J. Miner. Stoffwechs. Muskuloskelet. Erkrank.
2021 · 28:116–138
<https://doi.org/10.1007/s41970-021-00175-5>
Online publiziert: 4. November 2021
© Springer-Verlag GmbH Austria, ein Teil von
Springer Nature 2021

Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie & Rehabilitation

25.–27. November 2021

1 Pathophysiologie

1.1

HO-1-dependent and HO-1-independent anti-inflammatory effects of (E)-4-(2,4-dinitrostyryl) phenol (TBE286) in the murine chondrogenic cell line ATDC5 and primary human skin fibroblasts

M. Trummer

Ludwig Boltzmann Institut für Arthritis und Rehabilitation, Graz, Austria

Aim: Heme oxygenase 1 (HMOX1, HO-1) is a member of the heat shock protein (HSP) family identified as HSP32. The enzyme has been the subject of extensive investigations into its regulatory signaling, immunomodulatory, and anti-inflammatory role in chronic inflammatory diseases like RA. Therefore, we aimed to design and synthesize substances that we expect to induce superinduction of HO-1. One selected compound, termed “TBE286” induced HO-1 upregulation at low micromolar concentrations.

Methods: ATDC5 cells and human primary fibroblasts were stimulated for 24 h with IL-1 β or IL-1 β plus IFN- γ in the absence or presence of TBE286. IL-6 secretion and nitrite production was quantified with ELISA and the Griess reaction, respectively. Expression of COX-2, HO-1, iNOS, and STAT1 was analyzed by Western blotting. Superoxide measurement was performed by immunofluorescence microscopy.

Results: In both cell types, TBE286 induced HO-1 expression in a time and dose-dependent manner. HO-1 induction was partially blocked by the antioxidant N-acetyl cysteine (NAC) and the p38 MAPK inhibitor SB203580. In IL-1 β -stimulated ATDC5 cells, TBE286 reduced IL-6 synthesis and nitrite production in a dose-dependent manner which was completely inhibited in the presence of NAC, SB203580 or the HO-1 inhibitor HO-1-IN-1. Moreover, pre-incubation of ATDC5 cells with TBE286 significantly reduced the formation of superoxide formation by menadione. Additionally, we observed that in primary human skin fibroblasts, TBE286 blocked COX-2 expression in a HO-1-independent manner. We observed that in cells co-stimulated with IFN- γ , HO-1 expression was completely abolished. Nevertheless, COX-2 expression was reduced to a similar extent compared to IL-1 β -stimulated cells. Our second and most important finding was that TBE286 inhibits c-Jun N-terminal kinase (JNK), a MAPK which plays a central role in activation of COX-2 expression and upregulation of proinflammatory pathways.

Conclusion: TBE286 is a small molecule which has dual effects. First, it is able to induce HO-1 expression and second it is an inhibitor of JNK. These two activities have so far not been described for a single molecule encouraging further investigations to explore its potential usefulness for treatment of inflammatory joint diseases.

1.2

Mitochondrial features are linked to clinical and immunological parameters in pSS patients

P. Javorova¹, M. Grassler¹, H. Kunstek¹, B. Dreo¹, A. Lackner¹, S. Zenz¹, J. Hermann¹, J. Fessler², M. H. Stradner¹

¹Division of Rheumatology and Immunology, Graz, Austria; ²Division of Immunology and Pathophysiology, Graz, Austria

Aim: T-cells are considered major players in the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome (pSS). Cellular metabolism was recently described to modulate T-cell functionality. The aim of this study was to investigate mitochondrial biology in T-cells in pSS in comparison to healthy individuals.

Methods: This is a prospective study in 44 patients with diagnosed primary Sjögren's syndrome (pSS) according to 2016 ACR/EULAR classification criteria and 45 healthy individuals (HC). Patients receiving immune modulating medication were grouped separately. In patients, total IgG, C3, C4, ESSDAI and ESSPRI were determined. Peripheral blood mononuclear cells (PBMC) were isolated from the peripheral blood. Flow cytometry analysis was performed with freshly isolated cells for characterization of mitochondrial function in different CD4⁺ T-cell subsets (naïve T-cells, memory T-cells, aged T-cells). Mitochondrial mass was determined using MitoTracker™ Green FM, proportion of actively respiring mitochondria was determined using MitoTracker™ Deep Red FM. To quantify mitochondrial stress, MitoSOX™ Red staining was performed.

Results: In HCs, memory CD4⁺ T-cells showed higher levels of mitochondrial mass ($p=0.0001$), activity ($p=0.0002$) and superoxide ($p=0.002$) compared to naïve T-cells. Whereas mitochondrial mass and superoxide were also high in aged CD28⁺ T-cells, mitochondrial activity was decreased in aged vs. memory T-cells ($p<0.0001$). Comparing these data to pSS patients, we observed, that mitochondrial mass was increased in memory and aged CD4⁺ T-cells of pSS patients receiving immune modulating medication (all $p<0.05$) and memory T-cells of these patients had also higher amounts of actively respiring mitochondria than healthy individuals ($p=0.025$). Of note, mitochondrial mass in all T-cell subsets negatively correlated with symptom burden as indicated by ESSPRI (naïve T-cells: $p=0.014$; memory T-cells: $p=0.010$; aged T-cells: $p=0.007$). Relative mitochondrial activity (ratio mass/activity) in naïve and memory T-cells negatively correlated with total IgG levels (naïve T-cells: $p=0.023$; memory T-cells: $p=0.029$). Furthermore, relative mitochondrial activity of naïve and memory T-cell subsets also correlated with C3 levels (naïve T-cells: $p=0.002$; memory T-cells: $p=0.002$).

Conclusion: These preliminary data suggest that mitochondrial alterations in CD4⁺ T-cells occur in pSS and are potentially linked to symptoms and immunological activity.

2 Klinische Studien und Präsentationen

2.1

The role of imaging to guide interventional procedures in rheumatic and musculoskeletal diseases: a systematic literature review to inform EULAR recommendations

P. Bosch¹, F. Carubbi², C. Scirè³, X. Baraliakos⁴, L. Falzon⁵, C. Dejaco⁶, P. Machado⁷

¹Klinische Abteilung für Rheumatologie und Immunologie, Medizinische Universität Graz, Graz, Austria; ²Department of Medicine and University of L'Aquila, Aquila, Italy; ³University of Ferrara, Ferrara, Italy; ⁴Ruhr University Bochum, Bochum, Germany; ⁵Northwell Health, New York, United States; ⁶Klinische Abteilung für Rheumatologie und Immunologie, Medizinische Universität Graz und Landesweiter Dienst für Rheumatologie, Krankenhaus Bruneck, Bruneck, Italy; ⁷Centre for Rheumatology, University College London, London, United Kingdom

Aim: Imaging guidance gives the opportunity to visualize a needle or other instrument when performing interventions on musculoskeletal sites in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs). Studies assessing the role of imaging guided procedures have been performed, however, no consensus has been made yet about when and which imaging techniques to use for these interventions. To inform a EULAR taskforce on the current literature on different imaging techniques, procedures and materials to guide interventions on musculoskeletal sites in RMD patients.

Methods: Prospective and retrospective studies published in English and comparing either palpation or imaging guided interventions in patients with RMDs were included. MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library and Epistemonikos were searched through October 2021. Risk of bias (RoB) was assessed using the Cochrane RoB tool for randomized trials version 2 (ROB2), the RoB tool for Non-Randomized Studies of Interventions (ROBINS-I) and the appraisal tool for cross-sectional studies (AXIS).

Results: Sixty-six studies, with moderate to high RoB, consisting of 49 randomized controlled trials, three prospective cohort studies and 14 retrospective studies were included. Fifty-one studies compared one imaging technique against either another imaging technique, or palpation-guided interventions. Most of the studies were on peripheral joints (47/51), while data on joints of the axial skeleton were scarce and heterogeneous (4/51). For peripheral joints, ultrasound (US) was the most studied imaging technique (49/51), followed by fluoroscopy (10/51). Results revealed a higher accuracy and safety (including procedural pain) of US or fluoroscopy compared to palpation-guided interventions. Data on other imaging techniques was scarce (computed tomography: $n=3$, arthroscopy: $n=1$) and the results heterogeneous. Results of studies comparing different imaging techniques (12/51) did not favor one imaging method over another. Three studies comparing different materials used for imaging guided interventions were found (e.g. automatic vs manual syringes), showing little evidence for one material being superior to another one. Fifteen studies were found comparing different imaging guided procedures (e.g. intraarticular vs periarticular injections). Overall, studies indicated an advantage of targeted vs. not targeted interventions concerning pain levels, while the comparison of different puncture sites to inject (e.g. ulnar vs midline carpal tunnel injection) was inconclusive.

Conclusion: Imaging guidance, especially US, performs favorably for interventions at the peripheral joints compared to palpation-guided interventions, concerning accuracy and safety. Data for the axial skeleton are scarce. Imaging guided targeted interventions may lead to better outcomes than non-targeted interventions.

2.2

Anti-SARS CoV-2 spike protein T-cell response in rituximab-treated patients

C. Sallegger¹, B. Dreo¹, I. Hodl¹, V. Ihm², M. H. Stradner¹, J. Fessler³, O. B. O. CoVVac consortium⁴

¹Klinische Abteilung für Rheumatologie und Immunologie, Graz, Austria;

²Klinische Abteilung für Rheumatologie und Immunologie, Wien, Austria;

³Klinische Abteilung für Immunologie und Pathophysiologie, Graz, Austria;

⁴Medical University of Graz, Graz, Austria

Aim: Immunocompromised patients are considered high-risk and prioritized for vaccination against COVID-19. Furthermore, vaccination-induced CD4+ and CD8+ T-cell responses have been suggested to have a protective role in COVID-19. If T-cell responses are diminished in immunocompromised individuals is not known to date.

Methods: In this interim analysis of the CoVVac study (NCT04858607), we aimed to analyze T-cell responses in autoimmune patients treated with rituximab (RTX, $n=41$) and age-matched healthy controls ($n=50$) 3–4 weeks after the second dose of mRNA vaccination against COVID-19. Therefore, we isolated PBMCs and stimulated them with a peptide pool covering the spike protein in vitro. Reactive CD4+ and CD8+ T-cells were determined by staining for IFN γ , TNF α and IL-2 by flow cytometry. Anti-SARS-CoV-2 immunoassays targeting the receptor-binding domain (RBD) or trimeric S protein (TSP) were performed to elucidate concomitant B-cell responses.

Results: Whereas we observed significant alterations in anti-SARS-CoV-2 antibody responses in our cohort, the frequency of IFN γ positive CD4+ T-cells was similar in patients and controls. 6 out of 50 (12 %) healthy controls and 6 out of 41 (15 %) immunocompromised patients showed no IFN γ CD4+ T-cell response in our T-cell assay. In concordance, CD8+ IFN γ responses were also comparable between autoimmune patients and healthy individuals. 9 out of 50 (18 %) healthy controls and 10 out of 41 (24 %) immunocompromised patients showed no IFN γ CD8+ T-cell response in our T-cell assay. Interestingly, 5 healthy individuals as well as 3 autoimmune patients showed IFN γ production of neither CD4+ nor CD8+ T-cells. Moreover, IL-2 production of CD4+ T-cells was comparable between the two groups. TNF α + CD4+ T-cells, however, were significantly enriched in healthy controls versus RTX-treated patients ($p=0.0072$) and correlated significantly with antibody titres ($p=0.0348$). In contrast, CD8+ T-cell cytokine responses were all comparable between RTX-treated patients and healthy individuals. Likewise, we could not detect correlations of antibody titres and TNF α or IL-2 production of CD8+ T-cells.

Conclusion: Our data suggest that most RTX-treated patients are able to mount T-cell responses similar to those of healthy individuals while a minority of these patients did not show any immunity against SARS CoV-2.

2.3

Predictive value of gastrointestinal symptoms and patient risk factors for NSAID-associated gastrointestinal ulcers? An analysis using naproxen data from randomised phase 3 clinical trials

M. Weitersberger¹, R. Schöffl¹, M. A. van de Laar², M. Prevoo³, J. Jastorff³

¹Department of Internal Medicine IV, Ordensklinikum Barmherzige Schwestern, Linz, Austria;

²Department of Psychology, Health and Technology,

University of Twente, Enschede, Netherlands; ³Grünenthal GmbH, Aachen, Germany

Aim: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used to treat pain and rheumatic conditions. Gastrointestinal (GI) toxicity of NSAIDs is probably the most important adverse effect, due to its frequency and severity. To support health care professionals in patient management and clinical practice, we utilised clinical trial data to determine the predictive value of GI symptoms and GI risk factors for the development of NSAID-associated GI injuries.

Methods: Post-hoc analysis of pooled data from naproxen treatment arms of two identical, randomized, double-blind, controlled phase 3 trials in patients at risk of GI adverse events. Endoscopic incidence of gastric and

duodenal ulcers at timepoints baseline, and 1, 3, and 6 months after start of naproxen treatment was employed as a surrogate parameter for GI injury. For GI symptom analysis, Severity of Dyspepsia Assessment (SODA) questionnaire and a list of predefined NSAID-associated adverse events was used. For GI risk factor analysis, the high-risk factors previous GI injury, concomitant selective serotonin reuptake inhibitors or corticosteroids, ulcer history, concomitant low-dose aspirin and age >65 years were employed.

Results: Data of 426 naproxen patients were analyzed. Distribution of GI symptoms between patients with and without ulcer was similar; about one third of patients developing an ulcer reported no GI pain symptoms. GI symptoms experienced under naproxen treatment were thus not indicative of GI injury. The proportion of patients developing an ulcer increased with the number of risk factors present, however, about a quarter of patients without any of the analyzed risk factors still developed an ulcer.

Conclusion: Solely relying on GI symptoms and the number of risk factors is not a reliable guidance to decide which patient needs gastroprotection and will lead to a large group of patients with GI injuries. A preventive rather than a reactive approach should be taken.

2.4

Safety profile of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 9.3 years: An updated integrated safety analysis

P. Taylor¹, T. Takeuchi², G. R. Burmester³, P. Durez⁴, J. Smolen⁵, W. Deberdt⁶, J. Zhong⁷, J. R. Terres⁶, N. Bello⁶, K. L. Winthrop⁸

¹University of Oxford, Oxford, United Kingdom; ²Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan; ³Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Charité–University Medicine Berlin, Berlin, Germany; ⁴Division of Rheumatology, Clinique Universitaires Saint-Luc, Brüssel, Belgium; ⁵Medical University of Vienna, Rheumatology, Wien, Austria; ⁶Eli Lilly and Company, Indianapolis, United States; ⁷IQVIA, Morrisville, United States; ⁸Oregon Health Sciences University, Portland, Oregon, United States

Aim: Baricitinib (BARI) is an oral selective Janus kinase (JAK)1/JAK 2 inhibitor approved for the treatment of adult patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis (RA). The objective of this analysis was to report BARI's safety profile with data up to 9.3 years of treatment.

Methods: Pooled data from 9 randomized (5 Phase 3, 3 Phase 2, 1 Phase 1b) and 1 long-term extension (LTE) study were assessed. Incidence rates (IR) per 100 patient-years at risk (PYR) were calculated for all patients treated with ≥1 dose of BARI (All-BARI-RA). Adverse events (AEs) of interest were assessed over time in 48-month intervals. Major adverse cardiovascular events (MACE) were adjudicated in 5 Phase 3 studies and the LTE. Incidence rates for MACE were also evaluated in subgroups of patients age ≥50

Table 1 | 2.4 Safety summary among patients with RA treated with at least one dose of baricitinib (All-BARI-RA analysis set)

	<i>n</i> (EAIR per 100 patient years exposure)
Treatment emergent AE	3421 (22.63)
Serious AE (including death)	1117 (7.39)
Temporary d/c due to AE	1282 (8.48)
Permanent d/c due to AE	704 (4.66)
	<i>N</i> (IR per 100 patient years at risk)
Death	85 (0.56)
Serious infection	372 (2.58)
Opportunistic infection (excluding tuberculosis, including multidermatomal herpes zoster)	69 (0.46)
Herpes zoster	422 (2.98)
Tuberculosis	19 (0.13)
Major adverse cardiovascular events*	73 (0.51)
DVT	52 (0.35)
PE	39 (0.26)
DVT and/or PE	73 (0.49)
Malignancies excluding NMSC	139 (0.92)
NMSC	50 (0.33)
Lymphoma	9 (0.06)
Lung cancer	24 (0.16)
Gastrointestinal perforation	9 (0.06)

Data are IR unless otherwise indicated

IR is 100 times the number of patients experiencing the adverse event divided by the event-specific exposure to treatment (exposure time up to the event for patients with the event and exposure time up to the end of the period including follow up for patients without the event), in years

EAIR is expressed as the number of patients experiencing an adverse event per 100 patient years of exposure and is 100 times the number of patients experiencing the adverse event divided by the sum of all patient exposure time (in years)

AE adverse event, D/C discontinuation, DVT deep vein thrombosis, EAIR exposure adjusted incidence rate, IR incidence rate per 100 patient-years at risk, NMSC non-melanoma skin cancer, PE pulmonary embolism

Fig. 1 | 2.4 Incidence rates by 48-week exposure intervals. (CI confidence interval, DVT deep vein thrombosis, MACE positively adjudicated major adverse cardiovascular events, NMSC non-melanoma skin cancer, PE pulmonary embolism)

years and presenting with ≥ 1 cardiovascular risk factor (current smoker, hypertension, high-density lipoprotein cholesterol <40 mg/dL, diabetes, or arteriosclerotic cardiovascular disease). To account for aging of the cohort, a standardized incidence ratio (SIR) for malignancy (excluding non-melanoma skin cancer [NMSC]) was estimated using the Surveillance, Epidemiology, and End Results 17 (SEER17), 2013–2017 US population cancer rates, and a standardized mortality ratio (SMR) was estimated using 2019 US population mortality calculated as compared to the general US population with the same age distribution. Exposure adjusted IRs (EAIRs) for deep vein thrombosis (DVT), pulmonary embolism (PE), and DVT and/or PE (DVT/PE) were also calculated for groups of patients while receiving BARI 2-mg or BARI 4-mg within All-BARI-RA.

