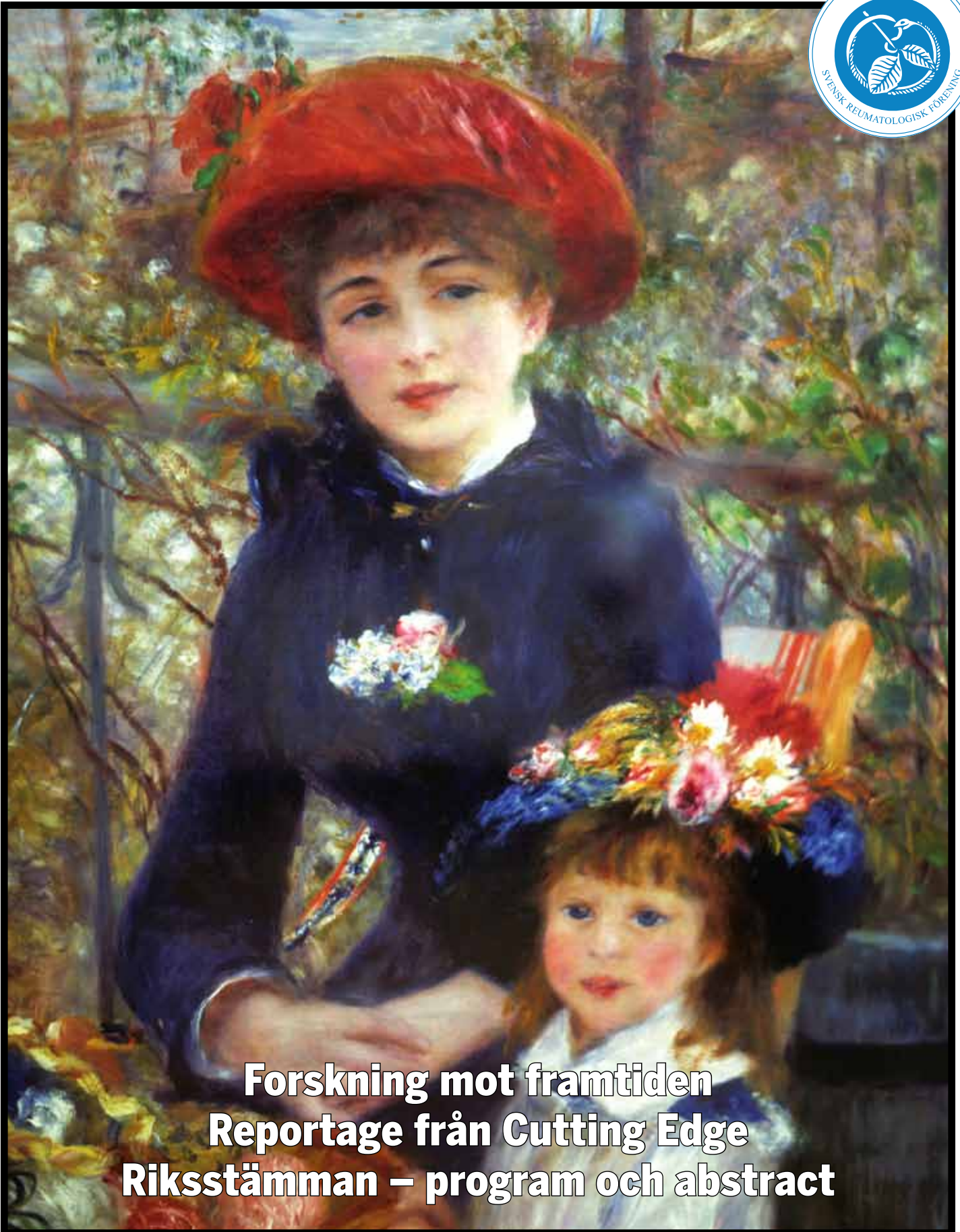


# Reuma Bulletin

TIDSKRIFT FÖR SVENSK REUMATOLOGISK FÖRENING • NUMMER 83 • 4/2011



**Forskning mot framtiden  
Reportage från Cutting Edge  
Riksstämman – program och abstract**



## ReumaBulletinen

ReumaBulletinen är Svensk Reumatologisk Förenings tidskrift och utkommer med fyra nummer per år.

- Ansvarig utgivare** **Johan Bratt**  
Reumatologiska kliniken  
D2:01  
Karolinska Universitetssjh  
171 76 Stockholm  
Tel 08-585 818 48  
johan.bratt@karolinska.se
- Redaktör** **Tomas Bremell**  
Reumatologi  
Sahlgrenska Universitetssjh  
Gröna Stråket 12  
413 45 Göteborg  
Tel 031-342 33 78  
tomas.bremell@vgregion.se
- Red.medlemmar** **Ido Leden**  
ido.leden@telia.com  
**Bengt Lindell**  
bengt@lindell.cc  
**Milad Rizk**  
milad.rizk@ltv.se
- Produktion** **Mediahuset i Göteborg AB**  
Marieholmsgatan 10C  
415 02 Göteborg  
www.mediahuset.se  
Tel 031-707 19 30
- Annonser** **Dan Johansson**  
dan@mediahuset.se  
**Olle Lundblad**  
olle@mediahuset.se
- Layout** **Gunnar Brink**  
gunnar@mediahuset.se
- Tryck** **Åkessons Tryckeri AB**  
Box 148  
361 22 Emmaboda  
www.akessonstryck.se
- Distribution** Distribueras som posttidning  
ISSN 2000-2246

### Utgivningsplan 2011

Nummer	Manusstopp	Utgivning
Nr 1	25 januari	2 mars
Nr 2	26 april	8 juni
Nr 3	25 augusti	5 oktober
Nr 4	26 september	9 november
Nr 5	8 november	16 december

Miljömärkt trycksak Lic.nr. 341 093



Åkessons Tryckeri, Emmaboda

# Innehåll 4/2011

- 3 Redaktören har ordet  
Nytt om hemsidan**
- 5 Brev från ordföranden**
- 7 Brev från vetenskaplige sekreteraren**
- 9 Brev från utbildningsansvarig och  
yngreläkarrepresentanten  
Välkomna till SRFs fest under Riksstämman!**
- 10 I huvudet på en ST-läkare**
- 11 Dr Mossamossa**
- 12 Reumatologiska kliniken i Västerbotten**
- 14 Reportage från Cutting Edge**
- 16 Utveckling av svensk reumatologisk forskning  
fram till 2020**
- 19 Klinisk behandlingsforskning i fokus på ny enhet:  
"ClinTRID" på Karolinska Institutet**
- 21 Historia med Ido:  
– Reumatisk sjukdom och konstnärligt skapande**
- 23 SRFs styrelse 2011**
- 25 Riksstämman – program**
- 29 Riksstämman – abstract**
- 59 SRFs Årsberättelse 2011**
- 63 Kallelse till årsmöte i SRF**
- 64 Reumakalender  
Pottholtz funderingar**

### Omslagsbild:

"Två systrar på terrassen", ibland kallad endast "På terrassen". Konstverk av Renoir daterat 1881. Han drabbades mot slutet av sitt liv av RA. Se artikel på sidan 21 i detta nummer.

# ANNONS

# Reumatologisk Riksstämman!

**D**etta nummer av *ReumaBulletinen* har en uttalad forskningsinriktning. Förra året hade vi ett extranummer i samband med Riksstämman omfattande abstract och vetenskapligt program för reumatologi. Från och med i år har vi ökat antal nummer till fem, dvs. Riksstämnumret är en komplett *ReumaBulletin* omfattande inte bara abstract och riksstämmeprogram utan även SRFs verksamhetsberättelse, dagordning för årsmötet 2011 och annons avseende riksstämmefesten. Reumatologi har nästan 90 programpunkter på Riksstämman inklusive 81 abstract! Vilken sektion slår det?

**DESSUTOM HAR VI YTTRELLIGARE** artiklar med forskningsanknytning. Frank Wollheim bidrar med en förnämlig rapport från Cutting Edge i Lund inklusive egna foton. Ronald van Vollenhoven skriver om sin nya professur i behandlingsforskning och vad den kan användas till. Vi ser idag ett ökat intresse för kliniska prövningar och vårdniterade läkemedelsstudier manifesterat i att flera av våra universitetskliniker startat speciella prövningsenheter. Ronalds professur stärker denna forskningsinriktning.

**CARL TURESSON FORTSÄTTER** artikelserien om framtiden för svensk reumatologisk forskning vilken inleddes med artiklar av



»Reumatologi har nästan 90 programpunkter på Riksstämman inklusive 81 abstract! Vilken sektion slår det?«

Lars Klareskog (RB 4/2010), Hans Carlsten (RB 1/2011) samt Anna-Karin Hultgård-Ekwall och Gunnel Nordmark (RB 2/2011). Carl tar bl.a. upp vad SRF och andra aktörer kan bidra med.

**DÄRUTÖVER FÅR DU** ett normalt nummer av *ReumaBulletinen*. Det innebär leda-

re, brev från vetenskaplig sekreterare och från utbildningsansvariga, nya avhandlingar samt de nya stående inslagen – nämligen ST-krönika av Ioannis Parodis och ST-cartoon av Ann-Sofie Rönnegård.

Historia med Ido har en artikel – skriven av Ido och Kalmarkkollegorna Åsa Häggström och Bengt Lindell – om konstnärskap och reumatism med utgångspunkt i liv och konstnärskap hos Renoir, Defy och Allan Pettersson.

Slutligen presenteras månadens reumatologienhet – Umeå.

**VÄL MÖTT I REUMABULLETINEN** 4/2011 och väl mött på Riksstämman 30 november-2 december med tre dagar av reumatologisk frontlinjekunskap.

Tag denna tidning med dig till Riksstämman så har du allt du behöver för att täcka in reumatologins program och möten!

**TOMAS BREMELL**  
Redaktör

## Nytt om hemsidan



Vi ber om överseende med de tekniska problem vi haft i samband med lanseringen av nya hemsidan den 3 oktober. På grund av dessa sköts lanseringen upp en vecka och vi hoppas att den fungerar problemfritt nu för er alla, oavsett vilken webbläsare ni använder. Om ni trots allt har tekniska svårigheter att se hemsidan på ett korrekt sett ber jag att ni mailar vår webbmater Maria Johansson, maria@mediahuset.se. Ytterligare nyheter som är på gång på den nya hemsidan är en mobil-App på hemsidans populäraste funktioner såsom Riktlinjer och ReumaKalender som ni kan ladda ner till era smarta mobiler.



**MILAD RIZK**  
Webbredaktör

# ANNONS

# Riksstämman – ett viktigt forum

**I skrivande stund i början av oktober är det sol, vindstilla och värme upp mot 20 grader. En fantastisk höst som ger kraft inför vinterns mörker.**

När ni läser detta så har redan höstkonferensen gått av stapeln och jag hoppas att vi har haft givande diskussioner kring resurstilldelning, bemanning, kompetens, utbildning och modern reumarehabilitering. Jag hoppas också att vi hann med att få synpunkter kring vilka frågor SRF ska driva framöver. Hör gärna av Dig till mig eller någon annan i styrelsen om ni har förslag kring detta. Stort tack också till våra kollegor i Malmö/Lund (inte minst till Frank Wollheim) för ett som alltid lysande Cutting Edge-arrangemang.

**UNDER HÖSTEN KOMMER** den slutgiltiga versionen av Socialstyrelsens riktlinjer rörande rörelseorganens sjukdomar att färdigställas. Det mest kontroversiella har varit frågan kring rehabiliterings roll. Det är viktigt att vi åstadkommer ordentliga rehabiliteringsresurser inom reumatologin så att vi kan erbjuda såväl öppenvårds-, dagvårds- som slutenvårdsrehabilitering. Vi hoppas också få med skrivning i slutdokument som betonar behovet av inte bara ökad läkemedelsbudget utan också resurser till ökade satsningar på fler reumatologer och sjuksköterskor runt om i landet. En viktig fråga i detta sammanhang är hur vi bäst utnyttjar våra duktiga och kompetenta sjuksköterskor i det dagliga arbetet, inte minst på våra mottagningar. Jag tror att vi behöver tänka nytt och hitta nya arbetsformer.

**SOM FRAMGÅR MED ALL TYDLIGHET** av detta nummer så har vi mycket att se fram emot på årets riksstämma i Stockholm. Många högtintressanta abstrakt kommer att presenteras som tydligt visar vilken enorm spets och bredd som den svenska reumatologiforskningen har. Jag tycker det är viktigt att vi inom reumatologin fortsätter att satsa kraftfullt på vårt deltagande på



---

» Jag tror att vetenskapligt, kliniskt och verksamhetsmässigt samarbete inom inflammationsspecialiteterna kommer bli allt viktigare och är ett sätt att möjliggöra tillräckliga resurser för reumatologin framöver. «

---

riksstämman. Det är inte minst ett gyllene tillfälle att träffa kollegor från närliggande specialiteter. Jag tror att vetenskapligt, kliniskt och verksamhetsmässigt samarbete inom inflammationsspecialiteterna kommer bli allt viktigare och är ett sätt att möjliggöra tillräckliga resurser för reumatologin framöver. På många sätt är vi inom reumatologin drivande i inflammationsfältet i Sverige och det ska vi utnyttja.

**JAG HOPPAS ATT NI HÅLLER MED** mig om att det skett en vitalisering och positiv utveckling vad gäller såväl vår tidning som hemsida. Senaste ST-temanumret tycker jag var imponerade. Inte minst mycket roligt med vår nya krönikör, Ioannis Parodis. Vilken skribent! Vi hoppas också att via ökade annonsintäkter, inte minst via hemsidan, kunna förbättra SRFs ekonomi och göra

det möjligt att framöver på ett bättre sätt bl.a. kunna stödja alla våra hårt arbetande arbetsgrupper.

**TILL SIST, GLÖM INTE** att anmäla er till vår fest i samband med Riksstämman. Passa på att träffa kollegor, avnjuta god dryck och mat. Att det finns ett stort kulturellt intresse bland oss reumatologer vittnar den uppskattning som "Historia med Ido" har rönt. Men nu är det dags att visa att vi också vill gå på fest och släppa loss. Annons finns på annan plats i tidningen. Förebereelserna inför vårmötet i Malmö/Lund är också i full gång och jag lovar att där blir det både vetenskap och fest i en härlig blandning. Med förhoppningar om ett spännande och roligt slut på hösten. Lev väl.

---

**JOHAN BRATT**  
Ordförande SRF

# ANNONS

# Rapsodi av högintressant forskning

**Som vetenskaplig sekreterare känns det särskilt trevligt att medverka i detta nummer av ReumaBulletinen, som har ett tydligt forskningstema. Det fylliga numret speglar den höga vetenskapliga aktiviteten i föreningen.**

**E**n viktig del är det fullständiga reumatologiprogrammet till Svenska Läkaresällskapets Riksstämma, med alla 81 abstract. Som ni ser så bidrar SRF med hela fyra allmänna symposier inom sjukdomsområdet inflammatoriska sjukdomar, samt med två högklassiga internationella föreläsare (Nanna Svartz-föreläsaren Leslie Crofford och Marjatta Leirisalo-Repo). Jag vill göra särskild reklam för vårt morgonsymposium på torsdagen 1/12 kl. 08.30–10.00 med rubriken ”Immunologi vid reumatisk sjukdom – från nyfödda till åldringar”. Utvalda abstract kommer att presenteras i korta muntliga dragningar, som innefattar ett spektrum av studier – från rent kliniska projekt till mer translationellt och experimentellt inriktade. Det skall bli spännande att få höra en rapsodi av högintressant forskning från flera olika grupper. Vi ser också fram emot en givande diskussion vid posterutställningen. Alla abstractförfattare har fått möjlighet att ställa ut en poster – även de som har muntliga presentationer på sektionssymposiet eller på prisutdelningen för bästa abstract. Det kan vara värdefullt med tillfälle till en längre diskussion vid en poster, och ibland leder oväntade möten till helt nya uppslag eller till och med långvariga forskningssamarbeten.



»Ibland leder oväntade möten till helt nya uppslag eller till och med långvariga forskningssamarbeten. «

**JAG VILL OCKSÅ PÅMINNA OM** att fredagen innehåller två högintressanta symposier: ”Säker läkemedelsbehandling vid kronisk inflammatorisk sjukdom?” och ”Prediktorer och tidiga biomarkörer för reumatisk sjukdom.” Symposierna leds av de främsta experterna inom dessa områden, och unika forskningsmöjligheter i svensk reumatologi kommer att belysas. Vi har alltså program under alla tre dagarna, och jag hoppas att många kommer att tycka att de har nytta av vara med under större delen av riksstämman.

**DET ÄR REDAN DAGS** att planera in några av de reumatologiska begivenheterna i början av nästa år: Register- och riktlinjedagarna i Stockholm 26–27/1 och Vårmötet i Malmö 18–20/4. Det sistnämnda äger rum på Börshuset alldeles intill Centralstationen, och temat ”Reumatologi på längden och på tvären” speglar lokala profilområden och deras internationella anknäringar. I övrigt utlovas tävlingar och skånsk humor. Välkomna till Malmö!

Arbetet med Socialstyrelsens nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar är inne i slutfasen – slutprioriteringarna sker under denna upplagas pressläggning och slutversionen presenteras någon gång i början av nästa år. Samtidigt inleds den årliga uppdateringen av SRFs egna riktlinjer.

**DET HAR IBLAND FRAMHÅLLITS** att det ofta saknas evidens för att arbete med evidensbaserade riktlinjer lönar sig. Det råder dock tydlig konsensus om att vi har fått ett helt annat gehör för våra synpunkter hos politiker och andra beslutsfattare än om vi inte hade drivit sådana processer. Detta underlättas också av att svensk reumatologisk forskning bidrar med en inte så liten del av den nya kunskapen inom dessa områden, vilket stärker bilden av svensk reumatologi som en förebild för många andra specialiteter i den moderna sjukvården.

**CARL TURESSON**  
Vetenskaplig sekreterare  
Carl.Turesson@med.lu.se

**Register- och Riktlinjedagarna 26–27 jan 2012**

Kontaktpersoner: Inga.Lodin@karolinska.se, Staffan.Lindblad@ki.se



# ANNONS

# Ny spännande SK-liknande kurs

## Reumatologins litenhet som specialitet kan på många sätt vara en styrka.

Vårt relativa fåtal gör att man ganska snart kan skapa sig en uppfattning om vilka kollegor som arbetar var och med vad runtom i landet. Men även i samband med kurser och möten utanför Sveriges gränser är det närmast förvånande hur ofta internationella kollegor ber att få hälsa tillbaka till olika personer på klinikerna här hemma. Trevligt! Möjligheten att skapa kontakter och bygga nätverk underlättas självklart av den typen av gemensamma referenspunkter. Samtidigt finns det, som bl.a. berördes på Höstkonferensen, anledning för reumatologin att växa och nyrekrytera. Tack till alla er som hade möjlighet att delta i de intressanta diskussionerna i Stockholm.

**BETRÄFFANDE AKTUELLA HÄNDELSER** hänvisar vi som vanligt till kalendarierna i slutet av bulletinen respektive på [www.svenskreumatologi.se](http://www.svenskreumatologi.se). Ett exempel på glädjeämne inför 2012 är den helt nya SK-liknande kursen "Allt en reumatolog behöver kunna om bild- och funktionsdiagnostik", som kommer att ges i Göteborg redan nu i januari, samt med ytterligare ett kurstillfälle under september. Vi vill här också passa på att skicka ett stort tack till arrangörerna för höstens SK och SK-liknande kurser, liksom till alla er som bidrog till ST-temat i förra ReumaBulletinen!

I samband med vårens ST-enkät, framkom bland mycket annat olika antagningsproblem till sökta SK-kurser. Inom reumatologin, där dubbelspecialisering är vanligt, kan IPULS regelverk ibland ställa till med oväntade bekymmer. Vid prioriteringen används här antalet aktiva tjänstgöringsmånader från läkarlegitimation oavsett specialitet. För kurser med omvänd prioritering kan detta innebära att somliga kollegor som påbörjar en ST i reumatologi redan arbetat "för länge" inom exempelvis internmedicin för att ha någon möjlighet att antas, vilket såklart inte var tanken. Ett annat vanligt problem är att man anger internmedicin som sin specialitet på ansökningsblanketten – kanske p.g.a. att man samtidigt söker någon kurs inom detta ämne – vilket medför att man automatiskt hamnar i en lägre prioriteringsgrupp för sökta C-kurser i reumatologi. Slutligen har de kollegor som redan uppnått specialistkompetens inom något annat område väldigt begränsade möjligheter att antas till SK-kurser överhuvudtaget, då de automatiskt hamnar i den lägre prioriteringsgruppen.

**MED ANLEDNING AV** ovanstående har SRF under hösten inlett en diskussion med IPULS med ambitionen att försöka hitta ett regelverk som blir rimligt för alla. Förhoppningsvis kan vi också öka tillgängligheten för de mest efterfrågade kurserna, inte minst för "inflammatoriska system-

sjukdomar", där antalet kursplatser idag knappast står i proportion till söktrycket. Det är ännu för tidigt att säga vad som kan komma ut ur denna diskussion, men vi är hoppfulla.

**HÄRNÄST BLICKAR VI FRAM** emot ett spännande program på Riksstämman, där det bland mycket annat kommer att erbjudas ett symposium kring tidig artrit riktat till bl.a. ST-kollegor.

En fortsatt trevlig höst!



**ÅSA RECKNER OLSSON**  
Utbildningsansvarig

**JOHAN KARLSSON**  
Yngreläkarerepresentant

## Välkomna till SRFs fest under Riksstämman Onsdagen 30 november 2011 på van der Nootska Palatset

**Var?** St Paulsgatan 21

**Vad?** Mingel, Middag, Vin

**Vem?** SRFs medlemmar och forskningsaktiva associerade medlemmar

**När?** Klockan 19.00

Bindande anmälan via mail senast 2011-11-13

OBS! Festavgift 250:- betalas i entrén

För information maila [annette.hjarne@karolinska.se](mailto:annette.hjarne@karolinska.se)



# I huvudet på en ST-läkare

**Hösten tvekade länge i år, men nu börjar det verkligen lukta vinter. Min tunna sommarjacka räcker inte längre på morgnarna och tar sin plats längst bak i klädskåpet. Kvällarna är mindre vänliga gentemot ambitiösa fotgängare och vindar gör det svårt även för envisa cyklister. Ett litet blått paraply gör min jobbväska aningen tyngre.**

**M**en regn har jag aldrig tyckt illa om. Jag gillar dess potential för mysiga kvällar på soffan framför en romantisk film med en skål chips, lätt nåbar på soffbordet. Eller kanske hellre på golvet så att det räcker att sträcka ut armen utan att behöva flytta blicken från tv-skärmen. Alltid i mjuka kläder och optimalt med rätt sällskap. Filmvalet är egentligen inte så viktigt, men hyr inte action om du tänkt överraska mig! Här uppskattas science-fiction, psykologiskt ansträngande thrillers, välgjorda komedier, drama och även cinephile ifall man är på humör för diskussion och eftertanke.

## Krönika nr 3

### eller... ibland FASStnar man

På KS har jag nu flyttat en trappa ner till D25. Avdelningsläkare på dagvården. Jennie har frågor och Eleanor har svar på alla frågor. Fam och jag möts på Wordfeud. 1-2 än så länge men fortsättning följer säkerligen. Ljiljana i receptionen påminner mig om com hems Judit och är snabb, stabil och jättejättebra. Miliete är duktig på att baka scones till frukost på torsdagar och Jennies mumsiga och festligt dekorerade tårta till Fams födelsedag gör intryck på både mina ögon och mina smaklökar.

En vanlig dag på avdelningen bjuder på såväl tuffa som lugnare stunder. Det är under några av de sistnämnda en del av reflektionerna jag nu delar med mig av har kommit till. Som till exempel denna tisdag förmiddag när till och med Jennie har frågat klart för ögonblicket. Regnets smattande bryter min koncentration och drar min uppmärksamhet och snart hela mig mot fönstret i sydväst. Där står jag och tittar på inget i ett bra tag tills Fam knackar på dörren och kallar mig tillbaka till allvaret. En stund senare vandrar blicken på



nytt, denna gång till hyllan över skrivbordet. Här fastnar den på omslaget till FASS trettonde utgåva från 2008.

En nyfiken pojke längst uppe till vänster. Inte så mycket i bagaget och med världen framför sig att upptäcka. Hinner inte riktigt med bekymmer och tråkigheter. Mamma är däremot alltid lika orolig när hon lyssnar på den seriöse mannen med vita rocken. "De pratar om mig tror jag."

Till höger om pojken en djupt tänkande kvinna. Hon har upptäckt världen men har ändå inte tid med oss. Måste vara gladare än på denna bild när hon får sina barn att le och obekymrade leka och drömma. Men att vara sjuk är inte ens eget val.

Längre ner en äldre kvinna, en sådan som vi ofta kallar "tant". Hon är glad. Har levt sitt liv. Rätt behandling, god compliance, gott resultat och en välvårdad tandprotes som glittrar i ett tacksamt leende. Längtar efter nästa gång barnbarnen ringar på dörren. Ett brett godissortiment på soffbordet lockar till mer frekventa besök.

Mannen längst ner verkar ha accepterat situationen. Det finns nog mycket annat där ute man kan glädjas åt. Bäst att inte tänka för mycket på saker man ändå inte styr över.

## Krönika nr 4

### eller... mitt kungarrike för en tiramisu

Elisabet Svenungsson och Iva Gunnarsson är mycket aktiva och engagerade i doktorandklubben. Första mötet för i år äger rum på CMM (Centrum för Molekylär Medicin) på KI och har lite om Benlysta, lite om agendan inför hösten, lite fruktallad och stora mängder glatt humör. Ro-

nald van Vollenhoven berättar om studien som gjorde Benlysta till SLE-patientens nya hopp, om vilka indikationer den blivit godkänd för och om ett par fall han har prövat den på.

Kvällen avslutas med en trerätters på restaurangen Tre Santi vid Skanstull. Jag väljer att hålla mig politiskt korrekt med lite vitt mousserande när alla tar vin. Jag brukar annars vara den tråkige med sin Fanta vid sådana tillfällen. Alkohol kan lätt få mig... hm... låt oss säga på gott humör! Mina vänner har videor med bevis på vad som händer när jag dricker mer än ett par glas. Det vill man inte utsätta sina kollegor för. Men ikväll är maten god och riklig vilket som väl är försvagar vinets påverkan. Till slut tilltalas man av en stor bit äkta italiensk tiramisù som knappt går att få i sig men heller inte att avstå.

På tal om SLE har Iva tänkt ut åt mig ett forskningsprojekt som är perfekt sytt till mina mått och färger. Jag börjar med att labba en del hos Vivi Malmström, expert på immunologiska frågor, strax efter ACR-veckan. Vivis pedagogiska begåvning beundrar jag sedan oktober 2010 och en SK-liknande kurs i inflammatoriska systemsjukdomar arrangerad av Iva Gunnarsson och Maryam Dastmalchi på Karolinska Solna. Det kändes som om hon öppnade huvudet på mig och implanterade kunskapen i hjärnan. Implantatet har så klart helt avstötts men nu får man en ny chans att nyttja. Stackars Vivi alltså.

## Krönika nr 5

### eller... Ben & Jerry vs Fred Perry

Nu när jag slipper pendla mellan Stockholm och Eskilstuna har jag lite mer tid och ork på kvällarna. I ett försök att dra fördel av detta köper jag mig en träningsväska och djupfrysta balanserade maträtter som faktiskt smakar trots sin osäkra kvalitet. Att träna har jag ännu inte börjat med när de här raderna skrivs men förhoppningsvis när de läses. Chansen ökar när man lagt en väl motiverande summa på inte vilken som helst väska utan min favorit från Fred Perry. Den bör liksom användas. Maträtterna tar jag med mig till jobbet och har därmed koll på hur mycket energi jag får i mig till lunch. Dessutom är

det trevligare att äta i personalrummet där man garanterat har sällskap.

Vid ett sådant tillfälle får jag min lilla chans att försvara grekerna som "demonstrerar och latar sig istället för att sätta sig i arbete och föra landet ur krisen". Och som dessutom "går i pension vid 50-årsåldern". Sanningen är ofta svagare än medierna. Publicitet i sig, att många meddelas ett och samma budskap samtidigt och dessutom upprepade gånger, kan göra en lögn starkare än en sanning dit man inte har tillgång. Det är inte bara en upplevelse utan ett faktum att folk har ändrat sitt bemötande gentemot Grekland och oss som invandrat därifrån på mycket kort tid. Paradislandet är nu en tyngd för eurozonen och borde gå ur, men man tvingas dock hålla sig kvar på bekostnad av både landet självt och de övriga som understödjer. Visst är det omöjligt att själv vara helt objektiv men jag kan med gott samvete skylla på högre stående

stolar istället för arbetslösa och demonstrerande "latisar".

Lördagskvällen samma vecka bjuder på sin komiska ironi när jag sitter bekvämt på soffan bredvid Emanuella som hälsar på över helgen. Vi har var sin Ben & Jerry's i handen och tittar på Mamma Mia, en i varje fall oneklig förbindelse mellan Sveriges städsegröna ABBA och Greklands underbara landskap. Meryl Streep drömmer om greker med "feta plånböcker" och rikemannens värld. Dåtid, Meryl.

Här någonstans lämnar jag dig för stunden och hoppas på ökad aptit till vår glöggdof-tande rendez-vous i årets sista Bulletin. När jag sitter här och skriver har du ännu inte läst min första krönika och min uppmaning att du tillsammans med mig ska skapa ett interaktivt diarium som andas genom allas lungor. Låt inte dina vara ett undantag utan ta och ge mig jobb! Skicka

in åsikter, idéer och berättelser från din egen verklighet och bli en del av inspirationen! Vad hände egentligen i Chicago? Låt alla veta!

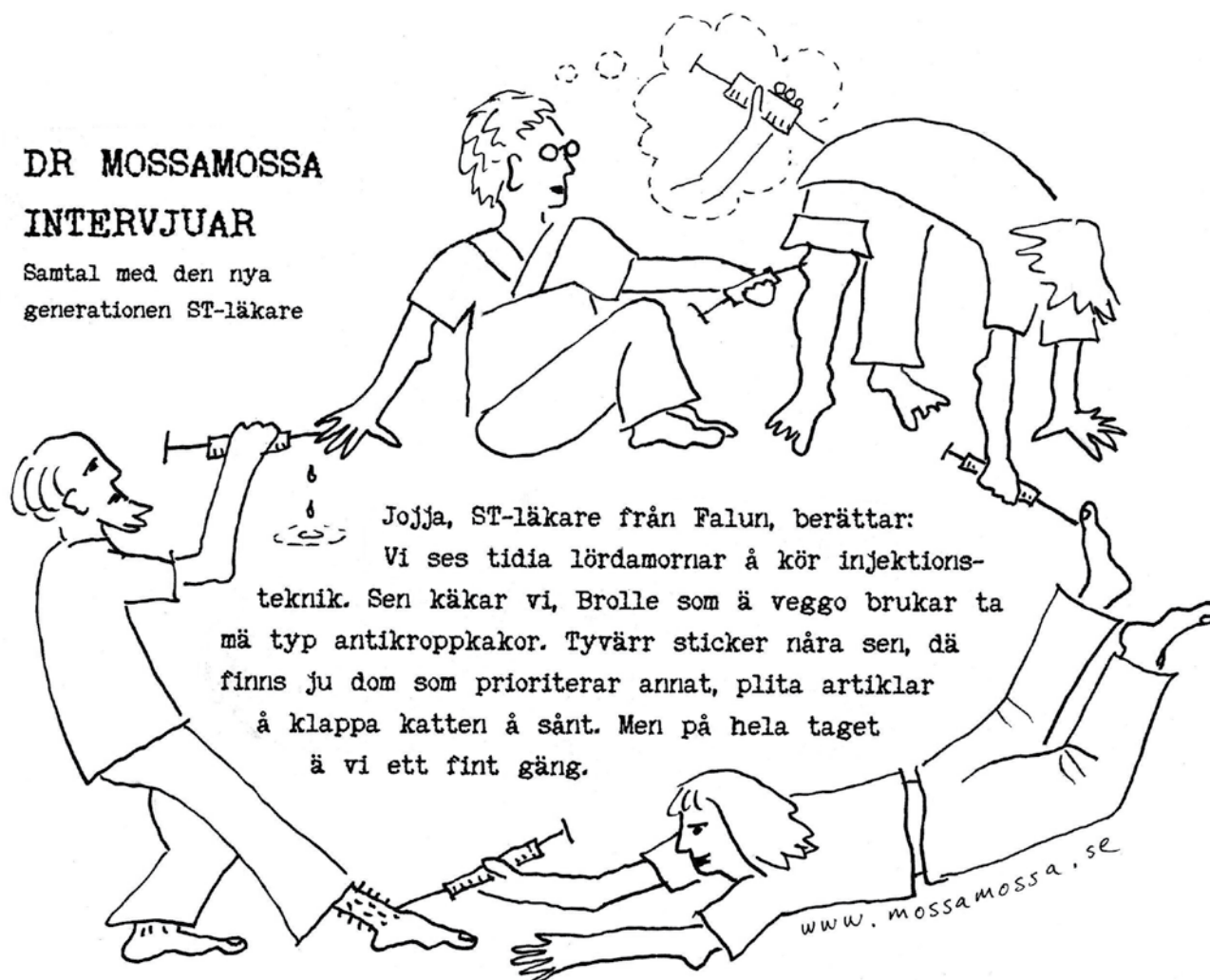
Men framför allt, glöm inte att le!



