50.03

Praktische Probleme bei Impfpfehlungen in der Betreuung von Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen

Fendler C.¹, Dybowski F.¹, Saracbas-Zender E.¹, Heldmann F.¹, Braun J.¹

(1) Rheumazentrum Ruhrgebiet, St. Josefs-Krankenhaus, Herne

Fragestellung: Impfungen werden bei Patienten mit relativer Immundefizienz wie solchen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen und/oder Behandlung mit immunsuppressiven Medikamenten, welche auch einen Einfluss auf die Immunantwort der Impfung haben könnten, von der WHO, den meisten Experten und Institutionen wie der STIKO empfohlen. Hausärzte stehen primär in der Verantwortung für die Durchführung von Impfungen, haben aber wegen der bestehenden Immundefizienz meist Sorge, diese auch durchzuführen. Es wurde der Erfolg einer systematischen Informationsstrategie für Hausärzte bezüglich Impfungen überprüft.

Methodik: Es wurde ein Informationsschreiben entwickelt, in welchem die patientenspezifischen Impfpfehlungen des stationär behandelten Patienten mit rheumatischen Erkrankungen eingetragen wurde. Die Impfpfehlung wurde aufgrund des erhöhten Risikos der Patienten für Infektionen aufgrund der Grunderkrankung, der immunsuppressiven Therapie oder der nationalen STIKO-Empfehlungen ausgesprochen. Das Informationsschreiben wurde dem Hausarzt mit dem Entlassungsbrief zugesandt. 12-16 Wochen später wurden die Patienten kontaktiert und über die Umsetzung der Impfpfehlung befragt.

Ergebnisse: Insgesamt 252 Patienten mit rheumatischen Erkrankungen wurden in die Studie aufgenommen. 189 Patienten erhielten das Schreiben für die Impfpfehlung (76%), n=90 mit rheumatoider Arthritis, 27 mit Spondylitis ankylosans, 19 mit Psoriasisarthritis, 27 mit einer Kollagenose, 12 mit Vaskulitis, 16 mit anderen rheumatischen Erkrankungen, 61 mit nicht-entzündlichen Erkrankungen; 44% aller Patienten konnten einen Impfausweis vorzeigen. Durchschnittlich nach 14 Wochen konnten 185 (98%) der 189 Patienten kontaktiert werden. Nur 15% der Patienten waren vollständig, 25% teilweise und 60% gar nicht geimpft worden. Die Verhältnisse waren unterschiedlich bei Patienten mit und ohne entzündlich-rheumatische Erkrankungen (nicht geimpft: 58% vs. 68%)

Schlussfolgerung: Diese Studie zeigt, dass Impfstrategien bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen im heutigen Gesundheitssystem nicht ausreichend umgesetzt werden. Da die Rheumatologen häufig die Immunsuppression beginnen und für sie damit verantwortlich sind, die Weiterbehandlung aber oft durch den Hausarzt erfolgt, könnte es besser sein, die Impfungen vom Rheumatologen durchführen zu lassen. Diese Frage benötigt offene Diskussionen und angemessene Entscheidungen, die in Zusammenarbeit der Gesundheitsinstitutionen, der Rheumatologen, der Hausärzte und der Patienten getroffen werden sollten.

50.04

H1N1-Influenza-Impfung bei Kindern mit Autoimmunerkrankungen – Ergebnisse einer Umfrage unter Mitgliedern der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR)

Sengler C.¹, Niewerth M.¹, Kallinich T.², Nimitz-Talaska A.³, Haller M.⁴, Huppertz H.-I.⁵, Minden K.¹

(1) Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Berlin, (2) Otto-Heubner-Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, (3) Praxis, Frankfurt/Oder, (4) Praxis, Gundelfingen, (5) Prof.-Hess-Kinderklinik, Klinikum Bremen-Mitte, Bremen

Fragestellung: Im Rahmen der H1N1-Influenza-Pandemie wurde die Impfung von Personen mit chronischen Erkrankungen und insbesondere Immunsupprimierten mit dem in Deutschland zur Verfügung stehenden Impfstoff Pandemrix durch die STIKO empfohlen. Hierzu gab die Arbeitsgruppe Impfungen der GKJR eine Stellungnahme ab und emp-

fahl, die Verträglichkeit der Impfung zu dokumentieren, da Daten zur Anwendung eines adjuvantierten Influenzaimpfstoffes bei Kindern mit Autoimmunerkrankungen fehlten.

Methodik: Wir erhoben Daten zur Verträglichkeit dieses Impfstoffes in einer Gruppe von Kindern mit Autoimmunerkrankungen unter verschiedenen Therapien. Hierzu wurden mittels eines Fragebogens die Art der entzündlich-rheumatischen Erkrankung, die Medikation, der Aktivitätsstatus der Erkrankung vor und nach Impfung sowie Lokal- und Allgemeinreaktionen erfasst.

Ergebnisse: Es konnten Daten von 90 Kindern aus 16 kinderrheumatologischen Zentren mit folgenden Erkrankungen erhoben werden: 84% juvenile idiopathische Arthritis, 7% SLE, 3% Dermatomyositis, 1% MCTD, sonstige 4%. 66% der Patienten waren weiblich; das mittlere Alter lag bei 11,3 Jahren. 90% hatten eine medikamentöse Therapie, teils auch eine Kombination (MTX 61%, Etanercept 29%, Adalimumab 9%, Glukokortikoide 23%, NSAR 32%). Sie zeigten eine über das übliche Maß hinausgehende Lokal- oder Allgemeinreaktion in 10% bzw. 8% der Fälle. Eine signifikante Zunahme der Krankheitsaktivität fand sich bei 4% der Patienten: Je 1 Patient mit extended Oligoarthritis (unter Adalimumab und low-dose Steroid), seronegativer Polyarthritis (unter Etanercept und low-dose Steroid), seropositiver Polyarthritis (unter Etanercept) sowie persistierender Oligoarthritis (ohne Therapie). Die mittlere Krankheitsaktivität blieb jedoch in der Gesamtgruppe vor und nach Impfung gleich (1,71 versus 1,70), da sie sich bei einigen Patienten nach Impfung auch verbesserte.

Schlussfolgerung: Die etwas häufiger und stärker als bei der saisonalen Grippe-Impfung auftretenden Lokal- und Allgemeinreaktionen sind wahrscheinlich auf den Zusatz der Verstärkersubstanzen zurückzuführen; dies ist auch in den Zulassungsstudien bei Kindern beschrieben. Jedoch kam es in unserer Gruppe an Autoimmunerkrankungen leidenden Kindern nicht zu einer signifikanten Zunahme der Krankheitsaktivität im Zusammenhang mit der verstärkerhaltigen Impfung - und dies, obwohl man davon ausgehen kann, dass eher Patienten, die eine Reaktion zeigten, in diese Erhebung eingeschlossen wurden, da es sich um eine freiwillige Spontanmeldung handelte.

Update – Therapiekonzepte bei JIA

51.05

Towards a risk-adapted therapy to maintain clinical remission in juvenile idiopathic arthritis: S100A12 as marker for the risk of disease flares

Gerss J.¹, Wittkowski H.², Wulffraat N.³, Wedderburn L.⁴, Ruperto N.⁵, Frosch M.², Martini A.⁵, Roth J.⁶, Foell D.²

(1) Universität Münster, Institut für Medizinische Informatik und Biomathematik, Münster, (2) Universität Münster, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Allgemeine Pädiatrie, Münster, (3) Wilhelmina Children's Hospital, Department of Pediatric Immunology and Rheumatology, Utrecht, (4) Institute of Child Health, Rheumatology Unit, London, (5) Instituto G. Gaslini, Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO), Genova, (6) Universität Münster, Institut für Immunologie, Münster

Fragestellung: Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a heterogeneous disease, which makes the prediction of the outcome difficult. Even if clinical remission is successfully induced, about half of the patients experience a relapse after drug withdrawal or tapering.

Objective: To study whether JIA patients at risk for flares may be identified by molecular biomarkers.

Methodik: Patients with disease remission for at least 9 months were included at a time when all medication was withdrawn. Stable remission was confirmed clinically and by erythrocyte sedimentation rate (ESR) as well as standard C-reactive protein (CRP). The neutrophil activation marker S100A12 and high-sensitivity (hs)CRP were analyzed as potentially predictive biomarkers for the relapse risk.

Ergebnisse: Of 188 enrolled patients, 120 remained in stable remission over one year while 68 patients experienced a relapse within this time. Clinical or standard laboratory parameters as well as hsCRP could not differentiate between patients at risk for relapse and those without. In contrast, S100A12 levels were significantly higher in those patients who subsequently developed relapses compared to patients with stable remission ($p=0.003$). For S100A12, the hazard ratio for the prediction of relapse was 3.21. Interestingly, females and patients at younger age were more likely to have a disease flare, which was independent from disease subtype.

Schlussfolgerung: Subclinical disease activity may result in instable remission, e.g. a status of clinical but not immunologic remission. S100A12 as marker of neutrophil activity indicates subclinical inflammation at the molecular level and thereby identifies patients with increased risk of relapse.

51.04

Langzeitprognose von Patienten mit schwerer juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) - Ergebnisse aus dem JuMBO-Register

Minden K.¹, Niewerth M.², Weber K.², Seipelt E.C.³, Foeldvari I.⁴, Zink A.⁵, Horneff G.⁶

(1) Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, c/o DRFZ, Berlin, (2) Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Berlin, (3) Immanuel-Diakonie Group, Rheumaklinik Buch, Berlin, (4) Schön Klinik Hamburg-Eilbek, Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Hamburg, (5) Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), FB Epidemiologie, Berlin, (6) Asklepios Kinderklinik St. Augustin GmbH, Zentrum für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, St. Augustin

Fragestellung: Die Einführung der Biologika in die Routinebehandlung von Kindern mit JIA hat zu einer Minderung der Krankheitslast beigetragen. Welche Langzeitprognose JIA-Patienten aufweisen, die im Kindesalter mit Etanercept behandelt worden sind, ist nicht bekannt.

Methodik: JuMBO, das Biologikaregister für Erwachsene mit JIA, wurde im Jahr 2007 zur Weiterbeobachtung von im Kindesalter mit Etanercept oder MTX (Kontrollen) behandelten JIA-Patienten ins Leben gerufen. Alle Patienten > 17 Jahre, die vormalig im Kinder-Etanercept/MTX-Register eingeschlossen waren, wurden kontaktiert und um Teilnahme an der halbjährlich stattfindenden Dokumentation gebeten. In die Auswertungen gingen die aktuellen ärztlichen bzw. Patientenangaben ein.

Ergebnisse: Bis April 2010 konnten 486 von 645 Patienten (75%) kontaktiert, 398 in JuMBO eingeschlossen werden. Aktuelle Befunde lagen für 316 Patienten vor, 285 waren jemals mit Etanercept behandelt worden. Diese Patienten (mittleres Alter 20 ± 2.8 Jahre) waren zur Dokumentation 11 ± 5.3 Jahre krank und erhielten noch in über 80% Basismedikamente, am häufigsten Etanercept (58%). Ein Viertel der Patienten hatte eine inaktive Erkrankung, fast die Hälfte gab keine Funktionseinschränkungen im Alltag an (HAQ-Score=0). Ihre Lebensqualität bewerteten die JIA-Patienten in der körperlichen Gesundheit und Rollenfunktion schlechter als gleichaltrige Kontrollen.