Results: A total of 3770 patients received BARI for 14,744.4 PYE with a median exposure of 4.6 years and a maximum exposure of 9.3 years; 80.5 % of PYE were BARI 4-mg and 18.1 % of PYE were BARI 2-mg. Overall, EAIRs per 100 PYE for any treatment-emergent AE and serious AE (including death) were 22.6 and 7.4, respectively (Table 1). Overall IRs per 100 PYR were 2.58 for serious infections; 0.35 for DVT, 0.26 for PE, 0.49 for DVT/PE, 0.51 for MACE, and 0.92 for malignancy; IRs remained stable over time (Fig. 1). The IR (95 % CI) of MACE for patients age ≥ 50 years was 0.68 (0.52, 0.88). In patients age ≥ 50 with ≥ 1 of the cardiovascular risk factors, IR (95 % CI) of MACE was 0.77 (0.56, 1.04). The SIR (95 % CI) for malignancies excluding NMSC based on the SEER17 standard was 1.07 (0.90, 1.26); the SMR (95 % CI) was 0.74 (0.59, 0.92) showing that the incidence of malignancy and death in patients treated with BARI appear similar to the general US population. EAIRs (95 % CI) for patients while receiving BARI 2-mg (PYE = 2678) and BARI 4-g (PYE = 11,872) were DVT 2-mg 0.41 (0.21, 0.73) and 4-mg 0.35 (0.25, 0.48); PE 2-mg 0.26

(0.11, 0.54) and 4-mg 0.27 (0.18, 0.38); and DVT/PE 2-mg 0.49 (0.26, 0.83) and 4-mg 0.51 (0.39, 0.66).

Conclusion: In this report with 14,744 PYE, BARI maintained a safety profile similar to that previously reported 1–3 with no increase of IRs across safety events through exposures up to 9.3 years.

2.5

Delineation of a proinflammatory cytokine profile targeted by JAK1/2 inhibition using baricitinib in a phase 2 SLE trial

T. Dörner¹, Y. Tanaka², J. Smolen³, S. De Bono⁴, M. Silk⁴, R. Benschop⁴, R. Higgs⁴, E. Dow⁴, B. Crowe⁴, G. Rocha⁴

¹Charité Universitätsmedizin Berlin und Deutsches Rheumaforschungsinstitut (DRFZ), Berlin, Germany; ²University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan; ³Medical University of Vienna, Rheumatology, Wien, Austria; ⁴Eli Lilly and Company, Indianapolis, United States

Aim: Given the unmet clinical needs in systemic lupus erythematosus (SLE), including poor disease control and drug toxicities, new therapies are needed. In a phase 2, randomized, placebo-controlled, double-blind study (JAHH), once-daily baricitinib (BARI) resulted in significant clinical improvement in patients (pts) with active SLE versus PBO. BARI inhibits JAK1 and JAK2 signalling, and in turn may affect STAT1, STAT2, STAT4 pathways. Therefore, BARI has the potential to simultaneously impact several pro-inflammatory immune cytokines implicated in the pathogenesis of SLE, including IFN- α , IFN- γ , IL-6, IL-12, and IL-23. Objectives: The objectives of the current study were: 1) to examine baseline serum cytokines in the JAHH phase 2 clinical trial for correlations with clinical or immunologic assessments; 2) to determine if changes in serum cytokine levels were associated with BARI treatment.

Fig. 1 | 2.5 (LLOQ Lower limit of quantification. * $p=0.015$; ** $p=0.001$)

Fig. 2 | 2.5 (Anti-dsDNA Anti-double stranded DNA, Anti-RNP Anti-ribonucleoprotein, CLASI Cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index, SLEDAI SLE disease activity index. Presented at EULAR 2020)

Methods: Pts enrolled in the JAHH phase 2 trial received daily treatment with PBO, BARI 2 mg, or BARI 4 mg through week 24. Serum samples were collected at baseline (week [wk] 0, wk 12, and wk 24) from SLE pts ($n=270$) and 50 sex- and age-matched controls. Samples were analyzed for: IL-2, IL-3, IL-5, IL-6, IL-10, IL-17A, IL-21, IL-12/23p40, IL-12p70, GM-CSF, IFN- α and IFN- γ using ultrasensitive quantitative assays. IFN gene signature, autoantibodies, C3 and C4 were measured as previously described [1].

Results: At wk 0, serum IL-17A, IL-12/23p40, IL-6, IFN- γ and IFN- α were readily detectable. IL-12/23p40 was detectable in 100 % of pts vs. 100 % of controls, IFN- γ in 89 % of pts vs. 66 % of controls, IL-6 in 53 % of pts vs. 12 % of controls and in IFN- α 41 % of pts vs. 2 % of controls; detection of serum IL-2, GM-CSF, IL-5, IL-10 and IL-17A was variable (■ Fig. 1). At baseline (wk 0), IL-12/23p40 was positively correlated with SLEDAI and IFN gene signature and negatively correlated with serum C4. IL-6 was positively correlated with joint swelling, joint tenderness, IFN- γ and C3. Serum IFN- α was positively correlated with serum IFN- γ , anti-Sm and anti-RNP, and the IFN gene signature (■ Fig. 2). Treatment with BARI 4 mg (■ Fig. 1b) significantly decreased serum IL-12/23p40 and IL-6 cytokine levels at wk 12 ($p<0.05$) but not serum IFN- α or IFN- γ levels (■ Fig. 1b). **Conclusion:** BARI 4 mg treatment was associated with statistically significant decreases of serum IL-12/23p40 and IL-6 at week 12 which continued through week 24. Serum IFN- α or IFN- γ were not reduced with BARI treatment. Thus, BARI 4 mg simultaneously impacted multiple pro-inflammatory cytokines implicated in the pathogenesis of SLE.

2.6

Safety profiles of Ixekizumab versus Adalimumab: 52-week results from a head-to-head comparison in patients with active psoriatic arthritis

P. Mease¹, J. Smolen², A. Kavanaugh³, P. Nash⁴, G. Gallo⁵, S. Liu-Leage⁶, C. Sapin⁵, M. Genovese⁶

¹Seattle Rheumatology Associates, P.L.L.C., Seattle, United States; ²Division of Rheumatology, Department of Medicine III, Medical University of Vienna, Wien, Austria; ³UC San Diego Health System, San Diego, United States; ⁴School of Medicine Griffith University, Brisbane, Australia; ⁵Eli Lilly and Company Corporate Center, Indianapolis, United States; ⁶Stanford University Medical Center, Palo Alto, United States

Aim: Ixekizumab (IXE) was shown to be superior to adalimumab (ADA) in achievement of simultaneous improvement of joint and skin disease (American college of Rheumatology [ACR] 50 and Psoriasis Area and Severity Index [PASI] 100) in patients with active psoriatic arthritis (PsA) and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (csDMARDs). The objective of this study is to compare the safety and tolerability profile of IXE vs ADA in patients with PsA up to 52 weeks of treatment.

Methods: SPIRIT-H2H (NCT03151551) was an open-label, head-to-head, blinded assessor clinical trial which included patients with active PsA (≥ 3 tender joint count + ≥ 3 swollen joint count) and plaque psoriasis (body surface area ≥ 3 %) who were inadequate responders to csDMARD therapy but naïve to biologic DMARDs. Patients were randomized (1:1) to approved dosing of IXE or ADA. Safety events were assessed at each patient

Table 1 2.6 Safety results at 52 weeks		
	IXE N=283 n (%)	ADA N=283 n (%)
TEAEs	209 (74)	194 (69)
Severe ^a	9 (3.2)	20 (7.1)
Related to study treatment ^b	98 (35)	87 (31)
Serious adverse events	12 (4.2)	35 (12)***
Deaths	0	0
Discontinuation due to AE	12 (4.2)	21 (7.4)
Serious infections	3 (1.1)	4 (1.4)
Injection-site reactions ^c	30 (11)	10 (3.5)**
Severe	0	1 (0.4)
Resulted in discontinuation	2 (0.7)	3 (1.1)
Anaphylaxis	0	0
Inflammatory bowel disease	2 (0.7)	0
Ulcerative colitis	1 (0.4) ^d	0
Crohn's disease	1 (0.4)	0
Cerebro-cardiovascular events	5 (1.8)	7 (2.5)
MACE	0	2 (0.7)
Malignancies	0	4 (1.4)
Depression	5 (1.8)	9 (3.2)
Interstitial lung disease	0	1 (0.4)
Cytopenias	9 (3.2)	12 (4.2)
Hepatic events	18 (6.4)	20 (7.1)

ADA adalimumab, AE adverse event, IBD inflammatory bowel disease, IXE ixekizumab, MACE major adverse cardiovascular event
 *** $p < 0.001$; ** $p < 0.01$ by Fisher's exact test
^aPatients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity
^bThe treatment-emergent adverse event's relationship to study treatment was judged by the investigator
^cMedical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) high-level term
^dThis event was adjudicated but it was not a confirmed inflammatory bowel disease

visit up to Week 52. Frequencies of adverse events (AEs) were based on the number of patients in the safety population (patients who received ≥ 1 dose of study drug). Cases of inflammatory bowel disease (IBD) and cerebro-cardiovascular events were adjudicated by external committees. Kaplan-Meier analysis of time to onset of serious adverse events (SAEs) was performed.

Results: Of the 283 patients randomized to each treatment, 87 % (246/283) of patients who received IXE and 84 % (237/283) of patients who received ADA, completed 52 weeks of treatment. The frequency of treatment-emergent AEs (TEAEs) was similar between the groups (74 % IXE vs 69 % ADA), however fewer severe TEAEs were reported in the IXE group (3.2 % IXE vs 7.1 % ADA) (■ Table 1). SAEs were significantly more frequent in the ADA group compared to the IXE group (12 % vs 4.2 %; $p < 0.001$), and the time to develop a patient's first SAE was significantly shorter for ADA versus IXE ($p < 0.001$; ■ Fig. 1). Discontinuations due to AEs were numerically more frequent in the ADA group versus the IXE group (7.4 % vs 4.2 %; $p = 0.15$). IXE-treated patients reported more injection-site reactions (ISR) than ADA-treated patients (11 % vs. 3.5 %; $p = 0.002$). Study withdrawals due to ISR were comparable, and only one injection-site re-

action was severe on ADA (Table). There were two IBD cases reported for IXE; one case was confirmed as IBD.

Conclusion: Safety results were consistent with previous trials with IXE and ADA. Compared with IXE, patients with PsA treated with ADA had significantly more serious AEs.

2.7

Immune-apheresis in patients with inflammatory myopathies, a case series

H. Rajab, K. Kastrati, M. Bonelli, D. Aletaha, H. Lechner-Radner
 Medizinische Universität Wien, Wien, Austria

Aim: Background: Idiopathic inflammatory myopathies (IIM) comprise a heterogeneous group of autoimmune diseases characterised by inflammation of muscle and affection of other organs, such as lung or skin. Some cases of IIM non-responsive to conventional treatment with glucocorticoids and DMARDs require treatment escalation. There are only limited data on efficacy and safety of immune-apheresis (IA) in IIM patients. Objective: This retrospective cohort study aims to determine whether IA is effective in treating therapy-refractory IIM.

Methods: Patients with active IIM undergoing IA (either plasma-exchange or immunoadsorption) at the Medical University Vienna were included in this explorative study. Patient characteristics and clinical data including serum levels of creatine kinase and concomitant medication were extracted from electronic medical records. Efficacy of IA was evaluated four weeks after initiation of IA, calculating absolute and relative change of CK-values as well as changes in steroid dose.

Results: From 2000 to 2021 23 IIM patients treated with IA were identified, 21 could be used for further analyses. Patient characteristics at start of IA are displayed in Table 1. Subtypes of IIM were: dermatomyositis (57 %),

Table 1 2.7 Patient characteristics at baseline (initiation of Immune-apheresis)	
	Population n = 21
% female	76.2 %
Age (years; mean [SD];)	43.2 (12.4)
Disease Duration (months; mean [SD];)	19.0 (33.5)
Subtyp Myositis	
Dermatomyositis	57.1 % (12)
Polymyositis	14.3 % (3)
Overlap	14.3 % (3)
Immune mediated necrotising myositis	9.5 % (2)
Anti-Synthetase-Syndrom	4.8 % (1)
Immune Apheresis (number of cycles)	50.1 (57.3)
Concomitant DMARDs	
Any DMARDs	16 (76.2 %)
Azathioprin	6 (28.6 %)
Methotrexat	5 (23.8 %)
Rituximab	2 (9.5 %)
Mycophenolat mofetil	1 (4.8 %)
Cyclophosphamid	1 (4.8 %)
Concomitant IVIG	1 (4.8 %)
Concomitant Steroids	20 (95.2 %)
Dose prednisone (mg/day; median [SD];)	50 (12.5; 100)
CK-level at baseline (U/ml; median [SD];)	1441 (642.5; 4544.5)

Fig. 1 | 2.6 Time to onset of first SAE. Numbers below x-axis represent patients at risk at each time point. Open circles represent events. $p < 0.001$ by log rank test. (ADA adalimumab, IXE ixekizumab, SAE serious adverse event)

Polymyositis (14.3 %), Overlap-Myositis (14.3 %), Immune-mediated-necrotising-myositis (9.5 %), and Antisynthetase syndrome (4.8). The majority of patients received concomitant steroid therapy (95.2 %) and DMARD therapy (76.2 %). One patient died before week 4. Median (IQR) change in CK-values from baseline to week 4 were 1059 (372.8; 2835.8) absolute and 63.3 % (31.4 %; 91.5 %) relative. Median reduction in dose of steroids were 0 (0; 36.9) mg/day absolute and 0 % (0 %, 50 %) relative. Overall, in patients with dermatomyositis changes in CK-values and steroid reduction was higher compared to other patients (ck absolute: 1413 [338.3; 3920.8] vs 959 [384.5; 2061]; ck-relativ: 72.8 % [48.4 %; 94.8 %] vs. 53.6 % [25.8 %; 79.9 %]; steroid absolute: 18.8 mg/day [0; 56.3] vs. 0 mg [0; 9.4]; steroid relative: 31 % [0; 75 %] vs. 0 % [0 %; 18.8 %]).

Conclusion: Immune-apheresis seems an effective therapeutic option in refractory IIM, leading to decrease of CK-values and steroid dose. In patients with dermatomyositis, efficacy is numerically higher compared to other subtypes.