IOANNIS PARODIS

ioannis.parodis@gmail.com

Serien om dr Mossamossa är ritad av Ann-Sofie Rönnegård, ST, Falu lasarett.





I serien med presentationer av Sveriges reumatologiska enheter har turen kommit till Västerbotten. Gerd-Marie Alenius är verksamhetschef för Reumatologiska kliniken i Västerbotten vid Norrlands universitetssjukhus i Umeå.

## Reumatologiska kliniken i Västerbotten

**Vår klinik bildades 1974 efter ett framgångsrikt arbete av Anders Bjelle som med sin envishet lyckades övertyga landstingsledningen om att det behövdes en fristående reumatologisk klinik i länet.**

Han byggde upp kliniken tillsammans med unga doktorer som t.ex. Gunhild Omnell, Erik Lundberg, Torsten Ström och, något senare, Solbritt Rantapää Dahlqvist. Anders Bjelle var en stor visionär och kliniken startade med en slutenvårdsavdelning på 25 vårdplatser och en dagrehabavdelning med 15 platser med strukturerat, teambaserat arbetssätt – en av de första i landet. Han införde tidigt även ett datoriserat diagnosregister, på den tiden när datorer fyllde hela rum och data hanterades med hålkort. Redan från början hade vår klinik en egen jourlinje vilket vi fortfarande har, även om vi numera inte har jour under natten. Under åren har vi flyttat runt en del på sjukhuset, framför allt med avdelningsplatserna, men sedan många år finns mottagning och rehab i ett av de äldre husen, byggt på 30-talet, som faktiskt i början inhytte patienter med reumatism som vårdades under långa tider.

**FRÅN BÖRJAN FANNS ALL** reumatologi i Umeå och patienter från hela länet kom till Umeå för vård. Under årens lopp har i stort sett inga patienter med reumatisk sjukdom handlagts inom primärvården utan patienterna har snabbt remitterats till kliniken för fortsatt omhändertagande. De långa avstånden, upp mot 40–45 mil, medförde att man så småningom kom att starta en egen reumatologienhet i Skellefteå (14 mil nordväst om Umeå) och senare en enhet i Lycksele (13 mil öster om Umeå). Sedan 2003 är vi en länsklirik med ansvar för de tre enheterna där läkarna har sin bas i Umeå men regelbundet reser för mottagning till Lycksele och Skellefteå. I Västerbotten bor ca 280 000 invånare varav merparten, ca 110 000, i Umeåområdet. Vi är också regionklirik för norra regionen som är stor som halva Sverige men som har mindre än en tiondel av befolkningen, ca 870 000 invånare.

**VÅR KLINIK HAR 54 MEDARBETARE** fördelade på de tre orterna varav 15 är läkare, 11 specialister och fyra ST-läkare. Vi har egen paramedicinsk personal i Umeå och Lycksele men i Skellefteå sker reumarehabiliteringen genom gott samarbete med Rehabcentrum som är en egen klinik. Ungefär 3 500

patienter följs hos oss och fördelningen är ca 350 patienter i Lycksele, 500 i Skellefteå och resten i Umeå.

Mottagningsverksamheten bedrivs på alla tre enheterna med tyngdpunkt på enheten i Umeå där alla doktorer har sin bas. En-två gånger/vecka har vi mottagning i Lycksele respektive Skellefteå med tillresta läkare från Umeå. I Umeå finns även vår polikliniska droppenhet dit patienter kommer från hela länet för infusionsbehandling av olika slag även om biologiska läkemedel dominerar. Vi ger ca 800 infusioner/år. För patienter med nydiagnosticerad RA finns ett strukturerat omhändertagande med insatser av hela teamet.

**LIKSOM ÖVERALLT INOM** reumatologin har stora förändringar ägt rum under åren. 1973, året innan vi blev egen klinik, minskades antalet slutenvårdplatser på medicinska kliniken för reumatologiska patienter från 60 till 30 och medelvårdtiden var 42 dagar. Idag har vi fyra vårdplatser, som för närvarande finns på njurmedicinska avdelningen, och medelvårdtiden är sex dagar. Inom slutenvården vårdas patienter med svår sjukdomsbild, framför allt svåra systemsjukdomar, vaskulitsjukdomar samt utredningsfall som är svåra att



Medarbetarna reumatologen Umeå. Från vänster: Maja Hansson vik ul, Björn Sundström doktorand, Solveig Wällberg Jonsson läk, Maria Paradowska Hörnsten läk, Solbritt Rantapää Dahlqvist prof, Lena Innala läk, Evy Björnehall ST, Karin Björklund TRAM-sköterska, Johan Smeds läk, Inger Grönlund mottagningsköterska, Britt-Marie Stigsson dropp-sköterska, Bengt Wahlin läk, Stefan Engstrand läk, Gerd-Marie Alenius verksamhetschef, Ewa Berglin läk.

klara av i öppenvården. På grund av långa avstånd har vi några få vårdtillfällen varje år där inläggande rehabilitering kan ges till svårt funktionshandikappade patienter där vi bedömer att rehabilitering ger gott stöd för eget boende och fortsatt arbete. På slutenvårdsavdelningen finns även de regiopatients som remitteras till oss för vård eller utredning.

Reumarehabiliteringen befinner sig i en omvandlingsfas med förändrade behov vilket vi arbetar mycket med just nu. Under hösten 2011 provar vi en ny dagvårdsform för att bättre anpassa rehabiliteringen utifrån patienternas behov. Därutöver har vi verksamhet med teambedömningar av patienter med ny och etablerad sjukdom.

**ATT VARA LÄNSKLINIK STÄLLER** en del extra krav på verksamheten. Ett nära samarbete mellan sjuksköterskorna har utvecklats med bl.a. länsgemensam telefonrådgivning och telefonuppföljning av insatta läkemedel. Även läkarsekreterare samarbetar med utskrift av journaler och handläggning av provsvar i den mån det är möjligt inom ramen för datajournalssystemet. Ett problem är de stora avstånden med tidsåtgång för alla som reser, både patienter, doktorer och

vid möten där personlig närvaro krävs. I ett försök att hitta möjliga alternativ införde vi vintern 2011 läkarmottagning med hjälp av telemedicin. Vid telemedicinsk mottagning sitter patient och sjuksköterska i Skellefteå. Sjuksköterskan gör ledundersökning, räknar ut DAS28 eller BASDAI och läkaren sitter i Umeå och gör sedan den medicinska bedömningen. Den här mottagningsformen används för patienter med stabil sjukdom men där det finns krav på regelbunden uppföljning och utvärdering av behandling. Mottagningsformen har hittills fungerat bra men sjuksköterskorna har naturligtvis fått mer att göra och ett större ansvarsområde. Telemedicin används nu också flitigt vid olika typer av sammanträden och möten.

**REUMATOLOGEN I VÄSTERBOTTEN** är en liten klinik men har en mycket aktiv forskningsprofil under ledning av vår professor, Solbritt Rantapää Dahlqvist. Forskningsfältet omfattar många områden med visst fokus på forskning om tidig RA samt forskning omkring kardiovaskulär sjukdom vid reumatiska sjukdomar och flertalet av klinikens läkare är involverade i projekten. Forskningen är inriktad på klinisk, pa-

tientnära forskning och fortsätter att vara aktiv och framgångsrik nationellt och internationellt. Flera samarbetsprojekt pågår med övriga reumatologiska kliniker inom norra regionen.

Som universitetsklinik ansvarar vi för utbildningen av läkarstuderande i reumatologi/rörelseorganens sjukdomar under åttonde terminen och samordning pågår inför den planerade regionaliseringen av utbildningen. Huvudansvarig för läkarutbildningen hos oss är Solveig Wällberg Jonsson. Vår ST-studierektor, Ewa Berglin, ansvarar för ST-läkarutbildning vid kliniken och även för den gemensamma ST-utbildningen i regionen.

**INFÖR FRAMTIDEN FINNS** många utmaningar, både ekonomiska och organisatoriska. Den medicinska utvecklingen inom vår specialitet har bara börjat men vi tycker att vi ändå har kommit en bra bit på väg när det gäller att se möjligheter och aktivt arbeta med förändring och förbättring av omhändertagandet av våra patienter.

**GERD-MARIE ALENIUS**

Verksamhetschef  
Reumatologiska Kliniken i Västerbotten

# Cutting Edge Rheumatology

Lund 1 september 2011

De talrika deltagarna av årets upplaga – den fjortonde – fick lyssna till föredrag av åtta spetsforskare från USA, Tyskland, Storbritannien, Holland, Malmö och för ovanlighetens skull Stockholm. Målsättningen för mötet är som många vet att presentera ny forskning och för svensk publik nya ansikten.

Mötet är främst avsett för reumatologer men skall även vara av intresse för grundforskare. Av åtta föreläsare kommer en från Lunds Universitet och sju från världen i övrigt minus Sverige. I år gjorde vi dock ett undantag och inbjöd Lars Klareskog att hålla Kåre Berglund-föreläsning. Programkommittén bestod som tidigare av Dick Heinegård, Tore Saxne och undertecknad. Mötet som är gratis bekostas med anslag från Abbott Scandinavia AB liksom av Kåre Berglunds och Rune Grubbs föreläsningssonder. Om än jävig vill jag mena att årets program åter var av högsta klass. Organisatörerna är mycket tacksamma mot vår huvudsponsor för det fortsatta förtroendet, och vill särskilt tacka Lotte Höjgård, Morse, för den perfekta organisatoriska hjälpen. Nedanstående korta referat kommer att följas av en utförligare rapport på engelska under hösten.

## Ny biomarkör för SLE

Komplement- och koagulationsforskaren **Björn Dahlbäck**, Malmö, upptäckaren av APC-resistens, en vanlig genetisk orsak till trombos, hade valts som årets Rune Grubb-föreläsare. Titeln "*Gas6 and the TAM tyrosine kinase receptor family in apoptotic cell clearance and autoimmunity*" kanske verkar esoterisk. Gas6 (*growth arrest-specific protein 6*) är ett K-vitaminberoende protein med central funktion för cellöverlevnad och kontroll av inflammation. Gas6 och protein S är ligander till TAM-receptorerna som är tre till antalet: Tyro3 som uttrycks i CNS, gonader, endotel och på dendritiska celler; Axl som finns bl.a. på endotelceller dendritiska celler och makrofager; Mer som finns på makrofager, epitelceller och i reproducerande celler. Mer +/- möss lider av autoimmunitet, har ökat uttryck av TNF och är blinda.



Fem av föreläsarna, från vänster: Bruce Richardson med fru, Sally, Ann Arbor, David Eyre med fru Sue, Seattle, Thomas Krieg, Köln, Dan Kastner, Bethesda, och John Isaacs, Newcastle.

Mutationer av Mer förekommer vid retinitis pigmentosa. Dahlbäck har lyckats sätta upp bestämningsmetoder för cirkulerande Gas6 och TAM-receptorer, en imponerande prestation med tanke på att det rör sig nanomol, och studerat deras förekomst hos patienter med RA och SLE. Han fann korrelation till sjukdomsaktiviteten. **Särskilt framträdande var en ökad halt i plasma av sMer, sannolikt ett uttryck för dessa patienters defekta apoptos.** RA-patienterna visade stor spridning. Eventuella kliniska korrelat är ännu ej utforskade.

## Arv och miljö i skelettvävnad

**David Eyre**, Seattle, sedan decennier en ledare inom broskkollagenstrukturforskning som bl.a. påvisade associationen av kollagen IX på kollagen II-fibriller, presenterade därefter nya studier av benkollagen. Posttranslationala förändringar av kollagen är betydelsefulla för stabilitet av fibrillerna. En central roll för lisyloxidas har varit känd sedan 1970-talet. Nu utnyttjar Eyre ny teknik såsom masspektrometri varvid posttranslational 3-hydroxylering av prolin 3Hyp, kan påvisas. Det har visat sig att defekter av 3Hyp förekommer vid osteogenesis imperfecta. Intressanta

skillnader finns även mellan fyrfota däggdjur och andra djurarter. Det förmodas att 3Hyp har betydelse för stabiliteten av skelettstrukturen. 3Hyp kan lokaliseras till fem karaktäristiska positioner längs kollagenkedjan. Avståndet mellan prolinmolekylerna är exakt lika stort, men graden av hydroxylering varerar.

**Många detaljer återstår att klarlägga, men det är uppenbart att miljöbetingad reglering av 3Hyp spelar en viktig roll för uppkomsten av vanliga sjukdomstillstånd i analogi med vad som är känt för osteogenesis imperfecta.**

## Epigenetik och autoimmuna sjukdomar

**Bruce Richardson**, Ann Arbor, inledde med att introducera hur viktig epigenetisk modifiering är av de 2–3 meter (!) långa DNA-molekylerna i kroppens celler. Han nämnde histon acetylering men fokuserade framförallt på metylering. Miljöfaktorers inflytande på dessa epigenetiska processer har visat sig vara viktiga patogenetiska faktorer vid en rad sjukdomar. Ett intressant fynd är att metyleringen av cytosin till metylcytosin inte endast ökar genernas tillgänglighet direkt, utan också förstärker histonacetyltransfera-

sets affinitet för DNA. Richardson har visat att metyltransferashämmaren 5-AzaC förändrar normala CD4+celler som orsakar SLE-liknande sjukdom. Muslymfocyter som behandlas extrakorporalt orsakar glomerulonefrit efter reinfusion. Mekanismen är ökat uttryck av integrinet LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen 1). Gener i lymfocyter som medverkar till patogenesen vid SLE och som påverkas av metylering är t.ex. CD11a som ökar autoaktivitet, Perforin som stimulerar makrofaginducerad nekros, CD70 och CD40L som deltar i co-stimulering av B-lymfocyter. Richardson erinrade om några viktiga hämmare av DNA-metylering och därmed patologisk aktivering av gener: hydralasin, prokainamid, oxidativ stress, UV-bestrålning, samt åldrande.

**Epigenetiken intar nu en central plats i många sjukdomars patogenes. Förutom vid SLE känner man till samband med bl.a. RA och sklerodermi och osteoartrit.**

### PLAID – en ny autoinflammatorisk sjukdom

**Dan Kastner**, Bethesda, avslutade förmiddagen med en medryckande framställning av den grupp av sjukdomar som kännetecknas av autoinflammation. Kastner blev nyligen chef för *National Human Genome Institute* på NIH. Kastner förenar klinikerns observation av ovanliga sjukdomstillstånd med avancerad molekylär genomforskning. Han har bl.a. lyckats klarlägga gendefekten vid familjär medelhavsfeber och beskrivit en ny grupp av sjukdomar, TRAPS, med defekt frisättning av TNF och även medfödda tillstånd som NOMID/CINCA där kontrollen av IL-1 inte fungerar normalt. Han har myntat begreppet Horror autoinflammaticus. I Lund presenterade han smått sensationellt en helt ny sjukdom som fått namnet PLAID. En patient som remitterades under frågeställning NOMID led av pustulöst utslag från födseln, brosknedbrytning och en framträdande förekomst av köldurtikaria, antikroppsbrist och infektioner i släkten. Två andra släkter med samma problem utnyttjades för lokalisering av gendefekten till en gen kallad *fosfolipasCgamma2* som bl.a. reglerar SH2-domänen i tyrosinkinaser och därmed påverkar funktionen av immunceller.

Till slut redogjorde Kastner för nya genomstudier av ett stort antal patienter med Behcet's sjukdom där GWAS-studier nu indikerar associationer för mottaglighet till utöver *HLA*, även *IL10*, *IL23R*, *CCR1* och *ERAPI*. Kastners synnerligen innehållsrika framställning av denna



Paus under mötet i Lund. I vimlet syns Roger Hesselstrand, Lund, Tomas Bremell, Göteborg, Solbritt Rantapää-Dahlqvist, Umeå, och värden, Tore Saxne

framgångsrika forskning visar vilken potential kombinationen av kompetens inom grundforskning och klinisk observans hos en vaken läkare kan ha. **Konsekvenser av rubbad inflammationsfunktion som klarlagts vid de sällsynta sjukdomarna har senare även bidragit till klarläggande av patogenes vid mer vanliga sjukdomar, t.ex. gikt.**

### Integriner, vävnadstryck och fibros

**Thomas Krieg**, Köln, är professor i dermatologi och en av världens ledande experter på fibroblaster. Han söker klarlägga cellernas interaktioner med andra celler och med de strukturbärande makromolekylerna i den vävnad de omger sig med. Syftet är ytterst att söka förstå uppkomsten av de patologiska myofibroblasterna och den okontrollerade aktiveringen av fibroblaster vid modellsjukdomen sklerodermi. En central roll kan tillskrivas intergrinerna på cellytan och deras affinitet för kollagener. Det visade sig att a2b1 och a11b1 hade starkast affinitet för kollagen I-III medan a1b1 och a10b1 dominerade för kollagen IV och VI. Utslagning av generna för a2 eller a11 orsakade endast modesta avvikelser hos möss, sannolikt beroende på att andra integriner kan kompensera funktionellt. När båda dessa intergrinkedjor tystades observerades dock rubbad tillväxt. Tydligare effekt hade utslagning av de intracellulära adaptorsubstanserna ILK (*integrin linked kinases*). Sålunda manipulerade djur uppvisade nedsatt cellmigration, minskad kollagenkontraktion och kraftigt minskad TGFb-syntes. Ytterligare en pusselbit är

på plats i den gåtfulla genesen till sklerodermi.

**Dessa och andra försök visar att vävnadstryck och förändrad integrinsignalering är en viktig reglerande faktor för fibroblastsyntes av TGFb och sekundärt för bildning av myofibroblaster.**

### Mot en rationell terapi för artros

**David Felson**, Boston, behandlade den vanligaste ledsjukdomen, artros, OA, och hade valt titeln *"Non-surgical treatment of osteoarthritis. Past and current frustrations: future promise?"*. 26 miljoner amerikaner hade säker diagnos av OA 2008 och man beräknar att siffran kommer att vara 40 miljoner år 2020. Under decennierna har forskningen bemödat sig att finna metoder och medel för att motverka broskskador vid artros utan resultat. Broskvävnad saknar nociceptorer varför man inte kan förvänta någon direkt symtomatisk nytta av kondroprotektion. Hos majoriteten av patienter med artros i knäleden är belastningen ojämnt fördelad och oftast koncentrerad medialt och här är broskskadorna mest uttalade. Men viktigare förändringar finner man i det underliggande benet. Dessa visualiseras med MRI som "benmärgsödem". Det har varit känt länge att röntgenförändringar och symtom korrelerar dåligt vid OA. MRI förmår däremot visualisera en rad förändringar som motsvaras av symtom hos patienterna: "benmärgsödem", synovit, exsudat, periartikulära läsioner, m.m. Felson berörde ny och lovande terapi med calcitonin som hade symtomatisk effekt men inte på-



verkade ledspringan m.a.o. ledbrosk. Felson nämnde också försök att minska den ojämna belastningen med en sko från Israel försedd med två kullar under sulorna. Jag minns de ofta framgångsrika kilosteotomierna på tibia från 1970-talets randutbildning i ortopedi.

**Kondroprotektion är knappast realistisk vid etablerad artros. Framtiden pekar mot kombination av mekaniska åtgärder för normaliserad belastning med analgetisk terapi riktad mot smärtekänsliga strukturer och kanske mindre men riktade ortopediska ingrepp. Calcitonin, Zoledronat och Residronate är lovande nya terapiformer.**

**Från antiinflammatorisk till toleransinducerande behandling av RA**  
*John Isaacs*, Newcastle, och *Lars Klareskog* hade till uppgift att ge sin respektive syn på utveckling av nya strategier för behandling av RA. Isaacs inledde med att peka på skillnader mellan gängse antiinflammatorisk behandling och framtida toleransinducerande. Den förra har akut insättande effekt och definierade angreppspunkter för vilka det finns biomarkörer, t.ex. CRP. Den senare har ännu inga definierade angreppspunkter, effekten kommer långsamt, inga initiala vin-

ster behöver märkas och det finns ännu inga biomarkörer. De båda strategierna kan dessutom tänkas motverka varandra. Isaacs arbetar med utgångspunkt från att dendritiska celler, DC, stimulerar effektor-T-celler att bli och förbli artritinducerande. Hans grupp arbetar med att modifiera de dendritiska cellerna till att istället bli toleransinducerande och använder dexametason och vitamin D för att generera autologa tolerogena DC från blod av RA-patienter, tolDC. En pilotstudie på sex patienter gav lovande resultat och följs nu upp av en fas I-studie i Storbritannien, Spanien och Ryssland. Stor vikt läggs vid att studera biomarkörer. Viktiga egenskaper hos tolDC in vitro är att de supprimeerar IL-12 frisättning men inte påverkar IL-10 samt att de uppvisar låg stimulerande effekt på allogena T-celler. Detta djärva projekt följer man med stor spänning.

Klareskogs något annorlunda strategi går också ut på att modifiera det adaptiva immunsvaret som driver sjukdomsprocessen vid RA. Den tar sitt ursprung i detaljerad analys av immunreaktioner hos olika subgrupper av patienter. Exempelvis har man påvisat antikroppar mot citullinerat fibrinogen hos patienter med RA. Immunkomplex med citullinerat fibrinogen kan framkalla artrit hos transgena möss. Tole-

ransinducering mot sådana immunkomplex skulle kunna vara en attraktiv möjlig terapi, men vägen dit är ännu lång och vaccineringsförsök är inte riskfria. Många andra mer specifika citullinerade epitoper har identifierats, bl.a. av medarbetare till Klareskog och kunde tänkas som verksamma mål för toleransinducering.

**Toleransinducering utvecklas nu från skrivbordsdröm till experimentell och förhoppningsvis kliniskt nyttig verklighet.**

#### Slutord

Dagen sammanfattades slutligen av *Ferdinand Breedveld*, Leiden, som lovordade den öppna akademiska atmosfären i Lund. Han, liksom föreläsarna och många i publiken, deltog flitigt i diskussionerna som följde varje inlägg. Aulan i Lunds Lasarett, som det ursprungligen hette, är väl lämpad för denna typ av möten. Vi önskar alla välkomna åter nästa år. Datum är dock ännu inte fastställt. Allra sist – ett varmt personligt tack till Tore Saxne och Dick Heinegård som låter mig behålla en *ring-sideplats* vid det dynamiska drama som utspelas i dagens reumatologiska forskning.

FRANK A WOLLHEIM

# Utveckling av svensk reumatologisk forskning till 2020

## Vad krävs och vad kan SRF och andra aktörer bidra med?

**Svensk reumatologisk forskning står stark idag. Det finns många tecken på detta – en kraftig ökning av antalet publicerade artiklar med hög citeringsfrekvens (beskriven av Lars Klareskog i ReumaBulletinen 4/2010), en omfattande och högkvalitativ närvaro på Svenska Läkaresällskapets Riksstämma utan stora variationer år från år, och en fortsatt hög andel av reumatologspecialisterna som genomgått forskarutbildning eller har annan erfarenhet av forskning.**

När man som jag får uppdraget att blicka framåt så kan det finnas skäl att stanna upp och fundera på hur det har sett ut för inte alltför länge sedan: Reumatologins akademiska ställning har vid olika tillfällen varit hotad på flera av våra lärosäten, och i perioder har nationella samarbeten varit begränsade och hindrade av intressekonflikter och

personliga motsättningar. Detta har på intet sätt varit unikt för reumatologin, men från mitt perspektiv är det mycket tydligt att det skett en positiv utveckling under de senaste 15 åren mot en allt mer dynamisk reumatologi med omfattande nätverk och hög vetenskaplig aktivitet.

Detta har naturligtvis skett under en period med en gynnsam utveckling för

reumatologin internationellt, inte minst till följd av forskningsgenombrott som har lett till nya behandlingsmöjligheter. Det finns dock anledning att framhålla att man inom svensk reumatologi har lyckats väl med att under denna tid utnyttja våra unika möjligheter inom klinisk epidemiologi och samtidigt bygga vidare på goda traditioner inom såväl klinisk som experi-

---

» För att undvika stagnation behöver vi expandera den reumatologiska forskningen till nya områden, och tillämpa framgångsrika koncept från aktiva forskningsfält på sjukdomsgrupper och sjukdomsmekanismer som inte är så extensivt studerade. «

---

mentell forskning och starkt bidra till den globala utvecklingen inom området.

**HUR SER DA FRAMTIDEN UT?** Hans Carlsten påtalar i sin artikel i ReumaBulletinen 1/2011 att framgångsepoker ofta följs av nedgång och avmattning – av olika skäl. Det ligger bland annat i sakens natur att även om återväxten är god så finns det svårigheter med att ersätta ett stort antal akademiska ledare under en begränsad period. En svårighet är att en vidare forskningskarriär efter disputation konkurrerar med många andra åtaganden – inte minst i tider med ökad utbildningsvolym av ST-läkare och förhöjd ambitionsnivå i det kliniska arbetet. Brist på forskningshandledare kan bli en bromskloss för klinisk forskning på flera håll. Dels finns det risk att en del projekt som idag drivs med stor framgång avbryts eller begränsas för att det saknas nya medarbetare som kan ta vid, dels kan det begränsade antal handledare som finns att tillgå ha svårigheter att orka driva nya och innovativa projekt. De starkaste forskningslinjerna klarar sig, men även här finns en risk för stagnation och isolering. Det är alltså strategiskt viktigt både att arbeta för att stimulera och underlätta den postdoktorala karriärvägen inom reumatologisk forskning, och att fortsätta att verka för bred rekrytering och adekvat bemanning inom klinisk reumatologi. Här vill jag understryka att det framgångsrika arbetet för att göra reumatologi till en basspecialitet har haft en avgörande betydelse för våra framtidsmöjligheter.

**FÖR ATT BIBEHÅLLA MOMENTUM** i expansionen av svensk reumatologisk forskning behövs alltså en kritisk massa av nyetablerade självständiga forskare, gärna med bred erfarenhet från olika aspekter på translationell forskning. Anna-Karin Hultgård-Ekwall och Gunnel Nordmark beskriver i ReumaBulletinen 2/2011 det omfattande och ambitiösa arbetet inom SRFs Future Faculty Rheumatology för att inspirera nya forskare och verka för goda möjligheter till akademisk karriär. Jag tror att etableringen av Future Faculty

och deras arbete i ett nätverk av huvudsakligen nydisputerade forskare är det enskilt viktigaste som har hänt inom SRF på senare år inom detta område, och jag tycker att det är lovvärt att man verkar för att främja vidare arbete inom reumatologisk forskning även för andra yrkeskategorier än läkare. Dels är det viktigt med en bred rekrytering av forskare inom reumatologi, dels kan kontaktytor mellan forskare med olika bakgrund bidra till nya och innovativa samarbeten.

Såväl Carlsten som Hultgård-Ekwall/Nordmark lyfter fram betydelsen av erfarenhet av postdoktoral forskning utomlands. Utifrån egen erfarenhet och också utifrån goda exempel bland förebilder i svensk och internationell reumatologisk forskning vill jag understryka värdet av sådana utlandsvistelser. Dels ger det nya perspektiv och möjligheter till ovärderliga internationella nätverk, dels kan det ge den postdoktorala forskningen ett snabbt ”lyft” som påskyndar vägen till en självständig akademisk plattform. Kanske borde vi bli ännu bättre på att utnyttja våra internationella kontakter för att hjälpa unga forskare att hitta sådana forskningsmöjligheter. Kanske borde SRF och andra aktörer tydligare styra postdoktorala stipendier till forskning utomlands? De senaste åren har vi ytterligare expanderat antalet industrisponsrade stipendier i SRF, och lyckats i vår strävan att låta dessa premiera kvalitet i forskningen snarare än forskning om avgränsade diagnosgrupper, men vi saknar i nuläget stipendier som är specifikt inriktade på ”post doc” i utlandet.

**DÄRUTÖVER ÄR DET VIKTIGT** att verka för ett ökat antal forskartjänster inom reumatologi – för att möta behovet av handledarkompetens och behovet av ett utökat utrymme för reumatologi inom läkarutbildningen. Detta är ett strategiskt och långsiktigt arbete, och man får vara beredd att pröva nya vägar. Ett utmärkt exempel är den relativt nyligen inrättade professuren inom klinisk behandlingsforskning vid Karolinska Institutet som beskrivs på annan plats i detta nummer.

För att undvika stagnation behöver vi expandera den reumatologiska forskningen till nya områden, och tillämpa framgångsrika koncept från aktiva forskningsfält på sjukdomsgrupper och sjukdomsmekanismer som inte är så extensivt studerade. Detta kräver ett engagemang från forskningsledare och ett aktivt arbete för att upprätthålla en bredd i den kliniska forskningen. Det behövs också ett aktivt arbete för att förmå anslagsgivare att premiera sådana ansatser.

**SLUTLIGEN VILL JAG FRAMHÅLLA** att även om vi behöver nya idéer så är det också viktigt att bygga vidare på det som fungerar bra. SRFs system med nationella nätverk och regional representativitet i arbetet med nationella register har haft stor betydelse, och det är en viktig utmaning att stärka detta i tider när förutsättningarna för registerarbete kontinuerligt förändras. Arbetet för en gemensam biobank inom Svenska Reumatologi Registren är ett exempel på en vidareutveckling av detta samarbete. Gemensamma ansatser för prövarinitierade studier på nationell och nordisk nivå och evidensbaserade behandlingsriktlinjer med aktivt arbete för kunskapsspridning och implementering är andra exempel på signaler om hög ambitionsnivå som SRF bör fortsätta att sända ut. Ju mer man tar för sig i sådana här sammanhang desto större möjlighet har man att forma sin framtid. Genom samarbete och en hög profil utåt kan SRF bidra till fortsatta framgångar inom svensk reumatologisk forskning.

---

**CARL TURESSON**

Docent i reumatologi  
Lunds Universitet och Skånes  
Universitetssjukhus, Malmö  
Vetenskaplig sekreterare  
Svensk Reumatologisk Förening

# ANNONS

Ronald van Vollenhoven är sedan hösten 2010 professor i klinisk behandlingsforskning med särskild inriktning på inflammationssjukdomar vid Karolinska Institutet. SRF ser denna nya enhet som en stor möjlighet att generera viktig klinisk forskning. Vi har bätt Ronald att beskriva hur han ser på verksamhetens utveckling och samarbetsmöjligheter.

# Klinisk behandlingsforskning i fokus på ny enhet: "ClinTRID" på Karolinska Institutet

Hösten 2010 etablerades en ny enhet på Karolinska Institutet med namnet "Enheten för klinisk behandlingsforskning med särskild inriktning på inflammationssjukdomar". Behovet fanns att komma med ett något enklare namn och den engelska översättningen på namnet (Clinical therapy research in inflammatory diseases) ledde till förkortningen ClinTRID för denna enhet, och jag fick uppdraget att leda verksamheten.

Bakgrunden till enheten är det uppenbara behov som finns att systematiskt studera och utvärdera behandlingar, behandlingsstrategier, och behandlingsresultat vid den stora grupp av sjukdomar som kan benämnas 'autoinflammatorisk', 'autoimmun', 'systemisk inflammatorisk' eller dyl. Detta rör sig ju om en kliniskt mycket heterogen grupp av sjukdomar, med representanter i så gott som varje organsystem: Crohns sjukdom i tarmarna, kronisk uveit i ögonen, multipel skleros i det centrala nervsystemet, psoriasis i huden, sarkoidos i lungorna, och så klart många av de reumatologiska sjukdomarna. De stora kliniska skillnaderna mellan dessa sjukdomar till trots finns det

många gemensamma patofysiologiska mekanismer och, ofta beroende på just detta faktum, så används det allt oftare riktade immunmodulerande behandlingar mot flera av dem. I praktiken utgörs dessa av de biologiska läkemedlen. Som reumatologspecialister känner vi oss såklart mycket förtrodda med dessa mediciner, och har kommit att bli ledande på området utvärdering av behandlingseffekter via de reumatologiska registren.