Die krankheitsbedingte Letalität betrug in der JIA-Gruppe 0,6%, standardisierte Mortalitätsratios von 6,2 (95% CI 1,04–20,48) für Frauen und 1,4 (CI 0,12–11,6) für Männer mit JIA wurden ermittelt. Angaben zur Morbidität mit möglichem Zusammenhang zur Biologikatherapie umfassten über den Beobachtungszeitraum von 812 Patientenjahren 3 neu aufgetretene entzündliche Darmerkrankungen sowie 7 neu aufgetretene Uveitiden bzw. 6 Exazerbationen, die zum Absetzen von Etanercept führten. Von den gemeldeten 16 medizinisch bedeutsamen Infektionen (2,0/100 Patientenjahre) waren lediglich 6 unter Etanercept aufgetreten, darunter eine Infektion einer Endoprothese. Maligne Erkrankungen wurden nicht registriert.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse zu Krankheitsaktivität, Funktionsfähigkeit und Lebensqualität der untersuchten Patienten mit schwerer JIA implizieren im Vergleich mit JIA-Kollektiven aus der Vorbiologika-Ära eine Verbesserung der Langzeitprognose.

Das JuMBO-Register wird mit einem unconditional grant durch die Firma Wyeth gefördert.

Die schmerzfreie Rheumahand

54.04

Ist die Quantifizierung der Fingergelenkspaltweite bei Patienten mit rheumatoider Arthritis durch die Computer – assistierte Gelenkspaltweitenmessung möglich?

Pfeil A.¹, Lehmann G.², Hansch A.³, Böttcher J.⁴, Wolf G.¹

(1) Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Jena, (2) Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Abt. Rheumatologie/Osteologie, Jena, (3) Universitätsklinikum Jena, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Jena, (4) Waldklinikum Gera, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Gera

Fragestellung: Die Computer-Assistierte Gelenkspaltweitenmessung (CAJSA) stellte eine neue Technik zur semi-automatischen Bestimmung der Fingergelenkspaltweite an Handröntgenaufnahmen dar. Ziel dieser Studie ist der cross-sectionelle Vergleich der Gelenkspaltweite quantifiziert durch die CAJSA bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) und einem gesunden Kontrollkollektiv.

Methodik: 412 gesunde Kaukasier und 151 Patienten mit einer gesicherten RA (ACR-Kriterien) erhielten eine Bestimmung der Gelenkspaltweiten der Metakarpo-Phalangeal-Gelenke I-V (JSD-MCP) und der Proximalen-Interphalangeal Gelenke II-V (JSD-PIP) durch die CAJSA (Radiogrammetry Kit, Version 1.3.6, Sectra, Schweden) an Handröntgenaufnahmen. Die Gelenkspaltweite wurde als mittlere Gelenkspaltweite (in mm) angegeben. Im Anschluss erfolgte die Auswertung der Gelenkspaltweite nach dem Alter.

Ergebnisse: Für das Normkollektiv konnte eine signifikante Abnahme des JSD-MCP (-20.1%, $p < 0.01$) und des JSD-PIP (-21.4%, $p < 0.01$) zwischen der Altersgruppe < 30 Jahre und > 79 Jahre verifiziert werden. Des Weiteren konnte im RA-Kollektiv eine altersabhängige Gelenkspaltverschmälerung (JSD-MCP -29.4%, $p < 0.01$; JSD-PIP -31.8%, $p < 0.01$) dargestellt werden. Im Vergleich zum Normkollektiv zeigten die Patienten mit einer RA in allen Altersgruppen einen signifikant schmälere Gelenkspalt (JSD-MCP 20.2%, JSD-PIP 27.7%) auf.

Schlussfolgerung: Mittels der CAJSA konnte erstmalig die altersspezifische Gelenkspaltverminderung bei Patienten mit RA im Vergleich zu einem Normkollektiv in allen Altersgruppen quantifiziert werden. Anhand des gesunden Kollektivs ist die RA-abhängige Gelenkspaltverschmälerung der MCP- und PIP-Gelenke detektierbar und die etablierten Scoring-Methoden (e.g. Sharp Gelenkspaltweiten Score) können mit quantitativen Daten ergänzt werden, welche eine präzisere Bestimmung der RA assoziierten Fingergelenkspaltweitenreduktion ermöglichen.

Psoriasis Arthritis

71.04

Efficacy of ustekinumab, an IL-12/23 monoclonal antibody, in psoriatic arthritis patients with baseline C-reactive protein ≥ 0.4 vs. < 0.4 Mg/dL: post hoc analysis of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial

Gottlieb A.¹, Menter A.², Mendelsohn A.³, Shen Y.⁴, Li S.⁴, Kavanaugh A.⁵

(1) Tufts Medical Center, Dept of Dermatology, Boston, (2) Baylor Research Institute, Psoriasis Research Unit, Dallas, (3) Centocor R&D, Inc., Immunology, Malvern, (4) Centocor R&D, Inc., Biostatistics, Malvern, (5) UCSD, Dept of Rheumatology, Allergy, and Immunology, La Jolla

Background: Ustekinumab is a human interleukin-12/23p40 monoclonal antibody that has been shown to significantly reduce signs/symptoms in psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis (PsA). In this phase 2 trial for PsA, ACR20 at wk12, was achieved for ustekinumab vs. placebo-treated patients (42.1% vs. 14.3%, $p < 0.001$).

Objectives: To assess ustekinumab efficacy in PsA patients with baseline CRP levels > 0.4 vs. < 0.4 mg/dL as the ACR20 response has been reported to increase with higher baseline CRP levels.

Methodik: Patients with active PsA were randomized (1:1) to ustekinumab 90mg or 63mg at weeks 0, 1, 2, 3, and placebo at wks12&16 ($n=76$, Group 1), or placebo at weeks 0, 1, 2, 3, and ustekinumab 63mg at weeks12&16 ($n=70$, Group 2), and were evaluated through week36. In this post hoc analysis of ustekinumab efficacy in patients with baseline CRP > 0.4 vs. < 0.4 mg/dL, efficacy/outcome was assessed by ACR response criteria, PASI; HAQ and DLQI.

Ergebnisse: Among patients with baseline CRP > 0.4 mg/dL ($n=86$), significantly higher proportions of ustekinumab- vs. placebo-treated patients achieved ACR20 (51.3% vs. 14.9%) and ACR70 (15.4% vs. 0.0%) responses, achieved a PASI75 response (58.8% vs. 2.8%), and had significant median improvements from baseline in HAQ, (-0.38 vs. 0.00) and DLQI (-7.0 vs. 0.0) scores at wk12 as well as a significantly greater median percent reductions in CRP levels from baseline to wk12 vs. placebo (37.1% vs. 14.3%).

Schlussfolgerung: Patients with higher baseline CRP levels (i.e., > 0.4 mg/dL) appeared to have achieved better joint as well as skin responses than those with lower CRP levels.

71.05

Golimumab subkutan alle 4 Wochen bei Psoriasis-Arthritis: Nagelbeteiligung, Enthesitis und der Daktylitis in der randomisierten, placebokontrollierten Studie GO-REVEAL

Gladmann D.¹, Kavanaugh A.², McInnes I.³, Mease P.⁴, Gomez-Reino J.⁵, Papp K.⁶, Livingston J.⁷, Mudivarthi S.⁸, Mack M.⁷, Beutler A.⁷, Krueger G.⁹

(1) U Toronto, Toronto, (2) U California San Diego, San Diego, (3) U Glasgow, Glasgow, (4) Swedish Medical Ctr/U Washington, Seattle, (5) Hosp Clín Univ, Santiago, (6) Probitry Med Research, Waterloo, (7) Centocor Research & Development, University of Pennsylvania, Malvern, PA, (8) Centocor R&D, Malvern, (9) U Utah Health Science Ctr, Salt Lake City

Fragestellung: Bestimmung der Wirksamkeit von Golimumab (GLM) auf die Nagelbeteiligung, Daktylitis und Enthesitis bei Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA).

Methodik: Erwachsene PsA-Patienten mit ≥ 3 geschwollenen und ≥ 3 druckschmerzhaften Gelenken und aktiver Plaque-Psoriasis (≥ 1 Läsion mit ≥ 2 cm Durchmesser) wurden in die drei Behandlungsarme GLM 50 mg s.c. ($n = 146$), GLM 100 mg s.c. ($n = 146$) oder Placebo (PBO, $n = 113$) alle 4 Wochen randomisiert. Zu Studienbeginn wurde der am stärksten von der PsA betroffene Nagel (Zielnagel) mit Hilfe des Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) beurteilt. Die ärztliche Gesamtbeurteilung aller Fingernägel (PGA) erfolgte auf einer Skala von 1 bis 5 (1 = nicht betroffen; 5 = sehr stark betroffen). Der Schweregrad der Daktylitis wurde für alle 20 Finger und Zehen auf einer Skala von 0 bis 3 beurteilt (0 = keine Daktylitis; 3 = schwere Daktylitis). Druckschmerzhafte Enthesien wurden in 15 Körperregionen mit Hilfe des an die PsA angepassten (Einbeziehung der Aponeurosis plantaris) Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASSES) beurteilt (0 = keine Enthesitis; 1 = Enthesitis).

Ergebnisse: Die mediane, prozentuale Veränderung des NAPSI-Scores des Zielnagels zwischen Studienbeginn und Woche 24 war in beiden GLM-Gruppen (50 mg: 33; 100 mg: 54) signifikant größer als in der PBO-Gruppe (0; $p < 0,001$). Der PGA-Score für die Fingernägel verbesserte sich in den GLM-Gruppen bei einem signifikant größeren Anteil der Patienten (50 mg: 60 %; 100 mg: 63 %) als in der PBO-Gruppe (18 %; $p < 0,001$ für beide Vergleiche). Die mediane, prozentuale Veränderung des Daktylitis-Scores zwischen Studienbeginn und Woche 24 betrug für beide GLM-Gruppen 100 %, im Vergleich zu 42 % in der PBO-Gruppe. Nur unter GLM 100 mg wurde ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt ($p < 0,001$). Die mediane, prozentuale Veränderung des Enthesitis-Scores zwischen Studienbeginn und Woche 24 betrug unter GLM 50 mg 60 % und unter GLM 100 mg 67 %, im Vergleich zu 12 % in der PBO-Gruppe ($p < 0,001$).

Schlussfolgerung: GLM 50 mg bzw. 100 mg einmal monatlich subkutan bewirkt bei Patienten mit aktiver PsA eine signifikante Besserung der Enthesitiden und des Zustands der von der PsA betroffenen Nägel. Unter

▲ **Fig. 1** Incidence of clinical features of SLE at baseline and at the last control visit

beiden GLM-Dosierungen wurde zudem eine Besserung der Daktylitis beschrieben, die jedoch nur unter GLM 100 mg statistische Signifikanz erreichte.

Neue Diagnose- und Klassifikationskriterien der RA: Was ändert sich?

72.04

Evaluation der Frühdiagnose-Sprechstunden und der Integrierten Versorgung für Patienten mit früher Arthritis oder Spondyloarthritis in Niedersachsen: Update 2010

Mattussek S.¹, von Hinüber U.², Hülsemann J.L.³

(1) Regionales Kooperatives Rheumazentrum Hannover e.V., Servicestelle, Hannover, (2) Gemeinschaftspraxis Dr. von Hinüber / Dr. Demary, Hildesheim, (3) Universitätsklinikum Magdeburg, Magdeburg

Fragestellung: Frühdiagnose-Sprechstunden tragen dazu bei, Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen frühzeitig zu erkennen und zu behandeln mit dem Ziel, Gelenkerstörungen zu verhindern und eine Remission zu erreichen. In Niedersachsen führen 35 internistische Rheumatologen eine Frühdiagnose-Sprechstunde durch und nehmen an einem Modell zur Integrierten Versorgung (IGV) von Patienten mit frühen Arthritiden und Spondyloarthritis teil. Das Modellprojekt wird vom Rheumazentrum Hannover wissenschaftlich begleitet und evaluiert.