2.8

Normalization of high sensitivity CRP versus clinical response to ixekizumab at week 16 in patients with radiographic & non-radiographic axial spondyloarthritis: Results from the COAST studies

H. Marzo-Ortega¹, X. Juanola², T. Okano³, Y. Schymura⁴, A. Bradley⁵, J. Gerwien⁵, B. Monsberger⁶, S. Liu-Leage⁷, D. Aletaha⁸, M. Østergaard⁹

¹Leeds Teaching Hospitals NHS Trust & LIRMM, University of Leeds, Leeds, United Kingdom; ²University Hospital Bellvitge, Rheumatology Service, Barcelona, Spain; ³Osaka City University, Graduate School of Medicine, Osaka, Japan; ⁴Eli Lilly and Company, Statistics, Indianapolis, United States; ⁵Eli Lilly and Company, Medical Rheumatology, Indianapolis, United States; ⁶Eli Lilly and Company, Dermatology, Indianapolis, United States; ⁷Eli Lilly and Company Corporate Center, Indianapolis, United States; ⁸Medical University of Vienna, Division of Rheumatology, Wien, Austria; ⁹University of Copenhagen, Department of Clinical Medicine, Copenhagen, Denmark

Aim: Background: C-reactive protein (CRP), an objective marker of inflammation, can be used to monitor treatment response to biologics in patients with axial spondyloarthritis (axSpA) in addition to evaluating signs & symptoms. CRP is not elevated in all patients with active axSpA questioning its validity as a universal biomarker of response. Ixekizumab (IXE) demonstrated efficacy in axSpA treatment irrespective of baseline (BL) CRP levels. However, response to IXE categorized on CRP change from

Fig. 1 | 2.8 The proportion of ASAS40 & BASDAI50 responders from week 1 to week 16 by treatment arm and hsCRP subgroup in COAST-V (r-axSpA, bDMARD naïve)

Table 1 | 2.8 Baseline Patient demographics and other characteristics–ITT population, per CRP subgroup

Parameter	COAST-V (r-axSpA, bDMARD naïve)			COAST-W (r-axSpA, inadequate responders/ intolerant to TNFi)			COAST-X (non-radiographic axSpA, bDMARD naïve)		
	Stable low (n = 79)	Normalized (n = 80)	Elevated (n = 98)	Stable low (n = 58)	Normalized (n = 34)	Elevated (n = 126)	Stable low (n = 78)	Normalized (n = 40)	Elevated (n = 81)
Age (years)	43.7 (12.1)	38.9 (10.9)	42.7 (12.0)	50.4 (13.3)	46.1 (13.8)	45.7 (12.5)	44.0 (12.8)	37.2 (14.6)	38.7 (12.8)
Male gender, n (%)	63 (79.7)	71.0 (88.8)	78 (79.6)	39.0 (67.2)	30 (88.2)	109 (86.5)	35 (44.9)	23 (57.5)	34 (42)
Duration of symptoms since axSpA onset (years)	17.5 (11.2)	14.4 (9.3)	16.1 (9.9)	21.7 (12.9)	16.8 (11.6)	18.9 (10.9)	12.1 (9.9)	10.3 (9.7)	9.5 (9.0)
HLA-B27 positive, n (%)	69 (87.3)	75.0 (93.8)	89 (90.8)	31.0 (91.2)	101 (80.2)	101 (80.2)	48 (61.5)	31 (77.5)	67 (82.7)
BASDAI Total Score	6.5 (1.4)	6.7 (1.5)	7.0 (1.1)	7.4 (1.5)	7.3 (1.3)	7.4 (1.3)	6.9 (1.5)	7.1 (1.6)	7.2 (1.5)
ASDAS Total Score	3.1 (0.5)	3.9 (0.6)	4.2 (0.7)	3.5 (0.6)	4.3 (0.6)	4.4 (0.8)	3.2 (0.6)	4.2 (0.8)	4.2 (0.9)
Spinal Pain due to AS	7.0 (1.5)	7.0 (1.5)	7.5 (1.3)	7.8 (1.5)	7.7 (1.5)	7.9 (1.4)	7.2 (1.7)	7.5 (1.7)	7.5 (1.6)
Patients with peripheral articular manifestations (> = 1 TJC or > = 1 SJC)	47 (59.5)	40 (50)	62 (63.3)	43 (74.1)	24 (70.6)	86 (68.3)	56 (71.8)	33 (82.5)	66 (81.5)
MRI Spine SPARCC Score				MRI SIJ SPARCC Score					
MRI SPARCC Score	6.7 (11.2)	21.8 (27.3)	20.7 (25.7)	1.2 (2.3)	7.0 (7.6)	10.4 (17.0)	5.2 (6.6)	6.1 (8.2)	6.2 (10.5)

BL is unknown. Objective: To evaluate response to IXE treatment from BL through week (wk) 16 in patients with axSpA categorized according to change in high sensitivity (hs) CRP.

Methods: COAST-V (NCT 02696785), -W (NCT02696798), & -X (NCT02757352), were phase 3, multicentre, randomized, controlled trials, investigating the efficacy of IXE 80 mg every 4 & 2 wks in patients with: r-axSpA naïve to biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs; COAST-V); or who were inadequate responders/intolerant to tumour necrosis factor inhibitors (TNFi; COAST-W); or who fulfilled Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) criteria for non-radiographic (nr)axSpA (COAST-X). This post hoc analysis focuses on approved dosing regimens. Depending on BL and wk 16 hsCRP values, patients were categorised as stable low (hsCRP ≤ 5 mg/L at BL & ≤ 5 mg/L at wk 16), normalized (hsCRP > 5 mg/L at BL & ≤ 5 mg/L at wk 16) or elevated (hsCRP > 5 mg/L at wk 16, irrespective of BL hsCRP). An absolute cutoff of 5 mg/L was used as the stratification factor in all COAST studies. Data were analyzed by treatment arm. Each trial was analyzed separately. For hsCRP subgroups, patient demographics & other characteristics at BL, as well as trajectory over time for the endpoints ASAS40 & Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) 50 are described. Non-responder imputation was used for missing values.

Results: In all studies at BL, disease activity & MRI SPARCC score were higher in normalized & elevated subgroups compared to the stable low subgroup (Table 1). In COAST-V, ASAS40 & BASDAI50 response was observed in IXE-treated patients regardless of hsCRP change status by wk 16 vs placebo. The highest ASAS40 & BASDAI50 response rate was reported in patients with normalized hsCRP (Fig. 1). Similar findings were observed in COAST-W & -X.

Conclusion: IXE reduced clinical disease activity in patients with axSpA irrespective of hsCRP change from BL to wk 16. Improvement in hsCRP level was associated with overall response rates.

2.9

Characteristics and outcome of patients with exacerbated systemic rheumatic diseases referred to the intensive care unit—a retrospective data analysis

M. Bécède¹, C. Hillebrand², S. Jaksits², J. Fries³, M. Zauner², D. Aletaha², H. Gottfried⁴, K. Markstaller⁵, G. Sengölge⁶, T. Staudinger⁷, M. Trauner⁸, C. Zauner⁸, P. Schellongowski⁷, K. Machold², M. Schneeweiß-Gleixner⁸

¹2. Medizinische Abteilung, NÖ Kompetenzzentrum für Rheumatologie, LK Stockerau, Wien, Austria; ²Klinische Abteilung für Rheumatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin 3, MU Wien, Wien, Austria; ³Institut für Psychologie der Entwicklung und Bildung, Fakultät für Psychologie, Universität Wien, Wien, Austria; ⁴Klinische Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin 2, MU Wien, Wien, Austria; ⁵Universitätsklinik für Anästhesie, Allgemeine Intensivmedizin und Schmerztherapie, MU Wien, Wien, Austria; ⁶Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Universitätsklinik für Innere Medizin 3, MU Wien, Wien, Austria; ⁷Intensivstation 13.i2, Universitätsklinik für Innere Medizin 1, MU Wien, Wien, Austria; ⁸Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin 3, MU Wien, Wien, Austria

Aim: Despite tremendous advances in the treatment of patients with systemic rheumatic diseases (SRD), affected patients are still at high risk for admission to the intensive care unit (ICU). This is mostly due to infections, disease related complications or drug side effects. Data concerning these critically ill patients are limited to few retrospective studies on heterogeneous populations. Here, we aim to present a descriptive analysis on characteristics and outcome of our single center cohort of patients who were admitted to the ICU due to exacerbation of their underlying SRD.

Methods: Patients were included retrospectively between 01.01.2012 and 31.12.2020 at eleven ICU wards at the Vienna General Hospital. Potential eligible patients were identified with the AKH-Information-Management (AKIM) EDV tool by selecting ICD-10 coded diagnoses. Results are reported by using median and interquartile ranges.

Results: In total, 45 SRD patients (64.4 % women with a median age of 43 years [interquartile range (IQR) 29–64 years]) were included. The median ICU length of stay was 13 days (IQR 8–20 days). Connective tissue dis-

eases (42.2 %) and vasculitides (42.2 %) accounted for the most common SRDs observed. 23 patients (51.1 %) already received immunosuppression prior to ICU admission. The leading cause for ICU admission was respiratory insufficiency (55.6 %), followed by shock (15.6 %) and neurological impairment (8.9 %). Median SOFA-, SAPSII- and APACHEII-Score on day 1 were 9 (IQR 6–11), 34 (26.8–42) and 16 (13.8–25.5), respectively. In total 77.8 % of all patients required mechanical invasive ventilation (MIV) with a median length of MIV of 12 days (IQR 5.5–21.5 days). Furthermore, 75.6 % of all patients received vasopressor therapy, in 44.4 % renal replacement therapy was conducted. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) was performed in 10 of 45 patients (22.2 %). Overall ICU mortality was 24.4 %, the 6-month mortality was 33.3 %. ICU readmission was required in 9 of 45 patients (20 %). ECMO patients had a 40 % survival rate at ICU discharge.

Conclusion: In conclusion, patients admitted to the ICU due to SRD exacerbation still represent a major clinical challenge. Connective tissues diseases and vasculitides are the most common rheumatic entities requiring ICU treatment. Respiratory failure is the leading cause of ICU admission, a fact that is also reflected by high rates of required MIV and ECMO therapy. The lack of consistent data highlights the need for further research concerning prognostic parameters and more specific guidelines in treating these critically ill patients.

2.10

Eine retrospektive Auswertung der TNFi-Therapieabbrüche aufgrund von Exazerbation einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Rheumatoider Arthritis PatientInnen (von 2005 bis 2019)

M. Habenbacher, S. Zenz, A. Lackner, P. Bosch, M. Stradner, H. Brezinsek, F. Moazed-Fürst

Medizinische Universität Graz, Innere Medizin, Abteilung für Rheumatologie und Immunologie, Graz, Österreich

Ziel: Inhibitoren des TNF- α (TNFi) stellen eine wichtige Therapieoption für PatientInnen mit einer Rheumatoider Arthritis (RA) dar. Dennoch zeigten sich vermehrt Hinweise, dass die TNFi-Therapie bei RA-PatientInnen mit einem erhöhten Risiko für eine interstitielle Lungenerkrankung (ILD) einhergehen können. Wieviele RA-PatientInnen mit TNFi-Therapieabbrüchen (Infliximab) hatten im Zeitraum von 2005 bis 2019 eine möglich verkannte RA-ILD Exazerbation, welche als „allergische Reaktion“ diagnostiziert wurde.

Methoden: Es wurde eine retrospektive Datenauswertung von allen RA-PatientInnen mit Infliximab Therapieabbrüchen, welche am LKH Graz an der Rheumatologie über einen Zeitraum von 2005 bis 2019 behandelt wurden, durchgeführt. Dabei wurden archivierte ambulante Papierkarten bzw. elektronische Datenbanken gesichtet. Die Auswertung erfolgte mittels deskriptiver Statistik.

Ergebnisse: Es wurden insgesamt 90 RA-PatientInnen (76 % weiblich; Alter: 52 ± 31 J.; durchschnittliche Erkrankungsdauer: 14,2 J.; 33 % RaucherInnen; 84,4 % RF pos.; 81,1 % ACCP pos.) mit einem Infliximab-Therapieabbruch gesichtet. Davon hatten 19 einen Therapieabbruch aufgrund einer möglichen Unverträglichkeitsreaktion. Von diesen klagten 15 PatientInnen (66,7 % weiblich; Alter: 52 ± 26 J.) über typische systemische allergische Beschwerden (z. B. Hypotonie, Exanthem), vier PatientInnen (100 % weiblich; Alter $65 \pm 2,5$ J.; 25 % RaucherInnen) zeigten jedoch untypische „allergische“ Symptome (Dyspnoe mit trockenem Husten) ohne Systembeteiligung. Von den vier PatientInnen wurde eine RA-ILD und drei Mal eine unklare Lungenfibrose diagnostiziert. Die Patientin mit der diagnostizierten RA-ILD verstarb innerhalb von fünf Jahren.

Schlussfolgerung: Zusammenfassend zeigt sich eine RA-ILD sowie drei mögliche RA-ILD Exazerbationen im Rahmen laufender TNFi-Therapien mit einer Prävalenz von 4,4 %, welche gering über dem internationalen Durchschnitt liegt. Die daraus resultierende möglich erhöhte 5 Jahres-Sterblichkeit entspricht den retrospektiven Daten aus internationalen Registern. TNFi sind wichtige Medikamente in der Therapie der RA, jedoch sollte bei TNFi Gabe das ILD Risiko von PatientInnen vorab abgewogen werden.

2.11

Fatty acid-binding protein (FABP4) as a predictor of cartilage thickness in endstage knee osteoarthritis

P. Schadler¹, B. Lohberger¹, B. Thauerer², M. Faschingbauer³, W. Kullich², M. H. Stradner⁴, R. Husic⁴, A. Leithner¹, B. Steinecker-Frohnwieser⁵

¹Dept. of Orthopaedics and Trauma, University Hospital Graz, Graz, Austria;

²Department for Rehabilitation, Ludwig-Boltzmann-Institute, Saalfelden, Austria;

³Dept. of Orthopedic Surgery, University Hospital Ulm, Ulm, Germany;

⁴Dept. of Internal Medicine, University Hospital Graz, Graz, Austria;

⁵Department for Rehabilitation, Ludwig-Boltzmann-Institute, Graz, Austria

Aim: There is no single blood biomarker for the staging of knee osteoarthritis (KOA). The purpose of this study was to assess the relationship of obesity, serum biomarkers, the hip-knee-ankle angle (HKAA) with sonographic cartilage thickness.

Methods: We conducted a cross-sectional study of $n = 33$ patients undergoing knee arthroplasty. Body mass index (BMI) was recorded and patients were grouped based on BMI. Serum blood samples were collected and the following biomarkers were measured using the ELISA technique (subgroup of $n = 23$): oxidized low-density lipoprotein (oxLDL), soluble receptor for advanced glycation end-products (sRAGE), fatty-acid binding protein 4 (FABP4), membrane-bound phospholipase A2 (PLA2G2A). The HKAA was analyzed on full-length limb standing x-ray images. Cartilage thickness was assessed on ultrasound images. Multivariable regression analysis was performed to account for confounding.

Results: After adjusting for age, gender and HKAA, obese patients had thicker medial femoral cartilage ($\beta = 0.165$, $p = 0.041$). Furthermore, lateral cartilage thickness was negatively correlated with FABP4 level after adjusting for age, gender, BMI and HKAA ($\beta = -0.006$, $p = 0.001$). Confirming previous studies, after adjustment, FABP4 level was associated with a higher BMI group ($\beta = 42.99$, $p < 0.001$). None of the other markers (oxLDL, PLA2G2A and sRAGE) was associated with BMI or cartilage thickness.

Conclusion: Our results indicate that BMI has a weak, positive association with cartilage thickness in end-stage KOA patients. FABP4 levels were negatively associated with cartilage thickness. While our study is limited by a small sample size, these results further highlight the role of FABP4 as promising biomarkers of burden of disease in KOA.

2.12

Clinical relevance and diagnostic accuracy of muscle biopsy in patients with suspected myositis

K. Kastrati¹, N. Nakhost Lotfi¹, M. Gama², E. Gelpi³, M. Bonelli¹, R. Hoeflberger³, D. Aletaha¹, H. Lechner-Radner¹

¹Medizinische Universität Wien, Univ. Klinik für Innere Medizin III, Abteilung für Rheumatologie, Wien, Austria; ²Department of Rheumatology and Rehabilitation, Suez Canal University, Ismailia, Egypt; ³Medizinische Universität Wien, Abteilung für Neuropathologie und Neurochemie, Wien, Austria

Aim: To date, diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies (IIM) presents a clinical challenge and muscle biopsy is widely regarded as gold standard for confirming diagnosis of IIM. However, the significance of muscle biopsy as a diagnostic tool remains inconclusive. The purpose of this study was to determine the clinical relevance and diagnostic accuracy of muscle biopsy in patients with suspected myositis.