PÅ CLINTRID PÅGÅR således forskning (och i viss mån undervisning) på behandling av inflammationssjukdomar i bred mening, med än så länge en dominerande roll för de reumatiska sådana. För detta ändamål använder vi såväl kliniska prövningar som registerbaserade studier samt andra typer av direkt patientrelaterad klinisk forskning. En översikt av de just nu viktigaste forskningsprojekt som är på gång eller i planeringsfasen finns i faktarutan. ClinTRID är alltså inte en enhet för enbart kliniska prövningar, däremot har ClinTRID ett nära samarbete med den reumatologiska projektavdelningen som tillhör reumatologkliniken vid Karolinska Universitetssjukhuset. Ett annat sätt att se

på den saken är att man gärna skulle se bra kliniska studier designas och förberedas på ClinTRID för att sedan utföras på många enheter, bland dem projektavdelningen på reumatologkliniken.

TILL CLINTRID HÖR i skrivande stund två kliniska doktorander: Katerina Chatzidionysiou och Hamed Rezaei; en forskningsläkare: Kyriakos Orfanidis; forskningsamördnaren Melinda Mild; forskningsingenjör Anna Eriksson; och medicinkandidaterna Per Olof Lundqvist, Nienke Lesuis, och Saana Jamil. Ett antal reumatologspecialister och reuma-ST bidrar i högsta grad till vissa projekt på ClinTRID, bland dem Anca Catrina, Lara Dani, Erik af Klint, Saedis Saevarsdottir; och enheten skulle inte kunna fungera utan vår begåvade enhetsadministratör Lisbeth Löfstrand. För att i framtiden förverkliga ambitionen att bedriva forskning över specialitetsgränserna finns en referensgrupp med representanter från många medicinska områden.

ClinTRID har möjliggjorts genom en 200-års jubileumsdonation till Karolinska Institutet från Meda.

RONALD VAN VOLLENHOVEN

**Faktaruta: några pågående och planerade forskningsprojekt på ClinTRID.**

Projekt	Beskrivning	Huvudansvarig	Resultat (planering)
CERERRA	Europeiskt registersamarbete	Katerina Chatzidionysiou	Data på omkring 3000 rituximabbehandlade patienter har kunnat bearbetas, 2 publicerade arbeten, 2 presentationer på ACR2011
Prediktivt värde av DXR vid tidig RA	Utifrån SWEFOT	Hamed Rezaei	Presenterat på EULAR2011
Könsaspekter vid 3 inflammatoriska sjukdomar: RA, Crohns sjukdom, psoriasis	I samarbete med gastroenterologen Karolinska och hudkliniken i Uppsala	Nienke Lesuis	Poster på ACR2011
Predikerad röntgenprogression vid tidig RA	Utifrån SWEFOT	Heléne Hanses	Poster på ACR2011
Behandlingssekvenser med biologiska läkemedel vid RA	Utifrån ARTIS	Katerina Chatzidionysiou	Första data på ACR2011
IRBIS	Internationellt register för biologisk behandling vid SLE	Melinda Mild	Retrospektivt har >400 patienter registrerats, den prospektiva delen kommer att starta senare i år; poster på ACR2011
Ultraljud: metodutvärdering enligt Bayes	Svenskt samarbete	Hamed Rezaei	Cirka 50 av 100 patienter inkluderade
Ultraljud: stöd vid terapival, prospektiv studie	Svenskt-danskt samarbetsprojekt	Hamed Rezaei	I planeringsfas
Biomarkörer vid tidig RA	Utifrån SWEFOT studien	Kyriakos Orfanidis	Förberedelserna är på gång
NORDSTAR	Nordisk prövarledd randomiserad klinisk prövning vid tidig RA	Melinda Mild	Planering i full fart, start kring årsskiftet
RTX/SLE prövning	Europeisk prövarledd randomiserad klinisk prövning med rituximab vid refraktär SLE nefrit	Ronald van Vollenhoven	I planeringsfasen

# ANNONS

# Reumatisk sjukdom och konstnärligt skapande

De franska konstnärerna Pierre-Auguste Renoir och Paul Dufy och den svenske tonsättaren Allan Pettersson är tre konstnärer, vilkas skapande kan ha fördjupats och influerats av den ledsjukdom (RA), som de drabbades av.

## Pierre-Auguste Renoir (1841–1919)

Pierre-Auguste Renoir föddes 1841 i Limoges, Frankrike som det sjätte av skräddare Léonard Renoirs och hans hustru Marguerites sju barn. Tre år senare flyttade familjen till Paris och här fick Auguste några år senare börja i katolsk skola. För ytterligare biografiska data se faktaruta 1.

Redan som tonåring kunde han snabbt och fulländat, perfekt kopiera/avbilda klassiska verk som fanns på Louvren. Han och många jämnåriga konstnärsvänner fann dock inget nöje i detta utan ville måla/teckna utomhus för att fånga vardagliga ögon-



Bild 1. Gabrielle med smycken 1910 & rosor 1911.

Gabrielle kom som ung kvinna till familjen Renoir som barnflicka när andra sonen Jean föddes. Hon stannade i ett par decennier och blev också en av Renoirs favoritmodeller.

## Faktaruta 1. Renoir – biografiska data



Självporträtt 1876

- \*1841 son till skräddare
- 1854-58 porslinsmålare
- 1860 kopist Louvren
- 1862-4 konstnärsskola
- 1870 militärtjänst
- 1872 De refuserades salong
- 1874 Impressionisterna
- 1888 Reumatiska besvär & ansiktsförlamning

## Faktaruta 2. Renoir – ifrågasatt studie



Nakenstudie i sommarljus ca 1875-76

*"Kan ingen försöka tala om för herr Renoir att en kvinnas kropp inte är ett stycke skämt kött med de gröna och violetta fläckar man finner hos ett fullständigt förrutnat lik!"*

Albert Wolff i *Le Figaro* 1876

*"Med sina dyrbara smycken på fingret och kring handleden är denna kvinna både naturbarn och naturgudinna – en bildkonstnärlig poesi som lät det uråldriga komma till uttryck på ett helt nytt sätt."*

Caillebotte som köpte konstverket

## Faktaruta 2. Renoir – sjukhistoria



- 1888 reumatiska besvär och ansiktsförlamning
- 1897 fraktur hög arm
- 1911 rullstolsbunden
- Sjukdomen skovvis progredierande & nodulbildande
- 1899-1914 spabesök & antipyryn

blicksbilder. Impressionismen föddes. Man inspirerades bland annat av Delacroix som uttalat att: ”En bilds första plikt är att vara en fest för ögat”. Renoir fängslades och lockades särskilt av ljusets alla skiftningar i naken hud. Hans nakenstudier bemöttes dock med avsky av etablissemanget, enbart ett fåtal samtida uppskattade vad de såg, se faktaruta 2. Renoir älskade också att måla blommor, särskilt rosor som var hans favoritblomster. Han upplevde att rosornas färg framhävde skimret i en kvinnas hud, vilket förmedlas i ett stort antal porträtt, för exempel se bild 1.

Renoir drabbades av ledbesvär eventuellt redan 1888. Bättre dokumentation om sådana finns från 1890-talets slut, se faktaruta 3. Sjukjournaler finns inte bevarade men hans liv före och efter sjukdomsdebuten finns bland annat skildrat av hans son Jean, som blev känd filmregissör. Renoir var under de sista 10–15 åren av sitt liv svårt invaliderad av sin ledsjukdom. Bevarade fotografier och sjukdomsskildringar gör att man med stor sannolikhet kan säga att han drabbats av ledgångsreumatism (RA). Hans skapande förblev dock obrutet in i det sista.

### **Raoul Dufy (1877–1953)**

Denne något yngre landsman till Renoir har en sjukhistoria som är synnerligen väl dokumenterad. Han insjuknade i RA på 1930-talet och blev mot slutet av 1940-talet rullstolsbunden och i stort sett oförmögen att måla. Två konstläskande amerikanska reumatologer i Boston läste om hans öde och erbjöd honom gratis behandling om han tog sig till USA. Dufy anlände till deras sjukhus i april 1950 och utskrevs inte förrän sent i december samma år. Han behandlades med ACTH och blev snabbt förbättrad, men bieffekterna av det endogena steroidpådraget var uttalade och av klassiskt slag (cushinghabitus, osteopeni med fragilitetsfrakturer mm). Återkommen till Paris fick han några år med aktivt skapande tills han stupade i en gastrointestinal blödning. Han älskade blomsterstilleben och det sägs att ett par av dessa kallade han ”cortisone”.

### **Allan Pettersson (1911–1980)**

Allan Pettersson var en unik musikskapare i svensk modern musikhistoria. Han levde med smärta – de sista decennierna av sitt

liv var han svårt handikappad av reumatoid artrit.

Det är i år 100 år sedan Allan Pettersson föddes, den 19 september 1911, i Västra Ryds socken i Uppland. Han betraktas idag av många musikutusiaster som en av Europas stora tonsättare, men började sitt liv i en mycket torftig bostad i Södermalms fattiga arbetarkvarter. Petterssons far var



**Allan Pettersson** (Foto: Gunnar Källström)

smed och blev alkoholiserad och våldsam. Modern strävade som sömmerska för att bidra till försörjningen. Hon var djupt troende och de frikyrkosånger, som hon brukade sjunga för barnen, tillsammans med de Ernst Rolf-melodier fadern föredrog, blev Petterssons första bekantskap med musik.

**VID 12 ÅR ÄLDER** lyckades Pettersson, genom att sälja julkort och vykort, tjäna ihop tillräckligt för att kunna köpa sin första violin för 10 kronor. Efter avslutad folkskola ägnade han sig helt åt att öva på sitt instrument, vilket fadern våldsamt reagerade mot och betecknade som ett svek mot familjens arbetarklassbakgrund.

Pettersson var i stort sett självlärd på sitt instrument, men lyckades 1930, vid 19 års ålder, bli antagen vid Kungliga Musikhögskolan, där han under nio år först studerade violin, men så småningom övergick till viola, harmoni och kontrapunkt. Han började också komponera. Under studietiden skrev han *Två elegier för violin och piano* (1934), *Sex sånger för röst och pia-*

*no* (1935), *Fantasi för violasolo* (1936), *Fyra improvisationer för violin, viola och violoncell* (1936), och *Andante espressivo för violin och piano* (1938). Dessa tidiga kamarmusikverk skiljer sig mycket från de senare kraftfulla symfoniska verken.

Hans arbetarklassbakgrund skapade ett utanförskap i förhållande till andra musikstudierande och samtidigt gjorde studierna att han blev isolerad från sin familj och från sin ursprungsmiljö.

**ÅR 1939 TILLDELADES HAN** Jenny Lindstipendiet och medan människor flydde Paris inför hotet om Tysklands ockupation av staden, reste Pettersson dit för att fördjupa sina violastudier under ett år. Han valde verkligen sin egen väg.

Efter denna period och fram till 1951 hade han sin anställning i violastämman i Stockholms konsertförenings orkester.

Petterssons 17 symfonier utgör huvuddelen av hans verk. Den första och den sjuttonde symfonin är ofullbordade. Med två undantag, nr 3 och nr 8, är symfonierna inte indelade i satser, vilket innebär att de utgörs av ett konstant musikflöde, som varar i 30–70 minuter utan andrum. Fullt fokus krävs således när man lyssnar.

**I BÖRJAN AV 1960-TALET**, kort efter att den femte symfonin uruppfördes av Sveriges Radios symfoniorkester, insjuknade Allan Pettersson i ledgångsreumatism. Både hans mor och hans syster hade drabbats av sjukdomen och systemen hade tidigt gått bort därav. Petterssons sjukdom utvecklades ogynnsamt och ledde till ett tilltagande fysiskt funktionshinder.

Genombrottet som tonsättare kom med symfoni nummer 7. Antal Doratis uruppförande av symfonin den 10 oktober 1968 blev en triumf. Pettersson fick gå upp på scenen flera gånger för att ta emot ovationerna. Det blev dock den sista konsert som Allan Pettersson skulle närvara vid personligen på grund av hans rörelsehandikapp.

När man lyssnar på symfonin börjar den i ett närmast smärtsamt tonläge; det känns som om någon skrapar på ens blottlagda nerver. Pettersson var en mästare på att förmedla smärta och sorg via sin musik, men där finns också närmast förlösande vackra partier med svepande stråkar, som snarast förmedlar frid. Med Pettersson egna ord: ”*Det är mor som är min musik. Det är hennes röst som talar i den, jag har velat ropa ut vad hon aldrig kunde säga.*”

**PETTERSSONS TOLFTE SYMFONI**, som har undertiteln *De döda på torget* (1977) är skriven för kör och orkester och består av tonsatta dikter av Pablo Neruda. Pettersson ville med sina egna ord skriva "ett verk med tidsaktualitet i djup bemärkelse". Kantaten *Vox humana* (1974) för sångsolister, kör och orkester, bygger också på latinamerikanska dikter. Dessa texter uttrycker Petterssons eget engagemang för de utstötta, "den lilla människan".

Viktiga är även hans 24 *Barfotasånger* till egna texter, skrivna 1943–1945. Allan Petterssons Barfotasånger är en del av vår svenska sångskatt. Dikterna skrevs under krigsåren och är tankar om livet och döden. Stilen minner om såväl visa som läsarsång. I några av symfonierna och i den andra violinkonserten använder Pettersson musikaliska citat ur dessa sånger.

**MOT DET SISTA DECENNIET** av sitt liv var Allan Pettersson i stort sett bunden till sin bostad på Söder. Efter en lång sjukhusvistelse på grund av komplikationer till sjukdomen avled han 1980.

Pettersson var minst sagt nyskapande; Christian Lindberg (trombonist, tonsättare och dirigent) uruppförde för första gången den ofullbordade första symfonin januari 2010 med Norrköpings symfoniorkester. Han liknar Petterssons harmonier vid jazzmusikern Miles Davis'. Det är bara det att de klanger Davis använde sig av på 70-talet hittar man i Petterssons musik redan på 50-talet!

Allan Pettersson kom aldrig att tillhöra någon gruppering av tonsättare, utan är högst individuell. Med en blandning av traditionella och modernistiska uttryckssätt, speglar hans musik den tragik han sett i sina familjemedlemmars och andra fattiga människors liv, men också egna erfarenheter av utanförskap och ensamhet. I ett brev 1968 säger tonsättaren själv att hans musik kanske är "en protest mot predestinationen, grymheten mot mänskan, mänskan utan chans".

#### Referenser Renoir & Dufy:

1. Feist P. Pierre-Auguste Renoir 1841-1919. En dröm om harmoni. Köln: Benedikt Taschen Verlag, 1990.
2. Homburger F, Bonner C. Occasional notes. The treatment of Raoul Dufy's arthritis. *N Engl J Med* 1979; 301: 669-73.
3. Mili G. The old man of modern art. *Life Magazine* 1949 (dec 12): 87-94. (Om Dufy).
4. Wikipedia (Om Renoir och impressionismen): <http://korta.nu/137r8>

#### Referenser Pettersson:

1. Bergendahl G. 33 svenska komponister. J. A. Lindblads Bokförlag AB 1972, p.207-213. ISBN 91-32-40374-7
2. Barkefors L. En tonsättares liv och verk. Allan Pettersson - Det brinner en sol inom oss. Sveriges Radios förlag 1999. ISBN 91-522-1822-8
3. Davis Peter G. A Swedish Neo-romantic Composer. *The New York Times* 11 Jan. 1981
4. Shanks, M. Gustav Allan Pettersson. *Classical Net*: <http://korta.nu/oszyb>
5. Wikipedia: Allan Pettersson. <http://korta.nu/sufks>
6. Allmusic: Allan Pettersson Complete Symphonies (Katalogsida från en musikaffär online med korta avsnitt ur verken för avlyssning). <http://korta.nu/wcj71>
7. Allan Petterssons Symfoni nr 7 i dess helhet för avlyssning via Spotify: <http://korta.nu/lu78y>
8. Sveriges Radio: Mitt i musikens veckomagasin, fredag 15 januari 2010. (Utdrag ur intervju med Allan Pettersson) <http://korta.nu/gndme>
9. Allan Pettersson: Symphony No. 12 - De döda på torget. Composer's note. Gehrmans musikförlag. <http://korta.nu/eugi2>

Historieberättare: IDO LEDEN, KRISTIANSTAD;  
BENGT LINDELL & ÅSA HÄGGSTRÖM, KALMAR

## SRF:s STYRELSE 2011



**Johan Bratt**  
**Ordförande**  
Reumatologiska kliniken  
D2:01  
Karolinska Universitetssjukhuset  
171 76 Stockholm  
Tel 08-585 818 48  
[johan.bratt@karolinska.se](mailto:johan.bratt@karolinska.se)



**Boel Mörck**  
**Vice ordförande**  
Reumatologiska kliniken  
SU/Sahlgrenska  
413 45 Göteborg  
Tel 031-342 10 00  
[boel.morck@vgregion.se](mailto:boel.morck@vgregion.se)



**Per Salomonsson**  
**Facklig sekreterare**  
Reumatologiska kliniken  
Universitetssjukhuset  
701 85 Örebro  
Tel 019-602 19 23  
[per.salomonsson@orebroll.se](mailto:per.salomonsson@orebroll.se)



**Britt-Marie Nyhäll-Wählin**  
**Kassör**  
Kliniken för reumatologi  
Falun lasarett  
791 82 Falun  
Tel 023-49 27 22  
[britt-marie.nyhall-wahlin@ltdalarna.se](mailto:britt-marie.nyhall-wahlin@ltdalarna.se)



**Carl Turesson**  
**Vetenskaplig sekreterare**  
Reumatologiska kliniken Malmö-Lund  
Universitetssjukhuset MAS  
205 02 Malmö  
Tel 040-33 24 19  
[carl.turesson@med.lu.se](mailto:carl.turesson@med.lu.se)



**Åsa Reckner Olsson**  
**Utbildningsansvarig**  
Länskliniken för reumatologi, HMC  
Universitetssjukhuset  
581 85 Linköping  
Tel 010-1038709  
[Asa.Reckner.Olsson@lio.se](mailto:Asa.Reckner.Olsson@lio.se)



**Johan Karlsson**  
**Ledamot, representant för läkare under utbildning**  
Reumatologiklinik Lund-Malmö  
Skånes Universitetssjukhus, Lund  
221 85 Lund  
046-17 16 17  
[johan.karlsson@med.lu.se](mailto:johan.karlsson@med.lu.se)



# ANNONS

# SVENSKA LÄKARESÄLLSKAPETS RIKSSTÄMMA 2011

## PROGRAM – REUMATOLOGI

### Onsdagen den 30 november

#### SAL M11

08.30–10.00

**Professorskollegium  
Arbetsgruppsmöten**

11.30–12.30

**Lunch** i utställningsområdet i anslutning till sal A9

#### SAL A 9

12.30–14.00

**Symposium: Nyttillkommen ledinflammation – hur gör man?**

*Moderatorer:* Meliha Kapetanovic/Lennart Jacobsson.

*Medverkande:* Ido Leden, Marjatta Leirisalo-Repo m.fl.

#### SAL A 9

14.30–16.00

**Symposium: Säker och bra reumakirurgi – en utmaning**

*Moderator:* Anders Gülfe.

*Medverkande:* Anna Stefansdottir, Elisabet Pettersson, Carl Turesson

#### SAL A 9

16.15–18.00

Årsmöte i Svensk Reumatologisk Förening. Med utdelning av MSDs reumatologistipendium och föredrag av stipendiater.

### Torsdagen den 1 december

#### SAL A 9

08.30–10.00

**Sektionssymposium: Immunologi vid reumatiska sjukdomar – från nyfödda till äldre.**

**Utvalda abstract inom reumatologisk forskning.**

1. Lundell A-C et al. Göteborgs Universitet. B-cellsnognad hos barn är associerat med en varierad tarmflora neonatalt. (Abstract 38P)
2. Östberg T et al. Karolinska Institutet. HLA-DRB1\*04 is a novel fetal susceptibility allele in congenital heart block. (Abstract 35P)
3. Skog A et al. Karolinska Institutet. Neuropsychiatric development and health in children with and without congenital heart block born to mothers with Ro/SSA autoantibodies – a retrospective follow-up. (Abstract 37P)
4. Andersson A et al. Göteborgs Universitet. Modulation of IL-17 producing cells in estrogen-mediated inhibition of experimental arthritis. (Abstract 73P)
5. Zicket A et al. Karolinska Institutet. Serumnivåer av IL-17 och IL-23 vid SLE-nefrit, association till histopatologisk bild och behandlingssvar. (Abstract 65P)

6. Pieper J et al. Karolinska Institutet. Abataceptnedreglerar Th1, Th2 och Th17 funktion i ACPA+ RA-patienter. (Abstract 28P)
7. Mohammad A et al. Lunds Universitet. Incidence, Prevalence, and Mortality Rates of Biopsy-Proven Giant Cell Arteritis in Southern Sweden. (Abstract 4P)
8. Jakobsson K et al. Lunds Universitet. Biopsy Findings in Giant Cell Arteritis – Relation to Baseline Factors and Corticosteroid Treatment. (Abstract 5P).

#### HALL A

09.00–17.00

**Posterutställning:** Presentatörerna närvarande vid sina poster kl 10.00–12.00

**2P. Prevalence of ANCA Associated Vasculitis and PolyarteritisNodosa in Southern Sweden-Revisited 2010.** Aladdin Mohammad, Märten Segelmark.

**3P. End Stage Renal Disease (ESRD) in small vessel vasculitis: does ANCA serotype play a role?** Aladdin Mohammad, Märten Segelmark.

**4P. Incidence, Prevalence, and Mortality Rates of Biopsy-Proven Giant Cell Arteritis in Southern Sweden.** Aladdin Mohammad, Jabbar Mohammad, Jan-Åke Nilsson, Lennart Jacobsson, Peter Merkel, Carl Turesson.

**5P. Biopsy Findings in Giant Cell Arteritis – Relation to Baseline Factors and Corticosteroid Treatment.** Karin Jakobsson, Lennart Jacobsson, Kenneth Warrington, Eric L Matteson, Carl Turesson.

**6P. Changes and Sex Differences in Patient Reported Outcomes in Rheumatoid Factor Positive Rheumatoid Arthritis - Results from a Community Based Study.** Korosh Hekmat, Lennart Jacobsson, Jan-Åke Nilsson, Ylva Lindroth, Carl Turesson.

**7P. The Swedish Early Psoriatic Arthritis (SwePsA) Registry. 5-year follow-up: Higher disease activity, greater functional impairment and worse outcome for women compared to men.** Elke Theander, Tomas Husmark, Gerd-Marie Alenius, Per Larsson, Annika Teleman, Mats Geijer, Ulla Lindqvist.

**8P. “I am so tired of being tired” – a focus group study of fatigue in RA.** Caroline Feldthusen, Mathilda Björk, Helena Forsblad dElia, Kaisa Mannerkorpi.

**9P. Chronic widespread pain (CWP) in patients with rheumatoid arthritis (RA).** Maria Andersson, Björn Svensson, Stefan Bergman.

**10P. Moderate and heavy alcohol use is associated with less patient-derived inflammation and better health-related quality of life in female Swedish rheumatoid arthritis patients. Data from BARFOT, a multicenter study on early RA.** Maria Söderlin, Sofia Symeonidou, Maria LE Andersson, Stefan Bergman.

**11P. Rheumatoid arthritis patients with chronic widespread pain have increased risk for cardiovascular disease.** Maria LE Andersson, Björn Svensson, Stefan Bergman.

**12P. Early increase in serum-COMP is associated with joint damage progression over the first five years in patients with rheumatoid arthritis.** Maria LE Andersson, Björn Svensson, Ingemar F Petersson, Ingiöld Hafström, Kristina Albertsson, Kristina Forslind, Dick Heinegård, Tore Saxne.

**13P. Anemi hos patienter med RA är fortfarande ett problem trots förbättrad antireumatisk terapi.** Johan Back, Eva Baecklund, Gunnar Birgegård.

**14P. Predictors of Work Disability during the First 3 Years after Diagnosis in a National Rheumatoid Arthritis Inception Cohort.** Tor Olofsson, Ingemar F Petersson, Jonas Eriksson, Martin Englund, Julia Simard, Pierre Geborek, Lennart T.H. Jacobsson, Johan Askling, Martin Neovius.

**15P. The incidence of permanent work disability in patients with rheumatoid arthritis in Sweden 1990-2010 - before and after introduction of biologic agents.** Eva Hallert, Magnus Husberg, Lars Bernfort.

**16P. Behandling med biologiska läkemedel hos patienter med reumatoid artrit i Västra Götalandsregionen.** Helena Forsblad d'Elia, Mats Dehlin, Anna Lindhé, Elisabeth Hilme, Göran Kvist, Barbro Rydberg, Tomas Torstenson, Susanna Maria Wallerstedt.

**17P. Sustained remission in anti-TNF treated rheumatoid arthritis patients. Observational data from Southern Sweden.** Jon Thorkell Einarsson, Pierre Geborek, Tore Saxne, Meliha C. Kapetanovic.

**18P. Patients' experiences of rheumatology nurse-led clinic in biological therapy – a qualitative study.** Ingrid Larsson, Barbro Arvidsson, Stefan Bergman, Bengt Fridlund.

**19P. Rituximab and methotrexate but not TNF-blockers are associated with impaired antibody response following pneumococcal vaccination using 7-valent conjugate vaccine (Prevenar®) in patients with established rheumatoid arthritis.** Meliha C Kapetanovic, Carmen Roseman, Göran Jönsson, Lennart Truedsson, Tore Saxne, Pierre Geborek.

**20P. Persistence of serotype specific antibodies 1.5 year after vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in patients with established arthritis.** Meliha C Kapetanovic, Tore Saxne, Göran Jönsson, Lennart Truedsson, Pierre Geborek.

**21P. Hepatit B-infektion hos patienter behandlade med biologiska läkemedel för reumatisk sjukdom – svenska fall 1999–2011.** Johanna Karlsson Sundbaum, Elizabeth Arkema, Nils Feltelius, Eva Baecklund, Johan Askling.

**22P. Frekvensen av IgG, IgM och IgA anti-CCP antikroppar och IgM och IgA reumatoid faktor är ökad hos friska släktingar från 'multi-case' familjer med reumatoid artrit.** Lisbeth Ärlestig, Mohammed Mullazehi, Heidi Kokkonen, Joacim Rocklöv, Johan Rönnelid, Solbritt Rantapää Dahlqvist.

**23P. Comparison of the 1987 ACR and 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis in clinical practice.** Ewa Berglin, Solbritt Rantapää Dahlqvist.

**24P. New Assay Generation for Antibodies Against Modified and Citrullinated Peptides Predicts Poor Response to TNF Inhibitor Therapy.** Lotta Ljung, Karl Egerer, Holger Bang, Eugen Feist, Gerd R. Burmester, Solbritt Rantapää-Dahlqvist.

**25P. Mediators of inflammation extracted from subcutaneous adipose tissue are associated with endothelial function and systemic inflammation in rheumatoid arthritis.** Lotta Ljung, Mikael Brink, Robert Bergholm, Kjell Karp, Ingegerd Söderström, Solbritt Rantapää Dahlqvist.

**26P. Progression of subclinical atherosclerosis over five years in patients with early rheumatoid arthritis.** Anna Södergren, Kjell Karp, Kurt Boman, Catharina Eriksson, Elisabeth Lundström, Torgny Smedby, Bozena Möller, Solbritt Rantapää-Dahlqvist, Solveig Wällberg Jonsson.

**27P. Significance of carotid atherosclerosis, disease measures, oxidized low-density lipoproteins and atheroprotective natural antibodies for cardiovascular disease in early rheumatoid arthritis – an inception cohort study.** Sofia Ajeganova, Ulf de Faire, Tomas Jogestrand, Johan Frostegård, Ingiöld Hafström.

**28P. Abatacept nedreglerar Th1, Th2 och Th17 funktion i ACPA+ RA-patienter.** Jennifer Pieper, Sukanya Raghavan, Omri Snir, Ronald van Vollenhoven, Vivianne Malmström.

**29P. EQ-5D Utility gain in rituximab and abatacept treatment of RA in clinical practice.** Anders Gülfe, Johan Karlsson.

**30P. Studie av FOXP3+ T-celler efter Rituximabbehandling vid RA och SLE.** Doina Anton, Malin Müller, Thorunn Jonsdottir, Christina Trollmo, Ronald van Vollenhoven, Iva Gunnarsson, Vivianne Malmström.

**31P. Hyperreactive B-cell compartment with skewed maturation underlying primary Sjögren's syndrome.** Susanna Brauner, Marika Kvarnström, Sabrina Görgen, Michaela Franzén-Malmros, Karl A Brokstad, Lasse Folkersen, Cristina Trollmo, Lars Klareskog, Roland Jonsson, Vivianne Malmström, Marie Wahren-Herlenius.

**32P. Lymfom hos patienter med primärt Sjögrens syndrom: en populationsbaserad studie av lymfomsubtyper, riskfaktorer och överlevnad.** Lilian Vasaitis, Gunnel Nordmark, Johan Askling, Karin E. Smedby, Carin Backlin, Lars Rönnblom, Christer Sundström, Elke Theander, Eva Baecklund.

**33P. Autoantibodies to the functionally active RING-domain of Ro52/SSA associate with clinical activity in a subset of patients with lupus.** Marika Kvarnström, Vijole Dzikaite, Lars Ottosson, Iva Gunnarsson, Elisabet Svenungsson, Marie Wahren-Herlenius.

**34P. Development of heart block in SSA/SSB autoantibody-positive pregnancies is associated with maternal age and display a season-of-birth pattern.** Aurelie Ambrosi, Stina Salomonsson, Håkan Eliasson, Elisabeth Zeffer, Vijole Dzikaite, Gunnar Bergman, Eva Fernlund, Elke Theander, Annika Rydberg, Thomas Skogh, Annika Öhman, Ulla Lundström, Mats Mellander, Ola Winqvist, Michael Fored, Anders Ekbohm, Lars Alfredsson, Henrik Källberg, Tomas Olsson, Fredrik Gadler, Anders Jonzon, Ingrid Kockum, Sven-Erik Sonesson, Marie Wahren-Herlenius.

**35P. HLA-DRB1\*04 is a novel fetal susceptibility allele in congenital heart block.** Therese Östberg, Sabrina Görgen, Stina Salomonsson, Bo Ding, Håkan Eliasson, Åse Elving, Anders Mälarstig, Lars Alfredsson, Lars Klareskog, Anders Hamsten, Tomas Olsson, Leonid Padukov, Tomas Axelsson, Swedish Congenital Heart Block Group, Fredrik Gadler, Anders Jonzon, Sven-Erik Sonesson, Ingrid Kockum, Marie Wahren-Herlenius.

**36P. Ro52 autoantibody-positive women's experience of being pregnant and giving birth to a child with congenital heart block.** Joanna Tingström, Sven-Erik Sonesson, Elisabet Welin Henriksson, Marie Wahren-Herlenius.

**37P. Neuropsychiatric development and health in children with and without congenital heart block born to mothers with Ro/SSA autoantibodies – a retrospective follow-up.** Amanda Skog, Joanna Tingström, Stina Salomonsson, Swedish Congenital Heart Block Group, Sven-Erik Sonesson, Marie Wahren-Herlenius.

**38P. B-cells mognad hos barn är associerat med en varierad tarmflora neonatalt.** Anna-Carin Lundell, Viktor Björnsson, Ingegerd Adlerberth, Agnes E. Wold, Anna Rudin.

**39P. Phenotype and function of CD25-expressing B-lymphocytes isolated from human umbilical cord blood.** Sylvie Amu, Mikael Brisslert.

**40P. B cells enhance the type I interferon production by plasmacytoid dendritic cells via CD31.** Olof Berggren, Niklas Hagberg, Gert Weber, Lars Rönnblom, Maija-Leena Eloranta.

**41P. The expression of the autoantigen Trim21 is regulated by interferon regulatory factors.** Maria Sjöstrand, Aurelie Ambrosi, Alexander Espinosa, Vijay K Kuchroo, Marie Wahren.

**42P. IFN- checks antigen specific immune proliferation and pro-inflammatory cytokines to protect against antigen induced arthritis.** Jaya Prakash Chalise, Sudeep Chenna Narendra, Mattias Magnusson.

**43P. Type I Interferon and Clinical Phenotype in Idiopathic Inflammatory Myopathies.** Louise Ekholm, Anna Tjärnlund, Clio P Mavragani, Peter J Charles, Leonid Padyukov, Mary C Crow, Ingrid E Lundberg.

**44P. HMGB1 mediates muscle fatigue via TLR4 in vitro—a possible mechanism of muscle fatigue in myositis patients.** Mei Zong, Joseph Bruton, Cecilia Grundtman, Helena Erlandsson Harris, Ulf Andersson, Huan Yang, Jian Hua Li, Håkan Westerblad, Ingrid Lundberg.

**45P. Anakinra effects on T cells in patients with refractory idiopathic inflammatory myopathies.** Mei Zong, Sevim Barbasso Helmer, Jennifer Pieper, Vivianne Malmström, Ingrid E Lundberg.

**46P. CD28null T cells from myositis patients are cytotoxic to autologous muscle cells in vitro.** Jayesh Pandya, Paulius Venalis, Vanessa Stache, Lubna Al-Khalili, Vivianne Malmström, Ingrid E Lundberg, Andreas Fasth.