Methodik: Besteht gemäß definierter Kriterien der Verdacht auf eine frühe Arthritis oder Spondyloarthritis, können Hausärzte entsprechende Patienten mittels eines standardisierten Anmeldebogens in eine Frühdiagnose-Sprechstunde überweisen. Bei Vorliegen einer frühen Arthritis oder Spondyloarthritis und Teilnahme am IGV-Modell erfolgt eine kontinuierliche rheumatologische Mitbehandlung und eine Dokumentation des Krankheitsverlaufs in 6-monatigen Abständen. Evaluiert werden das Krankheitsspektrum in den Frühdiagnose-Sprechstunden, die Validität der Zuweisungskriterien und die Effektivität der frühen rheumatologischen Behandlung. Hierzu werden Verlaufsdaten über 6 und 12 Monate herangezogen.

Ergebnisse: Bisher wurden 619 Patienten von Hausärzten mit dem Anmeldebogen in die Frühdiagnose-Sprechstunden überwiesen. Bei 313 Patienten (51%) lag eine Arthritis oder eine Spondyloarthritis vor, darunter bei 270 (44%) eine frühe Arthritis bzw. Spondyloarthritis. Bei 9% der Patienten wurde eine andere entzündlich-rheumatische Erkrankung diagnostiziert, bei 40% lag keine entzündlich-rheumatische Erkrankung vor. 117 Frühfälle (19%) wurden in eine Verlaufsstudie aufgenommen; die mittlere Anamnesedauer betrug 7,3 Monate bei Arthritis und 6,6 Monate bei Spondyloarthritis. Bei den Patienten mit früher Arthritis ist nach 6 Monaten ein deutlicher Rückgang der Krankheitsaktivität und der Schmerzintensität zu verzeichnen. Der DAS geht im Mittel von 4,8 auf 3,3 zurück; der RADAI von 5,1 auf 3,0; die Schmerzintensität (NRS) von 5,6 auf 3,6. Die Funktionskapazität (FFbH) steigt von 66% auf 80%. Die nach 6-monatiger Behandlung erreichten Verbesserungen bleiben in den folgenden 6 Monaten weitgehend erhalten.

Schlussfolgerung: Durch Frühdiagnose-Sprechstunden werden Patienten mit früher Arthritis oder Spondyloarthritis früher diagnostiziert und effektiv behandelt. Dadurch nimmt die Erkrankung einen günstigen Verlauf. Um einen entsprechenden Patienten zu identifizieren, müssen 2 Patienten gesehen werden.

Optimierte Versorgung von Lupus Patienten

73.04

Safety and efficacy of rituximab in patients with systemic lupus erythematosus: the german registry of autoimmune diseases (GRAID)

Bäuerle M.¹, Grünke M.¹, Tony H.-P.², Specker C.³, Burmester G.-R.⁴, Dörner T.⁴, Schulze-Koops H.¹

(1) Klinikum der Universität München, Campus Innenstadt, Medizinische Poliklinik, Rheuma-Einheit, München, (2) Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik u. Poliklinik II, Schwerpunkt Rheumatologie u. klinische Immunologie, Würzburg, (3) Kliniken Essen-Süd, Kath. Krankenhaus St. Josef, Zentrum für Innere Medizin, Klinik f. Rheumatologie u. Klinische Immunologie, Essen, (4) Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Medizinische Klinik III mit Schwerpunkt Rheumatologie & klinische Immunologie, Berlin

Fragestellung: Is anti-B-cell therapy with the anti-CD20 antibody Rituximab (RTX) a safe and efficient therapeutic option in otherwise refractory cases of SLE?

Methodik: Retrospective evaluation of 85 patients with SLE treated with RTX in a german Registry (GRAID).

Ergebnisse: 69 women and 16 men with a mean disease duration of 9.8 (0.1-40.6) years have been treated with 1 (n=10; 11.8%), 2 (n=41; 48.2%), 3 (n=4; 4.7%), 4 (n=24; 28.2%), 5 (n=1; 1.2%), 6 (n=3; 3.5) and 8 (n=2; 2.4%) infusions of RTX (mean dose per infusion 829mg [min 375 mg, max 1000 mg]; mean total dose per patient 2331mg [min 600 mg, max 5064 mg]). Follow-up period was 286.9 ± 220.7 days (mean ± SD; min 180, max 1216).

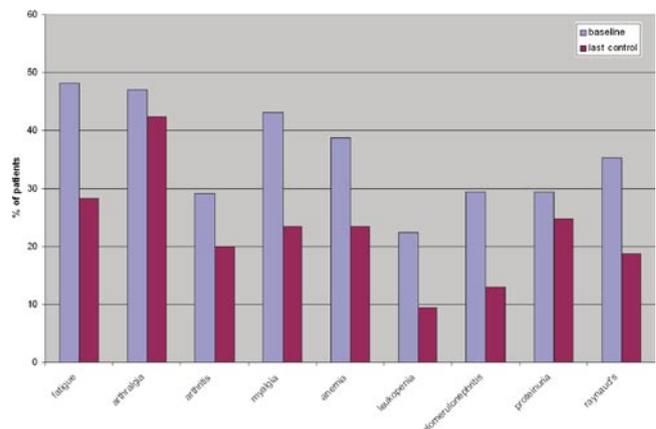
Safety: Total rate of infusion related reactions was 6/85 (7.1%), while in 5/85 (5.9%) allergic reactions were observed. Only in 1/85 (1.2%) patient treatment was discontinued because of a severe reaction.

The overall rate of infections was 19.5/100 patient years, including a rate of severe infections of 6/100 patient years. 12/85 (14.1%) patients had a total of 13 infections, of which 5 were mild, 4 moderate and 4 severe. 9 infections were of bacterial, 1 of viral, 1 of fungal and 2 of unknown origin. None of the patients with SLE died after RTX treatment (follow-up period was six months after last infusion).

Efficacy: Within a mean period of observation of 11.9 months (median 7.5 months; range 0-46.8 months) 15 patients (19%) showed no response, 27 (34.2%) patients experienced a partial, and 37 (46.8%) a complete response (physicians' global assessment of efficacy).

This compares with an improvement of patients' VAS of subjective well-being from a baseline mean of 49.2 mm (range 6.0-100) to 64.3 mm at last control visit (range 4.0-100).

Analysis of changes in selected SLE related symptoms, laboratory values and organ involvement are listed in **Fig. 1**.



Schlussfolgerung: The safety profile of RTX treatment in SLE, namely infusion reactions as well as overall and severe infections, was comparable

to that seen in RA patients in general. The efficacy data indicate, that RTX can be a valuable alternative in patients refractory to standard treatment.

73.05

Nicht-invasive Erfassung des Herzerregungsleitungssystems beim Feten mittels fetaler Magnetokardiographie (fMKG) – Eine neue Methode zur Frühdiagnostik des kongenitalen Herzblocks

Henes J.¹, Kiefer I.², Lim M.³, Brändle J.³, Preissl H.⁴, Wallwiener D.², Kanz L.⁵, Kötter I.⁶

(1) Universitätsklinikum Tübingen, Innere Medizin II (Onkologie, Hämatologie, Rheumatologie, Immunologie, Pulmologie), Tübingen, (2) Universitätsklinikum Tübingen, Universitätsfrauenklinik, Tübingen, (3) Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, (4) Universitätsklinikum Tübingen, fMEG Zentrum, Tübingen, (5) Universitätsklinikum Tübingen, Innere Medizin II (Onkologie, Hämatologie, Rheumatologie, Immunologie; Pulmologie), Tübingen, (6) Universitätsklinikum Tübingen, Innere Medizin II (Onkologie, Hämatologie, Rheumatologie, Immunologie, Pulmologie), Tübingen

Fragestellung: Während der Schwangerschaft können SSA-/SSB-Antikörper (AK) von der Mutter auf den Feten übertragen werden und am kindlichen Herzeizleitungssystem schwere Schäden anrichten. Hieraus resultiert der so genannte fetale Herzblock (CHB) mit einem schweren AV-Block III. Grades, welcher in diesem Stadium irreversibel ist. Das Risiko liegt bei etwa 2-5% in der ersten Schwangerschaft und steigt bei einer vorangegangenen Schwangerschaft mit CHB auf 20%. Mittels der fetalen Magnetokardiographie (fMKG) kann die fetale Reizleitung bereits in frühen Wochen nichtinvasiv dargestellt werden.

Methodik: In Tübingen steht eines von weltweit 2 Magnetencephalographen welches speziell für Schwangere konzipiert wurde (fMEG). Das fMEG erfasst die fetale Gehirn- und Herzaktivität, die durch biologisch erzeugte Magnetsignale entstehen. Die Herzsignale werden in sehr hoher Zeitaufösung aufgezeichnet (ms) und ermöglicht dadurch, die fetalen Herz-Zeit-Intervalle hochsensitiv auszuwerten. Allen Schwangeren mit SSA/SSB AK wird angeboten zusätzlich zur Routinekontrolle mittels fetaler Echokardiographie auch fMKG Messung durchzuführen. Zusätzlich werden Normkurven bei gesunden Schwangeren erstellt.

Ergebnisse: Bis jetzt haben wir 11 Patientinnen mit dieser AK Konstellation und 135 gesunde Schwangere untersucht. Die durchschnittliche Untersuchungszeit betrug 31 Minuten der erhobenen Daten konnten ausgewertet werden. Der früheste Zeitpunkt zur Ableitung eines fMKGs war die 13. Schwangerschaftswoche. Bisher trat bei den Feten kein neuer AV Block auf. Eine Patientin präsentierte sich mit einem bereits diagnostizierten kompletten CHB in der 30. SSW.

Schlussfolgerung: Ein CHB kann, wenn er rechtzeitig entdeckt wird, höchstwahrscheinlich mittels plazentagängiger Steroide erfolgreich therapiert werden. Daher ist es sehr wichtig einen CHB möglichst früh zu detektieren. Mittels fMKG hoffen wir neben der Echokardiographie eine 2. Möglichkeit zu etablieren um in Zukunft unsere schwangeren Patientinnen und ihre Kinder noch besser betreuen zu können.

Impressum • Imprint

Eigentümer & Copyright © Springer-Verlag 2010, **Springer Medizin c/o Springer-Verlag GmbH**, Tiergartenstr. 17, 69121 Heidelberg, Tel. +49 6221/487-0, www.springer.de.
Springer Medizin ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media

Geschäftsführung Springer Medizin: Harm van Maanen (Executive Vice President), Dr. Dirk Einecke, Ulrich Huber, Stephan Kröck, Dr. Esther Wieland, Matthias Wessel
Leitung Fachzeitschriften: Dr. Paul Herrmann (v.i.S.d.P.)