Methods: In this retrospective cohort study, histopathological findings of all muscle biopsy specimens of adult (≥ 18 years of age) patients with clinically suspected or differential diagnosis of inflammatory muscle disease referred from all over Austria to the Department of Neuropathology at the Medical University of Vienna through the period of 01.01.2007–31.12.2020 were analyzed and eligible for inclusion. Following information were extracted from handwritten assignment sheets: referral department, suspected diagnosis (inflammatory vs non-inflammatory myopathy), sampling location, clinical symptoms, laboratory, serologic and imaging results. Histological findings were extracted and grouped in 1) inflammatory 2) non-inflammatory (neurogenic, metabolic etc.) 3) non-inflammatory (mixed features) 4) inflammatory and non-inflammatory mixed 5) nor-

Table 1 2.12 Two-by-two table to calculate sensitivity/specificity and positive predictive value			
Histologically diagnosis	Start of Immuno-therapy		Total
	Yes	No	
Inflammatory or Inflammatory & non-inflammatory	137	53	190
Non-inflammatory	110	78	188
Total	247	131	378

mal. Descriptive analyses were performed. In a subset of patients clinical information on initiation of immunosuppressive therapy (including steroids) after muscle biopsy was retrieved from electronic medical records (EMR). Sensitivity, specificity, pos. and neg. predictive value of histological finding were calculated, using initiation of immunosuppressive therapy as goldstandard.

Results: We identified 739 muscle biopsy specimens (726 pat.) with suspected myositis. Referral departments were neurology (50.5 %), rheumatology (17.2 %), medicine (12.4 %) and dermatology (7.0 %). Reported symptoms were muscle weakness, pain, atrophy and skin affection. Creatine kinase (CK) was reported in 560/739 (75.8 %) cases of which 76.5 % were elevated. 359/739 muscle biopsies (48.6 %) showed histology. inflammatory features solely or in combination with non-inflamm. aspects. Out of 515 samples with suspected myositis only, diagnosis was confirmed in 247 (48 %); 43 (8.3 %) showed co-features of non-inflamm. myopathy, 207

(40.3 %) were non-inflamm. and 15 (2.9 %) normal. Of 224 samples with differential diagnosis of non-inflamm. myopathy in addition to myositis, 49 (46.4 %) were histolog. inflamm. and 20 (8.9 %) with mixed features; 145 (64.7 %) were only non-inflamm. and 8 (3.6 %) normal. 412 of 739 (31.6 %) biopsies could be histolog. classified into PM (5.4 %), DM (8.6 %), IMNM (9 %), IBM (5.8 %) and overlap-myositis (2.8 %). In 378/739 cases, clinical data could be extracted from EMR out of which 190/378 (50.26 %) showed histolog. features of inflammation. In 247/378 (65.34 %) immunosuppression was initiated, where in 137/247 (55.47 %) cases biopsy confirmed inflammation solely or in combination with non-inflamm. characteristics. Diagnostic accuracy of muscle biopsy using initiation of immunosuppressive therapy as gold standard was: 55.4 Sensitivity; 59.5 Specificity; 72.1 PPV; 41.5 NPV (■ Table 1).

Conclusion: If myositis was suspected exclusively or at least as differential diagnosis, about 49 % of the histological finding revealed an inflammatory myopathy. Proportion of myositis was more pronounced, when CK was elevated at time of biopsy (■ Fig. 1). Sensitivity and specificity of muscle biopsy was moderate when using start of immunosuppressive therapy as gold standard of IIM diagnosis.

Fig. 1 | 2.12 ◀

Fig. 1 | 2.13 ◀ Flow chart of search, screening and selection process

2.13

Influence of active versus placebo control on treatment responses in randomized controlled trials in rheumatoid arthritis

N. M. Stimakovits¹, A. Kerschbaumer¹, J. Smolen¹, T. Stefanova¹, E. Chwala², D. Aletaha¹

¹Abteilung für Rheumatologie, Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Austria; ²Universitätsbibliothek, Medizinische Universität Wien, Wien, Austria

Aim: Background: Randomised controlled double-blind clinical trials are the mainstay of drug approval in medicine. They are performed to ensure the efficacy of the active intervention against the effects of interventions without expected efficacy (placebo). Patients have to be fully consented to the risk of being (randomly) allocated to placebo by good clinical practice guidelines. Knowledge about this risk may reduce the expectations about efficacy on both the patient and the investigator side. In the presence of many therapeutic options, or after approval of a compound for clinical use, trials often use other active interventions as comparators instead of placebo. In such studies placebo effects are still in place by the mere expectation of a response, but one could hypothesise that the observable effect of each intervention may be higher simply because of knowledge about the certainty to get active treatment (i.e. no risk of placebo). Here we investigate the hypothesis by comparing the effects of placebo controlled trials versus placebo controlled trials on the efficacy for the same intervention in patients with rheumatoid arthritis (RA), in a systematic approach using all published trials in the field. Objective: To assess whether there is a systematic difference in response rates when investigating treatments in randomised controlled trials (RCTs) with active control compared to placebo control in RA clinical trials.

Methods: A systematic literature search was performed. We identified and matched RCTs that used comparable regimens, patient populations, background therapy and outcome reporting, but were different in terms of control group (active or placebo). Included studies were explored for potential risk of bias and mixed-model logistic regression was used to estimate odds ratios (OR) for achieving an American College of Rheumatology (ACR) 20, 50 and 70 % response at week 12 in active-controlled studies compared to corresponding placebo-controlled studies.

Results: 7477 studies were screened, 576 of which underwent detailed review. Finally, 39 studies (45 study arms) were included for analysis (Fig. 1). ACR response rates were higher in active controlled trials (Fig. 2). The OR for achieving an ACR response when investigating the same treatment was higher in studies with active control group than in corresponding studies with placebo control group: ORs were 1.64 (95 % Confidence Interval, CI: 1.44–1.86; $p < 0.001$) for ACR20, 1.46 (95 % CI: 1.28–1.71, $p < 0.001$) for ACR50 and 1.61 (95 % CI: 1.28–2.02; $p < 0.001$) for ACR70 at week 12 (Fig. 3).

Fig. 2 | 2.13 ▲ Scatter plot of ACR20, ACR50, and ACR70 response rates at week 12 in studies with active control and studies with placebo control stratified for csDMARD IR (biologic naïve) and bDMARD IR populations

Fig. 3 | 2.13 ▲ Forest plots showing ORs (with 95% CI) of achieving an ACR20, ACR50 and ACR70 response at week 12 in studies with active control compared to studies with placebo control

Conclusion: A systematic difference in response rates favouring head-to-head trials compared to placebo-controlled trials was observed in RA clinical trials. This finding calls for consideration when interpreting and planning clinical trials and has implications for patients, investigators, sponsors and regulatory agencies.

3 Kinderreumatologie

3.1

Golimumab bei refraktärer Juveniler idiopathischer Arthritis-assoziiierter Uveitis

S. Lanz¹, G. Seidel², A. Skrabl-Baumgartner¹

¹Universitätsklinik für Kinder und Jugendheilkunde Graz, Graz, Österreich;

²Universitätsklinik für Augenheilkunde Graz, Graz, Österreich

Ziel: Die Uveitis ist eine potenziell zur Erblindung führende Komplikation der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA). Eine frühe und vollständige Kontrolle der Entzündung ist prognostisch entscheidend. Nach Versagen von Methotrexat (MTX) werden TNF-Blocker erfolgreich eingesetzt, von denen bisher nur Adalimumab zugelassen ist. Bei fehlendem Therapieansprechen ist der Wechsel auf einen alternativen TNF-Blocker eine Option. Golimumab (GLM), ein monoklonaler Antikörper gegen TNF, ist für die Behandlung der polyartikulären JIA zugelassen und zeigte Wirksamkeit bei JIA-assoziiierter Uveitis (JIA-U) in einzelnen Fallserien. Ziel der Studie war die Untersuchung der Effektivität von Golimumab bei JIA-U.

Methoden: In die retrospektive single-centre Studie wurden JIA-PatientInnen eingeschlossen, die wegen aktiver Uveitis, nach Therapieversagen auf MTX und zumindest einem TNF-Blocker, mit GLM behandelt wurden. Erhoben wurden die demografischen Daten der JIA-U-Patienten und deren Vorbehandlungen. Das Therapieansprechen wurde anhand des Grades der intraokulären Entzündung, dem Visus, dem Cortison-Einsparungspotential und dem Auftreten von Komplikationen beurteilt. Die Parameter wurden zu Beginn der GLM-Therapie und alle 3 Monate danach erhoben.

Ergebnisse: 10 JIA-U-PatientInnen (mittleres Alter 14,3 ± 6,7 Jahre, mittleres follow-up 25,2 ± 21,7 Jahre) wurden in die Studie eingeschlossen. Vortherapien waren MTX bei allen, Adalimumab bei 10, Infliximab bei 4 und Etanercept bei 1 Patientin. 8 Patientinnen zeigten ein primäres Therapieansprechen auf GLM. Am Ende der Beobachtungszeit zeigten 5 Patientinnen ein weiteres Therapieansprechen. 4 der 5 zeigten eine vollständige Entzündungskontrolle. Der mittlere Visus änderte sich nicht signifikant unter der Therapie (Snellen 0,63 vs. 0,5–0,63). Die mittlere systemische Corti-

son-Dosis und die mittlere Cortison-Tropfenzahl sanken nach 12 Monaten gegenüber dem Start von GLM (0,19 mg/kg/day, 0 mg/kg/day; 5,3 gtt/Tag, 2,3 gtt/Tag; $p < 0,05$) signifikant. Uveitis-Komplikationen bestanden bei 8 Patientinnen bei Start von GLM. Bei 2 Patientinnen verschwand das Makulaödem unter Therapie, bei 2 trat es neu auf. Es traten keine schweren Nebenwirkungen unter GLM-Therapie auf.

Schlussfolgerung: Patienten mit refraktärer JIA-assoziiierter Uveitis profitieren von einem Wechsel auf GLM.

3.2

MIS-C: Erfahrungen an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz

A. Skrabl-Baumgartner, S. Lanz, R. Ulreich

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz, Graz, Österreich

Ziel: Das Multisystem inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) ist eine postinfektiöse hyperinflammatorische Immunreaktion, die 2–6 Wochen nach einer SARS-CoV-2-Infektion auftritt. Kennzeichen sind Fieber, hohes Entzündungslabor und Multiorganbeteiligung. Damit bestehen Überlappungen zum Kawasaki- und Toxic-Shock-Syndrom. Das klinische Bild ist variabel, die Früherkennung der potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung entscheidend. Das Ziel der Studie ist die Erhebung von klinischen Symptomen und Laborparametern bei Erstvorstellung, der Therapiemaßnahmen und des Outcomes von MIS-C-PatientInnen.

Methoden: Retrospektive Datenerhebung von PatientInnen mit der Diagnose MIS-C nach WHO-Definition, die zwischen April 2020 und Oktober 2021 an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz behandelt wurden. Klinische und laborchemische Daten bei Aufnahme, medikamentöse und weitere Therapiemaßnahmen, sowie das Outcome 2–4 Wochen nach Entlassung werden untersucht.

Ergebnisse: 8 PatientInnen (5 m), mittleres Alter 10,45 ± 3,43 Jahre wurden eingeschlossen. 1 Kind hatte eine Vorerkrankung. Neben Fieber waren gastrointestinale Symptome (Bauchschmerzen: $n=8$, Erbrechen: $n=4$, Durchfall: $n=4$) am häufigsten, gefolgt von Halsschmerzen ($n=5$) und neurologischen Symptomen (Kopfschmerzen: $n=3$, Lethargie: $n=3$, Irritabilität: $n=1$). Respiratorische Symptome waren selten (Husten: $n=1$, Atemnot: $n=2$). Kawasaki-typische Symptome zeigten 5 PatientInnen (Exanthem: $n=3$, gerötete Lippen: $n=2$, Konjunktivitis: $n=3$, Ödeme: $n=3$, cervikale Lymphadenopathie: $n=3$), 2 erfüllten die Kriterien für ein Kawasaki-Syndrom. 4 PatientInnen hatten einen pos. PCR-Test, 5 nachweisbare Antikörper gegen SARS-CoV-2. Alle PatientInnen zeigten deutlich erhöhte Werte für CRP (192,58 + 137,84 mg/l), Ferritin (863,38 + 658,20 ng/ml), IL-6 (123,67 + 119,96 pg/ml) und D-Dimer (8,39 + 9,12 mg/l). Neu-

trophilie ($n=5$) und Lymphopenie ($n=6$) waren häufig, wie erhöhte LDH ($n=8$) und Troponin-T ($n=4$), sowie erniedrigtes Albumin ($n=5$). 5 PatientInnen waren intensivpflichtig: 4 wurden beatmet, alle 5 benötigten pos. inotrope Substanzen, 2 zusätzlich Hämodialyse. 1 Patientin entwickelte Coronar-Aneurysmen. Alle PatientInnen erhielten immunmodulierende Therapien: Immunglobuline ($n=8$), Steroide ($n=7$), Anti-TNF ($n=1$), Anti-IL-1 ($n=2$), 7 eine Antikoagulation, alle Thrombo-ASS. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer war $11,63 \pm 3,62$ Tage. Im follow-up zeigten allen PatientInnen eine Restitutio ad integrum.

Schlussfolgerung: Fieber, gastrointestinale Symptome und Halsschmerzen waren neben exzessiv hohen Entzündungswerten die führenden Leitsymptome bei Erstpräsentation. Respiratorische Symptome fanden sich hingegen selten. 2 PatientInnen erfüllten auch die Kriterien eines Kawasaki-Syndroms. Trotz der Schwere des Erkrankungsbildes war das Outcome bei allen PatientInnen erfreulicherweise gut.

3.3

Informationsplattform für Kinder und Jugendliche mit Juveniler idiopathischer Arthritis

C. Reiser¹, B. Rettenbacher², M. Huemer¹

¹Pädiatrie, Landeskrankenhaus Bregenz, Bregenz, Österreich; ²Weberwerkstatt, Büro für Konzept und Gestaltung, Innsbruck, Österreich

Ziel: Zielsetzung Digitales Angebot an Kinder und Jugendliche sich mittels einfach verständlicher Grafiken und begleitenden Texten in Leichter Sprache über die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) zu informieren.

Ergebnisse: Zusammenfassung: Unter dem link www.kinder-rheuma-info.com entstand eine website für Kinder und Jugendliche, die zum einen kindliches Rheuma erklärt, zum anderen auch viele weitere Aspekte um die Erkrankung herum beleuchtet. Von Alltagstipps bis zum Formular für den Zoll finden Betroffene und Interessierte hier Anregungen und Hilfestellungen rund ums Thema JIA. Die Grafiken wurden bereits im Rahmen einer Studie mit knapp 100 Teilnehmern evaluiert. Hier hatte sich ein deutlicher Wissenszuwachs gezeigt in Kombination mit einer Verbesserung der Selbstwirksamkeit. Mit Hilfe der Grafiken können Patienten und Eltern sowohl im Rahmen der Sprechstunde geschult werden, als auch sich selbstständig von zuhause aus über die Erkrankung informieren. Auch auf das Thema Transition und die Bedürfnisse der Jugendlichen und jungen Erwachsenen wurde speziell eingegangen.

Schlussfolgerung: Mit der Website konnten wir eine Informationsplattform gestalten, die Betroffenen ein leicht zugänglich und verständliches Medium bietet, um sich über die Erkrankung „Kindliches Rheuma“ zu informieren.

3.4

Ein seltener Fall eines PM-Scl-Overlap-Syndroms mit SARS-CoV-2-Infektion bei einer Jugendlichen

I. Valent¹, M. Idzko², P. M. Heil³, A. Hojreh⁴, W. Pickl⁵, D. Rouhani¹, L. Dadak⁶, W. Emminger¹

¹Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Pädiatrische Nephrologie und Gastroenterologie, Kinderrheumaambulanz, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich; ²Universitätsklinik für Innere Medizin II, Klinische Abteilung für Pulmologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich; ³Immunodermatologische Ambulanz, Universitätsklinik für Dermatologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich; ⁴Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Klinische Abteilung für Allgemeine Radiologie und Kinderradiologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich; ⁵Zentrum für Pathophysiologie, Infektiologie und Immunologie, Institut für Immunologie, Abteilung für Zelluläre Immunologie und Immunhämatologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich; ⁶Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Ziel: Ein Polymyositis/Sklerodermie (PM-Scl) Overlap-Syndrom ist bei Kindern und Jugendlichen eine extrem seltene Erkrankung. Dies ist ein Fallbericht einer Jugendlichen mit PM-Scl-Overlap-Syndrom, welches

wahrscheinlich durch eine SARS-CoV-2-Infektion aggraviert wurde. Eine 14-jährige Patientin wurde erstmals im März 2020 an unserer Kinderrheumaambulanz vorstellig. Seit Februar 2020 litt sie an einem Raynaud-Syndrom der Finger. Die auswärtige Kapillarmikroskopie zeigte sich unauffällig. Serologisch fanden sich positive ANA (1:1280, speckled), erhöhte Nucleosomen Ak und PM-Scl Ak, jedoch negative dsDNA Ak. Klinisch bestanden eine Morgensteifigkeit sowie eine kälteinduzierte Schwellung der Finger. Bei Verdacht auf ein lupusähnliches Geschehen wurde eine Therapie mit Hydroxychloroquin (200 mg/Tag) etabliert. Im Sommer 2020 wurden, im Rahmen einer Antikörperstudie bei Schulkindern, bei der Patientin SARS-CoV-2-Antikörper nachgewiesen. Anamnestisch konnte retrospektiv ein partieller Verlust des Riech- sowie Geschmackvermögens im Februar/März 2020 erhoben werden, jedoch keinerlei pulmonale oder katarhalische Symptomatik. Im August 2020 berichtete die Patientin von Abgeschlagenheit und Ermüdung beim Treppensteigen, litt deutlich unter verminderter Belastbarkeit und Nachtschweiß. Im September 2020 trat plötzlich ein gänzlicher Verlust des Riech- und Geschmackvermögens auf.