**47P. Persisting CD28null T Cells, but Not Regulatory T Cells, in Muscle Tissue of Myositis Patients After Immunosuppressive Therapy.** Ingela Loell, Sukanya Raghavan, Jayesh Pandya, Mei Zong, Vivianne Malmström, Ingrid E Lundberg.

**48P. Low Serum Levels of Vitamin D in Idiopathic Inflammatory Myopathies.** Payam Azali, Sevim Barbasso Helmer, Ingrid Kockum, Tomas Olsson, Lars Alfredsson, Peter J Charles, Karin Piehl Aulin, Ingrid Lundberg.

**49P. Ethnic but not Gender Differences in Disease Manifestations in Dermatomyositis Patients.** Anna Tjärnlund, Lisa Rider, Frederick Miller, Victoria Werth, Clarissa Pilkington, Marianne de Visser, Elin Forslund, Anthony Amato, Richard Barohn, Matteo Bottai, Richard Finkel, Harold Paulus, Gerald Hengstman, Matthew Liang, Jasvinder Singh, Ingrid Lundberg, With the International Myositis Classification Criteria Project (IMCCP) consortium.

**50P. Svenska kvinnor och utländska män – en deskriptiv studie av Mb Behçet på en svensk universitetsklinik.** Ulf Lindström, Tomas Bremell.

**51P. Differences in physical activity pattern in patients with Spondyloarthritis and its subtypes.** Emma Haglund, Stefan Bergman, Ingemar F Petersson, Lennart TH Jacobsson, Britta Strömbeck, Ann Bremander.

**52P. Kost och andra kardiovaskulära riskfaktorer hos patienter med ankyloserande spondylit.** Björn Sundström, Gunnar Johansson, Ingegerd Johansson, Solveig Wållberg Jonsson.

**53P. Resistin levels in juvenile idiopathic arthritis: associations with disease characteristics and long-term prognosis.** Chris Pruunsild, Karin Uibo, Hille Liivamägi, Sirje Tarraste, Tiina Talvik, Maria Bokarewa, Rille Pullerits.

**54P. Phase III Study Results on the Efficacy and Safety of Canakinumab, a Long-Acting, Fully Human Anti-Interleukin-1 $\beta$  Antibody, in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis with Active Systemic Features.** Bo Magnusson, Hermine I. Brunner, Nicolino Ruperto, Gerd Horneff, Pierre Quartier, Tamas Constantin, Yackov Berkun, Tilmann Kallinich, Riva Brik, Manuel A. Ferrandiz, Karine Lheritier, Ralph Preiss, Lillian Tseng, Daniel J. Lovell, Alberto Martini.

**55P. Associerade symtom vid kroniskt smärtsyndrom.** Curt Nyström, Kaisa Mannerkorpi, Anna Ericsson.

**56P. Do working women with fibromyalgia display better health than nonworking women with fibromyalgia?** Annie Palstam, Kaisa Mannerkorpi.

**57P. Long-term effects of IGF-1 on pain during physical exercise in fibromyalgia – involvement of cerebrospinal neuropeptides, MMP-3 and inflammatory cytokines.** Jan Bjersing, Mats Dehlin, Malin Erlandsson, Maria Bokarewa, Kaisa Mannerkorpi.

**58P. Costs and quality of life in Swedish patients with Systemic Lupus Erythematosus: results from a cross-sectional cohort study.** Christin Bexelius, Linus Jönsson, Karin Björkstedt, Petra Skare, Ronald van Vollenhoven.

**59P. S100A8/A9 Serum Protein Levels as a Marker of Disease Activity in Patients with SLE.** Helena Tydén, Birgitta Gullstrand, Christian Lood, Andreas Jönsen, Lennart Truedsson, Gunnar Sturfelt, Fredrik Ivars, Tomas Leanderson, Anders A Bengtsson.

**60P. IgG glycan hydrolysis by EndoS diminishes the pro-inflammatory properties of immune complexes from patients with systemic lupus erythematosus – implications for the treatment of autoimmune diseases.** Christian Lood, Maria Allhorn, Rolf Lood, Birgitta Gullstrand, Anders Olin, Lars Rönnblom, Gunnar Sturfelt, Lennart Truedsson, Mattias Collin, Anders A Bengtsson.

**61P. Platelet C1q, C4 and C3 deposition in SLE and the association to vascular disease – different mechanisms for complement deposition in arterial and venous thrombosis?** Christian Lood, Birgitta Gullstrand, David Erlinge, Andreas Jönsen, Gunnar Sturfelt, Lennart Truedsson, Anders A Bengtsson.

**62P. Vascular events and HLA-DRB1 genotypes in Systemic Lupus Erythematosus.** Elisabet Svenungsson, Emeli Lundström, Johanna Gustafsson, Andreas Jönsen, Dag Leonard, Agneta Zickert, Kerstin Elvin, Gunnar Sturfelt, Gunnel Nordmark, Anders A Bengtsson, Iva Gunnarsson, Lars Rönnblom, Leonid Padyukov.

**63P. Role of Reactive Oxygen Species in Estradiol Mediated Regulation of Acute Inflammation.** Alexandra Stubelius, Rikard Holmdahl, Ulrika Islander, Hans Carlsten.

**64P. Polymorfier inom genen interferonreglerande faktor 8 (IRF8) är associerade med ischemisk hjärtsjukdom hos patienter med SLE.** Dag Leonard, Elisabet Svenungsson, Andreas Jönsen, Johanna Sandling, Johanna Gustafsson, Anders A Bengtsson, Iva Gunnarsson, Gunnel Nordmark, Ann-Christine Syvänen, Lars Rönnblom.

**65P. Serumnivåer av IL-17 och IL-23 vid SLE-nefrit, association till histopatologisk bild och behandlingssvar.** Agneta Zickert, Petra Amoudruz, Johan Rönnelid, Vivianne Malmström, Iva Gunnarsson.

**66P. Decreased Serum Levels of TGF- $\beta$ 1 are associated with Renal Damages in Female Patients with Systemic Lupus Erythematosus.** Tao Jin, Katarina Almehed, Hans Carlsten, Helena Forsblad dElia.

**67P. Variationer i generna STAT4, IRF5 och BLK är associerade till proliferativ nefrit och terminal njursvikt vid SLE.** Karin G Eriksson, Agneta Zickert, Johanna K Sandling, Elisabet Svenungsson, Andreas Jönsen, Lars Rönnblom, Timothy W Berens, Robert R Graham, Ward Ortmann, Ann-Christine Syvänen, Iva Gunnarsson, Gunnel Nordmark.

**68P. SLE-immunkomplex uppreglerar CD319 och CD9 på plasmacytoidadendritiska celler.** Niklas Hagberg, Jakob Theorell, Gunnar V Alm, Maija-Leena Eloranta, Yenan Bryceson, Lars Rönnblom.

**69P. Anti-ds-DNA Antibodies in Unselected Patients with Recent Onset of Rheumatic Symptoms. Results from the Scandinavian Anti-DNA Study.** Michele Compagno, Søren Jacobsen, Ole Petter Rekvig, Lennart Truedsson, Niels Heegaard, Hans Nossent, Andreas Jönsen, Rasmus Sleimann Jacobsen, Gro Østli Eilertsen, Gunnar Sturfelt, Anders A Bengtsson.

**70P. S100A4 deficiency alleviates antigen-induced arthritis by regulating B cell dependent activity of T cells.** Li Bian, Mattias Svensson, Ing-Marie Jonsson, Malin Erlandsson, Karin Andersson, Mikael Brisslert, Maria Bokarewa.

**71P. S100A4 is an important regulator of Flt3 signaling in osteogenesis.** Mattias Svensson, Sofia Andersson, Malin Erlandsson, Li Bian, Ing-Marie Jonsson, Maria Bokarewa.

**72P. Metastasin S100A4 is a regulator of bone formation acting independently of oestrogens.** Malin Erlandsson, Li Bian, Claes Ohlsson, Maria Bokarewa.

**73P. Modulation of IL-17 producing cells in estrogen-mediated inhibition of experimental arthritis.** Annica Andersson, Alexandra Stubelius, Malin Erlandsson, Hans Carlsten, Ulrika Islander.

**74P. Postmenopausal and Staphylococcus aureus infection induced bone loss in mice is not mediated by interleukin-17A.** Inger Gjerdtsson, Yoichiro Iwakura, Hans Carlsten, Catharina Lindholm.

**75P. Combination Therapy of Immunomodulator and Antibiotics – a Novel Therapeutic Strategy Against Staphylococcal Septic Arthritis.** Tao Jin, Ing-Marie Jonsson.

**76P. Lack of Receptor for Advanced Glycation End products aggaravates Staphylococcus aureus induced arthritis in mice.** Ing-Marie Jonsson, Tao Jin, Catharina Lindholm, Rille Pullerits.

**77P. Survivin as a target for therapeutic RNA interference in antigen-induced arthritis.** Sofia Andersson, Mattias Svensson, Karin Andersson, Ing-Marie Jonsson, Pernilla Jirholt, Malin Erlandsson, Inger Gjerdtsson, Maria Bokarewa.

**78P. Smoking functions as a negative regulator of IGF-1 levels and activates the cascade of adipokine signaling molecules in patients with rheumatoid arthritis.** Roberto Doria Medina, Malin Erlandsson, Sofia Silfverswärd Lindblad, Maria Bokarewa.

**79P. The pro-invasive glycoprotein podoplanin/gp38 is expressed in fibroblast-like synoviocytes in the hyperplastic synovial lining in rheumatoid arthritis.** Anna-Karin Hultgård Ekwall, Sofia Andersson, Thomas Eisler, Christian Anderberg, Mikeal Brisslert, Maria Bokarewa.

**80P. Tyrosine kinase ftk3/ft3 ligand signalling is linked to survivin expression in rheumatoid arthritis.** Sofia Andersson, Mattias Svensson, Mats Dehlin, Malin Erlandsson, Anna-Karin Hultgård Ekwall, Ing-Marie Jonsson, Maria Bokarewa.

**81P. Tolerans vid kollageninducerad artrit kan medieras av B celler.** Tove Eneljung, Pernilla Jirholt, Sara Tengvall, Kenth Gustafsson, Inger Gjerdtsson.

**82P. A disease-modifying role for mucosal IgA antibodies to citrullinated antigens?** Anna Svärd, Alf Kastbom, Yngve Sommarin, Thomas Skogh.

**12.00–13.00**

**Lunch** i utställningsområdet i anslutning till sal A9

**SAL A 9**

**13.00–14.00**

**Årets Nanna Svartz föreläsning: Leslie Crofford**  
**Recent development in the understanding and management of chronic pain.**

*Moderator:* Carl Turesson

**14.30–16.00**

**Prisbelönt Reumatologisk Forskning**

Utdelning av Pfizers stora forskningsstipendium inom reumatologi – med föredrag av stipendiaten.

Utdelning av Pfizers stipendium för yngre forskare inom reumatologi.

Bästa abstract inom basal och klinisk reumatologisk forskning.

**SAL M16**

**16.30–18.00**

**Verksamhetschefsmöte**

**SAL M17**

**16.30–18.00**

**Årsmöte i Future Faculty** med lättare förtäring.

## Fredagen den 2 december

**SAL A 9**

**08.30–10.00**

**Symposium: Säker läkemedelsbehandling vid kronisk inflammatorisk sjukdom?**

*Moderator:* Johan Askling.

*Medverkande:* Eva Baecklund, Tomas Zweig,

Elisabet Nordborg m.fl.

**10.30–12.00**

**Symposium: Prediktorer och tidiga biomarkörer för reumatisk sjukdom.**

*Moderator:* Solbritt Rantapää-Dahlqvist.

*Medverkande:* Solbritt Rantapää-Dahlqvist, Carl Turesson, Lars Klareskog.

# ABSTRACT – REUMATOLOGI

## 2P.

### Prevalence of ANCA Associated Vasculitis and Polyarteritis Nodosa in Southern Sweden-Revisited 2010

Aladdin Mohammad (2), Mårten Segelmark (1)  
Department of Nephrology, Skåne University Hospital, Lund, and Linköping University, Sweden (1). Department Of Rheumatology, Skåne University Hospital, Lund, Sweden (2).

Epidemiological studies have reported increasing incidence and prevalence of ANCA Associated Vasculitis [AAV: Granulomatosis with Polyangiitis (Wegener's) (GPA), microscopic polyangiitis (MPA), Churg-Strauss syndrome (CSS)] and polyarteritis nodosa (PAN) during the last two decades. In 2003 we found the highest prevalence ever reported (299/million). In the present investigation we study the development over the last 7 years.

The study area is a health care district in southern Sweden with a total population of 313 000 inhabitants January, 1<sup>st</sup>, 2010. Women made up 50.4% of the population. Patients with AAV and PAN who were living at the study area at date of prevalence estimates were identified using hospital records (ICD-10) and a serology ANCA database. Diagnosis was verified by case records review. Patients were classified using the EMEA classification algorithm. The date of point prevalence estimate was January, 1<sup>st</sup>, 2010. The prevalence calculated using the total number of patients fulfilled the study criteria as the numerator and the total population in the area as the denominator.

Ninety-nine patients (48 female) with a median age of 67 years (range 21.5-90.5) fulfilled the study criteria and were alive at the date of point prevalence. There were 51 patients with GPA; 38 with MPA; 6 with CSS and 4 with PAN. The point prevalence/million inhabitants was estimated to be 163 (95% confidence interval 118-208) for GPA, 121 (83-160) for MPA, 19 (4-34) for CSS, and 13 (0-25) for PAN. The prevalence was slightly higher in men than women (326 vs. 306/million).

The overall prevalence of AAV and PAN in our area is high (316/million) but has increased only marginally since the estimate in 2003 (299/million). However, the major difference was a 28% increase in the prevalence rate of MPA.

## 3P.

### End Stage Renal Disease (ESRD) in small vessel vasculitis: does ANCA serotype play a role?

Aladdin Mohammad (2), Mårten Segelmark (1)  
Department of Nephrology, Skåne University Hospital, Lund and Linköping University, Sweden (1). Department Of Rheumatology, Skåne University Hospital, Lund, Sweden (2).

Renal involvement in ANCA associated vasculitis (AAV) confers a risk for the development of ESRD, a most debilitating condition. High creatinine level and high age at diagnosis have been shown to predict ESRD. In this study we investigate the impact of ANCA serotype among patients with AAV and renal involvement using a cohort derived from a defined population in southern Sweden.

Renal survival was compared by ANCA serotype (PR3- vs. MPO-ANCA) in patients with AAV and renal involvement diagnosed between 1997-2009. Renal involvement was considered present in patients who at any time during follow up had activity in the renal system according to the Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS), as well as patients with biopsy proven crescentic glomerulonephritis or renal vasculitis. ESRD was defined as a chronic dialysis therapy or renal transplantation. Demographics, laboratory and clinical data were collected from time of diagnosis. The differences in the rate of renal failure were studied using the Kaplan-Meier and Cox-regression analysis.

There were a total of 180 incident patients with AAV diagnosed between 1997 and 2009 in the study area. A total of 163 patients (90%),

tested positive for either PR3- (n=92) or MPO-ANCA (n=71). A total of 121 (women 51) patients with AAV and renal involvement at diagnosis for whom positive test for either PR3- (n=62) or MPO-ANCA (n=59) was available were included in the study. The median age at diagnosis was 69 yrs (range 19-88) for PR3+ and 71 yrs (32-92) for MPO+ patients (p=0.304). No statistically significant differences were found in s-creatinine level between the 2 groups [for MPO + 259 (44-1369) and for PR3+ 237 (53-1214; p=0.107]. Among patients with MPO-ANCA, nineteen (32%) developed ESRD compared to 10 (16%) of PR3+ (p=0.032). MPO + patients had a doubled risk to develop ESRD (HR 2.28; 95% CI 1.04-4.98; p=0.040); and this result is approximately remained after adjustment for age at diagnosis and sex using the Cox-regression analysis.

In this population based cohort of AAV, MPO-ANCA+ had a doubled risk to develop ESRD compared to PR3-ANCA+, in spite of similar renal function at diagnosis. This finding should be taken into consideration when stratifying patients in therapeutic trials.

## 4P.

### Incidence, Prevalence, and Mortality Rates of Biopsy-Proven Giant Cell Arteritis in Southern Sweden

Aladdin Mohammad (1), Jabbar Mohammad (1), Jan-Åke Nilsson (4), Lennart Jacobsson (2), Peter Merkel (5), Carl Turesson (3)  
Department Of Rheumatology, Skåne University Hospital, Lund, Sweden (1). Department of Rheumatology, Skåne University Hospital, Malmö (2). Department of Rheumatology, Skåne University Hospital, Malmö, Sweden (3). Institutionen för rörelseorganens sjukdomar, Avdelningen för reumatologi, Lunds universitet (4). Vasculitis Center, Boston University School of Medicine, Boston, MA, USA (5).

To study the epidemiology and survival rates in patients with biopsy-proven giant cell arteritis (GCA) in a well defined population in southern Sweden.

The study area was the County of Skåne with a total population of 1,243,000 as of December 2010 (36% aged  $\geq$  50 yrs). Patients who underwent temporal artery biopsy (TAB) between 1997 and 2010 and lived in Skåne at time of biopsy were identified using the database at the Departments of Pathology serving the County of Skåne. Standardized mortality ratios (SMR) were calculated using age- and sex-specific mortality data for the Swedish population as the reference.

A total of 3,510 TABs (2,420 women) were identified. There were 792 patients with TAB-positive GCA (23%). The median age at diagnosis was 76.0 yrs [Interquartile range (IQR) 69.8-81.1]. The annual incidence rate per 100,000 inhabitants aged  $\geq$  50 yrs was 13.3 (95% CI 12.3-14.2); 7.2 (6.2-8.2) for men and 18.5 (17.0-20.0) for women. The incidence rates increased with older age up to the age of 80, with estimates of 2.0, 11.1, and 29.8 per 100,000 in the age groups 51-60, 61-70, 71-80 yrs, respectively (p<0.001). As of January, 1, 2011 there were 517 patients (387 women) alive and living within the County of Skåne with a previous TAB positive for GCA. The corresponding point prevalence per 100,000 inhabitants aged  $\geq$  50 yrs was 114 (95% CI 104-124). The median time of follow-up for all patients from diagnosis to March 1, 2011, or death was 60.2 months (IQR 23.8-100.8). Two hundred and fifty-one patients (184 women) died during this follow-up period. Mortality during the first 5 yrs of follow-up was similar to the background population [SMR 1.03 (95% CI 0.86-1.20)]. With extended follow-up, overall mortality rates among GCA patients remained similar to the expected. In analyses stratified by age, those  $\leq$  70 yrs at diagnosis had a significantly increased mortality [SMR during the first 5 yrs of follow-up: 1.82 (1.04-2.95)].

The annual incidence rates of GCA in Southern Sweden were comparable with other studies of European populations and increased with age. The prevalence of GCA in Sweden is the highest prevalence for this disease ever reported. Overall, the survival of patients with TAB-positive GCA was similar to that of the general population, but patients diagnosed at age  $\leq$  70 yrs had a significantly increased mortality.

**5P.****Biopsy Findings in Giant Cell Arteritis – Relation to Baseline Factors and Corticosteroid Treatment**

Karin Jakobsson (1), Lennart Jacobsson (1), Kenneth Warrington (3), Eric L Matteson (3), Carl Turesson (2)  
Department of Rheumatology, Skåne University Hospital, Malmö (1).  
Department of Rheumatology, Skåne University Hospital, Malmö, Sweden (2). Division of Rheumatology, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota, USA. (3).

**Background:** There are conflicting data on the impact of corticosteroid treatment on temporal artery biopsy (TAB) findings in patients with giant cell arteritis (GCA). The purpose of this study was to investigate this in a well defined GCA sample.

**Methods:** Individuals who developed GCA after inclusion in two population based health surveys were identified by linking the health survey databases to the local patient administrative register and the national hospital discharge register. Cases with a confirmed clinical diagnosis of GCA and details available on the time of the start of corticosteroids and on the time of the TAB, were included. A structured review of medical records and TAB pathology reports was performed.

**Results:** Sixty-two cases with confirmed GCA diagnosis [mean age 70.8 years; 45 women, 43 TAB positive] were included. The median time from start of corticosteroid treatment to TAB was 2 days [interquartile range (IQR) 1-4; total range -3 to 13]. Patients with a positive biopsy had significantly higher CRP (median 101 mg/L, IQR 81-169 vs median 52, IQR 22-76;  $p=0.002$ ) and ESR [mean 84.2, standard deviation (SD) 22.7 vs mean 64.0, SD 33.2;  $p=0.009$ ] at diagnosis. Biopsy positive cases were slightly younger (mean age 70.0 vs 72.4 years). Patients who started treatment with corticosteroids after the biopsy or on the same day were more likely to have inflammatory infiltrates described in the pathology report than those biopsied at a later time point (92% vs 45% for those biopsied after 1-3 days and 57% for those biopsied after 4-13 days;  $p=0.02$ ), but there were no significant differences in the proportions with a fragmented internal elastic lamina, giant cells and/or granuloma present, or overall positive biopsy report (83% vs 62% vs 71%, respectively;  $p=0.39$ ).

**Conclusion:** In this sample, GCA patients with pre-biopsy corticosteroid treatment were less likely to have inflammatory infiltrates in their TAB compared to those who started treatment after biopsy or on the same day, although there was no major difference in the overall rate of biopsy positivity. In agreement with previous studies, we found that patients with a positive biopsy had significantly higher baseline CRP and ESR levels.

**6P.****Changes and Sex Differences in Patient Reported Outcomes in Rheumatoid Factor Positive Rheumatoid Arthritis – Results from a Community Based Study**

Korosh Hekmat (2), Lennart Jacobsson (1), Jan-Åke Nilsson (1), Ylva Lindroth (1), Carl Turesson (1)  
Reumatologiska kliniken, Skånes Universitetssjukhus, Malmö (1).  
Reumatologiska kliniken, Skånes Universitetssjukhus, Malmö (2).

A register of patients with RA from all rheumatology care providers in Malmö, Sweden, was established in 1997 and has been continually updated. The aim of this study was to analyze patient reported outcomes, including health related quality of life (HRQoL) in surveys of this population conducted between 1997 and 2008. Furthermore, we wanted to assess differences in treatment and outcome in male and female patients.

In 1997, 2002, 2005 and 2008, questionnaires were sent to the RA patients in the register ( $n=1016$  in 1997;  $n=916$  in 2002;  $n=1625$  in 2005;  $n=1700$  in 2008). Response rates varied between 62% and 74%, and 72-74% were women. Questionnaire data included current and previous medication, visual analogue scales (VAS, 0-100) for global assessment of disease activity and pain, disability measured using the Health

Assessment Questionnaire (HAQ), and HRQoL as measured by the Short form (SF)-36 questionnaire. Data on rheumatoid factor (RF) tests were retrieved from the two clinical immunology laboratories in the area. In the present comparison, only patients with at least one positive RF test were included. The analyses were stratified by sex.

The number of RF positive responders was 668 in 1997, 438 in 2002, 517 in 2005 and 454 in 2008. Current treatment with biologics, corticosteroids and methotrexate was more frequent in 2008 compared to previous surveys. Patients reported less severe outcomes for all measures in the later surveys compared to 1997, and patients' global disease activity assessment and pain were further improved in 2008 compared to 2005. There was a similar trend for the physical component score of SF-36, but no change in HAQ between 2005 and 2008. Treatment was similar in men and women, but improvements were greater in men, in particular with regard to VAS for pain [mean (M) 29 (95% CI 25-33) in 2008 vs M 40 (95% CI 35-46) in 1997 for men; M 41 (95% CI 38-44) in 2008 vs M 48 (95% CI 45-51) in 1997 for women].

In this community based cohort of patients with RF positive RA, treatment was more extensive in later surveys, and there was improvement in all patient reported outcomes. Patients reported less pain and less severe global disease assessment in 2008 compared to 2005. Despite similar treatment, male patients reported better outcomes and more improvement, in particular regarding pain, compared to female patients. This suggests that patient reported outcomes should be assessed separately in male and female patients with RA.

**7P.****The Swedish Early Psoriatic Arthritis (SwePsA) Registry. 5-year follow-up: Higher disease activity, greater functional impairment and worse outcome for women compared to men.**

Elke Theander (5), Tomas Husmark (4), Gerd-Marie Alenius (1), Per Larsson (7), Annika Telemann (6), Mats Geijer (3), Ulla Lindqvist (2)  
Inst för Folkhälsa och Klinisk Medicin, Reumatologi, Universitetssjukhuset, Umeå (1). Inst för Medicinska Vetenskaper, enh för Reumatologi, Akademiska Sjukhuset, Uppsala (2). Radiologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg (3). Reumatologiska kliniken, Falu Lasarett (4). Sektionen för Reumatologi, Skåne Universitetssjukhus, Lund Universitet (5). Spenshults Reumatikersjukhus (6). Urologiska Klin, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm (7).

SwePsA studies the course of disease during early psoriatic arthritis (PsA) in a real life clinical setting. Here we present results from a 5-year follow-up of 206 patients and analyse predictors of unfavourable outcomes.

In 6 Swedish centres patients with signs suggestive of PsA were included within 2 years from symptom onset. Two-hundred and six patients fulfilling CASPAR or ASAS criteria who had passed the 5-year follow-up visit were included. DAS-28 and DAPSA were used as disease activity measures. Clinical remission (defined as no tender or swollen joints and no ESR or CRP elevation) and Minimal Disease Activity (MDA) were used as outcome measures. Patterns of joint involvement and medication were assessed.

Mean age at baseline: 46 years, younger in male ( $n=88$ ) than female ( $n=118$ ) patients (48 vs 43 years).

DAS-28: 3.4 at baseline and 2.6 at 5-year follow-up, significantly higher in women (3.7 and 2.9) than in men (2.9 and 2.1) at both visits. Likewise DAPSA scores were significantly higher in women (22.9 and 14.0) than in men (14.9 and 9.9) at both visits. The degree of improvement (delta DAS-28 and delta DAPSA) was similar in women and men. A larger proportion of men were in MDA state or remission at 5-year follow-up (50% vs 30% and 36% vs 23%). While women had significantly more often polyarticular disease at baseline (52% vs 33%) and after 5 years (21%), men had more often axial or mono/oligoarticular disease at baseline or converted to it during follow-up.

Despite higher disease activity in women there was a trend towards less DMARD treatment (40% of women vs 34% of men had never been treated with DMARDs). The use of biologics did not differ (7% vs 6%).

Predictors of MDA or remission at 5-year follow-up: male gender, low HAQ, short delay between symptom onset and inclusion, mono/oligoarticular or axial disease pattern at baseline, for MDA also low DAS-28, DAPSA, TJC, PGA and pain VAS. In multivariate analysis male gender, axial disease, shorter delay between symptom onset and inclusion and preserved physical functioning at inclusion independently predicted better outcome. Exclusion of patients with axial disease only did not change the results.

In early PsA male gender, axial disease, short delay between symptom onset and diagnosis, as well as preserved function at diagnosis are predictors of favourable outcome at 5-year follow-up. Early recognition of PsA and active treatment may be important particularly in women with polyarticular disease.

## 8P.

### “I am so tired of being tired”

#### – a focus group study of fatigue in RA

Caroline Feldthusen (2), Mathilda Björk (1), Helena Forsblad dElia (2), Kaisa Mannerkorpi (2)

Avdelningen för rehabilitering, Hälsohögskolan i Jönköping (1).  
Avdelningen för Reumatologi och Inflammationsforskning, Sahlgrenska Akademien vid Göteborgs Universitet (2).

Fatigue is a prominent symptom in persons with Rheumatoid Arthritis (RA) and has great impact of daily life. The knowledge about how persons with RA in working age are affected by fatigue is limited.

The aim of this study was to describe how persons with RA in working age experience and handle their fatigue in everyday life.

Six focus group discussions were conducted in 25 persons with RA (19 women/ 6 men) age 20-60 years. The discussions were recorded, transcribed verbatim and analyzed according to qualitative content analysis which resulted in four categories: The nature of fatigue in RA, limitations due to the fatigue, communicating the fatigue and strategies to handle the fatigue.

The participants experienced their fatigue as a major symptom. Because of its persistence and unpredictable nature it caused feelings of frustration, helplessness and anger.

The increased need for rest and sleep caused an imbalance in daily life when valued life activities were forced to be omitted in favor of work. They were feeling limited in everyday life when the fatigue made it impossible to fulfill their roles as expected by themselves and by others.

The participants expressed difficulties in communicating about the fatigue and to gain acceptance from the social environment including family, friends and health professionals. They adjusted to whom they were talking to about their fatigue to avoid being seen as lazy, boring or whining.

To handle the fatigue in everyday life, planning and prioritizing to find balance was essential. The respondents also used mental strategies to handle the fatigue such as accepting the fatigue and focusing on the possibilities.

Fatigue causes considerable consequences in persons with RA in working age, living an active life and rating a low general disability. The responsibility for managing fatigue and the struggle of finding balance between important parts in life was taken by the participants themselves because fatigue was not perceived to be a factor given much consideration during medical consultation. This draws attention to the importance for health professionals to address the fatigue and its complexity and unpredictability, even in working persons with low disability.

## 9P.

### Chronic widespread pain (CWP) in patients with rheumatoid arthritis (RA)

Maria Andersson (1), Björn Svensson (3), Stefan Bergman (2)  
FoU-Centrum Spenshult, Halmstad (1). FoU-centrum, Spenshults Reumatikersjukhus, Halmstad (2). Institutionen för kliniska Vetenskaper, Lunds Universitet (3).

Pain is a central feature in rheumatoid arthritis (RA) and has a great impact on self-reported health and physical function.

The aim of the study was to study the prevalence of chronic widespread pain (CWP), chronic regional pain (ChRP) and fibromyalgia (FM) in patients with RA

to study if RA patients with CWP differ from RA patients without CWP in term of age, gender, smoking, RF and inflammatory activity.

A questionnaire concerning lifestyle factors, pain, joint score (according to DAS28), comorbidity and HAQ was sent to all patients participating in the BARFOT study in March 2010. 1525 (75%) of the patients answered the questionnaire. The BARFOT study is a longitudinal, multicenter study of patients with early (less than 12 month's disease duration at inclusion) RA started in 1992, with the intention to improve prognosis. The patients in the study will be followed for 15 years. The mean (SD) disease duration from inclusion to questionnaire was 8.9 year (3.8). The patients were divided into three groups according to pain duration and distribution reported in the questionnaire. Patients with pain less than three months were regarded as having no chronic pain (NCP group). According to ACR 1990 criteria for fibromyalgia patients in the CWP group had experienced pain more than 3 months during the past year in both left and right side of the body, both above and below the waist and along the spine. Patients in the ChRP group had experienced pain in at least one region for more than 3 months during the past year, but did not fulfil criteria for CWP.

In this group of RA patients 34.8% had CWP, 46.3% had ChRP and 18.9% had NCP, table. Patient reported prevalence of FM in the group was 3.8%.

In the CWP group there were more women (80.2 %,  $p < 0.001$ ) than in the other groups and less non smokers ( $p = 0.003$ ). The CWP group had higher DAS28 ( $p = 0.002$ ) than the NCP group. At inclusion the patients with CWP had higher HAQ ( $p < 0.001$ ), VAS pain ( $p < 0.001$ ), VAS global health ( $p < 0.001$ ) and tender joint count ( $p < 0.001$ ) than those in the other groups. The patients in the CWP group had lower mean levels of CRP ( $p \leq 0.026$ ) than both the other groups and lower mean ESR ( $p = 0.012$ ) than those in the ChRP group.

Patients with RA meeting the criteria for CWP in a follow-up questionnaire had more pain already at first visit, despite having less tender joints less evidence of inflammation and similar disease duration. This could indicate a higher sensitivity to pain already at inclusion.

## 10P.

### Moderate and heavy alcohol use is associated with less patient-derived inflammation and better health-related quality of life in female Swedish rheumatoid arthritis patients.

#### Data from BARFOT, a multicenter study on early RA.

Maria Söderlin (2), Sofia Symeonidou (2), Maria LE Andersson (1), Stefan Bergman (3)

FoU-centrum, Spenshult AB, Oskarström (1). FoU-centrum, Spenshults reumatikersjukhus (2). FoU-centrum, Spenshults Reumatikersjukhus, Halmstad (3).

Earlier studies report a positive effect of alcohol use on disease activity in rheumatoid arthritis (RA). The aim of this study was to study alcohol use and its effects on disease activity in Swedish RA patients.

Between 1992 and 2005, 2800 patients were included in the BARFOT early RA study in Sweden. Disease Activity Score 28 joints (DAS28), C-reactive protein (CRP), Health Assessment Questionnaire (HAQ), rheumatoid factor (RF), general health and pain visual analog scales (VAS), and drug treatment were registered at inclusion and at follow-up at 3, 6 and 12 months and 2, 5, 8 and 15 years. EULAR response and remission criteria were applied at the same follow-up points. In 2010, a self-completed postal questionnaire was sent to 2102 prevalent patients in the BARFOT study enquiring about life style factors. Alcohol use was assessed using the self-completed validated questionnaire AUDIT-C.