Stellv.: Monika Kretz

Chef vom Dienst/Redaktion: Dr. Frank Sommerauer

Redaktion „Zeitschrift für Rheumatologie“: Michal Bänfer, Tel. -8218, Fax -68218, michal.baenfer@springer.com

Redaktionsleitung: Isabelle Dürk, Tel. -8731, Fax -68731, isabelle.duerk@springer.com

Eingangsredaktion: Petra Baumeister, Tel. -8580, Fax -68580, petra.baumeister@springer.com

Copy-Editing: Sabine Hofmann, Tel. -8468, sabine.hofmann@springer.com

Technische Redaktion: Jaroslaw Sydor, Tel. -8244, Fax -68244, jaroslaw.sydor@springer.com

Leitung Herstellung: Johannes Buchmann, johannes.buchmann@springer.com

Chef vom Dienst/Herstellung: Jutta Daum, jutta.daum@springer.com

Gesamtleitung Sales & Marketing: Stephan Kröck

Anzeigen: Jens Dessin (Leitung Sales & Advertising);

Noëla Krischer-Janka (Anzeigenleitung, verantwortlich), Noëla.Krischer@springer.com, Tel. +49 30/82787-5731, springeronline.com/wikom

Corporate Publishing: Ulrike Hafner

Druck: Stürtz GmbH, Alfred-Nobel-Str. 33, 97080 Würzburg. Printed in Germany

Erscheinungsweise: 10-mal jährlich

Papierausgabe: ISSN 0340-1855, gedruckt auf säurefreiem Papier. **Elektr. Ausgabe:** ISSN 1435-1250 Die elektronische Version finden Sie unter www.zeitschriftfuerrheumatologie.de. Die Formulierung der Beitragsinhalte können zwischen Online- und Druckausgabe geringfügig voneinander abweichen. springerlink@springer.com, Tel. +49 6221/345-4306, Fax -4229

Bezugspreise: Vorzugspreis für persönliche Abonnenten inkl. Online-Basis-Lizenz 2010:

EUR 229,- (unverb. Preisempfehlung inkl. 7% deutscher MwSt. und Versandkosten).

Vorzugspreis für Ärzte in Aus- und Weiterbildung und Studenten inkl. Online-Basis-Lizenz 2010: EUR 137,40 (unverb. Preisempfehlung inkl. 7% deutscher MwSt.) zzgl. Versandkosten.

Institutspreis inkl. Online-Basis-Lizenz 2010: EUR 1.015,43 (unverb. Preisempfehlung inkl. 7% deutscher MwSt.) zzgl. Versandkosten (Deutschland: EUR 20,-, Ausland: EUR 35,-).

Einzelheftpreis 2010: Euro 33,- (unverb. Preisempfehlung inkl. 7% deutscher MwSt.) zzgl. Versandkosten. Der Bezugspreis ist im Voraus zu zahlen. Das Abonnement kann bis zwei Monate vor Ende des Bezugszeitraums gekündigt werden.

Bestellungen oder Rückfragen nimmt jede Buchhandlung oder der Verlag entgegen.

Springer Customer Service Center GmbH, Haberstraße 7, 69126 Heidelberg, Tel. +49 62 21-345-4303, Fax +49 62 21-345-4229, Leserservice@springer.com (Mo.-Fr. 8.00 Uhr bis 18.00 Uhr)

Copyright & allgemeine Hinweise: Mit der Annahme eines Beitrags zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Nutzungsrechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung und Verbreitung zu gewerblichen Zwecken mit Hilfe fotomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift



Foto: Jorge Figueiredo, fotolia.com

Kontakt

**Haben Sie Fragen, Anmerkungen, Lob oder Kritik?
So erreichen Sie den Verlag:**

Fragen zum Abonnement/Adressänderungen

Springer Customer Service Center GmbH

Haberstraße 7, 69126 Heidelberg

Tel.: +49 (0)6221/345-4303, Fax: +49 (0)6221/345-4229,

Montag bis Freitag, 8.00 Uhr bis 18.00 Uhr

E-Mail: Leserservice@springer.com

Wichtiger Hinweis: Zeitschriften werden nicht automatisch im Rahmen eines Nachsendeantrags berücksichtigt. Bitte informieren Sie unseren Kundenservice daher frühzeitig über Adressänderungen.

Verlagsredaktion:

Michal Bänfer

Springer-Verlag GmbH, Tiergartenstr. 17, 69121 Heidelberg,

Tel.: +49 (0)6221/487-8218, E-Mail: michal.baenfer@springer.com

sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Autoren können unter bestimmten Voraussetzungen an der Ausschüttung der Bibliotheks- und Fotokopietantiemen teilnehmen. Einzelheiten bei VG WORT, Abt. Wissenschaft, Goethestr. 49, 80336 München.

Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen sind anhand anderer Literaturstellen oder der Packungsbeilage auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt keine Gewähr.

Indexed in Science Citation Index Expanded, Medline, EMBASE und Scopus

Mitglied der AG Kommunikationsforschung im Gesundheitswesen

Autorenindex

stellvertretend für GRAID Studienärzte,
Deutschland, VK.08

A

Acar, Hasan (Düsseldorf) 72.05, DI.05
Adachi, Jonathan (Hamilton) OA.01
Adam, Olaf (München) RA2.02
Akbayrak, Elif (Bad Nauheim) VK.09
Alber, Michael (Tübingen) KR.10
Albert, Sebastian (Offenburg) RA2.13
Algenstaedt, Petra (Hamburg) ER.18
Alsheimer, Beatrix E. F. (Wiesbaden) 39.04
Alten, Rieke H.-E. (Berlin) RA1.20, RA1.01,
RA2.05
Althoff, Christian (Berlin) 08.04
Amberger, Christopher
(Bad Neuenahr) RA2.02
Ambrosch, Petra (Kiel) 39.05
Anke, Timm (Kaiserslautern) ER.03
Aranda, R. (Princeton) RA1.21
Aringer, Martin (Dresden) ER.20, VK.03, VK.07,
VK.02, EV.12, RA1.11, RA2.19, VK.08
Armstrong-Fisher, S. (Aberdeen) RA2.12
Art, Julia (Mainz) ER.03
Aßmann, Gunter (Homburg/Saar) 42.05
Atamaniuk, Johanna (Wien) 35.04
Austermann, Judith (Münster) KR.09

B

Bachmann, Georg (Bad Nauheim) RA1.10
Backes, Monika (Lübeck) VK.15
Backhaus, Marina (Berlin) DI.15, DI.07, DI.14,
DI.13, 25.04, 25.05
Bader-Meunier, B (Paris) 29.06
Baeten, Dominique (Amsterdam) RA1.17
Bahner, Malte (Berlin) DI.09, DI.13
Bak-Göcke, Ulrike, KR.16
Baraliakos, Xenofon (Herne) SP.05, SP.07,
SP.10, 19.04, RA1.18, SP.03
Baratelle, A. (Malvern, PA) SP.04, RA2.10
Barry, A (Smyrna) VK.23
Bartz-Bazzanella, Peter (Würselen) RA1.24
Bassel-Duby, Rhonda (Dallas) RA1.17
Bastian, Hans (Berlin) 34.05, 44.05
Bathon, J. (Baltimore) RA2.21
Bau, Viktoria (Dresden) 47.05
Bauer, Heidi (Wiesbaden) 39.04, EV.07
Bäuerle, Michael (München) VK.26, 73.04
Beck, Christine (Würzburg) KR.01, 17.04,
48.06
Becker, Corinna (Berlin) VK.05
Becker, Heidemarie (Münster) RA2.24
Becker, J. C. (Princeton) RA1.21, RA2.21
Becker, Mike Oliver (Berlin) ER.16, ER.04

Becker-Capeller, Detlef (Stade) RA1.22
Beer, Meinrad (Würzburg) 48.06, KR.01
Beer, Sandra (Düsseldorf) VK.16
Bergner, Raoul (Ludwigshafen) VK.02
Berliner, Birgit (Berlin) DI.09
Berliner, Michael (Berlin) DI.09
Bernateck, Michael (Hannover) RA2.16
Berthold, Daniel (Hannover) KR.15
Bertrand, Jessica (Münster) ER.01, ER.02,
RA1.17, 57.05
Beutler, Anna (Malvern, PA) RA2.10, 71.05,
SP.04
Biewer, Werner A. (Saarbrücken) RA1.14
Blaes, Franz (Giessen) 44.04
Blaschke, Sabine (Göttingen) RA1.25
Bleck, Ellen (Düsseldorf) VK.17
Blumenroth, Martina (Düsseldorf) 72.05,
DI.05
Boers, Maarten (Amsterdam) RA1.20, RA2.05
Bohl-Bühler, Martin (Potsdam) 08.04
Boltuch-Sherif, Johanna (Wien) 35.04
Bone, Henry (Detroit) OA.01
Bonkowski, Matthias (Bremen) KR.13
Bonsmann, Gisela (Münster) DI.11
Boonen, Annelies (Maastricht) SP.06
Boonen, Steven (Leuven) OA.01
Borchardt, Thilo (Bad Nauheim) ER.11
Bornholdt, Klaus (Berlin) EV.06
Bornstein, Stefan R. (Dresden) ER.20
Bost, Wolfgang (St. Ingbert) DI.04
Böttcher, Joachim (Gera) DI.12, RA1.19, 54.04,
DI.08
Bourne, T (Slough) VK.06
Bouzo, Mohamed Hirscham
(München) 09.05, EV.12, 48.07
Brändle, Johanna (Tübingen) 73.05
Brandorff-Senna, Constanze (Berlin) 44.05
Brandstätter, Sonja (Wien) 47.04
Bräuer, Rolf (Jena) ER.08
Braun, Jürgen (Herne) 41.05, SP.07, 19.04,
SP.08, SP.03, 50.03, SP.06, SP.05, RA1.03, RA1.18,
RA1.05
Braun, Matthias (Cuxhaven) RA1.22
Braun, Tanja (Berlin) 34.05
Bremer, Jan Phillip (Lübeck) VK.12
Brenneis, Cornelia (Berlin) 34.04
Brentano, Fabia (Zürich) 42.04
Brieske, Christoph (Lübeck) ER.13
Broll, Matthias (Bad Nauheim) RA1.10
Brown, D (Slough) VK.06
Bruck, Normi (Dresden) VK.13
Brüggemann, Lotta (Essen) KR.06, KR.04
Brune, Kay (Erlangen) RA2.03
Brunnberg, Saskia (Bad Bramstedt) KR.16

Brunner, Jürgen (Innsbruck) KR.17, KR.19,
ER.05, KR.07
Brzezinski, Annika (Essen) KR.04, KR.06
Buchanan, J. (Malvern, PA) RA2.20
Buchholz, Christa (Stuttgart) KR.08
Buckert, Frederike (Lübeck) VK.04
Burmester, Gerd-Rüdiger (Berlin) VK.07,
RA1.24, VK.08, OA.06, RA2.09, RA2.17, RA1.23,
08.04, RA2.13, VK.02, 73.04, DI.13, RA1.03,
ER.10, ER.17, RA1.05, 34.05, RA1.04, DI.15,
VK.03, 44.05, DI.07, OA.04, ER.04, RA2.01,
OA.05
Butherus, Kristine (Lübeck) VK.15, ER.13,
VK.14, VK.18
Buttgereit, Frank (Berlin) OA.05, RA1.20,
RA2.09, OA.06, RA2.05, ER.10, 34.05, ER.17
Bykerk, Vivian
(Boston Massachusetts) RA1.14

C

Cannizzaro, Elvira (Zürich) KR.22
Cannon, C.P. (Harvard) RA2.03
Capellino, Silvia (Regensburg) 46.06
Cartwright, R (Columbus, Georgia) KR.02
Chae, Jae Jin (Bethesda) KR.09
Chehab, Gamal (Düsseldorf) VK.16
Choy, Ernest (London) RA2.04, RA2.23
Christiansen, Claus (Ballerup) OA.01
Cieza, Alarcos (München) SP.06
Cohen Tervaert, JW (Maastricht) VK.15
Combe, B. (Montpellier) RA2.01
Conaghan, PG, (Leeds) RA2.10
Contant, Charles (Harvard) RA2.03
Corbo, M. (Princeton) RA2.06
Cosentino, Marco (Varese) , 46.06
Coteur, G (Braine l'Alleud) RA2.01
Covucci, A. (Princeton) RA2.21
Cromme, Christoph (Münster) RA1.17
Crook, K (Slough) VK.06
Csernok, Elena (Bad Bramstedt) 39.05, VK.15,
VK.18, ER.13, VK.14
Cummings, Steven (San Francisco) OA.01
Curtis, J. (Birmingham) RA2.17