Methoden: Das Lungen-CT zeigte eine interstitielle Lungenparenchymveränderung mit Zeichen einer chronisch organisierenden Pneumonie (COP) mit bilateraler, basaler und dorsaler Betonung sowie Bronchiektasien (Abb. 1). In der Spirometrie zeigte sich sowohl eine Verminderung der Totalen Lungenkapazität (TLC 64 %) als auch der Diffusionskapazi-

Abb. 1 | 3.4 ▲

Abb. 2 | 3.4 ▲

Abb. 3 | 3.4 ▲

tät der Lungen für Kohlenmonoxid (DLCO 55,3 %) n der transösophagealen Echokardiographie zeigte sich keine Auffälligkeit. Im November 2020 konnte in der daraufhin erfolgten transbronchialen Lungenbiopsie subendothelial IgG-Depositionen nachgewiesen werden. Diese sind passend für eine Lupus-Pneumonitis, aber auch für eine chronische Pneumonitis anderer Ursache. Nun wurde die Therapie um Mycophenolat-Mofetil (MMF; 2×750 mg/Tag bei 1,6 m²) und Prednisolon 50 mg/Tag erweitert. Im Labor konnte bis dato kein Komplementverbrauch beobachtet werden. Komplement auf alternativem und klassischem Weg Die Blutsenkungsgeschwindigkeit war ebenfalls immer im Normbereich. Es zeigte sich eine Erhöhung der Herz- sowie Muskelenzyme (CK 1339 U/l, CK-MB 111,7 U/l, LDH 536 U/l, Troponin T 446 ng/l, pro BNP 181 pg/ml und Myoglobin 277 ng/ml); transthorakale Echokardiographie, kardiales MRT und EKG waren jedoch stets unauffällig. Es gab keinen Hinweis einer pulmonalen Hypertension.

Ergebnisse: Im Jänner 2021 entwickelte die Patientin kleine, schmerzhaft Ulcerationen an den Fingern, die sich zu Nekrosen entwickelten (Abb. 2). In der Kapillarmikroskopie zeigten sich nun pathologische Veränderungen wie Dilatationen, Megakapillaren, verminderte Dichte, avaskuläre Felder und ein verlangsamter Blutfluss. Abschnittsweise war kaum eine regelrechte Struktur erkennbar. Aufgrund der Ulcerationen und Nekrosen der Endphalangen II, III, IV rechts wurde Alprostadil intravenös für insgesamt 15 Tage verabreicht. Anfang Februar 2021 erfolgte eine Nekrosectomie der residualen Veränderungen sowie die Umstellung auf Sildenafil per os. Die kardialen Untersuchungen blieben weiterhin unauffällig, die Spirometrie vom März 2021 zeigte verbesserte Werte, die Raynaud-Symptomatik klang ab. Unter der Reduktion von MMF sowie dem Ausschleichen von Prednisolon war im August 2021 jedoch wieder eine deutliche Verschlechterung der Lungenfunktion zu verzeichnen: TLC 3,36 l (74 %), FVC 2,03 l (55 %), DLCO 2,72 mmol/(min·kPa) (38,9 %). Im Kontroll-CT zeigten sich die Zeichen einer chronisch organisierenden Pneumonie (COP) progredient, mit Milchglasverdichtungen, sowie Zeichen einer Fibrosierung und Bronchiektasien ohne Honigwabemuster (Abb. 3).

Schlussfolgerung: Zum Infektionsausschluss erfolgte eine stationäre Aufnahme zur bronchoalveolären Lavage, in welcher lediglich H. influenzae nachgewiesen werden konnte. Die Zellanalyse zeigte hingegen 15×106 Zellen, und eine geringe Eosinophilie, sowie mäßige Lymphozytose mit erniedrigter CD4/CD8-Ratio. Dies sprach ebenfalls für eine Kollagenose der Lunge. Da die klinische Verschlechterung mit der Verringerung der MMF-Dosis und unter dem Ausschleichen des Prednisolons assoziiert war, wurde nun MMF auf 2×1 g/Tag erhöht und Prednisolon (12,5 mg) wieder täglich verabreicht, worunter es zu einer gering verbesserten Lungenfunktion kam. Im Fall eines Nichtansprechens wären Tacrolimus, Rituximab und bei vitaler Bedrohung Cyclophosphamid eine Alternative. Wir zeigen einen Fall von PM-Scl-Overlap-Syndrom mit sekundärem Raynaud-Syndrom und digitaler Ulceration, beträchtlicher Muskelschwäche und schwerer Lungenbeteiligung. Die bildgebenden Untersuchungen, die Spirometriem sowie die bronchoalveoläre Lavage belegen gemeinsam mit dem PM-Scl-Antikörper diese Erkrankung. Mit diesem Antikörper sind prognostisch milde Krankheitsverläufe beschrieben. Hier ist der Verlauf schwer und wahrscheinlich durch die zurückliegende SARS-CoV-2-Infektion verschärft.

3.5

Lyme arthritis in children, a retrospective cohort study

G. Battistuta, A. Skrabl-Baumgartner, H. Haidl

Med Uni Graz, Graz, Austria

Aim: Arthritis is a common late manifestations of Lyme disease in children and an important differential diagnosis in juvenile idiopathic arthritis. Our study aimed to describe the characteristics of the disease in order to carry out the most accurate differential diagnosis possible in clinical practice. The second objective was to evaluate the efficacy of therapy and final outcome.

Methods: Retrospective cohort study enrolling pediatric patients who met the criteria for the diagnosis of Lyme arthritis. All patients were diagnosed and treated at the University hospital of Pediatrics and Adolescent Medicine in Graz, Austria, between November 2005 and June 2021. Patients with other manifestations of Lyme borreliosis and without follow-up visits were excluded. Clinical presentation, laboratory and radiological findings, as well as treatment and outcome of patients were studied by reviewing patients' charts. The statistical analysis was performed by using the statistical functions of Microsoft Excel.

Results: 38 patients have been considered eligible for the study. Male to female-ratio was 2:1. The median age at first presentation was 13.05 (range 2.05–18) years. 10 patients remembered a tick bite, 3 had a preceding erythema migrans. Symptoms were pain in 31 (82 %) patients, swelling in 26 (68 %), intra-articular effusion in 24 (63 %) and overwarming in 14 (37 %). 32 patients presented with monoarthritis. The knee joint was affected in 89 % of cases. Laboratory findings were leukocytosis in 9 patients and elevated CRP in 27. Infection with *B. burgdorferi* was detected by ELISA-screening (IgG+: 37, IgM+: 9) and confirmed by Western Blot (IgG bands: 29, IgM bands: 10) in all. Radiological imaging was done by ultrasound in 9 patients and MRI in 4 and revealed intraarticular effusion in 12 (32 %) and synovialitis in 5 (13 %) at first visit. Median time interval between first presentation and start of antibiotic therapy was 15 (range 0–320) days. 1° line-antibiotic was ceftriaxone in 15 (39 %), amoxicillin in 10 (26 %), doxycycline in 9 (24 %), cefuroxime and penicillin in 2 (5 %) patients. In 7 (18 %) a 2° course of antibiotics was necessary. 26 (68 %) patients recovered after 1 or 2 cycles of antibiotic therapy. The 12 non-responders underwent therapy with NSAID (4), intra-articular steroid injections (6), or DMARD therapy with sulfasalazine (1). At the end of follow-up, 34 patients were free of symptoms, 3 were subsequently diagnosed with JIA and 1 continued to suffer without diagnosis of a rheumatic disease.

Conclusion: Borrelia infection is an important differential diagnosis in children presenting with arthritis, especially in those presenting with monoarthritis of the knee. Early consideration of the diagnosis, confirmation of infection and antibiotic treatment are necessary. Outcome of Lyme arthritis is favourable in children. In children with ongoing symptoms despite antibiotic treatment and intra-articular corticosteroids reevaluation for rheumatic diseases should be done.

4 Physikalische Medizin

4.1

Frequency, severity and duration of early spa reactions in patients attending the Gastein Healing Gallery (GHG)

M. Offenbächer¹, J. Untner¹, L. Toussaint², C. Hanshans³, N. Kohls⁴, F. Sirois⁵, J. Hirsch⁶, H. Plischke⁷, A. van der Zee-Neuen⁷

¹Gasteiner Heilstollen, Bad Gastein-Böckstein, Austria; ²Luther College, Decorah, United States; ³Hochschule München, München, Germany; ⁴Hochschule Coburg, Coburg, Germany; ⁵University of Sheffield, Sheffield, United Kingdom; ⁶East Tennessee State University, Johnson City, United States; ⁷Universität Salzburg, Salzburg, Austria

Aim: Background: The GHG combines several treatment factors such as exposure to low level radon and to high numbers of negative ions, high humidity and mild hyperthermia in a moderate altitude (1280 m) above sea level. Early spa reactions, including short-term worsening of specific (e.g. pain) or general symptoms (e.g. fatigue) or a deterioration of sleep quality within the first week of the interventions, to repeated thermal triggers are clinically well known. Such reactions are hypothetically mediated by autonomous nervous system (ANS) processes. The GHG treatment factors have a considerable impact on the ANS, a system that adapts rapidly to environmental and internal stressors. Hence, it is plausible that some patients will develop spa reactions in the course of the treatment. In fact, these events are regularly reported by the patients in our clinic. Therefore, our objective was the systematic assessment of frequency, severity and du-

Table 1 | 4.1 Frequency, severity and duration of different spa reactions

Spa reaction items	Appearance in patients, n (%)	Severity of symptoms, n (% of affected patients)			Duration of symptoms, n (% of affected patients)		
		Light	Moderate	Severe	1–2 days	3–4 days	5–6 days
Night sweats	18 (20)	7 (39)	6 (33)	5 (28)	7 (39)	5 (28)	6 (33)
Increased pain	29 (31)	10 (34)	13 (45)	7 (21)	1 (3)	10 (34)	18 (63)
Sleeping problems	25 (27)	7 (28)	14 (56)	4 (16)	4 (16)	9 (36)	12 (48)
Falling asleep	12 (43)						
Wake up in the night	16 (47)						
Reduced general health		14 (30)	25 (53)	8 (17)	8 (17)	16 (24)	23 (49)
Increased fatigue	45 (48)						
Lack of strength	27 (29)						
Loss of motivation	19 (20)						

Bold numbers indicate significant differences at $p < 0.05$

ration of early spa reactions in patients who attended the GHG for the first time for treatment sessions.

Methods: Methods: We conducted an anonymized online survey with patients who attended the GHG for the first time in the year 2020. Four-hundred-forty patients with a variety of diseases who experienced 4 to 13 sessions during their stay were invited to participate. In addition to sociodemographic and disease related variables (i.e. main diagnoses), we assessed the potential spa reactions of night sweats, increased pain and fatigue, lack of strength, and sleeping problems in terms of their occurrence, severity and duration (answer format: yes/no; mild/moderate/severe; lasting 1–2 days/3–4/5–6).

Results: Results: In total, 93 patients responded (21 %). The diagnosis of fibromyalgia was indicated in 24 cases (19 % of all diagnoses), ankylosing spondylitis in 19 (15 %), rheumatoid arthritis in 10 (8 %), psoriatic arthritis 9 (7 %), polymyalgia rheumatica 6 (5 %), spine disorders in 14 (11 %), osteoarthritis at different regions in 23 (19 %) and other diagnoses in 18 cases (16 %) (multiple answers were allowed). The mean age was 57 years (SD 10,4) and 36 % of participants were male. The mean number of sessions was 8,9 (SD 2,1) and the median was 9 sessions. The results of the spa reaction items are depicted in **Table 1**. In some of them there were significant differences (chi-square test).

Conclusion: Conclusions: To our knowledge this is the first time that early spa reactions were assessed systematically, for patients seeking mild radon-hyperthermia treatment. In this diverse sample, early spa reactions were frequent. Fatigue and increased pain occurred in 48 and 31 % of the patients followed by lack of strength in 29 % and sleeping problems in 27 % patients, respectively. In most patients these symptoms were moderate and persisted at least 5 to 6 days. Our results can be used to educate GHG patients in greater detail prior to their treatment about potential spa reactions. Our findings also have implications for future research. For example, some patient reactions are mediated by the ANS and it would be interesting to monitor heart rate variability, a surrogate parameter of the ANS, to assess the physiological processes underlying this phenomenon.

5 Rehabilitation

5.1

Österreichs Rheumatologen beurteilen und vergleichen die Wichtigkeit einer stationären Rehabilitation bei Rheumatoider Arthritis und Axialer Spondyloarthritis

W. Kullich¹, E. Mosor², A. Odrovicsné-Tóth¹, V. Nell-Duxneuner³, A. Falkenbach⁴, E. Mur⁵

¹Ludwig Boltzmann Institut für Arthritis und Rehabilitation, Saalfelden, Österreich; ²Institut für Outcomes Research, Medizinische Universität, Wien, Österreich; ³Österreichische Gesundheitskasse, Wien, Österreich;

⁴Pensionsversicherungsanstalt (PVA), SKA, Bad Ischl, Österreich; ⁵Institut für Physikalische Medizin und Rehabilitation, Universitätsklinikum sowie UMIT, Innsbruck, Österreich

Ziel: Um für Patienten mit rheumatischen Erkrankungen eine möglichst uneingeschränkte Ausübung ihres Berufs sowie der sozialen Partizipation zu erreichen sowie im vorgerückten Alter möglichst lange eine selbständige Lebensführung zu erhalten, bieten die Sozialversicherungen Maßnahmen aus dem Bereich der medizinischen Rehabilitation an. Da sich durch Fortschritte in der medikamentösen Therapie Änderungen in den Schwerpunkten und Zielen der rheumatologischen Rehabilitation ergeben können, war es von Interesse in Umfragen bei Mitgliedern der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation sowie den Expert*innen des Arbeitskreises für Rehabilitation, also zwei kompetenten Fachkreisen, zu erheben, welcher Stellenwert der Rehabilitation bei den Erkrankungen Rheumatoide Arthritis und Spondylarthritiden aktuell zugemessen wird. Die Auswertung dieser Resultate erscheint auch wichtig, um die Zuweisung zur rheumatologischen Rehabilitation und die Qualitätsanforderungen für deren Durchführung den aktuellen Anforderungen anpassen zu können sowie deren Stellenwert im Gesundheitssystem zu stärken.

Methoden: In zwei österreichweiten Online-Umfragen (online survey) wurden alle Mitglieder der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation (ÖGR) aufgefordert zur aktuellen Relevanz einer stationären Rehabilitation bei a) Rheumatoider Arthritis (RA) und b) axialer Spondylarthrititis (axSpA) teilzunehmen. Von den ÖGR-Mitgliedern nahmen $n = 117$ bei der RA-Befragung und $n = 71$ bei der axSpA-Befragung teil; die Rehab-Spezialistengruppe umfasste $n = 12$ (RA) bzw. $n = 13$ (axSpA) Experten, im Gesamten also $n = 129$ (RA) bzw. $n = 84$ (axSpA). Die meisten ÖGR-Mitglieder waren FÄ für Innere Medizin, die Mehrheit (ca. 80 %) seit über 5 Jahren auf dem Gebiet der Rheumatologie. Parallel dazu wurden dieselben Fragen von einer Gruppe von Rehabilitationsexperten, den Mitgliedern des Arbeitskreises für Rehabilitation der ÖGR,

beantwortet. Neben soziodemografischen und beschreibenden Daten bei der Gruppen wurden die Antworten zu 2 Themenblöcken erhoben: (1) Relevanz verschiedener Interventionen im Rahmen der stationären Rehabilitation bei RA bzw. axSpA und (2) Nutzen von Rehabmaßnahmen hinsichtlich verschiedener Erkrankungszeitpunkte. Für alle Fragen wurde ein 11-teiliger Rating Score von 0–10 verwendet (0 = trifft gar nicht zu bis 10 = trifft in sehr hohem Maß zu).