In 2010 1238/1460 (85%) of the patients had data on alcohol use: 11% were non-drinkers, 67% moderate drinkers and 21% heavy drinkers. Women who drank moderately or heavily had lower patient-reported disease activity and higher health-related quality of life (HRQL) in a cross-sectional analysis in 2010, but no effect of alcohol use on disease



activity was seen in men. For current smokers alcohol use was only associated with fewer patient-derived swollen joints. Female moderate and heavy drinkers had lower physician-reported DAS28 levels up to 5 years of follow-up, which were driven by lower ESR levels. Alcohol use did not emerge as an independent predictive factor for higher EuroQol, HAQ or VAS score in multivariate regression models adjusted for sex, age, disease duration, smoking status and socioeconomic status.

A total of 21% of patients were heavy drinkers. Women who drank moderately or heavily had best patient-derived disease activity and HRQL, but no effect of alcohol on patient-derived disease activity was seen in men. Women drinking heavily or moderately had lower physician-reported DAS28 up to 5 years of follow-up due to lower ESR.

### 11P. Rheumatoid arthritis patients with chronic widespread pain have increased risk for cardiovascular disease

Maria LE Andersson (2), Björn Svensson (3), Stefan Bergman (1)  
FoU Centrum, Spenshult Halmstad (1). FoU-centrum, Spenshult AB,  
Oskarström (2). Institutionen för rörelseorganens sjukdomar, avd, för  
Reumatologi, Lunds universitet (3).

Studies of general populations have reported an increased rate of cardiovascular diseases and mortality in patients with chronic widespread pain. It is well known that RA is associated with an increased risk of cardiovascular disease. The aim was to study if RA patients with chronic widespread pain (CWP) have an increased risk of cardiovascular disease compared to RA patients without CWP.

A questionnaire concerning lifestyle factors, pain, DAS28, HAQ and comorbidity including cardiovascular events was sent to all patients participating in the BARFOT study in March 2010. 1525 (75%) of the patients answered the questionnaire. BARFOT is a multicenter observational study of patients with early (less than 12 months) RA. The patients were divided into three groups according to pain duration and distribution reported in the questionnaire. Patients with pain less than three months were regarded as having no chronic pain (NCP group). Patients, who had experienced pain more than 3 months during the past year in both left and right side of the body, both above and below the waist and along the spine, were considered to have chronic widespread pain (CWP group) with fibromyalgia (FM) as a distinct variant. The third group comprises patients with chronic regional pain, i.e. pain in at least one region for more than 3 months during the past year (ChRP group).

Evidence of cardiovascular disease (CV event) was assessed by the following questions:

Have you by a physician been diagnosed as having high blood pressure, hyperlipidemia, angina, myocardial infarction, thrombosis and/or stroke?

At inclusion the mean (SD) age was 55.3 years (15.1) and the mean (SD) DAS28 was 5.23 (1.24) and the mean (SD) HAQ was 0.99 (0.61). Sixty-one percent of the patients were RF positive. The mean (SD) disease duration at the time for the questionnaire was 8.9 (3.8) years.

Thirty-six percent of the patients reported high blood pressure, 17 % hyperlipidemia, 6 % angina, 6 % myocardial infarction, 5 % thrombosis and 6 % stroke. Patients with CV events were older ( $p < 0.001$ ), and more often current smokers ( $p = 0.002$ ).

Forty-one % of the patients belonged to the CWP group, 43 % to the ChRP and 16% to the NCP group.

RA patients with CWP had an increased risk of CV events (OR 1.8, 95% CI 1.2-2.6,  $p = 0.003$ ). There was also an increased risk for CV events in men (OR 1.4, 95 % CI 1.0-1.8,  $p = 0.026$ ) and current smokers (OR 1.6, 95% CI 1.1-2.2,  $p = 0.007$ ).

The finding in this study that CWP further increases the risk of CV events in patients with RA suggests a complex relationship between RA and cardiovascular disease.

### 12P. Early increase in serum-COMP is associated with joint damage progression over the first five years in patients with rheumatoid arthritis

Maria LE Andersson (4), Björn Svensson (5), Ingemar F Petersson (1),  
Ingiöld Hafström (8), Kristina Albertsson (6), Kristina Forslind (7),  
Dick Heinegård (2), Tore Saxne (3)  
Avdelningen för reumatologi, Universitetssjukhuset, Lund (1).  
Bindvävsbiologi, Lund (2). Department of Rheumatology, Lund  
University hospital, Lund (3). FoU-centrum, Spenshult AB,  
Oskarström (4). Institutionen för rörelseorganens sjukdomar, avd, för  
Reumatologi, Lunds universitet (5). Reumatologikliniken, Karolinska  
Univeritetssjukhuset (6). Reumatologisektionen, Helsingborgs lasarett  
(7). Reumatologikliniken, Karolinska Universitetssjukhuset (8).

Serum-COMP has shown promise as a prognostic indicator in rheumatoid arthritis (RA). However, serum concentrations may to some extent be genetically determined and thus reflect different levels of cartilage matrix turnover not related to disease (1).

In this study we have examined if changes in serum-COMP early in the disease course of RA correlate with joint damage progression in hands and feet after 5 years.

In all 348 patients (64% women) included in the BARFOT early RA study in Sweden from 1997 to March 1999 were examined. Their median age (range) was 58 years (16-84), and median disease duration 6.0 months. Serum-COMP was analysed at inclusion and after 3 months by ELISA (AnaMar, Lund). Based on changes in serum-COMP over the first 3 months, three subgroups of patients were defined: unchanged serum-COMP levels (change  $\leq 20\%$ ) (group UNCh), increasing levels (increase  $> 20\%$ ) (group INCr) and decreasing levels (decrease  $> 20\%$ ) (group DECr).

Radiographs of hands and feet were obtained at inclusion and after 5 years and scored by the van der Heijde modification of the Sharp (SHS) method. The smallest detectable change in SHS was 5.8. Radiographic progression was defined as a change of total score of 5.8 or more.

Logistic regression and Kruskal-Wallis test with post hoc analysis for group comparisons was used for statistical calculations.

For all patients the median (range) serum COMP level at inclusion was 12.7 U/L (4.5-32.0). Group UNCh, with no change in serum-COMP consisted of 142 (41%) patients, group INCr, with increasing levels consisted of 34 (10%) patients and group DECr with decreasing COMP-levels of 172 (49%) patients.

Group INCr had an increased risk of radiographic joint damage progression (total SHS) compared with group UNCh, OR 2.8 (95% CI 1.26-6.38),  $p = 0.011$ . Group DECr did not differ in this respect from group UNCh. After 5 years the patients in group INCr had higher erosion score compared to the other groups, figure 1. There were no significant differences between the groups regarding JSN score ( $p = 0.19$ ) or total Sharp score ( $p = 0.07$ ). Group INCr had the lowest levels of serum-COMP at baseline compared with the other groups,  $p < 0.01$  and higher ESR than group DECr, 42 (2-140) vs. 27 (2-115),  $p = 0.02$ . There were no differences between the groups at inclusion regarding age, gender, disease duration, DAS28, HAQ or CRP.

Early increase in serum-COMP in RA patients suggesting altered activity in the process of pathological cartilage turnover was in this study associated with joint damage progression over a 5 year period. These findings merit further studies to clarify whether early changes in serum-COMP may contribute to the clinician's assessment of prognosis.

Ref.1 Williams et al, A&R 2006

### 13P. Anemi hos patienter med RA är fortfarande ett problem trots förbättrad antireumatisk terapi

Johan Back (3), Eva Baecklund (2), Gunnar Birgegård (1)  
Enheten för hematologi, Institutionen för medicinska vetenskaper,  
Uppsala universitet (1). Enheten för reumatologi, Institutionen för  
medicinska vetenskaper, Uppsala universitet (2). Verksamhetsområde  
reumatologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala (3).

Anemi är ett vanligt kliniskt problem hos patienter med reumatoid artrit (RA). I tidigare studier har förekomsten av anemi hos RA patienter beräknats ligga mellan 30-60%. Det föreligger en känd koppling mellan

anemi och sjukdomsaktivitet vid RA. Nya rön om bakomliggande mekanismer har påvisat att inflammatoriska cytokiner uppreglerar hepcidin, ett relativt nyupptäckt protein som har en central roll i järnmetabolismen, och förbättrad antireumatisk behandling skulle därmed förväntas minska förekomsten av funktionell järnbrist. Det finns dock få aktuella studier av omfattningen och typ av anemi vid RA sedan introduktionen av biologiska läkemedel samt en alltmer aktiv terapiregim.

Målet med undersökningen är att kartlägga förekomsten av anemi hos RA patienter på en stor reumatologienhet och korrelera fynden till aktuell behandling.

Alla RA patienter med pågående uppföljning på reumatologen, Akademiska sjukhuset, Uppsala per 31/5 2011 identifierades och information om kliniska data och laboratorievärden inhämtades från journaler.

Enbart patienter med RA enligt 1987 års RA-kriterier inkluderades. Anemi definierades i enlighet med WHO som Hb <120g/L hos kvinnor och <130g/L för män.

Totalt identifierades 1112 patienter med RA (medelålder 62,6 år, 74,6% kvinnor, andel RF-positiva 75,4%).

Av 1112 patienter hade 171 pågående anemi (15,4%). Andelen män med anemi var 18,4% (52/282) och kvinnor 14,3% (119/830). Anemin var mikrocytär (MCV <82) hos 17,6% av kvinnorna och 3,9% hos männen.

Av de med biologisk behandling hade 11,4% anemi (33/290) med följande fördelning för de olika preparaten: infliximab 5/31 (16,1%), adalimumab 4/30 (13,3%), etanercept 15/157 (9,6%), rituximab 4/43 (9,3%), abatacept 2/6 (33%), tocilizumab 1/12 (8,3%), golimumab 1/6 (16,7%), certolizumab 1/5 (20%).

I övrigt noterades anemi hos 12,6% av methotrexatebehandlade (50/398), 17,1% av Prednisolonbehandlade (113/658) och hos 14,2% av de med regelbunden NSAID-terapi (19/134).

Anemiförekomsten hos aktuella RA patienter förfaller lägre än i tidigare studier, men anemi föreligger fortfarande hos en betydande andel (11%) av del med biologisk behandling. Detta antyder att anemi hos patienter med RA kan vara ett otillräckligt uppmärksammat och behandlat tillstånd. En mer detaljerad kartläggning av anemin, patientkaraktäristika såsom sjukdomsaktivitet och behov av intervention pågår.

#### 14P.

##### **Predictors of Work Disability during the First 3 Years after Diagnosis in a National Rheumatoid Arthritis Inception Cohort**

Tor Olofsson (2), Ingemar F Petersson (4), Jonas Eriksson (1), Martin Englund (4), Julia Simard (1), Pierre Geborek (2), Lennart T.H. Jacobsson (3), Johan Askling (1), Martin Neovius (1) Clinical Epidemiology Unit, Dept of Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm (1). Dept of Clinical Sciences, Lund, Section of Rheumatology, Lund University (2). Dept of Clinical Sciences, Malmö, Section of Rheumatology, Lund University (3). Musculoskeletal Sciences, Dept of Orthopedics, Clinical Sciences Lund, Lund University, Sweden (4).

To estimate predictors of sick leave and disability pension during the 3y period after diagnosis with early RA 1999-2007 in Sweden.

Individuals aged 19-59y diagnosed with early RA were identified in the Swedish Rheumatology Quality Register (1999-2007; n=3029; mean age 47y; 73% women). Baseline predictors of cumulative days of sick leave and disability pension during the 3y period after RA diagnosis were calculated using linear regression, retrieving days of sick leave and disability pension from the National Social Insurance Agency register covering all inhabitants in Sweden. Due to effect modification by baseline work ability, multivariable analyses were stratified into 3 work ability categories: full=0 days of sick leave and disability pension the month before diagnosis; partial=1-29 days and none=30 days.

In adjusted multivariable analysis, baseline levels of HAQ, DAS28, VAS global, VAS pain and tender joint count as well as age, education level and unemployment status were significant predictors of cumulative days during the 3y period after RA diagnosis, when stratifying for baseline

work ability. Generally, the largest regression coefficients were seen for the subgroup with partial work ability at baseline and the smallest for the group with full work ability. A one-unit higher HAQ score was associated with 49 additional days off work (p<0.001) if having full work ability at baseline, 134 days (p<0.001) if having partial work ability and 112 days (p<0.001) if having no work ability. The corresponding coefficients for a one-unit higher DAS28 at baseline were 18 (p<0.001), 47 (p<0.001) and 30 days (p=0.006). A 10-year higher age at diagnosis was associated with 20 additional days off work (p<0.001) if having full work ability at baseline, 83 days (p<0.001) if having partial work ability and 77 days (p<0.001) if having no work ability. For education level (comparing ≤ 9 to >12 years) the corresponding coefficients were 79 (p<0.001), 159 (p<0.001) and 86 days (p=0.03).

The baseline level of work ability was strongly associated with total days of sick leave and disability pension during the 3y period after RA diagnosis. Taking this into account, modifiable disease variables such as HAQ and DAS28, as well as age and education level, were also significant predictors. The results indicate that interventions have the largest effect in the patient group with partial work ability at diagnosis.

#### 15P.

##### **The incidence of permanent work disability in patients with rheumatoid arthritis in Sweden 1990-2010 – before and after introduction of biologic agents**

Eva Hallert (2), Magnus Husberg (1), Lars Bernfort (1) Center for Medical Technology Assessment, Department of Medical and Health Sciences, Faculty of Health Sciences, Linköping University, SE-58183 Linköping. (1). Department of Cardiovascular Diseases & Speciality Medicine, University Hospital, SE-58185 Linköping, Sweden (2).

Work disability rates are high in rheumatoid arthritis (RA) and increase with disease duration. Treatment strategies have developed towards earlier and more aggressive drug treatment. Biological drugs has improved outcome of the disease but has also dramatically increased the costs. A challenging question is whether these costs to some extent have been offset by a decrease in permanent work disability.

Annual incidence of disability pension (DP) was calculated and rates of DP due to RA were compared with total rates of DP in the general population, before and after introduction of biological drugs. Linear regression models were performed analyzing trends over time and associations between DP due to RA and DP due to all diagnoses. Data on DP, age distribution and birth rates were obtained from the National Social Insurance Register and Statistics Sweden.

Costs for disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) amounted to almost €7 million in 1997. In 2000, cost for biologics alone was €18 million and had increased to almost €250 million one decade later. Incidence of DP due to RA has decreased over recent years and this coincides with earlier and more aggressive treatment with DMARDs and biologics. A similar declining incidence of DP was however simultaneously seen in the general population. In 1990, the proportion of DP caused by RA was 1.9% out of total amount of DP and in 2009 1%. A linear regression between all DP and time is ns (p=0.65) while DP due to RA shows a more apparent decrease and the negative trend is significant (p<0.001). The decreasing DP may reflect effects of biologic treatment, but a substantial decrease in DP was in fact seen prior to introduction of biologics. The decrease in DP may also be a consequence of changing political policies as well as demographic changes in age structure, educational level and working conditions, increasing the possibility of RA patients maintaining working capacity.

Incidence of DP in RA patients has decreased over recent years and may reflect new treatment strategies. A similar decrease was however simultaneously seen in the general population. During recent decades, labor market has changed and educational level has increased and RA patients may maintain employability in more sedentary work. Prevailing political and economic conditions have large impact on labor market and access to social security benefits. There is a need for further investigations, taking possible confounding factors into account.

**16P.****Behandling med biologiska läkemedel hos patienter med reumatoid artrit i Västra Götalandsregionen**

Helena Forsblad d'Elia (1), Mats Dehlin (1), Anna Lindhé (2), Elisabeth Hilme (3), Göran Kvist (4), Barbro Rydberg (5), Tomas Torstenson (6), Susanna Maria Wallerstedt (7)  
Avdelningen för Reumatologi & Inflammationsforskning, Sahlgrenska Akademien vid Göteborgs Universitet (1). Läkemedelsenheten, Västra Götalandsregionen (2). Reumatologmottagningen, Alingsås Lasarett (3). Reumatologmottagningen, Borås Lasarett (4). Reumatologmottagningen, Kärnsjukhuset i Skövde (5). Reumatologmottagningen, Uddevalla Sjukhus (6). Sektionen för klinisk farmakologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska (7).

Användningen av biologiska läkemedel (lm) varierar mellan och inom regioner/landsting i Sverige. Syftet med denna studie var att undersöka behandlingen med biologiska lm hos RA-patienter i Västra Götalandsregionen (VGR).

Alla patienter ( $\geq 18$  år) med RA-diagnos som kontrollerades på sjukhus med reumatologienhet för vuxna i VGR under perioden 090101-101231 identifierades i den regionala sjukvårdsdatabasen VEGA. RA-patienter i VGR som behandlades med biologiskt lm 101231 identifierades i Svensk Reumatologis Kvalitetsregister (SRQ). Data hämtades från SRQ och validerades gentemot journalhanteringsprogrammet Melior. Logistisk regression användes för att undersöka faktorer av betydelse för om patienten stod på biologiskt lm och för val av biologiskt lm.

Totalt 8119 patienter med RA (medelålder  $64,4 \pm 15,1$ SD år, 73,9% kvinnor) inkluderades varav 1168 patienter (14,4%,  $59,0 \pm 12,3$  år, 76,9% kvinnor) stod på biologiskt lm och 6951 (85,6%,  $65,3 \pm 15,3$  år, 73,0% kvinnor) inte stod på biologiskt lm 101231. Chansen att en patient med RA i VGR skulle ha pågående biologisk behandling var högre för patienter  $< 65$  år (odds ratio [95% konfidensintervall]: 2,42 [2,12-2,75]). Att vara kvinna påverkade inte chansen att erhålla behandling: 1,14 [0,99-1,32].

Av de 1168 patienter som hade pågående biologisk behandling fick 420 (36,0 %) infliximab, 322 (27,6%) etanercept, 192 (16,4%) rituximab, 146 (12,5%) adalimumab, 59 (5,1%) tocilizumab och 14 (1,2%) abatacept. Mindre än 1% av patienterna fick certolizumab, golimumab och anakinra. 91% stod på 200 mg infliximab/infusion och 90% hade ett behandlingsintervall på 8 veckor. Medianen för behandlingstiden för de som stod på sitt första biologiska lm var 36 (range 2-144) månader.

Av de patienter som behandlades med sitt första biologiska lm ( $n=739$ ,  $59,0 \pm 12,3$  år, 75,4% kvinnor), behandlades 396 (53,6%) med VGR's förstahandsalternativ infliximab. Andelen varierade på regionens sjukhus mellan 40,1% och 71,1%. Sjukdomsduration  $< 10$ år hade betydelse för om förstahandsalternativet valts: 1,42 [1,02-1,98], sedan hänsyn tagits till ålder, kön, reumatoid faktor, erosiv sjukdom och behandlande enhet.

14,4% av alla patienter med RA som behandlas inom specialistvården i VGR har pågående biologisk behandling. Patients ålder men ej kön har betydelse för om sådan behandling erhålls. Användningen av biologiska läkemedel varierar mellan sjukhus i VGR och patientens sjukdomsduration har betydelse för om förstahandsalternativet infliximab används.

**17P.****Sustained remission in anti-TNF treated rheumatoid arthritis patients. Observational data from Southern Sweden**

Jon Thorkell Einarsson (2), Pierre Geborek (1), Tore Saxne (1), Meliha C. Kapetanovic (2)  
Dept of Clinical Sciences, Lund, Section of Rheumatology, Lund University (1). Dept of Clinical Sciences, Lund, Section of Rheumatology, Lund University, Sweden (2).

Remission is increasingly becoming a treatment goal in rheumatoid arthritis (RA) patients and DAS28 remission criteria are widely used, despite their limitations.

The objectives were to study frequency, duration, and predictors of sustained remission (SR), defined as  $DAS < 2,6$  for at least 6 months,

in patients with established RA treated with anti-TNF drugs in the observational setting of Southern Sweden.

Patients with a clinical diagnosis of RA initiating any anti-TNF treatment between March 1999 and December 2009 were eligible for this study. Disease and treatment characteristics at baseline and at each follow up were retrieved from the South Swedish Arthritis Treatment Group register (SSATG). The registry was searched for patients fulfilling the DAS28 remission criteria on at least two occasions  $\geq 3$  months after treatment initiation. Remission time was defined as time between first visit with  $DAS28 < 2,6$  and subsequent visit with  $DAS28 > 2,6$ . To compensate for intercurrent diseases patients were allowed to have  $DAS28 > 2,6$  at one occasion given that they fulfilled the remission criteria for at least 6 months before and afterwards. All data were assessed by one researcher (JTE) who identified patients fulfilling the SR definition.

Of 3446 initiated treatments, 481 (14 %) treatments fulfilled SR criteria. Of these, 222 (6 %) were still in remission at last follow up.

181 treatments escaped remission. Of these 159 remained on the original treatment, 2 stopped, and 23 switched to another biologic. Altogether 77 patients in the SR group stopped the original treatment, 15 (0,4 %) due to remission.

The mean remission time before escape was 28,6 (6-86) months, starting mean 18 (0-100) months after treatment start.

63,2% of those that reached sustained remission, did so within the first year of treatment. But 70,6% do so when treated for the first time with anti-TNF.

The mean remission time of those in ongoing remission at last follow up was 42,3 months (6-126) (etanercept 40,1 (6-115); adalimumab 38,0 (12-81) and infliximab 54,1 (10-126)).

Predictors for reaching SR were (OR; 95%CI): male gender 1.83; 1.5-2.3, low age 0.83, 0.8-0.9, low HAQ 0.43 0.4-0.5, low DAS28 0.68; 0.6-0.8, methotrexate treatment 1.64; 1.3-2.1), and no previous biologic treatment OR 1.66; 1.3-2.1.

Prednisolone use and CRP did not predict SR, neither did disease duration.

Sustained remission was not common in RA patients on TNF inhibitors in the observational setting and often required long time to be reached. However, patients achieving sustained remission remained in remission for a substantial period of time.

Male gender, and lower age, low DAS or HAQ, concomitant methotrexate, and no previous biological treatment at treatment initiation were positive predictors of sustained remission.

**18P.****Patients' experiences of rheumatology nurse-led clinic in biological therapy – a qualitative study**

Ingrid Larsson (1), Barbro Arvidsson (4), Stefan Bergman (2), Bengt Fridlund (3)  
FoU Centrum, Spenshult Halmstad och Hälsohögskolan, Jönköping (1). FoU-centrum, Spenshults Reumatikersjukhus, Halmstad (2). Hälsohögskolan, Jönköping (3). Sektionen för Hälsa och Samhälle, Högskolan Halmstad och Gjøvik University College, Gjøvik, Norge (4).

Nurse-led clinics have been proposed for patients with rheumatic diseases treated with biological therapy who are in low disease activity or remission (Disease Activity Score,  $DAS < 3,2$ ). In an ongoing study at a Swedish rheumatology clinic every other rheumatologist follow-up has been replaced by a rheumatology nurse-led follow-up. At the nurse-led follow-up the patients' disease activity is assessed by examining tender or swollen joints and laboratory tests.

The purpose of this study was to describe patients' experiences of rheumatology nurse-led follow-up in biological therapy.

The study had a descriptive design with a qualitative content analysis approach. Strategic sampling was carried out in order to achieve variation in experiences of nurse-led follow-up. Interviews were conducted with 20 patients (10 males and 10 females, 10 i.v infusions and 10 s.c injections as way of administration, 34-76 years of age, and duration of illness 3-41 years).

The content analysis of the interviews resulted in the theme "The rheumatology nurse promotes patients with added value" which was based on four categories: familiarity, security, availability and participatory:

Familiarity meant that it was easier to ask the rheumatology nurse about disease, treatment and how to live with a chronic disease than the rheumatologist. Patients experienced security in the rheumatology nurse's knowledge and skill. Availability meant that it was easy to contact the rheumatology nurse who spent time to patients' needs. Patients experienced being participatory in the biological therapy and in the rheumatology nurse's examination of the disease activity.

The rheumatology nurse-led follow-up resulted in that patients experienced familiarity, security, availability and being participatory in their biological therapy. The rheumatology nurse promoted patients from another perspective, than the rheumatologist. By replacing every other rheumatologist follow-up with a rheumatology nurse-led follow-up for patients with biological therapy, who are in low disease activity or remission, the rheumatology care will be more complete. A rheumatology nurse and a rheumatologist have different perspectives and complement each other. When patients are given the opportunity to meet both professions regularly they are able to receive optimal rheumatology care.

#### 19P.

##### **Rituximab and methotrexate but not TNF-blockers are associated with impaired antibody response following pneumococcal vaccination using 7-valent conjugate vaccine (Prevenar®) in patients with established rheumatoid arthritis**

Meliha C Kapetanovic (4), Carmen Roseman (2), Göran Jönsson (1), Lennart Truedsson (3), Tore Saxne (4), Pierre Geborek (4)  
Avdelningen för infektionssjukdomar, Lunds universitet (1). Dept of Rheumatology, Lund University Hospital, Lund, Sweden (2). Institutionen för Laboratoriemedicin, Avdelningen för mikrobiologi, immunologi och glykobiologi, Lunds Universitet (3). Institutionen för rörelseorganens sjukdomar, Avdelningen för reumatologi, Lunds universitet (4).

Objectives. To investigate the impact of anti-rheumatic treatments including methotrexate (MTX), TNF blockers, rituximab (RTX), abatacept and tocilizumab on antibody response following pneumococcal vaccination using 7-valent conjugate vaccine (Prevenar®) in patients with established RA.

Altogether, 294 patients with established RA and 86 patients with spondylarthropathy (SpA) including psoriatic arthritis received one dose of 0.5 ml Prevenar® intramuscularly. The RA treatment groups (number of participants, % female, mean age (years)) were: MTX (85; 79; 62); anti-TNF as monotherapy (79; 87; 60); anti-TNF+MTX (89; 78; 60); RTX as monotherapy (15; 80; 68); RTX+MTX (10; 70; 56); abatacept (10; 100; 57) and tocilizumab (5; 100; 62). SpA patients on NSAIDs/analgesics (86; 39; 52) served as controls. Levels of serotype specific IgG against 23F and 6B were measured at vaccination and 4-6 weeks after vaccination using standardised ELISA. Antibody response ratio (ARR) calculated on logarithmic values as ratio post/prevaccination antibody levels were compared between treatment groups. Positive antibody response (posAR) was defined as  $\geq 2$  ARR.

ARR different significantly between the groups for both serotypes (univariate analysis of variance, ANCOVA;  $p < 0.001$ ). Compared to controls, all other RA treatment groups showed significantly lower ARR except for patients treated with anti-TNF as monotherapy for both serotypes ( $p$ -value between 0.023 and  $< 0.001$ ). Furthermore, patients receiving RTX as monotherapy or RTX+ MTX showed significantly decreased ARR compared to anti-TNF as monotherapy and MTX alone. None of RTX treated patients had posAR for serotype 6B which was the reason that predictors of positive immune response were studied only for serotype 23F. After adjustment for age in logistic regression model, MTX treatment predicted impaired posAR ( $p=0.038$ ; OR 0.5; 95% CI 0.31-0.97) as well as RTX ( $p < 0.001$ ; OR 0.09; 95% CI 0.03-0.3).

MTX and RTX but not TNF-blockers are associated with impaired antibody response following vaccination with heptavalent pneumococcal

conjugate vaccine (Prevenar®) in this cohort of patients with established RA. Insufficient statistical power precluded detailed studies of abatacept and tocilizumab on vaccination response.

#### 20P.

##### **Persistence of serotype specific antibodies 1.5 year after vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in patients with established arthritis**

Meliha C Kapetanovic (3), Tore Saxne (3), Göran Jönsson (1), Lennart Truedsson (2), Pierre Geborek (3)  
Dept of Clinical Sciences Lund, Section of Infectious Diseases, Lund University, Sweden (1). Institutionen för Laboratoriemedicin, Avdelningen för mikrobiologi, immunologi och glykobiologi, Lunds Universitet (2). Institutionen för rörelseorganens sjukdomar, Avdelningen för reumatologi, Lunds universitet (3).

Aim. To study the persistence of antibodies 1.5 years after vaccination using 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in patients with established rheumatoid arthritis (RA) and spondylarthropathy (SpA) on different anti-rheumatic treatments including biologics.

Of 505 patients initially recruited, data on current anti-rheumatic treatment and blood samples were obtained from 399 (79%) subjects after mean (SD) 1.4 (0.03) years. Antibody levels against pneumococcal serotypes 23F and 6B were analyzed by ELISA. Original treatment groups were: RA on methotrexate (MTX) (n=85), RA on anti-TNF as monotherapy (n=79), RA on anti-TNF+ MTX (n=89), SpA on anti-TNF as monotherapy (n=83), SpA on anti-TNF+MTX (n=83), and SpA on NSAID/analgesics (controls) (n=86).

At follow up 300 (75.2%) patients had unchanged medication. Geometric mean levels (GML) and proportion of patients with putative protective antibody levels  $\geq 1$  mg/L for both serotypes calculated in different treatment groups were compared to results 4-6 weeks after vaccination. GML for each serotype were significantly lower in all groups at 1.5 year follow up ( $p$ -value 0.035 to  $< 0.001$ ; paired sample T-test) as were proportion of patients with protective antibody levels for both serotypes ( $p < 0.001$ ; Chi2 test).

Postvaccination antibody levels were significantly lower 1.5 years after pneumococcal vaccination compared to levels 4-6 weeks after vaccination. Persistence of protective immunity against the serotypes tested was shorter than reported in healthy individuals (Musher et al, JID, 2010). Revaccination earlier than recommended for healthy persons may be needed in patients with arthritis.

#### 21P.

##### **Hepatit B infektion hos patienter behandlade med biologiska läkemedel för reumatisk sjukdom – svenska fall 1999-2011**

Johanna Karlsson Sundbaum (5), Elizabeth Arkema (2), Nils Feltelius (4), Eva Baecklund (3), Johan Askling (1)  
Enheten för klinisk epidemiologi, Karolinska universitetssjukhuset/Karolinska Institutet, Stockholm, Sektionen för reumatologi, Institutionen för medicin, Karolinska Institutet, Stockholm (1). Enheten för klinisk epidemiologi, Karolinska universitetssjukhuset/institutet, Stockholm (2). Enheten för reumatologi, Institutionen för medicinska vetenskaper, Uppsala universitet (3). Läkemedelsverket, Enheten för reumatologi, Institutionen för medicin, Karolinska universitetssjukhuset/institutet, Stockholm (4). Reumatologkliniken, Sunderby sjukhus, Luleå (5).

I slutet av 1990-talet introducerades TNF-hämmarna i behandlingen av reumatologiska sjukdomar. TNF är ett centralt cytokin vid den inflammatoriska processen vid t.ex. reumatoid artrit (RA), men också viktigt i vårt immunförsvar bl. a. vid hepatit B (HBV) infektioner, där det kan påverka såväl virusreplikationen som det HBV-specifika T-cells svaret. Internationellt har det uppmärksamats patientfall där reaktivering av latent HBV-infektion skett efter att TNF-hämmarbehandling insatts. Reaktivering av HBV-infektion finns också rapporterat vid rituximabbe-

handling av hematologisk malignitet. I Sverige finns inga fall publicerade och osäkerhet råder kring problemets storlek och vad som karakteriserar reumatiska patienter med HBV-reakivering.

Mål: Att identifiera de fall av HBV-reakivering som inträffat vid biologisk terapi av reumatisk sjukdom i Sverige, samt via journalgenomgång få detaljerad kännedom om kliniska karaktäristika, laboratorieparametrar och förlopp.

Att beräkna risk för reaktivering av HBV-infektion hos biobehandlade RA patienter i jämförelse med icke-biobehandlade samt friska kontroller.

Identifiering av spontanrapporterade fall via Läkemedelsverkets biverkningssystem (SWEDIS) och Svensk reumatologis kvalitetsregister (SRQ)/ARTIS. Systematisk fallidentifiering via länknings mellan SRQ (RA med TNF-hämmare), patientregistret (kod för HBV), smittskydds-institutets hepatitregister samt läkemedelsregistret (uttag av läkemedel mot HBV). Strukturerad genomgång av fallens journaler. Riskberäkningar baserat på registerdata.

I SWEDIS och ARTIS har sammanlagt två patienter spontanrapporterats för misstänkt HBV-reakivering efter biostart perioden 1999-juni 2011 (båda med spondartrit och TNF-hämmare). Bland RA patienter identifierades sammanlagt sex misstänkta fall av reaktiverad HBV efter start av TNF-hämmare (två via patientregistret och ytterligare fyra via läkemedelsregistret). Resultat från journalstudier och riskberäkningar väntas.