D

Damoiseaux, JGMC (Maastricht) VK.15
Dankbar, Berno (Münster) 31.04
de la Camp, Rüdiger (Erlangen) EV.03
De Meulemeester, Marc, (Gozee) EV.12, 48.07,
09.05
Dechant, Claudia (München) VK.11, ER.09
Delaet, I. (Princeton) RA2.06
Demary, Winfried (Hildesheim) RA2.16, EV.06
Detert, Jacqueline (Berlin) 34.05
Dettmer, Annette (Essen) KR.06, KR.04
Deuter, Christoph (Tübingen) EV.11, VK.10,
VK.01
Diener, Hans Christoph (Essen) KR.06, KR.04
Dietrich, Alexander (Marburg) ER.02
Dietz, Ekkehart (Berlin) DI.07

Dinser, Robert (Bad Nauheim) VK.09, DI.04, VK.25, 44.04, ER.11
 Ditrich, Oswald (Karlsruhe) RA2.02
 Dockhorn, Rainer (Weener) RA2.19
 Dorn, Christiane (Treuenbrietzen) VK.21
 Dörner, Thomas (Berlin) VK.03, VK.02, 73.04, VK.08, VK.07, EV.04
 Dougados, M. (Paris) RA1.21
 Doyle, MK (Philadelphia) RA2.11
 Dragun, Duska (Berlin) ER.04
 Dressler, Frank (Hannover) KR.15
 Drynda, Susanne (Magdeburg) RA1.09, RA2.25
 Duda, Georg (Berlin) OA.06, OA.05, ER.17
 Düren, Christian (Würzburg) KR.01
 Durez, P., Brüssel, RA2.21
 Dybowski, Friedrich (Herne) 41.05, 50.03

E

Eastell, Richard (Sheffield) OA.01
 Ebert, Annette (Sankt Augustin) KR.05
 Ebert, Bernd (Berlin) DI.09
 Edelmann, Edmund (Bad Aibling) RA1.25
 Eggert, Martin (Hohenfelde / Bad Doberan) RA2.26
 Ehlebracht-König, Inge (Bad Eilsen) 33.04, RA1.26
 Ehrenstein, Boris (Regensburg) DI.02, DI.14, 25.04
 Eidner, Thorsten (Jena) RA1.07
 Elegbe, A. (Princeton) RA1.21, RA2.06
 Emery, P. (Leeds) RA2.10
 Ender, Stephan (Münster) RA2.08
 Engelmann, Robby (Rostock) RA2.26
 Englbrecht, Matthias (Erlangen) 25.05
 Erkel, Gerhard (Kaiserslautern) ER.03
 Erlacher, Ludwig (Wien) , 47.04, 35.04
 Eveslage, Maria (Berlin) 44.05, RA2.19

F

Faber, Christian (Bad Oeynhausen) DI.06
 Fabian, Anke (Münster) ER.02
 Fagin, Ursula (Lübeck) VK.18, ER.19
 Falk, Werner (Regensburg) 24.05, 46.05
 Fangradt, Monique (Berlin) ER.10, RA2.09
 Farrerons, Jordi, (Barcelona), OA.01
 Fasse, Sabine (Hannover) RA2.02, RA2.16
 Faßold, Alexander (Regensburg) RA1.15, 46.05
 Feist, Eugen (Berlin) EV.02, OA.04, RA1.03, RA1.04, RA1.08, RA1.05, DI.15
 Feldtkeller, Ernst, , 34.04
 Felsenberg, Dieter (Berlin) EV.01
 Fendler, Claas (Herne) 50.03, 41.05
 Fettke, Marie (Berlin) OA.04
 Fichtner, A. (Monheim) RA1.02
 Fiebig, Barbara (Dresden) VK.13
 Fiehn, Christoph (Baden-Baden) VK.07, VK.02, RA1.23, 23.05, EV.08, RA2.18, VK.08,

VK.03
 Fiene, Beate (Greifswald) VK.20
 Fiene, Michael (Greifswald) VK.20
 Fierlbeck, Gerhard, (Tübingen) EV.11
 Fink, Bernd (Markgröningen) ER.18
 Finzel, Stephanie (Erlangen) 25.05
 Fischer, Irma (Tübingen) RA1.16
 Fischer, Kathrin (Greifswald) EV.10
 Fischer, Silvia (Gießen) ER.07
 Fischer-Betz, Rebecca Elise, (Düsseldorf) VK.16, VK.07, VK.08, VK.02
 Fleck, Martin (Bad Abbach) DI.14, VK.07, 25.04, DI.02, VK.02, VK.03, VK.08
 Fleischmann, Roy (Dallas) RA2.04, RA2.10, RA2.23, RA1.13
 Fleissner-Richter, Stefanie (Jena) ER.08
 Foeldvari, Ivan (Hamburg) KR.07, 49.04, 23.04, 51.04, KR.02
 Föll, Dirk (Münster) 29.07, KR.09, 51.05
 Forke, Lutz (Arnstadt) OA.07
 Förster, Olga Elena (Leipzig) EV.12, 09.05
 Foulkes, R (Slough) VK.06
 Fournelle, Marc (St. Ingbert) DI.04
 Franchimont, Nathalie (Zug) OA.01
 Frank, Svetlana (Münster) RA2.08, RA2.07
 Franke, Sybille (Jena) 17.05
 Freivogel, Klaus (Lörrach) VK.08, VK.07, VK.03
 Fricke, Dieter (Monheim) RA1.26
 Frisch, Manuel (Wien) 35.04
 Fritz, Claudia (Berlin) SP.07, SP.05
 Fröber, Rosemarie (Jena) DI.12
 Frohnmayer, Christine (Garmisch-Partenkirchen) KR.11
 Frommer, Klaus (Bad Nauheim) 42.04
 Frosch, Michael (Münster) 29.07, 51.05
 Fuhrhop, Ina (Hamburg) ER.18
 Furst, D.E. (Los Angeles) RA2.17
 Fürst, Magdalena (Giessen) 44.04
 Fürst, Martin (Neu-Münster) 57.05

G

Gaber, Timo (Berlin) OA.05
 Gaber-Elsner, Timo (Berlin) ER.17, ER.10, RA2.09, OA.06
 Gahr, Manfred (Dresden) VK.13, 47.05
 Gaipf, Udo (Erlangen) KR.19
 Ganser, Gerd (Sendenhorst) KR.06, KR.03, KR.04
 Ganske, Peter (Jena) RA2.25
 Gao, Ino (Heidelberg) RA1.25
 Gattorno, M (Genua) KR.02
 Gauler, Georg (Osnabrück) RA1.01
 Gay, Steffen (Zürich) 42.04
 Gaylis, NB (Aventura) RA2.11
 Genant, H. (San Francisco) RA2.21
 Genovese, M. C. (Palo Alto) RA1.21, RA2.20, RA2.10, RA2.06
 Genth, Ekkehard (Aachen) VK.24
 Gerbaulet, Uwe (Löhne) 09.05, EV.12

Gerss, Joachim (Münster) 51.05
 Geyer, Matthias (Bad Nauheim) ER.11, ER.12
 Ghannam, Khetam (Berlin) OA.04
 Giner, Thomas (Innsbruck) KR.17
 Girschick, Hermann Josef (Berlin) 48.06, 17.04, KR.01
 Gladman, D. (Toronto) SP.04, 71.05
 Glocke, Stefanie (Bernau) RA1.16
 Glötzner, Marietta (Magdeburg) RA1.09
 Goel, Niti (Smyrna) RA1.02, RA2.23
 Gomez-Reino, JJ (Santiago) 71.05
 Gordon, C (Birmingham) VK.23
 Gottlieb, A. B. (Boston) 31.02, 71.04
 Gottwald, Michael (Bernau) RA1.16
 Gräfenstein, Kurt (Treuenbrietzen) VK.21
 Gräßler, Anett (Pirna) ER.20
 Gräßler, Jürgen (Dresden) ER.20
 Groenewegen, Andre (Monheim) RA1.26
 Gromnica-Ihle, Erika (Berlin) EV.08
 Gross, Wolfgang L. (Bad Bramstedt) ER.13, 39.05, VK.14, VK.18, VK.22, 20.05, VK.04, VK.12, VK.15, ER.19, ER.14
 Grulich-Henn, Jürgen (Heidelberg) KR.21
 Grünke, Mathias (München) RA1.06, VK.07, VK.02, ER.09, EV.05, 18.05, VK.03, 73.04, VK.08
 Guenaydin, Ilhan (Tübingen) VK.10
 Günaydin, Ilhan (Tübingen) EV.11, SP.01
 Günter, Hans-Heinrich (Hannover) VK.19
 Günther, Jeannine (Berlin) ER.04, ER.16
 Guthke, Reinhard (Jena) RA2.25

H

Haas, Johannes Peter (Garmisch-Partenkirchen) EV.09, KR.19, KR.11, ER.15, KR.14, KR.18
 Haas, Stefanie (Regensburg) 24.05
 Hachulla, Eric (Lille Cedex) KR.02
 Häfner, Renate (Garmisch-Partenkirchen) KR.11, ER.15, KR.18
 Hagen, Melanie (Köln) RA2.15
 Hagenow, Ariane (Dresden) RA1.11
 Hahn, Andreas (Hannover) RA2.16
 Hahne, Martin (Berlin) RA2.09, ER.10, OA.05, ER.17
 Haibel, Hildrun (Berlin) SP.10, 08.04, SP.08
 Halbauer, Beatrice (Berlin) DI.15, DI.07
 Haller, Maria (Gundelfingen) 50.04
 Hammel, Ludwig (Schweinfurt) 34.04, 19.05
 Hammer, Michael (Sendenhorst) RA2.18
 Hanke, Katharina (Berlin) ER.16
 Hansch, Andreas (Jena) RA1.19, DI.12, 54.04
 Hansen, Arne (Berlin) EV.04
 Hansen-Algenstaedt, Nils (Hamburg) ER.18
 Hansmann, Sandra (Tübingen) KR.10
 Hartmann, Matthias (Garmisch-Partenkirchen) ER.15, KR.18
 Hartung, Wolfgang (Bad Abbach) 25.04, DI.02, DI.14