Ergebnisse: Ergotherapie und Physiotherapie wurden von den ÖGR-Mitgliedern sowie dem AK sowohl bei RA als auch axSpA am höchsten bewertet. Während die Mitglieder des AK und der ÖGR bei RA dem Erlernen von Fingerübungen und Gelenkschutzmaßnahmen den zweithöchsten Rang zuerkannten, war dies bei axSpA (ÖGR und AK Mitglieder) für Gelenkschutzberatung und Rückenschule der Fall. Im Vergleich findet man im Mittelfeld der Ranking-Tabelle zwischen ÖGR-Mitgliedern und AK eine gering unterschiedliche Bewertung einzelner Rehabilitationsmaßnahmen. Bei der Maßnahme „Versorgung mit Schienen und Hilfsmitteln“ unterscheidet sich die Bewertung deutlich, indem die ÖGR-Mitglieder bei RA-Patient*innen dieser Intervention eine höhere Relevanz zuordnen (Platz 5) als die AK-Mitglieder (Platz 7). Die Bewertung der Maßnahme „Optimierung der medikamentösen Schmerztherapie“ unterscheidet sich bei axSpA Patient*innen auch eindeutig, indem der AK dieser Intervention eine höhere Relevanz zuordnet (Platz 4) als die anderen ÖGR-Mitglieder (Platz 6). Einer regelmäßigen Rehabilitation im Abstand weniger Jahre wurde von den ÖGR-Mitgliedern eine etwas höhere Relevanz zugeordnet (bei RA Platz 3, bei axSpA Platz 2) als vom AK (bei RA und axSpA Platz 4). Der AK Rehabilitation schätzt den Nutzen zu allen Zeitpunkten insbesondere bei axSpA als sehr hoch ein. Beide Expertengruppen stufen bei beiden Indikationen die Effektivität der Rehabilitationsmaßnahmen generell hoch ein.

Schlussfolgerung: Wie kann es gelingen Patienten mit entzündlichen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises trotz gesundheitlicher Einschränkungen eine weitestgehend gute Teilhabe am Alltags- und Berufsleben zu ermöglichen? Bei der Beantwortung der Frage, welche Patient*innen mit RA oder axSpA in der heutigen Zeit wieviel bzw. optimal von einem stationären Rehabilitationsaufenthalt profitieren können, sind Empfehlungen von Expert*innen in der Rehabilitation und Rheumatologie von großer Bedeutung. Die unter Einbeziehung dieser Personengruppe durchgeführten Untersuchungen zeigten, dass sich die Beurteilung von Mitgliedern der ÖGR nur geringgradig von der Expert*innen-Meinung des AK für Rehabilitation unterscheiden. Beide Gruppen bewerten die stationäre Rehabilitation bei RA und axSpA als sehr bedeutsam, was klar dokumentiert, dass Rehabilitationsmaßnahmen bei Patienten mit diesen Erkrankungen auch in Zeiten deutlich verbesserter pharmakotherapeutischer Optionen einen sehr hohen Stellenwert besitzen.

6 Sonstiges

6.1

Patientencharakteristika und Medikamentenverweildauer von Patienten mit Rheumatoider Arthritis im österreichischen Biologika-Register BioReg

B. Leeb¹, G. Eichbauer-Sturm², P. Spellitz³, R. Puchner⁴, B. Rintelen⁵, V. Ferincz⁶, M. Herold⁷, F. Singer¹, R. Fritsch-Stork⁸, B. Investigators¹

¹BioReg, Trägerverein für das Österreichische Register für Biologika, Biosimilars und tsDMARDs bei der Behandlung von entzündlichen rheumatischen Erkrankungen (BioReg)/Association for the Austrian registry for Biologicals, Biosimilars and tsDMARDs in the treatment of inflammatory rheumatic diseases (BioReg), Wien, Österreich; ²Ordination, Linz und Kitzbühel, Österreich; ³Rheumazentrum Wien-Oberlaa, Wien, Österreich; ⁴Ordination Wels, Wels, Österreich; ⁵2. Medizinische Abteilung, LK Stockerau, Stockerau, Österreich; ⁶2. Medizinische Abteilung, UK St.Pölten, St. Pölten, Österreich; ⁷Autoimmune Laboratory Medical University und Ordination, Innsbruck, Österreich; ⁸1. Medizinische Abteilung, Hanusch KH, Wien, Österreich

Ziel: Im österreichischen Register für Biologika, Biosimilars und targeted synthetic DMARDs (ts-DMARDs), BioReg, werden seit 2010 Daten von Patient*innen mit Rheumatoider Arthritis (RA), Arthritis psoriatica, Spondylitis ankylosans und anderen rheumatischen Erkrankungen gesammelt. Bis dato wurden über 1770 einzelne RA Patient*innen in BioReg dokumentiert. Ziel dieser Untersuchung war es, die Charakteristika und die Medikamentenverweildauer von Patienten auf TNF-alpha-Inhibitoren (TNFi), Interleukin-6-Rezeptor-Blockern (anti-IL-6R), Co-Stimulationsblockern (ABA), Januskinase-Inhibitoren (JAKi) und anderen Therapieprinzipien inklusive Rituximab (OMA) zu ermitteln. Besonderes Augenmerk sollte dabei auf die Gruppe der JAKis gelegt werden, deren erster Vertreter im Jahre 2017 die Zulassung in Österreich erhielt. Bis heute sind vier Vertreter dieser Substanzgruppe in Österreich zugelassen und werden zur Behandlung von RA Patient*innen angewendet. Mit Stichtag 31.08.2021 wurden 2685 Behandlungszyklen bei RA Patient*innen in BioReg dokumentiert.

Methoden: Es erfolgte, getrennt nach Behandlungsprinzip, die deskriptive Analyse von persönlichen Daten, Vorbehandlungen, rheumatologischer Begleitmedikation, Co-Morbidität, Krankheitsaktivität zu Behandlungsbeginn, sowie Nikotinabusus. Darüber hinaus wurde die Dauer der Medikation mittel Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

Ergebnisse: Für TNFi fanden sich 1525 Behandlungszyklen, beginnend im Jahre 1999, für anti-IL6R 431 (Beginn 2009), für ABA 243 (2007), für OMAs 208 (2000), für JAKi konnten 278 Behandlungszyklen mit Beginn 2016 ermittelt werden. Davon waren drei (2021) mit Filgotinib, 59 mit Upadacitinib (2020), 71 mit Tofacitinib (2016) und 145 mit Baricitinib (2017). In Alters- und Geschlechtsverteilung, body mass index und Co-Morbiditäten der Patient*innen gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Therapeutika. Die weitaus größte Zahl der Behandlungen erfolgte mit TNFi, gefolgt von anti-IL6R Biologika. Rheumafaktorpositivität fand sich bei OMAs am höchsten mit 72,89 % und bei der JAKi-Gruppe am geringsten mit 52,89 %, während es sich bei der Krankheitsdauer umgekehrt verhielt (im Mittel 14,45 a in der OMA-Gruppe vs. 9,94 a in der JAKi-Gruppe). Der Anteil an Biologika-naiven Patient*innen war in der Gruppe der TNFi mit 82,23 % am höchsten und am niedrigsten in der JAKi-Gruppe mit 31,65 %. Hinsichtlich der Verweildauer fanden sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Therapiezyklen mit Biologika, während die Verweildauer auf JAKi im Mittel kürzer ermittelt wurde. Unterschiede ergaben sich zwischen den einzelnen JAKis mit der höchsten Verweilrate auf Upadacitinib.

Schlussfolgerung: Wie anhand der erhöhten Anzahl an Vorbehandlungen und der kürzeren Verweildauer auf der Medikation ableitbar, erfolgt der Einsatz von JAKi noch häufig bei Patient*innen mit multiplem Versagen auf andere Therapieprinzipien (difficult to treat). Diesbezüglich ist durch die in den EULAR Empfehlungen von 2019 erstmals postulierte Gleichstellung von Biologika und JAKi als Option nach dem Therapieversagen einer konventionellen Basistherapie eine Veränderung in der Zukunft möglich. Insgesamt spricht die hohe Zahl der Behandlungen mit JAKi in Anbetracht der im Vergleich kurzen Verfügbarkeit der Präparate für die Akzeptanz des Prinzips Januskinase-Hemmung bei Ärzt*innen und Patient*innen. Diese Datenevaluierung wurde mit einem unrestricted grant der Fa. AbbVie ermöglicht.

6.2

Synovial fibroblasts: Mediators of synovial cytokine milieu on CD4+ T-cells

M. Kugler¹, M. Dellinger¹, F. Kartnig², A. Tosevska¹, L. Müller¹, H. Kiener¹, T. Karonitsch¹, M. Bonelli¹

¹Medizinische Universität Wien, Abteilung für Rheumatologie, Wien, Austria;

²CeMM Research Center for Molecular Medicine, ÖAW, Wien, Austria

Aim: Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease which is characterized by synovial inflammation resulting in bone and cartilage destruction. Inflamed synovial tissue consists of multiple cell types such as Fibroblast-like synoviocytes (FLS) or CD4+ T cells, which can both drive local inflammation. However, the exact interaction profile and its func-

tional consequences remain completely unclear and are assessed within our experimental system.

Methods: RA patient derived FLS were isolated from synovial tissue. FLS were treated with different cytokines and RNA-sequencing was performed to examine the effect of the synovial cytokine milieu. Fluorescence activated cell sorting (FACS) purified naïve CD4⁺ T-cells from patient-derived PBMCs were co-cultured with cytokine pre-treated FLS. Automated fluorescence microscopy and downstream bioinformatic image analysis allowed visualization and quantification of cell-cell interactions.

Results: Our data confirmed enhanced T cell–FLS interactions, which was dependent on the cytokine milieu. Consequently, cell-cell interactions lead to enhanced T cell activation, proliferation and differentiation of naïve T cells into CD62L high CD45RO high memory T cells. Ongoing bioinformatic analysis aim to integrate the in vitro generated data into single-cell sequencing data from synovial biopsies from RA patients. Automated high-content microscopy will be used to identify compounds to inhibit cell-cell interactions and consequently the development of pathogenic T cells.

Conclusion: Cytokine pre-stimulation of FLS alters their interaction with T-cells, which consequently modifies CD4⁺ T-cell development. This points towards a role of FLS–T-cell interaction in the pathomechanism of RA. Using our assay system as high-content drug screening tool will allow for identification of interaction-inhibitory compounds.

6.3

Gender differences in response to biologicals. Women fare worse across inflammatory arthritis diseases—data from the BioReg

E. Loibner¹, V. RitschP², P. Spellitz³, G. Eichbauer-Sturm⁴, J. Zwerina⁴, M. Herold⁴, M. Stetter⁴, R. Puchner⁴, J. Hitzelhammer⁴, F. S. Singer⁴, B. Leeb⁴, R. Fritsch-Stork¹

¹Sigmund Freud PrivateUniversity, Medical Faculty, Wien, Austria; ²Medical University of Vienna, Center for Medical Statistics, Informatics and Intelligent Systems; Section for Outcomes Research, Wien, Austria; ³Rheumazentrum Wien Oberlaa, Wien, Austria; ⁴BioReg (Austrian registry of Biologicals, Biosimilars & tsDMARDs in rheumatology), Wien, Austria

Aim: The aim of our study was to investigate possible gender-dependent differences in response to biologics (bDMARD), apremilast, and tsDMARD in several inflammatory arthritides in a homogeneous Central European population, using data from the Austrian Registry for Biologics (Bioreg)

Methods: Biologics-naïve patients with RA, SpA, and PsA from the BioReg registry with a baseline visit (= V1) and controls at 6 (= V2) and 12 months (= V3) were included. The response rate between genders was examined for all TNFi, rituximab (RIT), tocilizumab (TCZ), and apremilast (APR). The remaining bDMARDs and tsDMARDs were not analyzed due to insufficient numbers. The primary endpoint was the respective disease activity scores: for RA the DAS28, for SpA the BASDAI and for PsA the Stocker Activity Score for Psoriatic Arthritis (SASPA); for comparison of response across disease entities the Health Assessment Questionnaire (HAQ) was used. Data were analyzed in R and stratified by gender using Kruskal-Wallis and Wilcoxon tests.

Results: 1. Rheumatoid arthritis DAS28 decreased for visits V1, V2, and V3 for both sexes. Women had a higher DAS28 at all three visits, which was significant at V2 and V3. (V1: $p=0.980$; V2: $p=0.029$; V3: $p=0.012$). In TNFi ($n=249$), there was a significantly better response in men V2 ($p=0.019$). In rituximab ($n=25$), there was a significant higher DAS28 in women in V2 and V3, which decreased at follow-up (V1: $p=0.053$; V2: $p=0.003$; V3: $p=0.014$). For tocilizumab ($n=60$) no gender differences were noted. 2. Spondylarthritis BASDAI also decreased at visits V1, V2, and V3 for both sexes. Women had a higher BASDAI in these visits, showing a statistical significance in V2 and V3 (V1: $p=0.586$; V2: $p=0.035$; V3: $p=0.044$). In contrast, no statistically significant gender difference was observed in SpA patients with use of TNFi ($n=209$). 3. Psoriasis arthritis. Similarly, SASPA decreased in visits V1, V2 and V3 for both genders, and was significantly higher in females in V2 and V3 (V1: $p=0.342$; V2:

$p=0.009$; V3: $p=0.001$). To TNFi ($n=79$), men responded significantly better in V3 ($p=0.034$). On apremilast ($n=39$) a sex difference was evident in V2 with a $p=0.003$. 4. Differences between TNFi, rituximab, tocilizumab and apremilast based on HAQ There was a gender difference in TNFi used in RA and PsA, with a significant difference in RA at all three visits and in PsA only at V3 (RA: V1: $p=0.001$; V2: $p=0.010$; V3: $p=0.001$; PsA: V3: $p=0.025$). There was no significant difference between genders for TNFi used.

Conclusion: Gender difference in the response to bDMARDs or tsDMARDs showed an inconsistent pattern, whereas a statistically better response for TNFi treatment was observed in male RA and PsA patients, this effect did not extend to SpA. In contrast to rituximab and aremilast, which also elicited a statistically better effect in men, Tocilizumab seems to work equally well in both genders. Keeping in mind the small sample number, this differential effect of bDMARDs and tsDMARDs could have potential implications in therapy after testing in a larger cohort.