Risk för reaktivering av latent HBV-infektion kan vara ökad vid behandling med biologiska läkemedel. Fallidentifiering (spontanrapportering och registerlänknings) indikerar att detta inte är ett stort problem bland patienter med reumatisk sjukdom i Sverige. Resultat i denna studie (inkl journalgenomgång och riskberäkningar) kan bidra med underlag för utarbetande av nationella riktlinjer för hepatitscreening vid biologisk behandling och för det kliniska omhändertagandet av denna patientgrupp.

## 22P.

### Frekvensen av IgG, IgM och IgA anti-CCP antikroppar och IgM och IgA reumatoid faktor är ökad hos friska släktingar från 'multi-case' familjer med reumatoid artrit.

Lisbeth Ärlestig (4), Mohammed Mullazehi (1), Heidi Kokkonen (3), Joacim Rocklöv (6), Johan Rönnelid (2), Solbritt Rantapää Dahlqvist (5) Enheten för klinisk Immunologi, Uppsala Universitet, Uppsala (1). Enheten för Klinisk Immunologi, Uppsala Universitet (2). Folkhälsa och klinisk medicin/Reumatologi, Universitetssjukhuset Umeå (3). Inst för Folkhälsa och Klinisk Medicin/Rumatologi, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå (4). Inst för Folkhälsa och Klinisk Medicin/Rumatologi, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå (5). Yrkes- och miljömedicin, Umeå universitet (6).

Genetic and environmental factors are of aetiological importance in rheumatoid arthritis (RA). Rheumatoid factors (RF) and antibodies against cyclic citrullinated peptides (CCP) of IgG, IgA and IgM isotype have been demonstrated to predict disease onset by years.

Objective: To evaluate serological risk markers in first (1<sup>st</sup>) degree relatives from multicase families, in relation to genetic and environmental risk factors.

61 multicase families consisting of 196 individuals with RA (mean age (±SD), 65.0±13.8 years, disease duration 20.0 years, 69.9% female) and with 156 first (1<sup>st</sup>) degree relatives unaffected by RA (mean age 57.1±17.1, years, 60.3% female) were recruited. Isotypes of anti-CCP antibodies (IgG, IgA and IgM) and RF (IgM and IgA) were determined using EliA anti-CCP assay on ImmunoCAP 250 (Phadia Diagnostic AB, Uppsala, Sweden); cut-off levels were identified using ROC curves based on 100 unrelated healthy controls.

The concentration of all anti-CCP isotypes and RFs were significantly increased in 1<sup>st</sup> degree relatives and the RA patients compared with healthy controls; IgG was 2.2, 2370 and 1.5 AU/ml, IgA 1.0, 3.4 and 0.6 AU/ml, and IgM 28.5, 53.0 and 18.5 AU/ml, respectively and IgM-RF 5.2, 134.5 and 3.3 AU/ml, and IgA-RF 1.4, 8.3 and 1.0 AU/ml, respectively. The frequency of anti-CCP isotypes were 21.2% for IgG, 26.9% for IgA and 22.4% for IgM and for IgM-RF 14.1% and 22.4% for IgA-RF at specificities

of 94-98% and 94-95%, respectively in the unaffected 1<sup>st</sup> degree relatives. The relative distribution showed higher percentage of IgA and IgM isotypes compared with IgG in relatives, whilst among RA patients IgG isotype dominated. HLA-SE, in combination with smoking, was significantly related to all combinations of anti-CCP isotypes and RFs, respectively in RA patients. No such relationships were found in the 1<sup>st</sup> degree relatives. The RA-patients had significantly more risk markers (defined as anti-CCP antibodies, RF, SE, PTPN22 T variant, smoking, age) compared with unaffected relatives, median (Q1-Q3) 6 (4-7) vs. 2 (1-3) (p < 0.001).

All isotypes of anti-CCP antibody and RF analysed occurred more frequently in unaffected 1<sup>st</sup> degree relatives from multicase families compared with healthy controls and with different distribution compared with RA patients.

## 23P.

### Comparison of the 1987 ACR and 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis in clinical practice

Ewa Berglin (1), Solbritt Rantapää Dahlqvist (1) Inst för Folkhälsa och Klinisk Medicin, Reumatologi, Universitetssjukhuset, Umeå (1).

We wanted to compare the application of 1987 ACR and 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis (RA) in clinical practice.

The medical records of patients (pts) attending the Rheumatology department of Umeå university hospital with diagnosis of arthritis except for crystal diseases were studied. Pts fulfilling the following criteria were included: (1) presence of synovitis in ≥ 1 joint at first presentation (2) no other diagnosis than RA better explaining the synovitis (3) duration of symptoms < 1 year at first presentation (4) ≥ 1 year of follow-up from first visit. IgM-rheumatoid factor (RF; Waaler-Rose test), ACPA (Eurodiagnostica or Phadia), ESR (mm/h and CRP (mg/L) and erosions on hand and wrist radiographs at inclusion and initiation of DMARDs during the first year were recorded. Fulfilment of the 1987 ACR and the 2010 ACR/EULAR criteria was evaluated at the first visit and the sensitivity (sens) and specificity (spec) for each criteria set estimated with initiation of methotrexate (MTX) during the first year and clinical diagnosis of RA at one year follow-up as outcome measures.

1026 medical records were screened from which 313 pts (65% women, 60% RF positive, 64% ACPA positive, 17% erosions) with the mean age (±SD) of 56 (± 16.4) years and median (range) duration of symptoms of 4 (0.25-11.5) months were included. A total of 233 pts (74%) fulfilled the 2010 ACR/EULAR, 164 (52%) the 1987 ACR criteria and 157 (50%) both sets of criteria. The agreement between the two sets of criteria was 73%. With initiation of MTX within the first year as outcome measure, the sens of 1987 ACR and 2010 ACR/EULAR criteria was 64% and 84% and the spec 82% and 52% respectively. With RA-diagnosis by rheumatologist at follow-up as outcome measure, the sens of 1987 ACR and 2010 ACR/EULAR criteria was 68% and 91% and the spec 86% and 65% respectively. For pts with age ≥ 56 years (n=182) the sens was 67% and 89% and the spec 82% and 53% for ACR 1987 and ACR/EULAR 2010 criteria respectively. The frequency of fulfilment of ACR/EULAR 2010 criteria was significantly higher in pts ≥ 56 years compared with pts < 56 years (79% vs 68%, chi-square 5.01, p = 0.025). No difference was found for the 1987 ACR criteria between pts ≥ and < 56 years.

ACR/EULAR 2010 criteria had higher sens but lower spec than 1987 ACR criteria in this cohort of early arthritis pts. The 2010 ACR/EULAR criteria were significantly more often fulfilled in pts ≥ 56 years.

## 24P.

### New Assay Generation for Antibodies Against Modified and Citrullinated Peptides Predicts Poor Response to TNF Inhibitor Therapy

Lotta Ljung (2), Karl Egerer (1), Holger Bang (4), Eugen Feist (1), Gerd R. Burmester (1), Solbritt Rantapää-Dahlqvist (3)

Charité Medical School, Berlin, Germany (1). Inst för Folkhälsa och Klinisk Medicin, Reumatologi, Reumatologiska kliniken, Norrlands Universitetssjukhus (2). Inst för Folkhälsa och Klinisk Medicin, Reumatologi, Umeå Universitet (3). Orgentec Diagnostika GmbH, Mainz, Germany (4).

Autoantibodies against citrullinated proteins (ACPAs) precede the debut of rheumatoid arthritis and are associated with a more aggressive course of the disease. Our aim in this study was to analyse several new ACPAs against antigens with additional post-translational modifications and to evaluate their predictive value for response to tumour necrosis factor inhibitors (TNFi).

The study included 123 patients (mean age 53±13 years) with polyarthritis, who started on treatment with their first TNFi. The mean disease activity score for 28 joint count (DAS28) at start of therapy was 5.6±1.3. Poor response was defined as a DAS28 ≥ 3.2 at three months. Blood samples for analyses of ACPAs were drawn before treatment started. Antibodies (abs) against cyclic citrullinated peptid (a-CCP) and mutated citrullinated vimentin (a-MCV) were analysed by commercial assays; modified MCV (a-modMCV), sialinized MCV (a-sialMCV), anti-modified vimentin (a-modvim) and anti-vimentin (a-vim, negative control) were analysed by research assays. Odds ratios for poor response were calculated by logistic regression analyses using SPSS 19.0.

A positive test for a-CCP was found in 105 pts (85.4%), for a-MCV in 105 pts (85.4%), for a-modMCV in 76 pts (61.8%) and for a-modvim in 38 pts (30.9%). All pts except one, were positive for a-sialMCV (n=122, 99.2%) and none had a-vim above cut-off. After 3 months of treatment 80 pts (66.7%) had not achieved remission or low disease activity. In simple logistic regression models, poor response to therapy was significantly associated with smoking (OR 4.0, 95%CI 1.1-14.4), positive tests for a-MCV abs (OR 3.5, 1.2-10.0) and a-modMCV abs (OR 2.9, 1.3-6.3), but not with positivity for the other ACPAs, age, sex or disease duration. The combination of smoking and positivity for abs against a-MCV or a-modMCV, significantly predicted poor response to the TNFi (OR 9.0, 1.9-42.8 and OR 8.0, 1.6-39.2, respectively) compared with not having these factors. Similar, but not significant, patterns were also seen for a-CCP abs and a-modvim abs in combination with smoking.

Antibodies against MCV or modified MCV, or smoking in combination with a-MCV abs or a-modMCV abs, respectively, significantly predicted a poor response to TNF inhibitor after 3 months of therapy. Thus, the individual ACPA status could represent a negative predictive factor for response to TNF inhibitors, particularly in conjunction with smoking habits.

## 25P.

### Mediators of inflammation extracted from subcutaneous adipose tissue are associated with endothelial function and systemic inflammation in rheumatoid arthritis

Lotta Ljung (3), Mikael Brink (4), Robert Bergholm (1), Kjell Karp (2), Ingegerd Söderström (5), Solbritt Rantapää Dahlqvist (4) Division of Diabetes, Department of Medicine, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland (1). Hjärtcentrum, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå (2). Inst för Folkhälsa och Klinisk Medicin, Reumatologi, Reumatologiska kliniken, Norrlands Universitetssjukhus (3). Inst för Folkhälsa och Klinisk Medicin, Reumatologi, Universitetssjukhuset, Umeå (4). Institutionen för Folkhälsa och Klinisk Medicin, Medicin, Umeå Universitet (5).

Adipose tissue has an ability to express and secrete inflammatory mediators, which has been suggested to link obesity to inflammation, as well as to cardiovascular disease. Previous studies have implicated that adipose tissue derived hormones and adipokines could also be of importance in chronic inflammatory diseases. Our aim in this study was to analyse the relationship between inflammatory mediators in subcutaneous adipose tissue (SAT) and markers of endothelial function and systemic inflammation in rheumatoid arthritis (RA).

29 patients with active, established RA and 12 controls, all without previously known cardiovascular disease, were enrolled in the study.

Samples of SAT were obtained by aspiration biopsies of abdominal subcutaneous fat tissue from controls and 12 patients. Ultrasound performed measurements of brachial artery flow-mediated dilatation (FMD) and glyceryl trinitrate-dependent brachial artery response (GTN) were obtained in patients. Fasting blood samples were analysed for CRP by routine methods and the inflammatory mediators (MCP-1, IL-1Ra, TNF-receptor II and PAI-1) by a multiplex technology (Bio-Rad, Hercules, CA). SAT samples were homogenised in a lysis buffer and after centrifugation the infranant was used for analyses of inflammatory mediators as above. Non-parametric methods were used for statistical calculations.

Extracted SAT-TNFR2 was higher in patients than in controls (p=0.006). Concentrations of MCP-1 and PAI-1 in plasma were higher in patients compared with controls. Plasma-CRP was higher in patients compared with controls; median 13.0 (IQR 14.0) vs. 2.5 (IQR 6.3) (p=0.001).

Inflammatory mediators extracted from SAT correlated with GTN (MCP-1, TNFR2, PAI-1) and negatively with FMD/GTN (MCP-1, IL-1Ra) and FMD (MCP-1). No corresponding correlations were seen between markers of endothelial function and measurements of inflammatory mediators in plasma.

The inflammatory markers MCP-1, TNFR2, PAI-1 from SAT correlated with plasma-CRP and IL-1Ra in plasma correlated with CRP in patients. No correlations between inflammatory mediators from SAT or in plasma and CRP were seen in controls.

Inflammatory mediators extracted from SAT are more closely associated with markers of subclinical atherosclerosis than the same inflammatory mediators analysed in plasma. Adipose tissue derived inflammation may be of importance for the increased risk of cardiovascular disease seen in RA.

## 26P.

### Progression of subclinical atherosclerosis over five years in patients with early rheumatoid arthritis

Anna Södergren (3), Kjell Karp (2), Kurt Boman (7), Catharina Eriksson (1), Elisabeth Lundström (6), Torgny Smedby (9), Bozena Möller (8), Solbritt Rantapää-Dahlqvist (4), Solveig Wällberg Jonsson (5) Avd. f. Klinisk Immunologi, NUS, 90185 Umeå (1). Hjärtcentrum, Norrlands Universitetssjukhus, UMEÅ (2). Inst för Folkhälsa och Klinisk Medicin/Rumatologi, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå (3). Inst för Folkhälsa och Klinisk Medicin, Reumatologi, Umeå Universitet (4). Inst för Folkhälsa och Klinisk Medicin, Reumatologi, Universitetssjukhuset, Umeå (5). Klinisk fysiologi, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå (6). Medicinkliniken Skellefteå lasarett (7). Reumatologkliniken, Sunderby sjukhus, Luleå (8). Reumatologkliniken, Östersunds sjukhus, Östersund (9).

Patients with rheumatoid arthritis (RA) have an increased mortality and morbidity due to cardiovascular disease (CVD). A premature atherosclerosis can be measured by ultrasound of intima media thickness (IMT) and of flow-mediated dilation (FMD). In patients with RA of recent onset we have found IMT and FMD to be similar as in controls. In this prospective 5-year follow up, we aimed to investigate for increased progression of atherosclerosis in the patients with early RA compared to the controls. We also aimed to analyze the relationship between IMT and FMD and biomarkers of endothelial dysfunction, taking inflammation and traditional CVD risk factors into account.

Patients from northern Sweden diagnosed with early RA are followed in an ongoing prospective study of co-morbidity. From these patients a subgroup aged ≤ 60 years (n=71), was consecutively included for measurements of IMT of a. carotis communis and FMD of a. brachialis. The ultrasound measurements were taken at inclusion (T0) and after 5 years (T5). 42 age/sex matched controls were included. The patients were clinically assessed (DAS28, TJC, SJC, DMARDs) and blood was drawn from all individuals for initial analysis of cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, ESR, CRP, MCP-1, PAI-1, tPA-mass, VWF, sICAM, sVCAM, sE-selectin and sL-selectin.

Patients with RA had a significant aggravation in both IMT (0.052 at T0 and 0.058 at T5, p<0.001) and FMD (0.090 at T0 and 0.070 at T5,

$p < 0.001$ ). Among the controls the increase was less evident and only significant for IMT (0.055 at T0 and 0.060 at T5,  $p < 0.001$ ). In linear regression analyses among patients with RA, the IMT at T5 was significantly associated with several variables measured at T0: systolic and diastolic blood pressure (BP), cholesterol, triglycerides, tPA, VWF, and MCP-1 and it was inversely associated with sL-selectin. In the corresponding analyses of FMD at T5 it was significantly associated with sL-selectin and inversely associated with diastolic BP and VWF at T0. Amongst the controls, the IMT at T5 was significantly associated with cholesterol, HDL, triglycerides, body mass index, systolic and diastolic BP, and tPA at T0, whilst FMD related inversely with VWF at T0.

In five years, the increase in subclinical atherosclerosis tended to be more evident among patients with early RA compared to the controls. The IMT at T5 was more highly predicted by baseline levels of biomarkers of endothelial activation in patients with RA compared to controls.

### 27P. Significance of carotid atherosclerosis, disease measures, oxidized low-density lipoproteins and atheroprotective natural antibodies for cardiovascular disease in early rheumatoid arthritis – an inception cohort study

Sofia Ajeganova (4), Ulf de Faire (2), Tomas Jogestrand (1), Johan Frostegård (3), Ingiöld Hafström (4)  
Department of Clinical Physiology, Karolinska Institutet at Karolinska University Hospital Huddinge (1). Division of Cardiovascular Epidemiology, Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, and Department of Cardiology, Karolinska University Hospital, Solna (2). Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet (3). Unit of Rheumatology, Department of Medicine, Karolinska Institutet at Karolinska University Hospital Huddinge (4).

Although an enhanced risk of cardiovascular disease (CVD) in rheumatoid arthritis (RA) is well established, the mechanisms are unclear. We studied whether carotid atherosclerosis, RA-disease measures or potential cardiovascular biomarkers influenced the incidence of cardiovascular events in an inception RA cohort.

105 patients without previous CVD were followed since RA diagnosis for a mean(SD) of 12(2.9) years. Incident CVD was the study outcome. The CVDs were defined as incident acute myocardial infarction, angina pectoris, congestive heart failure, or ischemic cerebrovascular event. RA-disease measures and risk factors were assessed at 0, 3, 12, 24 and 60 months and carotid high-resolution ultrasonography after five years. Survival analysis, Cox and longitudinal regressions were used for statistical analyses.

A total of 17 (16.2%) events occurred during follow-up. The progression rate of incident CVD was significantly higher for patients detected with bilateral carotid plaques than those without,  $p = 0.019$ , corresponding to an incidence rate of 2.63 (95% CI 1.07-4.18) per 100 person-years. Contrarily, CVD outcome did not differ by cIMT measures,  $p = 0.27$ . Among traditional CVD risk factors only age had significance for the outcome, hazard ratio (HR) 1.06 (95% CI 1.01-1.11),  $p = 0.016$ . Age-adjusted models showed that improvement in DAS28, VAS pain and HAQ over the first year, as well as MTX use were associated with risk reduction of CVD, HR 0.68 (95% CI 0.5-0.97),  $p = 0.035$ ; HR 0.97(0.95-0.99),  $p = 0.005$ ; HR 0.35 (0.15-0.82), HR 0.34 (0.12-0.91),  $p = 0.033$ , respectively. In longitudinal analyses, elevated oxidized LDL (oxLDL) levels and low anti-phosphorylcholine antibodies (anti-PC) conferred to the outcome,  $p = 0.029$  and  $p = 0.003$  respectively, independently of age, gender and MTX usage.

Finding of bilateral carotid plaques, but not cIMT measures, were associated with poor CVD-free survival. Patients with functional disability seemed to belong to a high-risk group for future CVD. Early reductions of inflammation and pain, as well as usage of methotrexate were associated with CVD risk reduction. CVD prevention should be encouraged in subjects with functional disability and bilateral carotid plaques. Elevated oxLDL and low IgM anti-PC levels may link chronic inflammation in RA to an enhanced risk of CVD.

### 28P. Abatacept nedreglerar Th1, Th2 och Th17 funktion i ACPA+ RA-patienter

Jennifer Pieper (5), Sukanya Raghavan (4), Omri Snir (3), Ronald van Vollenhoven (2), Vivianne Malmström (1)  
Department of Rheumatology, Karolinska University Hospital, Stockholm (1). Dept. of Rheumatology, Karolinska Univ. Hospital (2). Enheten för reumatologi, Institutionen för medicin, Karolinska Institutet, Stockholm (3). Rheumatology Research Unit, Center for Molecular Medicine, Karolinska Institute, Stockholm (4). Rheumatology Unit, Department of Medicine, Karolinska Institutet (5).

Abatacept (CTLA4-Ig, Orencia) blockerar T-cells kostimulation, vilket är en viktig del vid aktivering av naiva T-celler. I denna studie har vi undersökt ifall abatacept även påverkar redan differentierade effektor T-celler.

Vi har tagit blodprov från RA patienter (12 ACPA-positiva och 7 ACPA-negativa) vid uppstart av abataceptbehandling och efter 6 månader. T celler har stimulerats in vitro med anti-CD3 och cytokinproduktion har mätts intracellulärt med flödescytometri efter 6 timmar och i supernatanter med luminex teknologi efter 5 dagar. Vi har dessutom tillsatt abatacept till in vitro kulturer med synovialvätskeceller från aktiva RA-patienter (n=15) och analyserat cytokinrespons.

T-celler från synovialvätska producerar mindre cytokiner, framför allt IFN $\gamma$ , i kulturer med tillsatt abatacept. Detta händer troligtvis även in vivo då en nedreglering av flera cytokiner kunde observeras även när celler från patienter som behandlats med abatacept stimulerades (dvs utan att tillsätta abatacept in vitro). Här var IFN-g, TNF, IL-13 och IL-23-nivåerna signifikant lägre medan IL-3 och IL-21 visade en trend mot signifikans.

Vi kunde inte observera några förändringar i CCP-nivåer efter behandling. Dock såg vi en klar skillnad i T-cellsrespons mellan ACPA+ och ACPA- patienter, där de senare inte uppvisade någon hämmad cytokinproduktion. Denna observation korrelerade inte med klinisk respons.

Abatacept påverkar inte bara klassisk kostimulation, dvs aktivering av naiva T-celler, utan reducerar även cytokinproduktion av redan differentierade T-celler såsom Th17. Denna effekt kunde påvisas både i blod och i synovialvätskeprover. Avsaknaden av effekt i prover från ACPA-negativa patienter är svårförklarad men kan bero på en generellt lägre T-cellsaktivitet i dessa individer då den observerade cytokinproduktion var lägre i dessa prover.

### 29P. EQ-5D Utility gain in rituximab and abatacept treatment of RA in clinical practice

Anders Gülfe (1), Johan Karlsson (1)  
Inst för kliniska vetenskaper, sekt för reumatologi, Lunds Universitet, Lund (1).

Utility is a measure of health related quality of life on a scale anchored at 0 (death) and 1 (perfect health). It forms the basis for calculation of quality adjusted life years used in health economic evaluations, which correspond to the area under the utility curve. Utility is estimated with generic questionnaires, e.g. the EuroQoL-5-Dimensions (EQ-5D), with items covering mobility, self care, ability to perform usual activities, pain and anxiety/depression.

We have demonstrated rapid (within 2 weeks) and sustained EQ-5D utility gain during anti-TNF treatment of established RA in clinical practice. The object of this study is to describe the development over time of EQ-5D utility in RA, treated with rituximab or abatacept in the same setting.

Patients with RA, as diagnosed by the treating rheumatologist, commencing treatment with rituximab (RIT) or abatacept (ABA), were entered in a database from 2002 to 2010. Dosage was 500 or 1000 mg i.v. 2 weeks apart, usually repeated every 6 months, for RIT and 750 mg i.v. every 4 weeks for ABA. Baseline characteristics, including disease duration, baseline HAQ and number of previous DMARDs, were recorded and cases were evaluated with EQ-5D (UK preference set) at 6 weeks, 3, 6 and 12 months.

There were 282 RIT and 94 ABA patients, 77 and 81% of which were women, respectively. At baseline, mean age was 55 years; disease duration 15 years; HAQ was 1.5 for both groups, whereas number of previous DMARDs was 5.5 and 6.2; number of previous biologics was 1.9 and 2.4 for RIT and ABA, respectively.

At baseline, 3, and 12 months, mean (95% CI) EQ-5D utility was 0.35 (0.29-0.40), 0.50 (0.45-0.56), and 0.51 (0.44-0.59), respectively, for RIT. Corresponding values for ABA were 0.21 (0.12-0.30), 0.46 (0.35-0.56), and 0.55 (0.39-0.70).

As compared to TNF blockade in our observational setting, mean utility at baseline and at 12 months is lower in patients treated with RIT or ABA. This may be due to the higher number of conventional and biologic DMARDs previously failed, reflecting more therapy resistant disease of longer duration. In patients remaining on therapy, mean utility is stable over 12 months, following an initial improvement.

### 30P.

#### Studie av FOXP3+ T-celler efter Rituximabbehandling vid RA och SLE

Doina Anton (3), Malin Müller (6), Thorunn Jonsdottir (4), Christina Trollmo (2), Ronald van Vollenhoven (5), Iva Gunnarsson (5), Vivianne Malmström (1)  
Department of Rheumatology, Karolinska University Hospital, Stockholm (1). Enheten för Reumatologi, Inst för Medicin, Karolinska Institutet (2). Inst f Medicin, Enheten f reumatologi, KI (3). Institutionen för Medicin, Enheten för reumatologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna (4). Reumatologkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset (5). Rheumatology Research Unit, Center for Molecular Medicine, Karolinska Institute (6).

För att utvärdera effekter av B-cellsdepletion på regulatoriska T-celler har vi analyserat FOXP3+ T-celler m a p frekvens, CD25uttryck samt förekomst av receptorer för BAFF och APRIL hos patienter med SLE och RA som genomgått rituximabbehandling.

Rituximab (anti-CD20) behandling resulterar i en temporär B-cellsdepletion. Vi har tidigare visat effekt även på T-cellsnivå. Vi har även visat att serumnivåerna av BAFF stiger. Framförallt B-celler, men även T-celler, uttrycker receptorer för BAFF och kan därmed påverkas av förändrade BAFF-nivåer.

I studien har 8 RA (medianålder: 66, 6 kvinnor, 2 män) och 9 SLE-patienter (medianålder 34, 5 kvinnor, 4 män) inkluderats och perifert blod har tagits vid tidpunkt 0, samt 1, 3, 6, 9 och 12 månader efter rituximabbehandling. Vid dessa tidpunkter har frekvensen CD19+ B-celler, FOXP3+CD4+ T-celler samt receptoruttryck av BAFFR, TACI och BCMA analyserats med flödescytometri.

Vid behandlingsstart uppvisade SLE-patienterna en stor variation i frekvensen FOXP3+ T-celler medan RA-patienterna uppvisade en homogen fördelning (3-6%).

Frekvensen av regulatoriska T-celler sjönk i båda grupperna efter insatt behandling. För RA patienter noterades reduktionen vid 1 månad och för SLE patienterna mellan 1-3 månader. Denna minskning i frekvensen FOXP3+ T-celler var reversibel och ledde i många fall till en ökad frekvens vid senare uppföljningstillfällen.

För att undersöka vilka FOXP3+ T-celler som minskade i samband med B-cellsdepletionen, så undersökte vi fenotypen av dessa celler med avseende på CD25. I RA patientgruppen sågs reduktionen i frekvens främst inom den CD25-negativa FOXP3+ T-cellspopulationen.

För att undersöka möjliga förklaringar till återhämtningen av FOXP3 populationen vid de senare tidpunkterna undersökte vi huruvida FOXP3+ T-celler kan svara på förhöjda BAFF och APRIL-nivåer. FOXP3+ T-celler, framför allt i RA men även i SLE, uppvisade ett högre uttryck av receptorerna BAFFR och BCMA, men inte TACI, jämfört med övriga CD4 och CD8+ celler.

Våra resultat tyder på att FOXP3+ T-celler påverkas av rituximab hos både RA och SLE då vi observerade en nedgång i deras frekvens som sammanföll med B-cellsdepletion, och därefter en uppgång till förhöjda nivåer.

Effekten är troligtvis indirekt då väldigt få T-celler uttrycker CD20. En bidragande faktor kan vara de förhöjda BAFF-nivåerna efter B-cellsde-

pletion. I avsaknad av B-celler kommer istället andra receptoruttryckande celler att påverkas, såsom FOXP3+ T-celler.

### 31P.

#### Hyperreactive B-cell compartment with skewed maturation underlying primary Sjögren's syndrome

Susanna Brauner (5), Marika Kvarnström (4), Sabrina Görgen (5), Michaela Franzén-Malmros (5), Karl A Brokstad (2), Lasse Folkersen (6), Cristina Trollmo (5), Lars Klareskog (5), Roland Jonsson (1), Vivianne Malmström (3), Marie Wahren-Herlenius (5)  
Broegelmann Research laboratory, the Gade institute, Bergens universitet (1). Broegelmann Research Laboratory, The Gade institute, University of Bergen (2). Department of Rheumatology, Karolinska University Hospital, Stockholm (3). Enheten för Reumatologi, Institutionen för Medicin, Karolinska Institutet (4). Enheten för Reumatologi, Institutionen för Medicin, Karolinska Institutet (5). Institutionen för Medicin, Karolinska Institutet (6).

Multiple immune disturbances have been implicated underlying primary Sjögren's syndrome (pSS), especially involving the B cell compartment. To study pathogenic differences we analyzed immune responses after vaccination in patients and controls.

Fourteen SSA positive women with pSS and 18 healthy controls were immunized twice three weeks apart with an H1N1 influenza vaccine. Subjects were sampled before injections and one and three weeks after each injection. Antibody levels, vaccine specific responses, lymphocyte phenotypes as well as routine laboratory tests were run. Cytokine levels and microarray-based RNA expression were analyzed. Clinical parameters and adverse reactions were monitored with a questionnaire.

All subjects developed protective immunity to H1N1 influenza with similar adverse effect profiles. However, despite low IgM levels, patients formed a strong vaccine specific IgG response with higher titers and avidity. Also, pSS patients displayed higher levels of total IgG and SSA titers were transiently elevated.

Despite similar B-cell phenotype before vaccination, pSS patients had less class switched and more immature B-cells in circulation post-vaccination. Paradoxically, plasmablasts appeared at higher levels in patients. In accordance, higher levels of several pro-inflammatory B-cell promoting cytokines, especially IL-7 and BAFF, were induced in patients. Microarray analysis revealed an interferon-signature in patients.

Patients with Sjögren's syndrome mount protective immunity when vaccinated. The induced IgG response is of higher titers and avidity compared to healthy, developing in parallel with a skewed B-cell maturation and induction of pro-inflammatory cytokines. This may reflect how high titers of autoantibodies develop in pSS patients.

### 32P.

#### Lymfom hos patienter med primärt Sjögrens syndrom: en populationsbaserad studie av lymfomsubtyper, riskfaktorer och överlevnad

Lilian Vasaitis (3), Gunnel Nordmark (3), Johan Askling (2), Karin E. Smedby (1), Carin Backlin (4), Lars Rönnblom (3), Christer Sundström (5), Elke Theander (6), Eva Baecklund (3)  
Enheten för klinisk epidemiologi, Karolinska universitetssjukhuset/Karolinska Institutet, Stockholm, Kliniken för onkologi, Karolinska Universitetssjukhuset (1). Enheten för klinisk epidemiologi, Karolinska universitetssjukhuset/Karolinska Institutet, Stockholm, Sektionen för reumatologi, Institutionen för medicin, Karolinska Institutet, Stockholm (2). Enheten för reumatologi, Institutionen för medicinska vetenskaper, Uppsala universitet (3). Inst för patologi och genetik, Uppsala universitet (4). Institutionen för immunologi, genetik och patologi, Uppsala universitet (5). Reumatologiska kliniken Lund-Malmö, Skånes Universitetssjukhus Malmö, Lunds Universitet (6).

Risken för lymfom är ökad vid en rad autoimmuna sjukdomar med den största riskökningen hos patienter med primärt Sjögrens syndrom (pSS).



Tidigare studier har påvisat en ökad förekomst av lågmaligna MALT-lymfom, men studierna har varit relativt små (<40 lymfom) med begränsad uppföljningstid (<10 år). En tidigare studie i södra Sverige indikerade även en ökad förekomst av diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) vid pSS (ref).

Syfte: att studera fördelningen av lymfomsyptyper, riskfaktorer för olika lymfomsyptyper och överlevnad efter lymfomdiagnos i en stor populationsbaserad kohort av pSS patienter.

Via registersamkörning identifierades alla patienter med diagnoskod för Sjögrens syndrom i svenska Patientregistret 1964-2007 och malignt lymfom i Cancerregistret 1990-2007 (n=236).

Patientjournaler och PAD-utlåtanden samlades in för validering av pSS diagnos, information om lymfomsyptyp, inhämtande av kliniska data och laboratorieresultat från debut av pSS till död eller 30 april 2011. Denna pilotstudie beskriver data från fyra av Sveriges sjukvårdsregioner (Malmö-Lund, Linköping, Stockholm och Uppsala).

I de fyra regionerna identifierades initialt 128 Sjögren-lymfompatienter, varav 55 uppfyllde AECC kriterier för pSS diagnos och inkluderades i studien. Två lymfomsyptyper, DLBCL (n=19) och MALT-lymfom (n=19), dominerade helt, och utgjorde vardera 34% av lymfomen. Flera skillnader i patientkaraktäristika noterades mellan grupperna. Medelåldern vid diagnos var lägre för patienterna med MALT-lymfom (52 år) än för de med DLBCL (67 år) och latenstiden från pSS diagnos till lymfomdiagnos var kortare vid MALT-lymfom (medeltid 5 år) än DLBCL (medeltid 12 år) (p<0.05). Tidigare hypergammaglobulinemi var vanligare hos patienter med MALT-lymfom än vid DLBCL (p=0.01) medan tidigare hematologiska störningar var vanligare hos de som utvecklade DLBCL jämfört med MALT-lymfom (p=0.04). En tendens till kortare medelöverlevnad sågs hos patienter med DLBCL (56 mån) än hos de med MALT-lymfom (88 månader) (p=0.06).