Hasler, Anita (München) KR.08
 Haubitz, Marion (Hannover) VK.03
 Hauert, Jürgen (Hamburg) OA.08
 Haug-Rost, Iris (Grenzach-Whyhlen) RA1.23
 Hausdorf, Jörg (München) EV.05
 Hawkins, Philip N (London) KR.02
 Hedrich, Christian M. (Dresden) VK.13, 47.05
 Heil, Matthias (Bad Nauheim) 42.04
 Heilig, Bernhard (Heidelberg) RA2.18
 Hein, Reinhard (Nienburg) RA2.16, RA2.02, RA1.22, DI.01
 Heinrich, Andreas (Berlin) EV.08
 Heinrich, Petra (München) RA1.06
 Heitmann, Stefan (Stuttgart) VK.08, VK.07, VK.02
 Heldmann, Frank (Herne) SP.03, SP.08, 50.03, 41.05, RA1.18
 Heller, Martin (Kiel) 39.05
 Hellmich, Bernhard (Plochingen) VK.12
 Henes, Jörg (Tübingen) SP.01, 73.05
 Herlyn, Karen (Lübeck) VK.22, VK.04
 Hermann, Kay-Geert (Berlin) 08.04
 Herrmann, Martin (Erlangen) KR.19
 Heyne, Kristina (Homburg/Saar) 42.05
 Hiemer-Trapp, Simone (Garmisch-Partenkirchen) KR.11
 Hoenicke, Kristina (Lübeck) ER.19
 Hoese, Guido (Stadthagen) RA2.16, EV.10
 Hofer, Johannes (Innsbruck) KR.17
 Hollatz, Reinhard (Oberamergau) OA.02
 Holle, Julia (Lübeck) 39.05, VK.08, VK.15, VK.07, VK.14, VK.18, VK.02, 20.05, VK.12
 Holl-Ulrich, Konstanze (Lübeck) ER.13
 Holzer, Ursula (Tübingen) KR.08, KR.10
 Holzinger, Dirk (Münster) 29.07
 Horger, Marius (Tübingen) EV.11, SP.01
 Horneff, Gerd (St. Augustin) 23.04, KR.05, KR.12, 51.04
 Howoritsch-Steinberg, Martina (Essen) KR.04, KR.06
 Hoyer, Joachim (Marburg) KR.02
 Hrdlicka, Peter (Chemnitz) OA.03
 Hsia, EC (Malvern, PA) RA2.20, RA2.10
 Huemer, Christian (Bregenz) KR.08
 Hülsemann, Jan L. (Magdeburg) 72.04
 Humrich, Jens (Berlin) 32.05
 Hundt, Walter (Marburg) RA1.06
 Hunzelmann, Nico (Köln) VK.24
 Hupertz, Verena (Oberamergau) OA.02
 Huppertz, Hans-Iko (Bremen) 50.04, KR.13
 Huscher, Dörte (Berlin) EV.10, EV.03
 Huwer, Judith (Homburg/Saar) 42.05

I

Igelmann, Manfred (Bochum) RA1.18
 Iking-Konert, Christof (Grenzach-Whyhlen) RA1.24, RA1.13, 72.05, DI.05
 Irlenbusch, Ulrich (Arnstadt) OA.07
 Isigkeit, Lea (Düsseldorf) 72.05

J

Jacki, Swen H. (Tübingen) SP.01
 Jacobi, Annett Marita (Münster) RA2.24
 Jakob, Franz (Würzburg) 17.04
 Jakstadt, Manuela (Berlin) RA2.09, OA.06, ER.17, ER.10
 Jansson, Volkmar (München) EV.05
 Jendrek, Sebastian (Lübeck) ER.13
 Juche, Aaron (Treuenbrietzen) VK.24, VK.21
 Jung, Jochen (Homburg/Saar) 42.05

K

Kallinich, Tilmann (Berlin) 50.04, KR.07, KR.09
 Kalthoff, Ludwig (Herne) RA1.18
 Kalunian, K (La Jolla) VK.23
 Kamp, Sabine (Düsseldorf) RA1.25
 Kanz, Lothar (Tübingen) SP.01, VK.10, 73.05, EV.11
 Kaps, Manfred (Giessen) 44.04
 Kary, Sonja (Ludwigshafen) 34.05
 Kasper, Grit (Berlin) ER.17, OA.06
 Kastrup, Astrid (Münster) 29.07
 Kaufmann, Diethard (Oberamergau) OA.02
 Kaufmann, Jörg (Ludwigsfelde) RA1.04, EV.02, RA1.08
 Kavanaugh, Arthur (San Diego) 31.02, 71.04, RA1.02, 71.05, SP.04
 Kay, J. (Worcester) RA2.11
 Keitzer, Rolf (Berlin) KR.09
 Kekow, Jörn (Vogelsang-Gommern) RA2.25, RA1.09, RA2.27
 Kellenberger, Christian (Zürich) KR.22
 Kellner, Herbert (München) 19.05, RA1.12, RA1.05, DI.14, RA2.18, RA1.03, 25.04
 Kern, Peter Michael (Fulda) EV.08
 Keyßer, Gernot (Halle/Saale) RA1.25
 Keystone, E.C. (Toronto) RA2.10, RA2.17, RA2.20
 Khanna, D. (Los Angeles) RA2.17, RA2.01
 Kiefer, Isabelle (Tübingen) 73.05
 Kielhorn, Adrian (Grenzach-Whyhlen) RA1.08, EV.02
 Kilgallen, B (Smyrna) VK.23
 Kill, Angela (Berlin) ER.16, ER.04
 Kiltz, Uta (Herne) SP.06
 Kirwan, John R. (Bristol) RA1.20, RA2.05
 Klapperich, Birgit (Grenzach-Whyhlen) RA1.14, RA2.13
 Klareskog, L. (Stockholm) RA2.20
 Klatt, Susanne RA1.15
 Kleinert, Hartmut (Mainz) ER.03
 Kleymann, Alexander (Dresden) RA1.11
 Klink, Claudia (Gladbeck) RA1.18
 Kobialko, Monika (Grenzach-Whyhlen) RA2.27
 Koczan, Dirk (Rostock) RA2.25
 Koerbl, Birthe (Düsseldorf) RA1.25
 Kolar, Paula (Berlin) OA.05, OA.06, ER.17, RA2.09
 Kollias, George (Vari) RA1.17, RA2.08, 31.04,

RA2.07

Kone-Paut, Isabell (Paris) KR.07
 König, Ramona (Bad Nauheim) VK.02
 Konik, Anna (Essen) KR.04, KR.06
 Kopotscha, T. (Slough) RA2.12
 Koppelstätter, Christian (Innsbruck) ER.05
 Kopprasch, Steffi (Dresden) ER.20
 Korb, Adelheid (Münster) RA1.17
 Körber, Nils (Erlangen) EV.03
 Kötter, Ina (Tübingen) SP.01, 73.05, EV.10, VK.07, VK.03, VK.24, VK.01, VK.02, VK.08, VK.10, EV.11
 Kouba, Matthias (Chemnitz) OA.03
 Kraus, Angelika (Wien) 47.04
 Krause, Andreas (Berlin) RA1.24, RA1.14, RA1.23, 08.04
 Krause, Dietmar Michael Josef (Gladbeck) RA1.18
 Krause, Kristina (Lübeck) ER.14, ER.19, ER.13
 Krause, Sabine (Munich) OA.04
 Krebes, Sarah (Essen) KR.04, KR.06
 Kreher, Gabi (Fulda) EV.08
 Kremer, Joel (Albany (New York)) RA1.13
 Kreuter, A (Bochum) VK.24
 Kreuzpointner, Florian (München) KR.18, ER.15
 Krieg, Thomas (Köln) VK.24
 Krueger, GG (Salt Lake City) 71.05, SP.04
 Krüger, Klaus (München) EV.04, EV.08, RA2.04, RA2.18
 Krumrey-Langkammerer, Manuela (Garmisch-Partenkirchen) KR.14
 Kubiak, Rabea (Essen) KR.04, KR.06
 Kuckelkorn, Ulrike (Berlin) OA.04
 Kümmerle-Deschner, Jasmin (Tübingen) KR.10, KR.02
 Kurthen, Reiner (Aachen) RA1.04, RA1.01
 Kusber, Christian (Essen) KR.04, KR.06
 Kvien, T.K. (Oslo) RA2.17, RA2.01

L

Laine, L. (Los Angeles) RA2.03
 Lamprecht, Peter (Lübeck) ER.13, ER.19, ER.14
 Landewé, R. (Maastricht) RA2.11, RA2.17
 Lange, Robert (Bernau) RA1.16
 Lange, Uwe (Bad Nauheim) RA1.10, RA1.01
 Langer, Hans-Eckhard (Düsseldorf) EV.06
 Langer, HE (Düsseldorf) DI.13
 Laubender, R. P. (München) 18.05
 Laubenthal, Elisabeth (Essen) VK.03
 Laudien, Martin (Kiel) ER.13
 LeBars, M., Rueil (Malmaison) RA1.21
 Lefèvre, Stephanie (Bad Nauheim) ER.12, ER.07
 Lehmann, Gabriele (Jena) 54.04, DI.12, DI.08, RA1.19
 Lehr, Angela (Frankfurt/Main) ER.12
 Leipe, Jan (München) ER.09
 Lemor, Robert (St. Ingbert) DI.04

Len, Claudio (Sao Paolo) KR.07
 Leslie, K (San Francisco) KR.02
 Leszczynska, Anna (Dresden) 47.05
 Li, S. (Malvern, PA) 71.04
 Li, T. (Princeton) RA1.21
 Lim, Minha (Tübingen) 73.05
 Lin, H Y (Taipei) 48.07
 Lind-Albrecht, Gudrun (Düsseldorf) RA2.02
 Lindemann, Otto (Münster) ER.02
 Link, Ralf (Grenzach-Wyhlen) RA2.27
 Linss, Werner (Jena) DI.08
 Lippuner, Kurt (Bern) OA.01
 Listing, Joachim (Berlin) RA1.18, SP.03, SP.07,
 RA2.19, 08.04, SP.05, 34.04, 19.04
 Livingston, J. (Malvern, PA) 71.05
 Lohanatha, Ferez (Berlin) OA.05, OA.06,
 ER.17
 Lorenz, Gabriele (Chemnitz) OA.03
 Lorenz, Hanns-Martin (Heidelberg) RA1.25
 Lorenz, Ulrike (Arnstadt) OA.07
 Lorenz, Veit (Chemnitz) 48.07, EV.12, 09.05
 Loy, P (Genova) 29.06
 Luetkecosmann, Steffi (Berlin) ER.17
 Luggen, M. E. (Cincinnati) RA1.21
 Luijstens, Kristel (Brussels) RA2.17, RA2.23
 Luini, Alessandra (Varese) , 46.06
 Lunzer, Raimund (Graz) DI.10
 Lutz, Thomas (Heidelberg) KR.21

M

Mack, M. (Malvern, PA) 71.05
 Mackensen, Friederike (Heidelberg) KR.21
 Mahler, Marianne (Berlin) DI.09
 Man, Z. (Buenos Aires) OA.01
 Manger, Bernhard (Erlangen) RA2.22
 Marg, Wolfgang (Bremen) KR.13
 Marino, Franca (Varese) 46.06
 Märker-Hermann, Elisabeth
 (Wiesbaden) EV.07, 39.04
 Marschall, Christine (Würzburg) 17.04
 Marsmann, Bettina (Berlin) 34.05
 Martinez Gamboa, Lorena (Berlin) OA.04
 Martini, Alberto (Genova) 51.05
 Maschmeyer, Patrick (Berlin) OA.05, RA2.09
 Mattar, Johannes (Ueberlingen) KR.08
 Matteson, EL (Rochester) RA2.11
 Mattussek, Sigrid (Hannover) 72.04
 Matziolis, Dörte (Berlin) OA.05
 Matziolis, Georg (Berlin) OA.05
 Mayer-Wagner, Susanne (München) EV.05
 Mayet, Werner-J. (Sande) RA1.22
 McClung, Michael (Portland) OA.01
 McInnes, I. (Glasgow) 71.05, SP.04
 Mease, P. (Seattle) 71.05, SP.04
 Mehta, Daksha P. (Elizabethtown) RA2.05,
 RA1.20
 Meier, Florian (Bad Nauheim) 42.04, VK.03,
 VK.02