7 Fallstudien

7.1

COVID-19 als mutmaßlicher Auslöser einer anti-MDA 5-assoziierten Dermatomyositis mit rp-ILD/ARDS: Ein Fallbericht

K. Kastrati¹, K. Anderle¹, K. Machold¹, H. Kiener¹, S. Geleff², H. Prosch³, D. Aletaha¹, S. Blüml¹

¹Medizinische Universität Wien, Univ. Klinik für Innere Medizin III, Abteilung für Rheumatologie, Wien, Österreich; ²Medizinische Universität Wien, Klinisches Institut für Pathologie, Wien, Österreich; ³Medizinische Universität Wien, Univ. Klinik für Radiologie, Wien, Österreich

Fallbeschreibung: Ein 20-jähriger, männlicher Patient aus Bangladesch, wurde im Januar 2021 wegen V.a. Polyarthritiden an der Rheuma-Ambulanz des AKH Wien überwiesen. Er berichtete über Arthralgien, Müdigkeit sowie Belastungsdyspnoe seit 3–4 Wochen, Episode von erhöhter Temperatur, Gewichtsverlust und unproduktiven Husten, der etwa 2 Monate anhielt. Die Haut zeigte multiple papulöse Läsionen an den oberen Extremitäten und flache und dunkelbraune Hautverfärbungen an den Finger-

Abb. 1 | 7.1 ▲ a–c Hyperpigmentierung mit hyperkeratotischer und teilweise ulzerativer Komponente über den Fingergelenken und an den Extremitäten. **d, e** 3-Tesla KM-MRT, T2-Sequenz am 15.02.2021 zeigt bilaterale Signalverstärkungen im Sinne einer Myositis in Tensor fasciae latae, Sartorius-Muskeln, Gluteus Minimus, M. quadriceps femoris bds (**d**, rote Pfeile) mit maximaler Beteiligung des rechten Iliopsoas-Muskels (**e**, roter Pfeil)

Abb. 2 | 7.1 ▲ Links: CT-Thorax Feb. 2021: diffuse unspezifische, beidseitig organisierende Infiltrate, meist ausgeprägt im linken Unterlappen der Lunge, eine dezente zentrale Verdickung der Bronchialwände; BSK + bronchoalveoläre Lavage: Plaques und entzündete Schleimhaut; Histo: subtile lympho- und granulozytäre Infiltrate, die auf eine gemischtzellige Alveolitis hindeuten Rechts: CT-Thorax März 2021: progrediente Konsolidierungen, Milchglas apikal. BSK + bronchoalveoläre Lavage: Befundprogress; Histo: akute Bronchitis, Bild einer OP/DAD (vereinbar mit DM und post-COVID). unten: Pathohistologie der explantierten Lunge: Abbildung (links, Bild a): Akuter Lungenschaden mit fokalen Organisationszeichen; Bild einer organisierenden Pneumonie (HE-Färbung $\times 400$). Abbildung (rechts, Bild b) Trichrom-Färbung: alveoläre Fibrinablagerungen sog. hyaline Membranen (Pfeilspitzen)

gelenken. Die Histologie zeigte eine Interface-Dermatitis. Das Labor ergab: erhöhte Muskelenzyme (CK, Aldolase), erhöhtes Ferritin und dezent elevierte Akut-Phaseparameter. In der Immunserologie konnten positive antinukleare Antikörper (ANA)-Titer, erhöhte Ro-60-Antikörper bei 23 U/ml (ULN ≤ 10 U/ml) und insbesondere anti-MDA-5-Antikörper bei 14 U/ml (ULN ≤ 10 U/ml) nachgewiesen werden. In der CT-Thorax vom Feb. 2021 fanden sich bilateral organisierende Infiltrate, die insbesondere im linken Unterlappen der Lunge ausgeprägt waren. Im 3-Tesla MRT der Muskeln zeigten sich hyperintense Signalveränderungen der bilateralen proximalen Oberschenkelmuskulatur, die mit einer Myositis vereinbar waren. Bei Verdacht auf anti-MDA-5 assoziierter Dermatomyositis mit interstitieller Lungenbeteiligung wurde der Patient zur weiteren Abklärung (Bronchoskopie, Muskelbiopsie und Einleitung immunsuppressiver Therapie) stationär aufgenommen. Die Bronchoskopie zeigte mehrere weiße noduläre Plaques, die sich diffus im Bronchialtrakt erstreckten. Die Histo dieser Plaques und die bronchoalveoläre Lavage ergaben insgesamt das Bild einer zellulären Alveolitis. Am ersten Tag nach der Bronchosko-

pie war der Patient jedoch subfebril und die routinemäßig durchgeführte SARS-CoV-2-rt-PCR wurde erstmals positiv mit einem CT-Wert von 41,6 befundet. Rt-PCR aus den bronchoalveolären Lavageproben erbrachte negative Ergebnisse. Da die weiteren PCR-Tests den CT-Wert von 40 nicht unterschritten und alle folgenden Tests nach 3 Tagen insgesamt negativ waren, wurde eine Analyse auf SARS-CoV-2 IgG-Antikörper durchgeführt. Diese ergab einen positiven Befund, was für eine durchgemachte COVID-19-Infektion sprach. Der Patient hatte Oktober/November 2020 Kontakt mit einem COVID-Infizierten und er wurde anschließend symptomatisch, wurde aber nie auf COVID-19 getestet. Der Patient entwickelte im Verlauf eine progrediente Dyspnoe unter intensivierte Sauerstofftherapie. Die CTs zeigten rasch progrediente Konsolidierungen und die Histo der 2. Bronchoskopie erbrachte das Bild einer organisierenden Pneumonie bzw. diffusen alveolären Schädigung. Nach gründlicher Literaturrecherche zur rp-ILD-Therapie bei DM wurde mit Cortison, Cyclophosphamid, Tacrolimus und intravenösen Immunglobulinen (IVIG) begonnen, begleitet von antimikrobieller und antifungaler Absicherung. Bei fulminantem respiratorischem Versagen wurde nach Etablierung einer ECMO eine high-urgency Lungentransplantation veranlasst (Progress zu ECMO und Lu-TX).

Schlussfolgerung: Autoimmunologische Phänomene nach Covid-19 wurden in den letzten Monaten intensiv untersucht. Die auffallenden Ähnlichkeiten zwischen Autoimmunerkrankungen und Post-Covid-19-Folgen stellen Kliniker vor eine Herausforderung, insbesondere bei Patienten mit unspezifischen muskuloskelettalen-, Atemwegs- und Hautsymptomen. Es bleibt eine spannende Aufgabe, bei unserem jungen und ansonsten gesunden Patienten die vorangegangene SARS-CoV-2-Infektion zum Trigger einer Dermatomyositis mit fulminantem respiratorischem Versagen zu erklären. Was uns neben den bekannten pathophysiologischen Mechanismen der viralen MDA5-Antikörper-Induktion mehr Sicherheit in der wahrscheinlichen Ätiologie gibt, ist der postinfektiöse Symptombeginn mit einer Latenz von mehreren Wochen, die der Literatur bei Autoimmunphänomenen nach Covid-19 gut entspricht.

Literatur

1. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Mariette X (2021) Systemic and organ-specific immune-related manifestations of COVID-19. *Nature Reviews Rheumatology*. 17(6):315–332
2. Liu Y, Sawalha AH, Lu Q (2021) COVID-19 and autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 33(2):155–162
3. Matsuda KM, Yoshizaki A, Kuzumi A, Fukasawa T, Ebata S, Yoshizaki-Ogawa A, et al (2020) Combined immunosuppressive therapy provides favorable prognosis and increased risk of cytomegalovirus reactivation in anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive dermatomyositis. *The Journal of Dermatology*. 47(5):483–489
4. Aoyama J, Hayashi H, Yajima C, Takoi H, Tanaka T, Kashiwada T, et al (2019) Anti-MDA5 antibody-positive rapidly progressive interstitial pneumonia without cutaneous manifestations. *Respir Med Case Rep*. 26:193–196
5. Kurita T, Yasuda S, Amengual O, Atsumi T (2015) The efficacy of calcineurin inhibitors for the treatment of interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. *Lupus*. 24(1):3–9

7.2

Myositis mit Rhabdomyolyse & akutem Nierenversagen nach Covid-19 – ein Fallbericht

A. Kietzbl, G. Göndör, P. Fasching, G. Holak
Klinik Ottakring, Wien, Österreich

Fallbeschreibung: Ein 20-jähriger, Schwarzer, männlicher Patient stellt sich über die Zentrale Notaufnahme bei Muskelschwäche seit etwa 2 Wochen, sowie zunehmenden Ganzkörperschmerzen vor. Anamnestisch erwähnenswert sind eine abgelaufene, vermutlich viral bedingte Myositis mit Rhabdomyolyse ohne Kreatinin Anstieg, aber massiver Auslenkung der Kreatinkinase (CK) >420.000 U/L im Jänner 2020 sowie eine Chlamydia pneumoniae-Infektion und Epstein Barr Virus-Infektion 2019. Der Patient wurde im Juli 2021 mit dem Vektorimpfstoff der Firma Johnson & Johnson® gegen Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) geimpft. Eine Woche nach Impfung treten Fieber,

Abb. 1 | 7.2 Zeitverlauf der Symptome, Laborparameter & SARS-CoV-2-Befunde

Geruchsverlust sowie die erwähnte Muskelschwäche auf (Abb. 1). Eine SARS-CoV-2-Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR)-Testung ist zu diesem Zeitpunkt nicht erfolgt. In der klinischen Untersuchung zeigen sich keine Auffälligkeiten. Die Vitalparameter zum Zeitpunkt der Erstvorstellung zeigen eine Sinustachykardie (Herzfrequenz: 125/Minute), sonstige EKG-Abnormalitäten finden sich nicht. Im Aufnahmelaor imponieren die massiv elevierte CK (522.000 U/L [Ref: 0–190 U/L]) und ein akutes Nierenversagen (ANV), Kreatinin 2,1 mg/dL [Ref: 0,5–1,3 mg/dL], eGFR 43 mL/min/1,73 m² [Ref: 60–120 mL/min/1,73 m²], (Tab. 1). Begleitend besteht eine Erhöhung der Leberfunktionsparameter (ASAT; ALAT und γ -GT). Aufgrund eines nunmehr positiven SARS-CoV-2-PCR Befundes bei Aufnahme (CT-Wert von 36,70) wird der Patient initial auf die Isolierstation der Zentralen Notaufnahme aufgenommen. Im Verlauf erfolgt bei steigendem CT-Wert die Transferierung auf eine internistische Normalstation. Die im Aufnahmelaor ausgeleiteten Nierenfunktionsparameter zeigen sich weiterhin progredient und werden als Rhabdomyolyse inter-

pretiert. Anamnestisch werden vom Patienten Medikamenteneinnahme, Drogenkonsum, exzessiver Sportkonsum sowie ein Trauma als mögliche Auslöser verneint. Neben intravenöser Volumensubstitution (bis sieben Liter täglich), erhält der Patient eine symptomorientierte, analgetische Therapie. Die Nierenparameter sowie die CK zeigen sich unter Therapie rückläufig (Tab. 1), sodass auf ein Nierenersatzverfahren letztlich verzichtet werden kann. In der durchgeführten Autoimmundiagnostik findet sich kein Hinweis für eine idiopathische inflammatorische Myopathie (Dermatomyositis/Polymyositis, oder Einschlusskörperchen-Myositis [siehe Tab. 2]) und das ergänzende, virale Screening bleibt negativ. Das Lungenröntgen bei Aufnahme ist ohne die Covid-19-typischen Veränderungen und die beidseitige Nierenultrasonographie zeigt einen Normalbefund. Der Patient kann nach insgesamt 19 Tagen stationären Aufenthalts in gutem Allgemeinzustand und mit leicht erhöhten Nierenfunktionsparametern sowie gering erhöhter, jedoch deutlich rückläufiger CK entlassen werden (Tab. 1).

Schlussfolgerung: Während die meisten Fälle viraler Myositis auf Influenza und Enteroviren zurückzuführen sind, wurden seit Beginn der Covid-19-Pandemie auch einzelne SARS-CoV-2 vermittelte Fälle beschrieben. Die Pathogenese viraler Myositiden ist unklar, jedoch ist in der Literatur eine Muskelbeteiligung auch bei anderen Coronaviren beschrieben worden. Im hier präsentierten Fall wird eine Myositis mit Rhabdomyolyse und ANV nach SARS-CoV-2-Infektion ohne Lungenbeteiligung beschrieben. Das ANV konnte durch forcierte Volumentherapie, die Myositis und Rhabdomyolyse symptomatisch behandelt werden. In der Ursachenforschung konnten weder eine immunologische Grunderkrankung, noch ein sonstiger, typischer Auslöser für Myositis- und Rhabdomyolyse nachgewiesen werden. Die Manifestation einer Post-Covid-19 Erkrankung mit Ganzkörperschmerzen und Rhabdomyolyse ohne Pneumonie ist im vorliegenden Bericht besonders hervorzuheben und soll die Awareness für atypische Phänotypen einer SARS-CoV-2-Infektion verbessern helfen. Ob die ausgeleitete CK als prognostischer Marker Bedeutung haben könnte, ist aus Sicht der Autoren nicht ausreichend durch Evidenz zu belegen. Das Erheben und Monitieren der CK bei Covid-19-Erkrankten mit Muskelbeschwerden ist aus unserer Sicht notwendig, um potenziell lebensgefährliche Komplikation wie Rhabdomyolyse und ANV zu vermeiden. Schlussendlich ist derzeit unklar, wieso der Patient die offensichtliche Prädisposition zur Entwicklung einer Rhabdomyolyse nach viraler Infektion hat.

Tab. 1 | 7.2 Relevante Laborparameter im Zeitverlauf

Laborparameter					
Tag	CK	Kreatinin	eGFR	Sars-CoV2-PCR	CT-Wert
Aufnahme	522.000	2,1	43	Positiv	36,7
Tag 2	282.152	3,1	28	Positiv	39,9
Tag 3	254.725	3,5	24	–	–
Tag 4	128.714	3,7	22	Positiv	–
Tag 5	83.234	4,2	<20	Positiv	44,2
Tag 7	12.071	4,2	<20	Negativ	–
Tag 9	6220	3,7	22	–	–
Tag 12	1644	2,4	36	Negativ	–
Tag 14	1142	2,0	44	–	–
Tag 16	734	1,6	61	–	–
Entlassung	745	1,4	69	Negativ	–

Kreatinin (0,5–1,3 mg/dL), eGFR geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (MDRD modification of diet in renal disease, 60–120 mL/min/1,73 m²), CK Kreatinkinase (0–190 U/L), Sars-Cov2-PCR Schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus 2-Polymerase-Ketten-Reaktion (positiv/negativ), CT-Wert Cycle-threshold Wert (<30)

7.3

„Schmerzsyndrom“ entpuppt sich als Grossgefäßvaskulitis (Aortitis) mit multiplen Enthesitiden und Facettengelenksbefall

D. Becker-Capeller¹, M. Huf², S. Kapsimalakou²

¹Rheumatologische Schwerpunkt an der Klinik Dr. Hancken, Stade, Deutschland; ²MVZ MRT & Nuklearmedizin Klinik Dr. Hancken, Stade, Deutschland

Fallbeschreibung: An eine Grossgefäßvaskulitis sollte auch bei jüngeren Patienten, die unter ubiquitären Schmerzen leiden, gedacht werden, um einen langen Leidensweg abkürzen zu helfen und eine effektive zur Verfügung stehende Therapie schnell zu beginnen. Wir berichten über eine 58-jährige als Rechtsanwältin tätige bisher gesunde Patientin, die zur Abklärung generalisierter Schmerzen, die als Fibromyalgiesyndrom gedeutet wurden – bei unklarem Leistungsknick – in unsere rheumatologische Schwerpunktpraxis kam. Bei der Eingangsuntersuchung der Patientin fiel neben der Schmerzsymptomatik an allen 4 Körperquadranten bei der erstmalig erfolgten körperlichen Untersuchung ein erhöhter bisher nicht bekannter Blutdruck von 180/110 rechts und 180/110 li auf. Die veranlassten immunologischen Parameter zeigten bis auf eine CRP Erhöhung von 9,9 mg/l (<5 mg/l) bei ANA, DNS-AK, C-ANCA, P-ANCA, Chromagranin A, Metanephrin-Bestimmung, HLA-B-27 unauffällige Werte, Blutbild- und Blutchemie ob. US-Doppler-Untersuchung der Aa.temporalis, Aa. carotis, Aa.axillaris unauffällig. Echokardiographie bis auf Septumdicke von 12 mm unauffällig. Duplex Nierenarterien unauffällig. Nach 4 Wochen bei Persistenz des Hochdrucks unter medikamentöser Therapie mit Werten bis 220/120 mmHG wurde notfallmässig eine PET-CT18F(FDG)-Untersuchung unter dem Verdacht einer Großgefäßvaskulitis (GCA) veranlasst. PET-CT Ergebnis: Aortitis der Aorta descendens auf 17 cm Länge. Zeichen der peripheren und axialen Spondyloarthritis mit Enthesitiden und Facettengelenksentzündungen ohne Sakroiliitisbefall. Die Therapie mit Steroiden (50 mg absteigend auf 7,5 mg/die innerhalb von 6 Wochen) und Anti IL-6 Rezeptor-AK mit 162,5 mg/Woche führte nach 6 Wochen zu einer anhaltenden Remission, so dass die Therapie nach 12 Monaten abgesetzt werden konnte. Nach 18 Monaten ist die Patientin weiterhin beschwerdefrei.

Schlussfolgerung: Bei der rheumatologischen Abklärung eines vordiagnostizierten generalisierten Fibromyalgiesyndroms sollte die beidseitige RR-Kontrolle nicht vergessen werden, um ggf. die richtigen diagnostischen und therapeutischen Schlüsse ziehen zu können.

Literatur

1. DeJaco C, Ramiro S, Duftner C, et al (2018) EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice *Annals of the Rheumatic Diseases* 77:636–643

7.5

Brennender Kopfschmerz einer jungen Patientin – Einbildung oder doch ein „Dachschaden“ der besonderen Art?