I denna hittills största populationsbaserade studie av lymfom efter pSS debut fann vi en överraskande hög andel diffusa storcelliga B-cellslymfom och, som i andra tidigare studier, också en stor andel MALT-lymfom. Våra resultat indikerar att olika riskfaktorer kan vara associerade med utveckling av olika lymfomsyptyper vilket kan få betydelse för subgruppering, uppföljning och behandling av patienter med pSS.

Ref: Theander et al. ARD 2006

### 33P. Autoantibodies to the functionally active RING-domain of Ro52/SSA associate with clinical activity in a subset of patients with lupus

Marika Kvarnström (1), Vijole Dzikaite (2), Lars Ottosson (1), Iva Gunnarsson (4), Elisabet Svenungsson (5), Marie Wahren-Herlenius (3) Enheten för Reumatologi, Institutionen för Medicin, Karolinska Institutet (1). Enheten för reumatologi, Institutionen för medicin, Karolinska Institutet, Stockholm (2). Enheten för Reumatologi, Institutionen för Medicin, Karolinska Institutet (3). Institutionen för Medicin, Enheten för reumatologi, Karolinska Institutet, Solna (4). Institutionen för medicin, sektionen för reumatologi, Karolinska Institutet, Solna (5).

Introduction: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a disease with immunological dysregulation, and affect patients commonly carry autoantibodies, combined with involvements of at least two organ systems affected by inflammation. The different autoantibody specificities correlate with specific clinical manifestations and thereby prognosis. Ro/SSA and LA/SSB autoantibodies are common in lupus, and have been described to correlate with a milder phenotype. In the present study we wanted to investigate correlations of levels and clinical implications of Ro/SSA and La/SSB autoantibodies including autoantibodies directed towards the functional RING and B-Box domains of the Ro52 protein.

Methods: Blood samples from SLE patients (n=232) were analyzed for immunological parameters including autoantibodies. All patients were concurrently examined by a rheumatologist and a nurse and information on clinical manifestations and disease activity indices collected.

Results: Ro52 autoantibody levels associated with more variables than the other analyzed antibodies. Significance was found for disease

activity measured with the SLAM score (p=0.031), several variables involved in secondary Sjögren's syndrome (SSS) and items for a diagnosis of SSS: (SSS p=0.0041; whole unstimulated salivary flow less than 1.5 ml/15 minutes p=0.027; salivary production measurement p=0.0076, a positive Schirmer's test p=0.046; tear production p=0.019), sedimentation rate (p=0.0003), levels of immunoglobulins (p=0.0003), and an inverse correlation with levels of lymphocytes (p=0.003) and leukocytes (p=0.011). Antibodies to the RING domain of Ro52, which is the functionally active domain with E3 ligase activity, were highly significant for disease activity (p<0.0001).

Conclusion: Autoantibodies against Ro52 and the functional RING domain are important in lupus patients and associate more than Ro60 and La antibodies with clinical and laboratory features of the disease. The impact on the SLAM disease activity score was especially noted.

### 34P. Development of heart block in SSA/SSB autoantibody-positive pregnancies is associated with maternal age and display a season-of-birth pattern

Aurelie Ambrosi (16), Stina Salomonsson (16), Håkan Elisasson (14), Elisabeth Zeffer (12), Vijole Dzikaite (12), Gunnar Bergman (9), Eva Fernlund (18), Elke Theander (17), Annika Rydberg (2), Thomas Skogh (1), Annika Öhman (20), Ulla Lundström (19), Mats Mellander (10), Ola Winqvist (15), Michael Fored (6), Anders Ekbohm (11), Lars Alfredsson (13), Henrik Källberg (5), Tomas Olsson (4), Fredrik Gadler (12), Anders Jonzon (3), Ingrid Kockum (7), Sven-Erik Sonesson (8), Marie Wahren-Herlenius (16) Avdelningen för Reumatologi, Institutionen för Molekylär och Klinisk Medicin, Hälsouniversitetet i Linköping (1). Barn- och ungdomskliniken, Norrlands universitetssjukhus, Umeå (2). Barnkardiologavd. Akademiska Barnsjukhuset, Uppsala (3). Department of Clinical Neuroscience, Neuroimmunology Unit, Karolinska Institutet (4). Department of Environmental Medicine, Karolinska Institutet (5). Department of Medicine, Karolinska Institutet (6). Department of Molecular Medicine and Surgery, Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet (7). Department of Women and Child Health, Karolinska Institutet (8). Department of Women's and Children's Health, Karolinska Institutet (9). Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborgs universitet (10). Enheten för klinisk epidemiologi, Avd för Medicin, Karolinska Institutet (11). Enheten för reumatologi, Institutionen för medicin, Karolinska Institutet, Stockholm (12). Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet (13). Institutionen för kvinnor och barns hälsa, Karolinska Institutet, Stockholm (14). Institutionen för Medicin, Karolinska Institutet (15). Rheumatology Unit, Department of Medicine, Karolinska Institutet (16). Sektionen för Reumatologi, Universitetssjukhuset MAS, Malmö (17). Skåne University Hospital, Lund (18). The Queen Silvia Children's Hospital, Sahlgrenska University Hospital, Göteborg (19). Uppsala University, Uppsala (20).

Congenital heart block (CHB) may develop in the fetus of Ro/SSA and La/SSB positive mothers. Reported recurrence rates of only 10-20% despite persisting maternal antibodies indicate that additional factors are critical for establishment of the heart block. We therefore investigated the influence of other maternal and fetal factors on heart block development in a Swedish population-based cohort.

The influence of fetal gender, maternal age, parity and time of birth on heart block development was analyzed in 145 families including Ro/La-positive (n=190) and Ro/La-negative (n=165) pregnancies.

We observed a recurrence rate of 12.1% in Ro/La-positive women, and no recurrence in Ro/La-negative women. Fetal gender and parity did not influence the development of heart block in either group. Maternal age in Ro/La-positive pregnancies with a child affected by heart block was however significantly higher than in pregnancies resulting in babies without heart block (p<0.01). Further, seasonal timing of pregnancy influenced the outcome. Gestational susceptibility-weeks 18-24 occurring during January-March correlated with a higher proportion of heart block pregnancies and lower vitamin D levels, and a corresponding higher

proportion of children with heart block born in the summer ( $p < 0.02$ ). Maternal age or seasonal timing of pregnancy did not affect the outcome in Ro/La-negative pregnancies.

This study identifies maternal age and seasonal timing of pregnancy as novel risk factors for CHB development in Ro/La positive pregnancy. These observations will be important for counseling when a pregnancy is considered.

### 35P.

#### HLA-DRB1\*04 is a novel fetal susceptibility allele in congenital heart block

Therese Östberg (14), Sabrina Görge (7), Stina Salomonsson (16), Bo Ding (2), Håkan Eliasson (5), Åse Elving (15), Anders Mälärstig (3), Lars Alfredsson (9), Lars Klareskog (13), Anders Hamsten (10), Tomas Olsson (12), Leonid Padukov (15), Tomas Axelsson (11), Swedish Congenital Heart Block Group (17), Fredrik Gadler (6), Anders Jonzon (1), Sven-Erik Sonesson (4), Ingrid Kockum (8), Marie Wahren-Herlenius (16) Barnkardiologavd. Akademiska Barnsjukhuset, Uppsala (1). Department of Environmental Medicine, Karolinska Institute (2). Department of Medicine, Karolinska Institute (3). Department of Women and Child Health, Karolinska Institutet (4). Department of Women's and Children's Health, Karolinska Institute (5). Enheten för reumatologi, Institutionen för medicin, Karolinska Institutet, Stockholm (6). Enheten för Reumatologi, Institutionen för Medicin, Karolinska Institutet (7). Inst för Molekylär Medicin och Kirurgi, Karolinska Institutet, Solna (8). Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet (9). Karolinska institutet, Stockholm (10). Molekylär medicin, Institutionen för medicinska vetenskaper, Uppsala universitet (11). Neuroimmunology Unit, Department of Neuroimmunology, Karolinska Institutet (12). Reumatologkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset (13). Rheumatology Unit, Karolinska Institute (14). Rheumatology Unit, Department of Medicine, Karolinska Institute (15). Rheumatology Unit, Department of Medicine, Karolinska Institutet (16). www.combine.se (17).

Congenital heart block may develop in the fetus of Ro52 autoantibody positive women. The reported recurrence rate for autoantibody-associated congenital heart block is however only 12-20%, indicating that other factors than maternal autoantibodies influence disease development and fetal outcome. The most potent genetic influence on susceptibility to autoimmune diseases is the HLA locus, and with the strong and well-described HLA-DR\*03 allele association with SLE, Sjögren's syndrome and production of Ro/SSA autoantibodies, we hypothesized that specific alleles of the HLA locus may render the fetus susceptible to congenital heart block.

Genotyping was performed for 561,490 SNPs in DNA from 348 individuals of 88 Swedish Caucasian families with a Ro/SSA autoantibody positive mother and with at least one case of congenital heart block (83 mothers and 72 fathers, 92 index cases and 101 unaffected siblings). Full HLA-A, -C and HLA-DRB1 allele typing was performed by SSP-PCR in 77 families with complete trios. Swedish Caucasian population-based controls were used in case-control SNP and HLA analysis. Genetic association in families was analyzed by transmission disequilibrium test.

A case-control analysis between the index cases and population-based controls revealed an association of congenital heart block with 6 SNPs in the 6p21 MHC locus at a genome-wide significance of  $p < 5 \times 10^{-8}$  (OR 2.57-3.12). In family-based association analysis of distinct MHC class I and II alleles we observed an association of the HLA-DR\*04 ( $p = 0.01$ ), DR\*13 ( $p = 0.02$ ) and Cw6 ( $p = 0.03$ ) alleles with congenital heart block. HLA-DR\*04 was significantly more often transmitted to children who developed congenital heart block, while the opposite was true for HLA-DR\*13 and Cw6. No difference in the transmission frequency of the DRB1\*04 allele from mothers compared to fathers was observed. The previously described HLA-DRB1\*03 association in the mothers compared with controls was observed also in our cohort, and 79.7% of the mothers carried DRB1\*03.

Our study identifies HLA-DRB1\*04 as a novel fetal genetic variant that confers susceptibility to develop congenital heart block in response to exposure to Ro/SSA autoantibodies, while HLA-DR\*13 and Cw6 provide resistance. Further, our data indicate equal maternal and paternal genetic influence on fetal susceptibility to maternal autoantibody exposure.

### 36P.

#### Ro52 autoantibody-positive women's experience of being pregnant and giving birth to a child with congenital heart block

Joanna Tingström (3), Sven-Erik Sonesson (2), Elisabet Welin Henriksson (4), Marie Wahren-Herlenius (1) Enheten för Reumatologi, Institutionen för Medicin, Karolinska Institutet (1). Institutionen för kvinnors och barns hälsa Karolinska Universitetssjukhuset Solna (2). Institutionen för Medicin Enheten för Reumatologi Karolinska Institutet (3). Reumatologkliniken Karolinska Universitetssjukhuset (4).

Congenital heart block may develop in the fetus of women with Ro/SSA autoantibodies. The aim of this study was to investigate how women expecting a child with congenital heart block (CHB) experienced their pregnancy and postpartum period.

Women pregnant with a child with CHB in Sweden during 2000-2009 ( $n = 21$ ) were identified in a population-based manner and individually interviewed post pregnancy using a semi-structured interview guide. The interviews were audio taped, transcribed verbatim and analyzed by qualitative content analysis.

Three categories emerged from the responses; learning, suspense and facing.

The category learning contained both learning about the child's heart block, but frequently (16/21) also of autoantibody-positivity and a potential rheumatic diagnosis in the mother. The medical procedures and information differed considerably depending on area of residence and whom was encountered in the health care system. In many cases ignorance about this rare condition caused a delay in treatment and surveillance. The category suspense described the women's struggle to cope with the feeling of guilt and that the child had a serious heart condition and might not survive the pregnancy. The category facing included the postpartum period, leaving the hospital and adjusting to everyday life. It also describes contacts with child care welfare and relatives. Most of the women had tended to put their pregnancies "on hold", and some described that they needed prolonged time to bond with their newborn child.

Increased awareness and knowledge of this rare and serious condition must increase to provide adequate and secure care. There is a need for structured programs for surveillance of the pregnancies. Such program should implement guidelines for the involved personnel in the chain of care and make relevant information accessible for the women and families. Offering psychological support by a health care professional to give the women and families tools to handle the situation with a potential rheumatic diagnosis for the mother and facilitate early bonding with the child should be considered.

### 37P.

#### Neuropsychiatric development and health in children with and without congenital heart block born to mothers with Ro/SSA autoantibodies – a retrospective follow-up

Amanda Skog (4), Joanna Tingström (5), Stina Salomonsson (3), Swedish Congenital Heart Block Group (6), Sven-Erik Sonesson (1), Marie Wahren-Herlenius (2) Department of Women and Child Health, Karolinska Institutet (1). Enheten för Reumatologi, Institutionen för Medicin, Karolinska Institutet (2). Enheten för reumatologi, Institutionen för medicin, Karolinska Institutet, Stockholm (3). Institutionen för Medicin, Enheten för Reumatologi, CMM L8:04, Karolinska Institutet, 171 76 Stockholm (4). Institutionen för Medicin Enheten för Reumatologi Karolinska Institutet (5). www.combine.se (6).

**Objective:** To investigate neuropsychiatric development and health in children with and without congenital heart block (CHB) born to mothers with Ro/SSA autoantibodies.

**Patients and methods:** Individuals were selected from a population-based cohort of CHB patients if fulfilling the criteria of having a mother with Ro/SSA autoantibodies and being born between 1980 and 2010 (n=128). Medical records for siblings with and without CHB were retrieved from children primary health care centers and school health services and used to extract data on skin manifestations, and neuropsychiatric development (incl. locomotor skills, hearing, speech, attention, learning, behavior, anxiety and depression). Records from a total of 105 individuals, 57 with CHB and 48 of their siblings without CHB were successfully collected. A questionnaire was also sent to the mothers to gather information on maternal diagnosis and treatment during pregnancy.

**Results:** The median time of follow-up for the 105 individuals included was 12.5 years (25th-75th percentile: 7.8-17.5 years). NLE skin lesions were recorded in 7% of all children. Among the individuals with CHB, the lesions were observed in 5 children (9%), while among the siblings, lesions were observed in 2 children (4%). Neuropsychiatric symptoms or disease were reported in 21 (20%) out of the 105 children, 15 (26%) of which had CHB and 6 (13%) without CHB. Among the mothers of these 21 children, only one was treated with steroids during pregnancy. The most commonly reported problems were speech, learning and hearing impairment, reported in 9%, 8% and 8% of all children. Two categories observed reached a statistical difference between the groups, attention deficit; 11% in the CHB group and 0% in siblings (p<0.02) and learning impairment; 12% in the CHB group and 2.1% in siblings (p<0.05). Among the totally 9 mothers of children with attention deficit and/or learning impairment, 7 mothers (78%) were diagnosed with SLE (p<0.01). None of the included siblings had any reported neuropsychiatric diagnosis, whereas 4 children with CHB had a reported neuropsychiatric diagnosis. One female had dyslexia, one male had autism and two males had ADHD.

**Conclusions:** Our data suggest that impairment in neuropsychiatric development in terms of attention deficit and learning impairment is more frequent in children with CHB than in their siblings. However, this risk appears predominantly confined to children of mothers diagnosed with SLE.

### 38P.

#### **B-cellsmognad hos barn är associerat med en varierad tarmflora neonatalt**

Anna-Carin Lundell (3), Viktor Björnsson (3), Ingegerd Adlerberth (1), Agnes E. Wold (1), Anna Rudin (2)  
Avd för infektionssjukdomar/klinisk bakteriologi, Göteborgs Universitet (1). Avdelningen för Reumatologi & Inflammationsforskning, Sahlgrenska Akademien vid Göteborgs Universitet (2). Avdelningen för Reumatologi och Inflammationsforskning, Sahlgrenska Akademien vid Göteborgs Universitet (3).

Immunstimulering via tarmens slemhinna är viktig faktor för mognad av immunsystemet. Djurförsök har visat att tarmfloran bidrar till att öka B-lymfocyt-repertoaren och att öka IgA produktionen. Inget är känt beträffande tarmfloras påverkan på B-cellsmognad i människa. Frågeställningen i detta arbete är om mönstret för bakteriell tarmkolonisering neonatalt är associerat med utveckling av B-cellsmognad hos barn.

I en prospektiv kohortstudie omfattande 65 barn togs navelsträngs-blod och blodprov vid åldrarna 3-5 dagar, 1, 4, 18 och 36 månader. Flödescytometrisk analys utfördes på samtliga blodprov för att bestämma antalet cirkulerande B-celler som uttrycker CD20 (totalantalet B-celler), CD27+CD20 (mogna B-celler) och CD5+CD20. Fecesodlingar gjordes från prov tagna vid 1, 2, 4 och 8 veckor. Kvantitativa bestämningar utfördes för *Stafylokokkus aureus* (toxinbildande och icke toxinbildande), *Escherichia coli*, *Bacteroides*, non-*E.coli* enterobakterier, enterokocker, clostridier, bifidobakterier och laktobaciller. För att analysera relationen mellan bakteriekoloniseringen (X-variabler) och antalet B-celler (Y-variabler) utfördes först multivariat faktor analys (SIMCA P+) och därefter univariat analys med Mann-Whitney U-test.

Vi fann att totalantalet B-celler och antalet CD5+ B-celler i cirkulationen var som högst vid 4 månaders ålder medan antalet CD27+ B-celler var som högst vid 18 och 36 månaders ålder. Multivariat faktor analys visade en positiv association mellan antalet CD27+ B-celler vid 4 månader och *E. coli* och bifidobakterier medan en negativ association sågs med toxinbildande *S. aureus*. Övriga bakterier var inte associerade med antalet mogna B-celler. Totalantalet B-celler eller CD5+ B-celler var inte associerade med bakteriekolonisering. Vid 18 månader kvarstog en signifikant positiv association mellan kolonisering med *E. coli* och antalet CD27+ B-celler medan något samband mellan tidig bakteriekolonisering och B-cellsmognad inte sågs vid 36 månader.

Tidig kolonisering med *E. coli* och bifidobakterier är uttryck för en riklig och varierad tarmflora och en sådan kan öka antalet mogna B-celler i cirkulationen hos barn. Kolonisering med toxinbildande *S. aureus* men ej icke-toxinbildande *S. aureus* är associerat med lägre antal mogna B-celler, vilket kan tyda på att exponering för superantigenet kan leda till en immundämpande effekt. Detta är de första resultaten på människa som visar att en viss typ av tarmkolonisering är associerad med B-cellsmognad.

### 39P.

#### **Phenotype and function of CD25-expressing B-lymphocytes isolated from human umbilical cord blood**

Sylvie Amu (1), Mikael Brissler (1)  
Avd för Reumatologi och Inflammationsforskning, Sahlgrenska Akademien vid Göteborgs Universitet (1).

We have shown that approximately 30% of human peripheral blood B cells express CD25. B cells expressing CD25 display a mature phenotype belonging to the memory B cell population and, have a better proliferative and antigen presenting capacity. The aim of the present study was to characterize the CD25-expressing subset of B cells in human cord blood. Mononuclear cell fraction from human cord blood (n=34) and peripheral adult blood (n=22) was sorted into CD20+CD25+ and CD20+CD25- B cell populations. Phenotype and function of these B cell populations were compared using flow cytometry, proliferation, cytokine production, and immunoglobulin secretion.

CD25 expressing B cells are a limited population of cord blood mononuclear cells representing 5% of the CD20+ B cells. They are characterised by high expression of CD5 in cord blood and CD27 in adult blood. CD25 expressing B cells express a functional IL-2 receptor, high levels of CC-chemokine receptors and spontaneously produce antibodies of IgG and IgM subclass.

CD25 expression is a common denominator of a specific immunomodulatory B cell subset ready to proliferate upon IL-2 stimulation, possibly ready to migrate and home into the peripheral tissue for further differentiation/action.

### 40P.

#### **B cells enhance the type I interferon production by plasmacytoid dendritic cells via CD31**

Olof Berggren (1), Niklas Hagberg (1), Gert Weber (2), Lars Rönnblom (1), Maija-Leena Eloranta (1)  
Inst. för medicinska vetenskaper, Uppsala Universitet. (1). Structural Biochemistry, Free Univ. of Berlin, Germany (2).

The type I interferon (IFN) system and B lymphocytes are activated in SLE and other rheumatic diseases. The IFN-alpha (IFN-a) has stimulatory effects on B cells and is mainly produced by plasmacytoid dendritic cells (PDC). However, the role of B cells on PDC function has not been examined before. We therefore investigated the regulatory effect of B cells on the IFN-a response by PDC. We further studied if the PDC and B cell cross-talk was mediated by soluble factors or by cell contacts.

PDC and B cells were isolated from healthy blood donor peripheral blood mononuclear cells (PBMC). PDC alone or in co-cultures with B cells were stimulated with purified U1 snRNP and IgG from SLE patients

(RNA-IC) or the CpG-DNA ODN2216. Supernatants from stimulated B cell cultures were investigated for their stimulatory effect on the IFN production, and were analyzed for IFN- $\alpha$  and several other cytokines. The cells were stained by antibodies and analyzed by flow cytometry for intracellular IFN- $\alpha$ , as well as PDC and B cell associated molecules (BDCA-2, CD20, CD31 and CD38).

B cells enhanced the IFN- $\alpha$  production by PDC 3 to 15 fold (1000 to 8000 U/ml) with both IFN inducers. Supernatants from ODN2216-stimulated B cells markedly promoted the IFN- $\alpha$  production by PDC, while supernatants from RNA-IC-stimulated B cells were poor IFN- $\alpha$  enhancers. Anti-CD31 antibody inhibited the IFN- $\alpha$  production induced by RNA-IC in co-cultures of PDC and B cells (~80% reduction), but not in co-cultures stimulated with ODN2216. Pre-incubation of PDC or B cells with anti-CD31 antibodies before co-culturing the cells with RNA-IC reduced the IFN- $\alpha$  production to the same extent as when anti-CD31 antibodies were added directly to the co-cultures. PDC were responsible for the IFN- $\alpha$  production in the co-cultures. The PDC produced higher amounts of IFN- $\alpha$  per cell when stimulated by RNA-IC compared to ODN2216, while the latter induced higher frequency of IFN- $\alpha$  producing PDC. All IFN- $\alpha$  producing PDC showed high expression of CD31.

Our findings reveal an important interaction between the innate and adaptive immune system with B cells promoting the PDC function and increasing the type I IFN response both via cell contacts and soluble factors depending on the stimuli. Since B cells are activated by type I IFN, this PDC-B-cell cross-talk may be of fundamental importance in the etiopathogenesis of SLE and contribute to the chronic immune activation and autoantibody production in SLE and other rheumatic diseases.

#### 41P.

##### **The expression of the autoantigen Trim21 is regulated by interferon regulatory factors**

Maria Sjöstrand (2), Aurelie Ambrosi (4), Alexander Espinosa (3), Vijay K Kuchroo (1), Marie Wahren (4)  
Center for Neurologic Diseases, Brigham and Woman's Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA (1). Department of Medicine, Center for Molecular Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden (2). Enheten för Reumatologi, Institutionen för Medicin, Karolinska Institutet (3). Enheten för reumatologi, Institutionen för medicin, Karolinska Institutet, Stockholm (4).

Trim21 (Ro52) is a target of autoantibodies in several autoimmune diseases, including Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. It is predominantly expressed in immune tissues and is upregulated by type I and II interferons. Once TRIM21 is expressed it functions as an E3 ubiquitin ligase, and has been demonstrated to ubiquitinate and modulate the activity of interferon regulatory factors (IRFs), a family of transcription factors involved in transcription of proinflammatory genes. TRIM21 thus plays an important role in controlling immune responses, as observed in Trim21<sup>-/-</sup> mice in which the immune system is hyper-reactive to immunological stimuli leading to severe immune-mediated tissue damage. With this in mind, we hypothesized that the expression of Trim21 is regulated by immune specific transcription factors.

Methods: -1kb - +50bp of the exon 1 start in the Trim21 gene was analyzed using the CONSITE algorithm. Trim21 promoter fragments and mutants thereof were generated from a mouse Trim21 BAC clone, and used to drive luciferase expression in HEK293T cells. Gene expression levels in naïve and/or IFN- $\gamma$  stimulated cells were determined by quantitative RT-PCR or FACS.

Using a bioinformatic approach, we identified a well-conserved interferon stimulated response element (ISRE) in the promoter region of Trim21. To experimentally investigate the functional properties of the ISRE site, fragments representing different regions of the sequence surrounding the transcription start site of Trim21 were cloned into the pGL4.14[luc2/Hygro] vector (Promega) and co-transfected with IRFs into HEK293T cells. Expression was observed with fragments containing the predicted ISRE site and was induced only by IRF1 and IRF2, but not by other IRFs. IRF4 and IRF8 decreased IRF1-induced Trim21 expression using the same system and co-transfection. To confirm our observations,

the expression of Trim21 was analyzed in IRF1 as well as IRF4 knock out mice. Indeed, a decreased Trim21 expression was confirmed in CD4<sup>+</sup> cells of IRF1 knockout mice, while an increased Trim21 expression was detected in the IRF4 knockout mice.

The expression of Trim21 is regulated by immune specific IRFs. IRF1 and IRF2 positively regulates Trim21 expression, possibly via the IFN- $\gamma$  pathway, while IRF4 and IRF8 negatively regulates Trim21 expression. These results further stress the importance of TRIM21 as a regulator of immune responses.

#### 42P.

##### **IFN- $\alpha$ checks antigen specific immune proliferation and pro-inflammatory cytokines to protect against antigen induced arthritis**

Jaya Prakash Chalise (2), Sudeep Chenna Narendra (1), Mattias Magnusson (3)  
Autoimmunitet & Immunreglering, IKE Linköpings Universitet (1). Autoimmunitet & Immunreglering, IKE, Linköpings Universitet, 581 83 Linköping (2). Avdelningen för Reumatologi, Institutionen för Molekylär och Klinisk Medicin, Hälsouniversitetet i Linköping (3).

Type I interferons are pleiotropic cytokines having an important regulatory role in autoimmune diseases including rheumatoid arthritis. Our earlier data show a protective effect of type I interferon in antigen induced arthritis and this prompted us to study the effect of interferon alpha (IFN- $\alpha$ ) on antigen specific immune responses and circulating pro-inflammatory cytokines during the progression of mBSA induced arthritis.

We assessed if immunization of mice with mBSA at day 0 and day 7 in presence of IFN- $\alpha$  can modulate the proliferative responses to antigenic re challenge of mouse lymph node and splenocytes ex vivo during day 14, day 21 and day28 of mBSA induced arthritis model. The pro-inflammatory circulating cytokines were analyzed by multiplex technology.

We found that IFN- $\alpha$  resulted in significantly lower proliferative response of both lymphocytes and splenocytes against antigen in day 14. Thereafter all antigen-specific proliferative responses diminished, irrespective of IFN- $\alpha$  treatment. After intra-articular injection of mBSA, lymph node cells again showed a potent antigen-specific proliferative response. Interestingly, this re-call response was clearly inhibited by IFN- $\alpha$  treatment of mice in a dose dependent fashion. The circulating cytokine analysis as measured by Luminex showed that IFN- $\alpha$  checks the production of cytokines IL-6 and IL-13 in the initial phase (day 14) but has no effect on day 21. In the arthritis phase (day 28), IFN- $\alpha$  significantly reduced the pro-inflammatory cytokines IL-1 $\beta$ , IL-17, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , and IFN- $\delta$  after initiation of arthritis at day 28 in dose dependent manner.

These results indicate that presence of IFN- $\alpha$  during development of antigen-specific immunity results in an anti-inflammatory program that can be reactivated upon re-challenge with antigen, which in this case protects against antigen-induced arthritis.

#### 43P.

##### **Type I Interferon and Clinical Phenotype in Idiopathic Inflammatory Myopathies**

Louise Ekholm (4), Anna Tjärnlund (4), Clio P Mavragani (1), Peter J Charles (2), Leonid Padyukov (4), Mary C Crow (3), Ingrid E Lundberg (4)  
Department of Experimental Physiology, School of Medicine, University of Athens, Athens, Greece (1). Kennedy Institute of Rheumatology, Imperial College, (2). Mary Kirkland Center for Lupus Research, Hospital for Special Surgery, Weill Cornell Medical College, New York, USA (3). Rheumatology Unit, Department of Medicine, Karolinska University Hospital, Solna, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden (4).

Idiopathic inflammatory myopathies(IIM)are characterized by muscle weakness and inflammation. Studies suggest a pathogenic role for type I interferon(IFN)in IIM patients, particularly dermatomyositis(DM).

Expression of type I IFN and IFN-regulated genes, IFN signature, in muscle tissue and skin biopsies from DM patients have been reported. Studies indicate that IFN signature in peripheral blood cells of patients correlates to disease activity, but results are contradictory. Autoantibodies are a characteristic feature of IIM, and immune complexes have been linked to type I IFN induction. Its effect and correlation with clinical phenotype are, poorly understood.

The aim of this study was to examine if the type I IFN activity of sera from IIM patients correlates with disease activity, clinical manifestations, autoantibody profile, or HLA haplotype.

Clinical, genetic and laboratory data were collected from a cohort of IIM patients with diagnoses DM, polymyositis (PM), inclusion body myositis (IBM) and juvenile DM (JDM). Patient sera were assessed for type I IFN activity using an *in vitro* system with a cell line. Expression of IFN-inducible genes, IFIT1, IFI44, and MX1, were quantified using real time-PCR. Two groups of patients, IFN+ (n=13) and IFN- (n=119) were categorized based on IFN score.

The proportion of IIM subgroups within the IFN+ and IFN- groups was equal. No correlation between type I IFN activity and disease activity was found for any of the IIM subgroups. No significant differences between the two groups for any of the clinical or laboratory variables were found. Autoantibody analysis demonstrated that significantly more IFN+ patients were positive for anti-nuclear antibodies (ANA) compared to IFN- patients (p=0.001). HLA-DRB1 typing of patients revealed no differences between the two groups. IFN- patients had a significantly higher cortisone dose compared to the IFN+ patients (p=0.002).

Our findings show that type I IFN activity in patient sera can be found for all major subgroups of IIM and does not correlate with disease activity. Ability to induce expression of IFN-regulated genes was found to be associated with presence of ANA. This is in line with reports demonstrating nucleic acid containing immune complexes and interaction with specific TLRs and induction of type I IFN. In agreement with studies showing suppression of type I IFNs by glucocorticoids, type I IFN activity in sera was lower for patients receiving higher dose of cortisone dose.

#### 44P.

##### **HMGB1 mediates muscle fatigue via TLR4 in vitro - a possible mechanism of muscle fatigue in myositis patients**

Mei Zong (1), Joseph Bruton (4), Cecilia Grundtman (7), Helena Erlandsson Harris (8), Ulf Andersson (6), Huan Yang (2), Jianhua Li (2), Håkan Westerblad (5), Ingrid Lundberg (3) Dept. of Medicine, Rheumatology Unit, Karolinska Institute, Stockholm (1). Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, New York, USA. (2). Inst f Medicin, Karolinska institutet (3). Institutionen för fysiologi och farmakologi, Karolinska Institutet (4). Institutionen för Fysiologi och Farmakologi, Karolinska Institutet (5). Institutionen för kvinnor och barns hälsa, Karolinska institutet (6). Institutionen för Medicin, Karolinska Institutet (7). Rheumatology Unit, Department of Medicine, Karolinska Institutet (8).

Idiopathic inflammatory myopathies (IIMs) are a group of heterogeneous rheumatic disorders characterized by proximal muscle weakness. The inflammatory mediator HMGB1 and major histocompatibility complex class I (MHC-I) are frequently co-expressed in muscle fibers of the patients with IIMs. *In vitro*, HMGB1 accelerated the development of muscle fatigue and increased MHC-I expression in adult skeletal muscle fibers.

The Objective of our study is to investigate the mechanism of HMGB1-induced muscle fatigue. HMGB1 may act via different receptors, such as the receptor for advanced glycation end products (RAGE) or Toll-like receptor 4 (TLR4). Thus we set out to investigate if HMGB1 acts via RAGE or TLR4 in order to mediate increased muscle fatigability and MHC-I expression in adult skeletal muscle fibers.