Meier, Larissa (Berlin) RA2.16
 Melchers, Inga (Freiburg) VK.24
 Mendelsohn, A. (Malvern, PA) 71.04, 31.02
 Meng, Thoma (Münster) 08.04
 Menter, A. (Dallas) 71.04
 Mentrup, Birgit (Würzburg) 17.04
 Messerschmidt, Janin (Berlin) 25.05
 Metzler, Claudia (Regensburg) VK.02, VK.12
 Meurer, M (Dresden) VK.24
 Meyer, Lars-Henrik (Münster) RA1.17
 Michel, Christian (Bad Nauheim) ER.11
 Michels, Hartmut (Garmisch-
 Partenkirchen) EV.09
 Minden, Kirsten (Berlin) KR.03, KR.07, 50.04,
 51.04
 Minisola, Salvatore (Rom) OA.01
 Missler-Karger, Barbara (Siegburg) RA2.02
 Möbius, Dagmar (Cottbus) KR.03
 Moinzadeh, Pia (Köln) VK.24
 Moosig, Frank (Bad Bramstedt) RA1.01, 39.05,
 VK.18, VK.12
 Morbach, Henner (Würzburg) 48.06, KR.01
 , KR.20
 Möricke, Rüdiger (Magdeburg) 09.05 , 48.07
 , EV.12
 Morrow, D.A. (Harvard) RA2.03
 Mosch, Thomas (Frankfurt/Main) RA1.13
 Mouthon, Luc (Paris) KR.07
 Mouy, Richard (Paris) 29.06
 Mudivarthy, S. (Malvern, PA) 71.05
 Mueller, J. (Lörrach) KR.07
 Müller, Antje (Lübeck) ER.14, ER.19, ER.13
 Müller, Christin (Lübeck) 39.05
 Müller-Hilke, Brigitte (Rostock) RA2.26
 Müller-Ladner, Ulf (Bad Nauheim) 42.04,
 RA1.25, RA1.10, VK.03, DI.04, ER.11, 44.04,
 ER.12, VK.24, VK.02, VK.08, RA2.27, RA2.23 ,
 VK.07, VK.25, VK.09, ER.07
 Muraközy, Henriette (Bad
 Oeynhausen) DI.06
 Murphy, F.T. (Duncansville) RA2.20, RA2.11
 Mustak, Monika (Wien) 47.04, 35.04

N

Nadler, Karin (Graz) DI.10
 Nash, P. (Brisbane) RA2.06
 Nast-Kolb, Beatrix (Tübingen) VK.10
 Naumann, Lydia (Berlin) OA.04, DI.07, DI.15
 Nayiager, S. (Durban) RA2.06
 Neal, J. (Lexington) RA2.11
 Neeck, Gunther (Hohenfelde / Bad
 Doberan) RA2.26
 Nesbitt, A. (Slough) RA2.12
 Neubauer, Manfred (Graz) DI.10
 Neugebauer, Katja (Münster) RA1.17
 Neumann, Elena (Bad Nauheim) ER.12, ER.07,
 42.04
 Neumann, Thomas (Jena) RA1.14, ER.08,
 RA1.07

Niedermeier, Marianne (Münster) ER.01,
 ER.01
 Niederreiter, Birgit (Wien) RA1.17
 Niewerth, Martina (Berlin) KR.03 , 51.04,
 50.04
 Nikai, E. (Paris) RA2.01
 Nimtz-Talaska, Antje (Frankfurt/Oder) 50.04
 Nitschke, Yvonne (Münster) 57.05
 Nölle, Bernhard (Kiel) 39.05
 Nüßlein, Hubert G. (Nürnberg) RA2.18

O

Obermayer, Bastian (Hamburg) OA.08
 Oelzner, Peter (Jena) 17.05 , RA1.07, ER.08 ,
 DI.08, RA1.19, DI.12
 Oestensen, Monika (Bern) KR.08
 Ohrndorf, Sarah (Berlin) 25.05, DI.13, DI.15 ,
 DI.07
 Onken, Nils (Bremen) KR.13
 Osel, Ilka (Bad Saarow) DI.09
 Osel, Jens (Bad Saarow) DI.09
 Ostendorf, Benedikt Clemens
 (Düsseldorf) DI.05, RA1.25 , 72.05
 Ostermeier, Eva (Würzburg) VK.02
 Ostkirchen, Gabriele Gerda (Essen) KR.06,
 KR.04
 Otten, Marejke (Rotterdam) 29.07
 Özden, Filiz (Gießen) VK.25

P

Pap, Thomas (Münster) ER.01, RA1.17, ER.02,
 57.05, RA2.07, RA2.12 , 31.04, RA2.08
 Papp, K. (Waterloo) 71.05
 Parasuraman, S. (Malvern, PA) RA2.20
 Pautz, Andrea (Mainz) ER.03
 Pavenstädt, Hermann (Münster) RA2.24
 Perka, Carsten (Berlin) OA.05
 Peters, Ann-Kathrin (Bad Abbach) DI.02
 Peters, Marvin A. (Münster) RA2.07, RA2.08
 Petri, M (Baltimore) VK.23
 Pfeiffer, Christiane (Ulm) KR.20
 Pfeil, Alexander (Jena) DI.12 , 54.04 , RA1.19
 , DI.08
 Pfreundschuh, Michael (Homburg/
 Saar) 42.05
 Pham, Vu Vi (Hannover) RA2.16
 Pikhak, A (Moskau) 09.05, EV.12
 Pitann, Silke (Lübeck) ER.19, ER.14
 Poddubnyy, Denis (Berlin) 08.05, SP.10 , SP.09
 Poenicke, Julia (Bad Eilsen) 33.04
 Pons-Kuehnemann, Jörn (Gießen) VK.25
 Porter, C. (Aberdeen) RA2.12
 Postler, Janina (Hannover) RA2.16
 Pott, Hans-Georg (Hannover) RA1.25
 Preiss, Ralph (Basel) KR.02
 Preissl, Hubert (Tübingen) 73.05
 Preissner, Klaus (Gießen) ER.07
 Prelog, Martina (Innsbruck) KR.17, ER.05
 Prince, Femke (Rotterdam) 29.07

Proft, Fabian (München) RA1.06
Prohaska, Wolfgang (Bad Oeynhausen) ,
DI.06
Pundt, Noreen (Münster) RA2.08
Purcaru, O. (Braine l'Alleud) RA2.04
Putschky, Nils (Hannover) RA2.16

Q

Quartier, Pierre (Paris) 29.06, KR.02

R

Raab, Peter (Würzburg) KR.01
Rademacher, Antje (München) VK.11
Radon, Katja (München) EV.09
Rahman, MU (Malvern, PA) RA2.20, RA2.10,
SP.04
Rainer, Franz (Graz) DI.10
Ramos, E (Oviedo) KR.02
Rapp, Praxedis (Erlangen) EV.03
Rath, Thomas (Köln) RA2.15
Rech, Jürgen (Erlangen) RA2.22
Reckzeh, Jennifer (Garmisch-
Partenkirchen) KR.14
Redlich, Kurt (Wien) RA1.17
Rehart, Stefan (Frankfurt/Main) ER.12
Reiche, Britta (Berlin) DI.15
Reichelt, Dorothea (Düsseldorf) RA1.25
Reid, Ian (Auckland) OA.01
Reindl, Christiane Simone (München) VK.11,
18.05
Reinhold-Keller, Eva (Hamburg) VK.04, 39.05
Reisch, Annja (Erlangen) RA2.22
Ren, A. (Harvard) RA2.03
Reuter, Gert (Nürnberg) KR.19
Richter, Constanze (Stuttgart) RA2.13, RA1.23
Richter, Jutta (Düsseldorf) VK.16, DI.05, SP.02
Riedl, Magdalena (Innsbruck) KR.17
Riemekasten, Gabriela (Berlin) ER.04
Riemekasten, Gabriela (Berlin) ER.16, VK.24,
32.05
Riewerts, Florian (Tübingen) SP.01
Ripperger, Peter (Garmisch-
Partenkirchen) KR.14
Rizzoli, René (Genf) OA.01
Robier, Christoph (Graz) DI.10
Robles, M. (Metepéc) RA2.21
Rockwitz, Karin (Goslar) RA2.13, RA1.04
Rodriguez, C. (Princeton) RA2.06
Roehrs, Tobias (Köln) RA2.15
Roemer, Klaus (Homburg/Saar) 42.05
Rohrdorf, Christiane (Basel) 29.06
Roll, Petra (Würzburg) VK.02
Römer, Ulrike (Mannheim) RA1.20, RA2.05
Ronneberger, Monika (Erlangen) RA2.22,
18.05
Rose, G (Slough) VK.06
Roske, Anne-Eve (Grenzach-Whyllen) RA1.08,
EV.02

Roth, Johannes (Münster) KR.09, 29.07, 51.05
Rovensky, Jozef (Piešťany) 48.07
Rubbert-Roth, Andrea (Köln) VK.03, RA1.04,
VK.02, RA1.02, VK.07, RA1.24, VK.08, RA1.05,
RA2.10, RA1.03, RA2.15
Rudolph, Sebastian E. (Chemnitz) OA.03
Rudwaleit, Martin (Berlin) SP.08, 34.04, 19.04,
SP.10, 08.05, 08.04, SP.09, SP.02
Ruff, C. (Harvard) RA2.03
Ruperto, Nicolino (Genova) 51.05, 29.06
Russo, Ricardo (Buenos Aires) KR.07
Rüter, Christian (Münster) ER.01
Rüther, Wolfgang (Hamburg) 57.05, ER.18
Rutsch, Frank (Münster) 57.05

S

Saag, Ken (Birmingham) RA2.05, RA1.20
Saech, Jasemine (Köln) RA2.15
Sailer, Sabine (Baden-Baden) 23.05
Sailer-Höck, Michaela (Innsbruck) ER.05
Sallstig, Peter (Basel) EV.12, 48.07, 09.05
Samadi, Nader (Bernau) RA1.16
San Martin, Javier (Thousand Oaks) OA.01
Sander, Oliver (Düsseldorf) DI.05, 72.05,
DI.03
Saracbası-Zender, Ertan (Herne) 50.03, 41.05
Sattler, Horst, 25.04, DI.14
Saurenmann, Rotraud Katharina
(Zürich) KR.22
Schaefer, Christian (Hamburg) ER.18
Schaefer, Liliana (Frankfurt/Main) ER.21
Schalm, Susanne (Bern) KR.08
Schanz, Stefan (Tübingen) , EV.11
Scharnert, Julia (Münster) ER.01
Schedler, Kathrin (Greifswald) VK.20
Scheithe, Karl (München) SP.02
Schellmann, Saskia (Berlin) RA2.09
Scherer, Axel (Düsseldorf) RA1.25
Schett, Georg (Erlangen) RA2.22, 25.05
Schewe, Stefan (München) EV.05
Schiff, M. (Denver) RA1.21, RA2.17, RA2.01
Schinke, Susanne (Lübeck) 20.05
Schirner, Michael (Berlin) DI.09
Schleiffer, Thomas (Wilhelmshaven) RA1.22
Schlesinger, Naomi (New Jersey) 09.05, EV.12,
48.07
Schlüter, Bernhard (Münster) DI.11
Schmalbach, Thilo (St. Augustin) KR.12
Schmalzing, Marc (Tübingen) EV.11
Schmeiser, Tim (Bad Nauheim) VK.25, VK.09
Schmidmaier, Gerhard (Berlin) OA.05
Schmidt, Alexander (Münster) ER.01
Schmidt, Elvira (Lörrach) VK.07, VK.08
Schmidt, Hagen (Berlin) RA1.08, EV.02
Schmidt, Nadine (Mainz) ER.03
Schmidt, Reinhold E. (Hannover) VK.19
Schmidt, Wolfgang A. (Berlin) 25.04, DI.14
Schmidt-Bleek, Katharina (Berlin) OA.05