C. Wallner, T. Derler, C. Derler-Siegel, C. Ranak, R. Thonhofer

LKH Mürrzuschlag, Mürrzuschlag, Österreich

Fallbeschreibung: Von der neurologischen Abteilung wird eine 21-jährige weibliche Patientin ohne wesentliche Vorerkrankungen, aufgrund von brennenden, hochparietal akzentuierten Kopfschmerzen und einem ANA-Titer von 1:640 (DSF70-AK pos.) vorgestellt. Die Symptomatik bestand zu diesem Zeitpunkt seit 5 Monaten und wurde von einer zunehmenden Inappetenz mit konsekutiven Gewichtsverlust von 5 kg begleitet. Klinisch und anamnestisch fanden sich keine Zeichen einer Kollagenose. Laborchemisch zeigten sich die Entzündungsparameter (BSG, CRP) seit 4 Monaten konsequent erhöht. Mehrere Computertomographien (CT) und Magnetresonanztomographien (MRT) erbrachten unauffällige Befunde. In Anbetracht der Klinik wurde unsererseits eine Nachbefundung aller bildgebenden Befunde, sowie eine erneute MRT der parietalen Schädelkalotte veranlasst. Dabei zeigten sich hochparietal bds. Kontrastmittel aufnehmende, bis 3,3 × 4 cm große Läsionen, mit umgebenden Knochenmarksödem und einer Auftreibung der Schädelkalotte. Schließlich erfolgte eine Biopsie der Läsionen, deren histologische Aufarbeitung Knochenanteile mit Faserknochenbildung, Neovaskularisation, sowie fokale Abszessbildungen zeigte. Eine Langerhans-Zell-Histiozytose, Malignome und Infekte als Ursache, konnten ausgeschlossen werden. Zum Ausschluss weiterer Herde wurde ein Ganzkörper MRT durchgeführt. Die Diagnose einer CRMO erfolgte schließlich unter Einbeziehung der Janssen und Bristol-Criteria. Im Konsens mit der Patientin wurde eine TNF-α Blocker Therapie (Adalimumab) und Aprednisolon ausschleichend über 12 Wochen begonnen. In der ersten Kontrolle nach einem Monat gibt die Patientin eine deutliche Besserung der Beschwerden, CRP und Leukozyten im Normbereich, Aprednisolon zu diesem Zeitpunkt noch in der Dosierung von 10 mg wurde weiter ausgeschlichen. Nach insgesamt 10 Wochen Therapie, trat eine massive Psoriasis capillitii auf, weshalb Adalimumab abgesetzt wurde. Stattdessen wurde Ixekizumab eingeleitet, worunter kurzfristig eine Besserung der Psoriasis eintrat, jedoch kam es nun zu massivem Haarverlust am Kopf. Zusätzlich traten im weiteren Verlauf pustulöse schmerzende Hautveränderungen im Bereich von Nacken, Oberschenkel, Rücken und Händen auf, woraufhin hier eine Lokalthherapie mit Curatoderm erfolgte. Ixekizumab wurde bei einem sich stetig verschlechternden Hautbefund wieder abgesetzt. Eine Stanze der Kopfhaut ergab schließlich die Diagnose einer psoriasisformen Dermatitis in erster Linie TNF-α induziert, sowie eine psoriasiforme Alopecie. Daher erfolg-

Hier steht eine Anzeige.

Springer

Tab. 2 | 7.2 Autoimmundiagnostik und Serologische Diagnostik

Autoimmundiagnostik		
Parameter	Referenzbereich	Ergebnis
ANA qual. IF	Neg.	Neg.
Fibrillarin AK	Neg.	Neg.
dsDNA-AK	Bis 20,0 U/mL	6,0
RNA Polym. III ql.	Neg.	Neg.
ENA-AK	Neg.	Neg.
RNP-/Sm-AK EIA	Bis 25 U/mL	Neg.
U1-snRNP-AK ql.	Neg.	Neg.
Sm-AK	Bis 25 U/mL	Neg.
Scl-70 AK qual.	Neg.	Neg.
CENP-B-AK qual.	Neg.	Neg.
CENP-B-AK	Bis 10 U/mL	Neg.
SS-A/Ro-AK	Bis 25 U/mL	Neg.
SS-B/LA-AK	Bis 25 U/mL	Neg.
RNP70-AK	Bis 25 U/mL	Neg.
Scl-70 AK	Bis 25 U/mL	Neg.
Jo-1-AK	Bis 25 U/mL	Neg.
CENP-A-IgG-AK ql.	Neg.	Neg.
PL-7-AK qual.	Neg.	Neg.
PL-12-AK qual.	Neg.	Neg.
SRP-AK qual.	Neg.	Neg.
Jo-1-AK qual.	Neg.	Neg.
Mi-2-AK qual.	Neg.	Neg.
Ku-AK qual.	Neg.	Neg.
PM-Scl-75-AK ql.	Neg.	Neg.
PM-Scl-100-AK ql.	Neg.	Neg.
EJ AK	Neg.	Neg.
OJ AK	Neg.	Neg.
MDA5 AK ql.	Neg.	Neg.
TIF1-gamma AK ql.	Neg.	Neg.
SAE-1 AK ql.	Neg.	Neg.
SAE-2 AK ql.	Neg.	Neg.
NXP2 AK ql.	Neg.	Neg.
Th/To AK IgG ql.	Neg.	Neg.
Serologische Diagnostik		
Parameter	Referenzbereich	Ergebnis
HBV s-AG	Neg.	Neg.
HBV c-AK	Neg.	Neg.
HCV-AK	Neg.	Neg.

te die Umstellung auf Guselkumab, worunter es derzeit zur Besserung des Hautbildes kommt. Eine Schädel MRT Kontrolle wurde für 3 Monate ab Guselkumab Therapieeinleitung geplant.

Schlussfolgerung: In Zusammenschau aller erhobenen Befunde wurde bei der hier beschriebenen Patientin die Diagnose einer CRMO gestellt. Da Therapien mit NSAR keine Linderung der invalidisierenden Cephalaea erbrachten, wurde bei hohem Leidensdruck der Patientin eine Therapie mit Adalimumab und Glukokortikoiden begonnen, welche rasch Linderung der Kopfschmerzen brachte. Darunter entwickelte sie jedoch eine TNF- α induzierte Psoriasis und Alopecie, weshalb die Therapie auf einen IL-17A Blocker und bei weiterer Aggravierung des Hautbildes schließlich auf Guselkumab umgestellt werden musste. Unter letztgenannter Therapie kommt es zu einer langsamen Verbesserung des Hautbildes. Dieser Fall illustriert die Wichtigkeit einer genauen Durchsicht und Befundung sämtlicher Untersuchungen, sowie eine detaillierte Anamnese bei Patienten mit persistierenden und therapieresistenten Beschwerden auf. Die lokalen Veränderungen im Bereich des Schädelknochens wurden bereits bei den vorangegangenen Untersuchungen erfasst, jedoch wurde der Schwerpunkt der Befundung bei der Zuweisungsdiagnose „Cephalaea temporal li. betont“ auf intrazerebrale Pathologien gelegt. Bereits in den ersten Untersuchungen erfasste, richtungsweisende Befunde hätten wahrscheinlich zu einer früheren Diagnosestellung und Therapieeinleitung geführt.

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Autorenregister

A

Aletaha, D.: 2.12 13; 2.13 14; 2.7 8; 2.8 9;
2.9 10; 7.1 26
Anderle, K.: 7.1 26

B

Baraliakos, X.: 2.1 2
Battistuta, G.: 3.5 20
Bécède, M.: 2.9 10
Becker-Capeller, D.: 7.3 29
Bello, N.: 2.4 5
Benschop, R.: 2.5 6
Blüml, S.: 7.1 26
Bonelli, M.: 2.12 13; 2.7 8; 6.2 25
Bosch, P.: 2.1 2; 2.10 12
Bradley, A.: 2.8 9
Brezinsek, H.: 2.10 12
Burmester, G. R.: 2.4 5

C

Carubbi, F.: 2.1 2
Chwala, E.: 2.13 14
CoVac consortium,
O. B. O.: 2.2 3
Crowe, B.: 2.5 6

D

Dadak, L.: 3.4 18
De Bono, S.: 2.5 6
Deberdt, W.: 2.4 5
Dejaco, C.: 2.1 2
Dellinger, M.: 6.2 25
Derler, T.: 7.5 31
Derler-Siegel, C.: 7.5 31
Dörner, T.: 2.5 6
Dow, E.: 2.5 6
Dreo, B.: 1.2 1; 2.2 3
Durez, P.: 2.4 5

E

Eichbauer-Sturm, G.: 6.1 23; 6.3 25
Emminger, W.: 3.4 18

F

Falkenbach, A.: 5.1 22
Falzon, L.: 2.1 2
Fasching, P.: 7.2 28
Faschingbauer, M.: 2.11 12
Ferincz, V.: 6.1 23
Fessler, J.: 1.2 1; 2.2 3
Fries, J.: 2.9 10
Fritsch-Stork, R.: 6.1 23; 6.3 25

G

Gallo, G.: 2.6 7
Gamal, M.: 2.12 13
Geleff, S.: 7.1 26
Gelpi, E.: 2.12 13
Genovese, M.: 2.6 7
Gerwien, J.: 2.8 9
Göndör, G.: 7.2 28
Gottfried, H.: 2.9 10
Grassler, M.: 1.2 1

H

Habenbacher, M.: 2.10 12
Haidl, H.: 3.5 20
Hanshans, C.: 4.1 21
Heil, P. M.: 3.4 18
Hermann, J.: 1.2 1
Herold, M.: 6.1 23; 6.3 25
Higgs, R.: 2.5 6
Hillebrand, C.: 2.9 10
Hirsch, J.: 4.1 21
Hitzelhammer, J.: 6.3 25
Hodl, I.: 2.2 3
Hoeftberger, R.: 2.12 13
Hojreh, A.: 3.4 18
Holak, G.: 7.2 28
Huemer, M.: 3.3 17
Hul, M.: 7.3 29
Husic, R.: 2.11 12

I

Idzko, M.: 3.4 18
Ihm, V.: 2.2 3
Investigators, B.: 6.1 23

J

Jaksits, S.: 2.9 10
Jastorff, J.: 2.3 4
Javorova, P.: 1.2 1
Juanola, X.: 2.8 9

K

Kapsimalakou, S.: 7.3 29
Karonitsch, T.: 6.2 25
Kartnig, F.: 6.2 25
Kastrati, K.: 2.12 13; 2.7 8; 7.1 26
Kavanaugh, A.: 2.6 7
Kerschbaumer, A.: 2.13 14
Kiener, H.: 6.2 25; 7.1 26
Kietaihl, A.: 7.2 28
Kohls, N.: 4.1 21
Kugler, M.: 6.2 25
Kulich, W.: 2.11 12; 5.1 22
Kunsteck, H.: 1.2 1

L

Lackner, A.: 1.2 1; 2.10 12
Lanz, S.: 3.1 16; 3.2 16
Lechner-Radner, H.: 2.12 13; 2.7 8
Leeb, B.: 6.1 23; 6.3 25
Leithner, A.: 2.11 12
Liu-Leage, S.: 2.6 7; 2.8 9
Lohberger, B.: 2.11 12
Loibner, E.: 6.3 25

M

Machado, P.: 2.1 2
Machold, K.: 2.9 10; 7.1 26
Markstaller, K.: 2.9 10
Marzo-Ortega, H.: 2.8 9
Mease, P.: 2.6 7
Moazed-Fürst, F.: 2.10 12
Monsberger, B.: 2.8 9
Mosor, E.: 5.1 22
Müller, L.: 6.2 25
Mur, E.: 5.1 22

N

Nakhost Lotfi, N.: 2.12 13
Nash, P.: 2.6 7
Nell-Duxneuner, V.: 5.1 22

O

Odrovicsné-Tóth, A.: 5.1 22
Offenbacher, M.: 4.1 21
Okano, T.: 2.8 9
Østergaard, M.: 2.8 9

P

Pickl, W.: 3.4 18
Plischke, H.: 4.1 21
Prevoo, M.: 2.3 4
Prosch, H.: 7.1 26
Puchner, R.: 6.1 23; 6.3 25

R

Rajab, H.: 2.7 8
Ranak, C.: 7.5 31
Reiser, C.: 3.3 17
Rettenbacher, B.: 3.3 17
Rintelen, B.: 6.1 23
Ritschl, V.: 6.3 25
Rocha, G.: 2.5 6
Rouhani, D.: 3.4 18

S

Sallegger, C.: 2.2 3
Sapin, C.: 2.6 7
Schadler, P.: 2.11 12

Autorenverzeichnis	Buchbesprechung
<p>Schellongowski, P.: 2.9 10 Schneeweiß- Gleixner, M.: 2.9 10 Schöfl, R.: 2.3 4 Schymura, Y.: 2.8 9 Scirè, C.: 2.1 2 Seidel, G.: 3.1 16 Sengölge, G.: 2.9 10 Silk, M.: 2.5 6 Singer, F.: 6.1 23 Singer, F. S.: 6.3 25 Sirois, F.: 4.1 21 Skrabl- Baumgartner, A.: 3.1 16; 3.2 16; 3.5 20 Smolen, J.: 2.13 14; 2.4 5; 2.5 6; 2.6 7 Spellitz, P.: 6.1 23; 6.3 25 Staudinger, T.: 2.9 10 Stefanova, T.: 2.13 14 Steinecker- Frohnwieser, B.: 2.11 12 Stetter, M.: 6.3 25 Stimakovits, N. M.: 2.13 14 Stradner, M.: 2.10 12 Stradner, M. H.: 1.2 1; 2.11 12; 2.2 3</p> <p>T</p> <p>Takeuchi, T.: 2.4 5 Tanaka, Y.: 2.5 6 Taylor, P.: 2.4 5 Terres, J. R.: 2.4 5 Thauerer, B.: 2.11 12 Thonhofer, R.: 7.5 31 Tosevska, A.: 6.2 25 Toussaint, L.: 4.1 21 Trauner, M.: 2.9 10 Trummer, M.: 1.1 1</p> <p>U</p> <p>Ulreich, R.: 3.2 16 Untner, J.: 4.1 21</p> <p>V</p> <p>Valent, I.: 3.4 18 van de Laar, M. A.: 2.3 4 van der Zee- Neuen, A.: 4.1 21</p> <p>W</p> <p>Wallner, C.: 7.5 31 Weitersberger, M.: 2.3 4 Winthrop, K. L.: 2.4 5</p> <p>Z</p> <p>Zauner, C.: 2.9 10 Zauner, M.: 2.9 10 Zenz, S.: 1.2 1; 2.10 12 Zhong, J.: 2.4 5 Zwerina, J.: 6.3 25</p>	<p>Graham J.W. King, Marco Rizzo Arthroplasty of the Upper Extremity</p> <p>A Clinical Guide from Elbow to Fingers</p> <p>Heidelberg: Springer Verlag 2021, 1, 373 S., (ISBN: 978-3-030-68879-0), Hardcover 152,59 EUR</p> <p>aus verschiedenen Blickwinkeln und vermitteln entscheidende Grundlagen. Hervorzuheben sind im Besonderen die Aspekte Implantatpositionierung und -abrieb, die aus biomechanischer und kinematischer Sicht äußerst relevant sind.</p> <p>Die Essenz der meisten Kapitel liegt in den Abschnitten "Summary" oder "Conclusion". In diesen Abschnitten werden äußerst wertvolle und relevante Informationen für den Leser zusammengefasst. Diese Abschnitte sind das Kondensat des jeweiligen Themas und der unverzichtbare Kern der Kapitel.</p> <p>Die Arthroplastik an der oberen Extremität erlangt durch Innovationen und steigendem Patienten Anspruch zunehmend an Bedeutung. Es ist deshalb ein zentraler Baustein im Portfolio des Gelenkchirurgen. Dieses Werk stellt eine Bereicherung dar und ist für den Spezialisten eine essentielle Erweiterung seiner Bibliothek.</p> <p>C. Spies, Bad Rappenau</p> <p>Das Buch "Arthroplasty of the Upper Extremity" behandelt ein zentrales Thema in der Gelenkchirurgie. Die Herausgeber und Autoren sind international anerkannte Spezialisten. Das Layout ist zeitgemäß. Die großzügigen und farbigen Abbildungen vermitteln zusammen mit dem Text didaktisch ausgezeichnet die Kapitelinhalte.</p> <p>Das Buch handelt die Gelenkregionen vom Ellenbogen bis zum Fingermittelgelenk ab und ist in 7 Abschnitte bzw. 21 Kapiteln unterteilt. Didaktisch sinnvoll ist die systematische Gliederung der Abschnitte. Zunächst werden generelle Aspekte und Grundlagen der gelenkspezifischen Endoprothetik abgehandelt. Dann wird die Primärendoprothetik für jedes Gelenk vorgestellt, bevor die einzelnen Gelenkabschnitte mit der Revisionsendoprothetik abschließen.</p> <p>Das Buch überzeugt durch die systematische Gliederung. Das jeweilige Thema wird sorgfältig aufgearbeitet und die Autoren sind bemüht, die Inhalte trotz der Informationsmenge fokussiert vorzustellen. Die Kapitel sind strukturiert und logisch aufgebaut und basieren auf umfassenden und aktuellen Literaturverzeichnissen.</p> <p>Die Kapitel bestechen durch eindrucksvolle Abbildungen und Zeichnungen. Vor allem die Einführungen und Überlegungen zum jeweiligen gelenkspezifischen endoprothetischen Ersatz beleuchten dieses wichtige Feld in der Extremitätenchirurgie</p>