Schmidt-Rohr, Ursula (Heidelberg) KR.21
Schmitz-Bortz, Elmar (Hattingen) RA1.18
Schnaeker, Eva-Maria (Münster) RA1.17
Schneider, Matthias (Düsseldorf) VK.16,
72.05, RA1.25, VK.17, SP.02, DI.05, RA2.19
Schneider, Peter (Würzburg) KR.01
Schnez, Amelie (München) 18.05
Schoenfisch, Birgitt (Tübingen) VK.01
Scholz, Sandra (Wiesbaden) 39.04
Schramm, Markus (München) ER.09
Schreyäck, Carina (Bad Nauheim) ER.11
Schröder, Dirk (Bad Nauheim) 42.04
Schröder, Malte (Hamburg) ER.18
Schroeder, Moritz (Düsseldorf) DI.05
Schroeder, Silke (Zürich) KR.22
Schuch, Florian (Erlangen) EV.08, EV.06,
EV.03
Schüler, Silke (Lübeck) ER.13
Schulz, Sebastian (München) RA1.06
Schulze-Koops, Hendrik (München) RA2.27,
VK.07, VK.11, 18.05, VK.26, 73.04, VK.03, ER.09,
EV.05, RA2.02, RA1.06, VK.08, VK.02
Schütz, Catharina (Ulm) KR.20
Schütz, Norbert (Wiesbaden) 39.04, EV.07
Schwab, Albrecht (Münster) ER.02
Schwarming, Andreas (Bad Kreuznach) VK.08,
VK.07, VK.02
Schwarz, Tobias (Würzburg) 48.06, KR.01
Schwarzenbrunner, Nora (Innsbruck) ER.05
Schwarz-Eywill, Michael (Oldenburg) VK.02,
VK.07, VK.08
Schwartz, Ansgar (München) ER.15, KR.18
Seifert, Jens (Dresden) RA1.11
Seipelt, Eva C.D. (Berlin) 51.04
Senftleber, Ingo, (Messkirch) EV.12, 09.05
Sengler, Claudia (Berlin) EV.10, 50.04
Shamim, T, NE, 09.05
Shaw, S (Slough) VK.06
Shen, Y. (Malvern, PA) 31.02, 71.04
Shock, A (Slough) VK.06
Sicks, Raphaela (Homburg/Saar) 42.05
Sieper, Joachim (Berlin) SP.10, SP.05, 08.05,
34.04, 08.04, SP.07, SP.03, SP.08, 19.04, SP.09,
SP.02
Singh, Pratibha (Giessen) 44.04
Siris, Ethel (New York) OA.01
Skapenko, Alla (München) ER.09
Smart, Devi (Welwyn Garden City) RA1.13
Smith, B. (Slough) RA2.12
Smolen, Josef (Wien) RA2.01, RA1.02, RA1.01,
RA2.11
So, Alexander (Lausanne) EV.12, 09.05, 48.07
Song, In-Ho (Berlin) 08.04, SP.08, 34.04
Sörensen, Helmut (Berlin) VK.03, VK.08,
VK.07, RA1.23, VK.02
Specker, Christof (Essen) VK.02, VK.07, 73.04,
VK.03, RA1.01, VK.08
Spiller, Inge (Berlin) 08.05
Stach, Christian (Erlangen) 25.05

Stadler, Anne (Bremen) KR.13
 Stahn, Cindy (Berlin) RA2.09, ER.10
 Stange, Rainer (Berlin) RA2.16
 Steinbach, Silke (Dresden) RA1.06
 Steinmeyer, Jürgen (Giessen) 42.04, ER.12
 Sternad, Heinz (Graz) DI.10
 Sternad, Patricia (München) RA1.12
 Storck-Müller, Katrin (Bad Endbach) EV.06
 Stracke, Sylvia (Greifswald) VK.20
 Strand, V. (Palo Alto) RA2.04, RA1.02, RA2.01
 Strand, V (Palo Alto) VK.23
 Strand, Vibeke (Palo Alto) RA2.23
 Strangfeld, Anja (Berlin) 44.05, RA2.19
 Strassburger, Klaus (Düsseldorf) RA1.25
 Stratis, Athanasios (Münster) 31.04
 Straub, Rainer Hans (Regensburg) 46.06, RA1.15, 24.05, 46.05, ER.06
 Strietholt, Simon (Münster) RA2.07, RA2.08
 Strunk, Johannes (Köln-Porz) DI.14, 25.04
 Struppler, Christiane (Oberammergau) OA.02
 Stübiger, Nicole (Berlin) EV.11
 Stucki, Gerold (Luzern) SP.06
 Stürz, Henning (Giessen) ER.12
 Sunderkötter, Cord (Münster) VK.24
 Supronik, Jerzy (Bialystok) RA1.20, RA2.05
 Szechinski, Jacek (Wroclaw) RA2.05, RA1.20
 Szombati, Istvan (Budapest) RA1.20, RA2.05

T

Tadey, Avcin (Ljubljana) KR.07
 Tarner, Ingo Helmut (Bad Nauheim) DI.04, VK.09, RA1.10
 Thiele, Katja (Berlin) EV.10
 Thiesen, Hans-Jürgen (Rostock) RA2.25
 Thome, Nina (Sankt Augustin) 23.04
 Thon, Angelika (Hannover) KR.15
 Timm, Daniel (Düsseldorf) VK.17
 Tony, Hans-Peter (Würzburg) VK.08, RA1.14, RA1.01, RA1.24, VK.02, VK.03, VK.07, 73.04, RA2.11, RA1.23
 Törring, Ove (Stockholm) OA.01
 Tran, Cam Loan (Berlin) ER.17
 Trauzeddel, Ralf (Berlin) KR.03
 Trs, Wendelin (Riedlhütte) 48.07
 Tschernatsch, Marlene (Giessen) 44.04
 Tzaribachev, Nikolay (Tübingen) KR.16

U

Uehleke, Bernhard (Berlin) RA2.16
 Ullrich, Michael Sebastian (Hamburg) ER.13
 Ulrich, Walter (Wien) 47.04
 Umlauf, Daniel (Münster) ER.02
 Umscheid, Thomas (Bad Nauheim) ER.07
 Undeutsch, Reinmar (Berlin) 32.05
 Unger, Leonore (Dresden) VK.02, VK.08, VK.07, VK.03
 Unterhauser, Frank (Berlin) OA.05

Urbaniak, S. (Aberdeen) RA2.12
 Uziel, Yosef (Kfar Saba) KR.07

V

Vagedes, Daniel (Hannover) VK.19
 Vahldiek, Janis Lucas (Berlin) 08.05
 van der Heijde, Désirée (Leiden) RA2.10, SP.04, RA2.17, RA1.02, SP.03, SP.06
 van Suijlekom-Smit, Lisette (Rotterdam) 29.07
 van Vollenhoven, Ronald (Stockholm) RA2.04, RA2.01, RA1.02, RA2.18
 Vencovsky, J (Prague) RA1.02
 Viezens, Lennart (Hamburg) ER.18
 Visvanathan, S. (Malvern, PA) RA2.11
 von Hinüber, Ulrich (Hildesheim) 72.04, RA2.13
 Vordenbäumen, Stefan (Düsseldorf) VK.17

W

Wagegg, Markus (Berlin) OA.05, OA.06, RA2.09
 Wagener, Peter (Nienburg) DI.01
 Währisch, Jürgen (Essen) EV.06
 Wallace, DJ (Los Angeles) VK.23
 Wallwiener, Diethelm (Tübingen) 73.05
 Walther, Marisa (Berlin) RA1.25
 Wang, Andrea (Thousand Oaks) OA.01
 Wassenberg, Siegfried (Ratingen) VK.02, RA2.24, DI.03, VK.08, VK.07, RA1.24
 Weber, Karin (Berlin) 51.04
 Wedderburn, Lucy (London) 51.05
 Wehmeyer, Corinna (Münster) 31.04
 Weidemann, Heike-Franziska (Hannover) RA2.16
 Weidemann, Jürgen (Hannover) KR.15
 Weinerth, Jutta Doris (Augsburg) VK.08, VK.07
 Weinerth, Jutta (Augsburg) VK.02
 Weiss, Anja (Berlin) SP.08
 Weiß, Eike C. (St. Ingbert) DI.04
 Weiss, Tina (Ulm) KR.20
 Weissbach, Carmen (Berlin) DI.09
 Weller, Frank (Bremen) KR.13
 Wendler, Jörg (Erlangen) RA1.23, RA2.18, RA1.24, EV.03, EV.08
 Wengenroth, Laura (München) EV.09
 Werner, Stephanie (Düsseldorf) DI.13
 Westhoff, Gisela (Berlin) RA2.14, EV.04
 Westhovens, R. (Leuven) RA2.21
 Westphal, Jens (Schramberg-Sulgen) VK.02
 Wiegemann, Eva (Essen) KR.06, KR.04
 Wierk, Angela (Hamburg) 49.04, KR.07
 Will, Carola (Münster) RA1.17
 Willeke, Peter (Münster) DI.11, RA2.24
 Windmüller, Mirca (Lübeck) VK.14
 Winkler-Rohlfing, Borgi (Wuppertal) VK.16
 Witt, Matthias (München) 18.05
 Witte, Stephan (Mannheim) RA2.05, RA1.20

Witte, Torsten (Hannover) EV.04, VK.19
 Wittkowski, Helmut (Münster) KR.09, 29.07, 51.05
 Wixler, Viktor (Münster) RA1.17
 Wolf, Gunter (Jena) RA1.19, RA1.07, ER.08, 17.05, DI.12, DI.08, 54.04
 Wolff, Christine (Regensburg) ER.06
 Wollenhaupt, Jürgen (Hamburg) RA1.14, RA1.26, RA2.20, RA2.11, RA1.04
 Wolters, Steffen (Lübeck) ER.14
 Woo, Patricia (London) 29.06
 Wrenger, Nina (Essen) KR.06, KR.04
 Wu, Z. (Malvern, PA) RA2.20
 Wuerzner, Reinhard (Innsbruck) KR.17
 Wulffraat, Nicolas (Utrecht) 29.06, 51.05
 Wunrau, Christina (Münster) RA2.07, RA1.17
 Wurm, Michael (Würzburg) 48.06

X

Xenitidis, Theodoros (Tübingen) EV.11, VK.01, VK.10
 Xu, W. (Malvern, PA) SP.04, RA2.10

Y

Yücel, A E (Ankara) EV.12, 09.05

Z

Zahnert, Thomas (Dresden) RA1.06
 Zänker, Michael (Bernau) RA1.16
 Zeidler, Henning (Hannover) RA2.16
 Zeller, Anita (München) 19.05
 Zhou, Y. (Malvern, PA) RA2.11
 Zierhut, Manfred (Tübingen) VK.01
 Zimmerhackl, Lothar Bernd (Innsbruck) KR.17, ER.05
 Zimmermann, Birgit (Bad Nauheim) 42.04, ER.12, ER.07
 Zink, Angela (Berlin) EV.10, 51.04, EV.04, KR.03, RA2.19, 44.05, RA2.14
 Zinke, Silke (Berlin) 44.05
 Zrubek, J. (Malvern, PA) SP.04
 Zuber, Margit (Chemnitz) OA.03
 Zulian, F (Padua) KR.02