Intact single fibers were dissociated from flexor digitorum brevis (FDB) of wildtype (WT) mice, RAGE knockout (RAGE<sup>-/-</sup>) and TLR4 knockout (TLR4<sup>-/-</sup>) mice and cultured in the absence or presence of 10 µg/ml recombinant HMGB1 (rHMGB1). Decreases in sarcoplasmic reticulum (SR) Ca<sup>2+</sup> release, which reflects the development of

muscle fatigue, were determined by measuring myoplasmic free Ca<sup>2+</sup> ([Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>) during repeated tetanic contractions. MHC-I expression was investigated by immunofluorescence and confocal microscopy. Reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) was used to evaluate RAGE expression in skeletal muscle of mice. Immunohistochemistry was used to investigate TLR4 expression in muscle fibers from mice and patients with IIMs.

Muscle fibers from WT and RAGE<sup>-/-</sup> but not from TLR4<sup>-/-</sup> mice had increased development of muscle fatigue when cultured with rHMGB1. MHC-I staining followed the same pattern. No RAGE expression was found in skeletal muscle tissues of WT mice. Modest TLR4 staining was detected on the sarcolemma of 50% of WT muscle fibers cultured without rHMGB1, but extensive TLR4 staining was found in 100% of muscle fibers cultured with rHMGB1. TLR4 expression was recorded in muscle fibers from patients with IIMs.

HMGB1 induces increased muscle fatigue and MHC-I expression in skeletal muscle via a TLR4-mediated pathway. As TLR4 and HMGB1 are expressed in muscle fibers of IIM patients it is likely that HMGB1 acts via TLR4 to cause muscle fatigue in these patients. Thus HMGB1 may be a novel target for therapy in IIM patients.

#### 45P.

##### **Anakinra effects on T cells in patients with refractory idiopathic inflammatory myopathies**

Mei Zong (2), Sevim Barbasso Helmer (4), Jennifer Pieper (3), Vivianne Malmström (1), Ingrid E Lundberg (5) Department of Rheumatology, Karolinska University Hospital, Stockholm (1). Dept. of Medicine, Rheumatology Unit, Karolinska Institute, Stockholm (2). Rheumatology Unit, Department of Medicine, Karolinska Institutet (3). Rheumatology Unit, Department of Medicine, Karolinska University Hospital, Solna, Karolinska Institutet, Stockholm (4). Rheumatology Unit, Department of Medicine, Karolinska University Hospital, Solna, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden (5).

Interleukin-1 (IL-1) is overexpressed in muscle tissue of inflammatory myopathies. A clinical response to IL-1 blockade with anakinra was seen in 7/15 patients with refractory myositis, but the biological explanation for improvement has not been clarified nor has predictors of response been identified.

15 myositis patients were included in our study and treated with 100mg anakinra subcutaneously per day for 12m. Serum creatine phosphokinase (s-CK) was measured as a surrogate marker for clinical response. Peripheral blood samples were collected before and after 6 months.

Serum levels of interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra) were detected by a commercial ELISA, and T cells were studied by flow cytometry. To assess systemic immune activation, HLA-DR expressing T cells and the proportion of naïve versus memory T cells were determined. The effector function of *in vivo* primed T cells was assessed by re-stimulating cells with anti-CD3 for 6 hours and performing intracellular cytokine staining for IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  and IL-17A.

Before treatment the patients demonstrated elevated levels of serum IL-1Ra (n=14, mean=2559pg/ml, range 467-6937pg/ml) compared to healthy controls (mean=354pg/ml, range 11-839pg/ml) [2]. 10/14 patients were still on anakinra therapy at 6 months and thus displayed significantly elevated IL-1Ra (mean=19571pg/ml, range 19572-18844pg/ml, P=0.005).

Viable cells from peripheral blood were available at baseline for 8 patients and following 6 months of therapy for 6 subjects (3 responders and 3 non-responders). Very low levels of activated T cells was detected by HLA-DR expression (mean=3.5%, range 1.4-7.5%) before treatment. When further dissecting the pool of naïve versus activated/memory T cells, a strong negative correlation was seen between baseline level of CD4+CD45RO+ T cells and the changes in CK levels after 6 months (R=-0.9, P=0.001).

With regard to effector functions, the baseline levels of IFN $\gamma$ -secreting CD4+ T cells (mean=1.1%, range 0.08-4.96%) were increased at 6 months, while IL-17 producing T cells (mean=0.16%, range 0.03-0.4%) decreased in 2/3 responders after 6 months.

Patients with myositis may respond to anakinra treatment. Our functional assay indicates that anakinra might favour T cell differentiation into Th1 rather than Th17 as indicated by more IFN $\gamma$  and less IL-17A secretion. Furthermore, a high level of CD4+ activated memory T cells might indicate a worse clinical outcome as demonstrated by less decreased CK levels.

#### 46P. CD28null T cells from myositis patients are cytotoxic to autologous muscle cells in vitro

Jayesh Pandya (1), Paulius Venalis (1), Vanessa Stache (1), Lubna Al-Khalili (1), Vivianne Malmström (1), Ingrid E Lundberg (3), Andreas Fasth (2)

Dept of Medicine, Rheumatology Unit, Karolinska Institutet, Stockholm (1). Dept. of Medicine, Rheumatology Unit, Karolinska Institute, Stockholm (2). Rheumatology Unit, Department of Medicine, Karolinska University Hospital, Solna, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden (3).

Polymyositis (PM) and dermatomyositis (DM) are chronic, rheumatic disorders characterized by muscle weakness, leading to disability. T cells have been implicated in the disease pathogenesis, but precise phenotype, function and specificity of these cells remain unclear. We have previously demonstrated that CD28null T cells dominate both the affected muscle and in peripheral blood of patients with myositis. These cells are apoptosis resistant, pro-inflammatory and both CD4+CD28null and CD8+CD28null T cells from myositis patients contain perforin, hence are potentially cytolytic. Here we investigated whether CD28null T cells are directly cytotoxic to autologous muscle cells in vitro

An autologous co-culture system was developed from three patients with definite DM or PM and with >10% of CD4+ CD28null T cells in peripheral blood. Biopsy specimens were obtained from tibialis anterior muscle. Muscle biopsies were enzymatically digested to obtain myoblasts and differentiated into myotubes. PBMC were isolated into CD4+CD28null, CD4+CD28+, CD8+CD28null and CD8+CD28+ T cell populations by flow cytometry. Before co-culturing, myotubes were labeled with calcein and T cell subsets were stimulated with PHA. Co-culture supernatants were harvested after 24 hours, and calcein release, mirroring muscle cell lysis, was measured. The results are expressed as percentage of maximal lysis and were confirmed by morphological changes.

Long term cell culture and differentiation of myotubes, as well as co-culture systems of myotubes and T cells subsets were successfully developed. CD4+CD28null showed 30.5 $\pm$ 3.5% myocytotoxicity (in 2 out of 3 tested patients) in autologous 24h co-cultures at effector-target ratio 10:1, whereas no significant cytotoxicity was observed in CD4+CD28+ population. Also in CD8+ compartment, myocytotoxicity was higher in CD8+CD28null than in CD8+CD28+ T cells, 15 $\pm$ 5.3% versus 0.1 $\pm$ 1.6% respectively at 5:1 effector-target ratio (n=3). This was further increased to 37% and 60% at 15:1 and 30:1 effector-target ratio respectively.

Although we need to analyze more patients, we could demonstrate that CD28null T cells of both CD4 and CD8 lineage can use cytolytic granules and kill autologous myotubes derived from muscle biopsies of myositis patients. These T cells may contribute to loss of muscle fiber and as they are apoptosis resistant they may contribute to the chronicity of PM/DM disease.

#### 47P. Persisting CD28null T Cells, but Not Regulatory T Cells, in Muscle Tissue of Myositis Patients After Immunosuppressive Therapy

Ingela Loell (6), Sukanya Raghavan (4), Jayesh Pandya (2), Mei Zong (3), Vivianne Malmström (1), Ingrid E Lundberg (5)

Department of Rheumatology, Karolinska University Hospital, Stockholm (1). Dept of Medicine, Rheumatology Unit, Karolinska Institutet, Stockholm (2). Dept. of Medicine, Rheumatology Unit, Karolinska Institute, Stockholm (3). Rheumatology Research Unit, Center for Molecular Medicine, Karolinska Institute (4). Rheumatology

Unit, Department of Medicine, Karolinska University Hospital, Solna, Karolinska Institutet, Stockholm (5). Rheumatology Unit, Department of Medicine, Karolinska University Hospital, Solna, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden (6).

Polymyositis (PM) and dermatomyositis (DM) are characterized by infiltration of macrophages and T cells in skeletal muscle tissue. Immunosuppressive treatment has limited effects on the number of infiltrating cells providing a basis for persistent immune reaction targeting muscle fibers. Regulatory T cells are key players in the maintenance of peripheral tolerance by controlling T cell reactivity to self-antigen. CD28null T cells are a highly enriched subset of proinflammatory T cells in patients with autoimmune diseases and are suggested to be resistant to apoptosis. Our aim was to establish whether the persisting T cells in myositis tissue belong to the regulatory T cell subset or to the apoptosis resistant, proinflammatory CD28null T cell subset.

Muscle tissue biopsies were obtained from 14 patients with PM/DM before and after 8(4-16) month of treatment with glucocorticoids and additional immuno-suppressive drugs. Immunohistochemistry for CD3, FOXP3 and CD28null surrogate marker CD244 was performed on muscle tissue. For clinical evaluation serum creatine kinase (s-CK) and functional index (FI) of myositis was used.

Patients significantly improved in Functional Index following treatment (p=0.002) but only one patient regained 100% muscle function. Serum CK-levels went back to normal in all patients after treatment (p=0.004). The CD28null T cell frequencies were increased or unaffected for majority of the patients, 11 out of 14, which was statistically significant (p<0.05). The proportion of Tregs did not differ before and after treatment at group level, but for the majority of the patients the frequency was lower or unaffected (10 out of 14).

Despite normalized CK-levels, patients only show partial functional improvement and many displayed persistent T cells in muscle tissue post treatment. The relative number of regulatory T cells was unchanged or decreased, while the CD28null T cell proportion was mainly increased post treatment suggesting that high doses of glucocorticoid treatment might impair the regulation of autoreactive/pathogenic T cells including the CD28null T cell populations in affected muscle.

#### 48P. Low Serum Levels of Vitamin D in Idiopathic Inflammatory Myopathies

Payam Azali (6), Sevim Barbasso Helmer (7), Ingrid Kockum (1), Tomas Olsson (5), Lars Alfredsson (2), Peter J Charles (4), Karin Piehl Aulin (6), Ingrid Lundberg (3)

Department of Molecular Medicine and Surgery, Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet (1). Institution for Environmental Medicine, Department of Cardiovascular Epidemiology (2). Institutionen för Medicin, Karolinska Institutet (3). Kennedy Institute, London, United Kingdom (4). Neuroimmunology Unit, Department of Neuroimmunology, Karolinska Institutet (5). Rheumatology unit, Danderyd's Hospital, Stockholm, Sweden (6). Rheumatology Unit, Department of Medicine, Karolinska University Hospital, Solna, Karolinska Institutet, Stockholm (7).

Idiopathic inflammatory myopathies (IIM) are autoimmune muscle disorders which can be classified into the major subgroups, polymyositis (PM), dermatomyositis (DM), inclusion body myositis (IBM) and juvenile DM (JDM) collectively called myositis. The etiology of myositis is likely to involve both genetic and environmental factors, but their relative contribution is largely unknown. Cellular and humoral immunological features including serum autoantibodies are associated with clinical manifestations. Vitamin D has effects on the differentiation of immune cells and modulation of immune responses. Low levels of 25(OH) vitamin D have been reported in patients with various autoimmune diseases, and are suggested to have a role in the pathogenesis of these diseases, whether this is true also for IIM is not known. The objective is to evaluate the serum levels of 25(OH) vitamin D in patients with idiopathic inflammatory myopathies (IIM) and compare these to healthy controls.

Serum samples from 149 patients with IIM and 290 healthy controls matched for gender and the month when the sample was taken were analyzed for 25 (OH) vitamin D. Odds ratios (OR) for D-vitamin classes, with 95 % confidence intervals (CI) were calculated by means of a matched (conditional) logistic regression model. Groups were compared by Kruskal Wallis test and p-values <0.05 were considered significant.

IIM patients had significantly lower 25 (OH) Vitamin D serum levels compared to healthy controls, median 39 (10-168) nmol/L versus 68 (19-197) nmol/L (p=0.0001). There was no significant difference in vitamin D levels between the myositis subgroups. When subclassifying vitamin D levels into deficient (< 50 nmol/L), insufficient (50-74 nmol/L) and normal ( $\geq$  75 nmol/L); the majority of the PM (68%), DM (65%) and IBM (53%) patients had deficient levels whereas this was only seen in 60 (21%) of the healthy individuals. Results of odds ratio in IIM patients was: deficient vs normal OR 17.7 (CI;95%: 8.1- 38.6); and insufficient vs normal OR 2.4 (CI;95%: 1.2- 4.7). Twenty three (15%) patients were anti-Jo-1 autoantibody positive and they demonstrated significantly different vitamin D levels compared to controls (p<0.001).

Low serum levels of vitamin D, found in a majority of IIM patients, may confer a risk factor to develop adult myositis similarly to some other autoimmune diseases. Whether this has a role in pathogenesis or affects the prognosis is not known.

#### 49P.

##### **Ethnic but not Gender Differences in Disease Manifestations in Dermatomyositis Patients**

Anna Tjärnlund (13), Lisa Rider (10), Frederick Miller (10), Victoria Werth (2), Clarissa Pilkington (8), Marianne de Visser (3), Elin Forslund (13), Anthony Amato (4), Richard Barohn (7), Matteo Bottai (12), Richard Finkel (6), Harold Paulus (9), Gerald Hengstman (5), Matthew Liang (11), Jasvinder Singh (14), Ingrid Lundberg (13), With the International Myositis Classification Criteria Project (IMCCP) consortium (1) (1). Department of Dermatology, Philadelphia VAMC and Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, USA (2). Department of Neurology, Academic Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands (3). Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA (4). Department of Neurology, Catharina-ziekenhuis, Eindhoven, The Netherlands (5). Department of Neurology, Children's Hospital of Philadelphia, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA (6). Department of Neurology, University of Kansas Medical Center, Kansas City, USA (7). Department of Rheumatology, Great Ormond Street Hospital for Children NHS Trust, London, United Kingdom (8). Division of Rheumatology, University of California, Los Angeles, USA (9). Environmental Autoimmunity Group, Program of Clinical Research, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services, Bethesda, USA (10). Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital, Boston, USA (11). Institute for Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden (12). Rheumatology Unit, Department of Medicine, Karolinska University Hospital, Solna, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden (13). University of Alabama and VA Medical Center, Birmingham, USA (14).

Dermatomyositis (DM) is a subset of idiopathic inflammatory myopathies (IIM), which are heterogeneous rheumatic disorders characterized by muscle inflammation and progressive weakness. Improved treatment is needed but a major problem for conducting clinical trials is the inadequate classification criteria for IIM. To address this, the International Myositis Classification Criteria Project (IMCCP) was established with the aim to develop and validate new classification criteria for IIM and major subgroups of IIM. Clinical and laboratory data from 1600 IIM and comparator cases have been collected. Dissimilarities in disease manifestations among different patient groups must be considered as classification criteria must be uniformly valid. The aim of this study was to investigate ethnic or gender differences in clinical manifestations in adult DM, juvenile DM (JDM) and amyopathic DM (ADM).

Data on serology, muscle variables (pattern of muscle weakness) and skin manifestations from the IMCCP database were extracted and

their prevalence among 238 DM, 233 JDM and 45 ADM patients were assessed. Comparisons were made between genders and patients of Caucasian and Asian origin.

Comparisons between the two ethnic groups revealed significant differences in clinical phenotypes. For adult DM cases, several muscle variables were more prevalent among Caucasians compared to Asians and two, neck flexor weakness and muscle tenderness, remained statistically significant after correction for multiple testing. Moreover, the pattern of skin manifestations differed greatly between adult DM patients, and photodistributed violaceous erythema was found to be significantly more prevalent among Caucasians (p<0.0001). No statistically significant ethnic differences for JDM cases were found. Most skin variables were more prevalent in Caucasian ADM patients compared to Asians and periungual erythema remained statistically significant after correction for multiple testing (p<0.00001). Autoantibody analyses revealed no statistically significant difference between the two ethnic groups.

Few gender differences for the variables could be found and none remained statistically significant after correction for multiple testing.

We found significant ethnic differences in clinical phenotypes for DM patients. Comparable analyses showed no significant gender differences. Results from this study are of importance for the continued work in defining diagnostic and classification criteria for IIM.

#### 50P.

##### **Svenska kvinnor och utländska män – en deskriptiv studie av Mb Behçet på en svensk universitetsklinik**

Ulf Lindström (1), Tomas Bremell (1)  
Inst avd för Reumatologi och Inflammationsforskning, Sahlgrenska Akademien vid Göteborgs Universitet (1).

Behçet's syndrom är en systemisk, inflammatorisk vaskulit sjukdom. Den yttrar sig främst som reciderande orala och genitala aftae, hudmanifestationer men även allvarliga manifestationer såsom svår ögoninflammation, CNS-sjukdom eller kärlengagemang i form av tromboembolism eller artäraneurysm. Sjukdomen förlöper skovvis och aggressivt fr.a. i början av sjukdomsförloppet för att sedan övergå i en mer stillsam fas.

Målet med denna studie var att kartlägga patientgruppen med Behçet's syndrom – med utgångspunkt för diagnoskriterier enligt International Study Group for Behçet's Disease - vid Reumatologikliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset med avseende på sjukdomsbild, prognostiska faktorer och behandling.

Av 37 patienter med diagnos Behçet's syndrom bedömdes endast 25 uppfylla diagnoskriterierna. Tolv av patienterna hade svenskt ursprung och av dessa var 9 kvinnor. Tretton patienter hade ursprung utanför Sverige fr.a. Turkiet, Mellanöstern och Balkan. Av dessa var endast 2 kvinnor. Männen hade en väsentligt allvarligare sjukdom. Hos 8 var insjuknandemanifestationen bakre uveit jämfört med endast en kvinna. Tidig debut av uveit indikerar en sämre prognos. Männen insjuknade i yngre åldrar än kvinnor. Mediantiden för hela patientgruppen till diagnos var 24 månader. Behandlingen innehöll fr.a. glukokortikoider och methotrexat, men även azathioprin, TNF-hämmare, Ciklosporin, Waran och Thalidomid. Kolkicin användes endast på 4 patienter.

Behçet's syndrom är inte en ovanlig sjukdom på ett svenskt universitetssjukhus. Män från Turkiet, Balkan och Mellanöstern drabbas i yngre åldrar och med ett allvarligare förlopp än svenska kvinnor. Diagnostiken bör skärpas såväl i sökandet efter nya fall som i att utesluta feldiagnosticerade fall.

#### 51P.

##### **Differences in physical activity pattern in patients with Spondyloarthritis and its subtypes**

Emma Haglund (1), Stefan Bergman (2), Ingemar F Petersson (4), Lennart TH Jacobsson (5), Britta Strömbeck (4), Ann Bremander (3)  
FoU Centrum Spenshult, Halmstad och MORSE, Rörelseorganens forskningsavdelning, Ortopediska kliniken, SUS (1). FoU Centrum Spenshult, Halmstad (2). FoU Centrum Spenshult, Halmstad och

MORSE, Rörelseorganens forskningsavdelning, Ortopediska kliniken, SUS (3). MORSE, Rörelseorganens forskningsavdelning, Ortopediska kliniken, SUS (4). Sektionen för Reumatologi, SUS och MORSE, Rörelseorganens forskningsavdelning, Ortopediska kliniken, SUS (5).

Recommended treatment for patients with spondyloarthritis (SpA) is a combination of pharmacological therapy and physiotherapy including regular physical activity (PA) and exercise. However, larger studies of physical activity and exercise habits in SpA are scarce.

**Objectives:** To study the proportion of SpA subjects who met the recommended level of PA in comparison with the general population. Also, to study differences in PA and exercise habits between genders and SpA subtypes.

A questionnaire was mailed to all subjects ( $n=3711$ ,  $\geq 18$  years) with a SpA diagnosis identified in the Skane Health Care Register during the years 2003-2007. The response rate was 76% whereof 2167 (58%) returned the questionnaire and 18% declined participation in the study. Sociodemographic and disease related data, information concerning PA level and exercise habits were collected. We calculated the standardized risk ratio (RR) of meeting the PA recommendation or not, based on information from the general Swedish population. Mann-Whitney U-test or Chi square test were used to analyze gender and subtype differences. Multivariate logistic regression analysis was used to study the associations between meeting PA (moderate activities  $>30$  min 5 days/week) and exercise (vigorous activities  $>30$  min 2-3 days/week) recommendations or not, controlled for age, gender, disease activity, physical function, anxiety and depression.

1045 men (mean age 54 (SD 14) years) and 1122 women (mean age 53 (SD 14) years) were included. The age adjusted RR for meeting the PA recommendation was 0.97 (CI 95% 0.89-1.04) for women and 0.83 (CI 95% 0.76-0.9) for men with SpA. Younger women with SpA (18-29 years) had a RR of 0.54 (CI 95% 0.34-0.74). 57% of all SpA subjects met the PA recommendation, more frequent in women ( $p<0.001$ ). Female sex and higher age were associated with meeting the recommendation. The exercise recommendation was met by 32% of the SpA subjects, more frequent in men ( $p = 0.01$ ). The PsA group met the exercise recommendation to a lesser extent than the other subtypes did. Worse function was negatively associated with exercising on a more intense level.

Many patients with SpA did not meet PA and exercise recommendations. This emphasizes the importance to further educate and motivate the patients to be physically active. And when coaching this group of patients, it is important to consider the differences between activity patterns in men and women.

## 52P.

### Kost och andra kardiovaskulära riskfaktorer hos patienter med ankyloserande spondylit

Björn Sundström (1), Gunnar Johansson (3), Ingegerd Johansson (2), Solveig Wällberg Jonsson (1)  
Inst för Folkhälsa och Klinisk Medicin, Reumatologi, Universitetssjukhuset, Umeå (1). Institutionen för odontologi, Umeå Universitet (2). Sektionen för hälsa och samhälle. Högskolan i Halmstad (3).

Hos patienter med ankyloserande spondylit (AS) har man sett en ökad förekomst av kardiovaskulära sjukdomar och det är inte klarlagt vad som orsakar denna ökning. Syftet med studien var därför att utvärdera om kost och andra kardiovaskulära riskfaktorer hos patienter med AS skiljer sig åt i jämförelse med normalbefolkningen.

Attionio patienter med AS, diagnosticerade enligt de modifierade New York kriterierna, identifierades i databaserna till ett hälsoundersökningsprojekt, det så kallade Västerbotten Intervention Project (VIP). Patienterna jämfördes med 356 kontroller matchade för ålder, kön och undersökningsperiod. Inom VIP har deltagarna fyllt i enkäter om kost, fysisk aktivitet och rökning. Blodtryck, längd och vikt, har mätts och blodprover har analyserats för kolesterol, triglycerider och blodsockernivåer.

Vi fann inga signifikanta skillnader mellan patienter och kontroller avseende kost, fysisk aktivitet, träningsvanor, rökvanor, BMI, vikt eller blodtryck. Däremot hade patienterna signifikant lägre nivåer av serumtriglycerider ( $p < 0,001$ ) och -kolesterol ( $p < 0,01$ ). Hos patienterna var triglyceridvärdet omvänt korrelerat till totala intaget av fett ( $rs = -0,25$ ,  $p < 0,05$ ) liksom intaget av enkelomättade fetter ( $rs = -0,29$ ,  $p < 0,05$ ) och positivt korrelerat till intaget av kolhydrater ( $rs = 0,26$ ,  $p < 0,05$ ). Kolesterolvärdet visade också en positiv korrelation till intag av kolhydrater ( $rs = 0,26$ ,  $p < 0,05$ ) och negativ korrelation till intaget av enkelomättade fetter ( $rs = -0,28$ ,  $p < 0,05$ ). Dessa samband sågs inte hos kontrollerna.

Patienterna uppvisade signifikant lägre nivåer av kolesterol och triglycerider jämfört med kontrollgruppen. Det fanns samband mellan kost och aterogena blodfetter hos patienter som inte fanns i kontrollgruppen. Resultaten antyder att det kan finnas skillnader i fettmetabolismen hos patienter med AS i jämförelse med normalbefolkningen.

## 53P.

### Resistin levels in juvenile idiopathic arthritis: associations with disease characteristics and long-term prognosis

Chris Pruunsild (1), Karin Uiibo (6), Hille Liivamägi (2), Sirje Tarraste (5), Tiina Talvik (1), Maria Bokarewa (3), Rille Pullerits (4)

Children's Clinic, Tartu University Hospital, Estonia (1). Children's Clinic, Tartu University Hospital, Estonia (2). Department of Rheumatology and Inflammation Research, Sahlgrenska University Hospital, Göteborg (3). Dept. of Rheumatology and Inflammation Research, Sahlgrenska Academy at Göteborg University (4). Tallinn Children's Hospital, Estonia (5). Tallinn Children's Hospital, Estonia (6).

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most frequent inflammatory joint disease in children. Humane resistin is an adipokine, which promotes inflammation via induction of a cytokine cascade. Elevated levels of resistin have been found in inflammatory / autoimmune diseases. Resistin levels in JIA patients have not been studied earlier. The aim of the study was to determine the levels of resistin in patients with JIA and to assess whether it is associated with JIA subtype characteristics, disease activity and predicts long-term prognosis.

Blood samples were obtained from 131 Estonian children with JIA (75 girls and 56 boys, mean age  $10.5 \pm 4.4$  years). In 8 patients with acute joint effusion matching sample of synovial fluid was also collected. 21 patients were prospectively followed up after 10 years. Resistin levels were analysed using an ELISA technique. Clinical disease characteristics, inflammatory and immunological parameters were recorded.

The mean resistin level in the circulation was  $19 \pm 2$  ng/ml and it was 400-folds higher in the synovial fluid ( $6976 \pm 3984$  ng/ml). The levels of resistin were similar between boys and girls ( $20 \pm 4$  ng/ml vs.  $14 \pm 1$  pg/ml, respectively). Patients with systemic arthritis ( $n = 7$ ) displayed significantly higher ( $p = 0.03$ ) resistin levels ( $59 \pm 29$  ng/ml) than those with oligoarthritis ( $n = 68$ ;  $13 \pm 1$  ng/ml). No significant difference was found regarding resistin levels between groups according to their RF, ANA and HLAB27 status. A positive correlation was found between resistin levels at start and after 10 years of follow-up in the total study group and in boys as well ( $\rho = 0.549$ ,  $p = 0.014$  and  $\rho = 0.717$ ,  $p = 0.043$ , respectively). Resistin level at the disease start correlated with CRP value ( $\rho = 0.349$ ,  $p = 0.0003$ ). Patients with persistently active disease ( $n = 5$ ) had significantly higher resistin levels in comparison with those in complete remission ( $n = 14$ ) at 10 years ( $14 \pm 1$  vs.  $8 \pm 1$ ;  $p = 0.043$ ). The patients with detectable ultrasound changes at 10 years showed a significant positive correlation between resistin level and neutrophil count ( $\rho = 0.675$ ,  $p = 0.012$ ).

In conclusion, our results suggest that resistin in JIA patients reflects the magnitude of inflammation locally in the joints being associated with disease activity. The levels of resistin are in correlation with disease activity in long-term follow-up.



**54P.****Phase III Study Results on the Efficacy and Safety of Canakinumab, a Long-Acting, Fully Human Anti-Interleukin-1 $\beta$  Antibody, in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis with Active Systemic Features**

Bo Magnusson (6), Hermine I. Brunner (1), Nicolino Ruperto (5), Gerd Horneff (5), Pierre Quartier (5), Tamas Constantin (5), Yackov Berkun (5), Tilmann Kallinich (5), Riva Brik (5), Manuel A. Ferrandiz (5), Karine Lheritier (2), Ralph Preiss (3), Lillian Tseng (3), Daniel J. Lovell (1), Alberto Martini (5), For the (4) Division of Rheumatology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, USA (1). Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland (2). Novartis Pharmaceuticals Corporation, NJ, USA (3). Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG) (4). Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), IRCCS G Gaslini, Università di Genova, Genova, Italy (5). Pediatric Rheumatology Research Unit, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden (6).

The study objective was to assess the efficacy and safety of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) with active systemic features at enrollment.

In this 4-week randomized, controlled, double-blind study, patients with sJIA received a single subcutaneous dose of canakinumab 4 mg/kg (maximum 300 mg) or placebo at Day 1. The primary objective was to show superior efficacy of canakinumab vs placebo in achieving an adapted ACR Ped30 (ACR criteria plus absence of fever) treatment response at Day 15.

In total, 84 patients (age 2–19 yrs) received treatment (canakinumab, n=43; placebo, n=41). Baseline demographics and characteristics were comparable between groups, with the exception of age. The overall group means were: disease duration 3.4 yrs; CRP 200.6 mg/L (normal range 0–10 mg/L); number of active joints 14.1; and prednisone equivalent therapy 0.6 mg/kg/day. At Day 15, canakinumab was superior to placebo for the primary and secondary endpoints: ACR Ped30, 83.7 vs 9.8%; ACR Ped50, 67.4 vs 4.9%; ACR Ped100, 32.6% vs 0, respectively (all  $p < 0.0001$ ). ACR Ped30/50 responses with canakinumab remained significantly higher than with placebo at Day 29 (both  $p < 0.0001$ ). Six patients on canakinumab and 37 patients on placebo discontinued due to unsatisfactory therapeutic effects. Adverse events (AEs) occurred in 55.8% of canakinumab and 39.0% of placebo-treated patients. No discontinuations occurred due to AEs. Two non-fatal serious AEs were reported in each group.

Canakinumab has superior efficacy to placebo in patients with sJIA, providing rapid onset of action and robust response (at least ACR Ped50 with fever disappearance) in the majority of patients.

**55P.****Associerade symtom vid kroniskt smärtsyndrom**

Curt Nyström (3), Kaisa Mannerkorpi (2), Anna Ericsson (1) Avd för reumatologi och inflammationsforskning, Göteborgs Universitet (1). Avdelningen för reumatologi och inflammationsforskning, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg (2). Sahlgrenska Universitetssjukhuset Område Mölndal Psykiatri (3).

Tidigare studier har uppmärksammat riklig förekomst av associerade eller funktionella symtom vid fibromyalgi (FM) och generaliserat smärtsyndrom (CWP). Denna studie undersöker den kliniska användbarheten av Stress and Crisis Inventory-93 (SCI-93) för att kartlägga förekomst och grad av autonoma symtom vid kroniskt smärtsyndrom.

Med 35 frågor kartlägger SCI-93 förekomst av symtom relaterat till det autonoma nervsystemet. Självskattningsinstrumentets validitet undersöktes hos 155 kvinnor med FM eller CWP och 157 åldersmatchade friska kvinnor. Instrumentets reliabilitet undersöktes hos 40 kvinnor med FM.

Validitet. Multivariat komponentanalys av patienter och kontroller tillsammans (n=312) påvisade en faktor som förklarade 53% och en andra

faktor som förklarade 4.3% av den totala variansen. Cronbach's alfa som en-faktor-modell baserat på samtliga frågor i SCI-93, för patienter och kontroller tillsammans (n=312), blev 0.98.

Reliabilitet. Upprepade skattningar inom en vecka varierade mellan 0.60-0.95 för de enskilda frågorna i SCI-93. För poängsumman av de 35 frågorna var Cronbach's alfa 0.95.

Klinik. Poängsumman av SCI-93 var signifikant åtskild ( $p < 0.001$ ) mellan patienter (76.4, SD 24.9) och friska kontroller (24.9, SD21.3). Patienter med fibromyalgi och generaliserat smärtsyndrom rapporterade autonoma symtom utöver det normala jämfört med friska kontroller.

Undersökningen visade att patienterna uppfattade kartläggningen som meningsfull. Den var lätt att genomföra, tidseffektiv och kliniskt användbar i mötet med patienter med kroniskt smärtsyndrom. Validitetsstudien visade att instrumentet fångar upp en underliggande samlad entitet. Validitet och reliabilitet var tillfredställande. Skattningsresultaten med SCI-93 kunde särskilja patientgruppen från friska kontroller. Studien bekräftade tidigare undersökningar som visat på riklig förekomst av associerade symtom vid kroniskt smärtsyndrom. Studie visade också att de associerade symtomen i hög grad utgörs av autonoma symtom.

**56P.****Do working women with fibromyalgia display better health than nonworking women with fibromyalgia?**

Annie Palstam (2), Kaisa Mannerkorpi (1) Inst för Medicin/Reumatologi, Inst för Neurovetenskap/Fysioterapi, Göteborgs Universitet (1). Institutionen för medicin, avd för Reumatologi och Inflammationsforskning vid Göteborgs Universitet (2).

Fibromyalgia (FM) imposes a heavy patient burden in terms of disability, loss of quality of life and costs, and it imposes an economic burden on society. Thirty-four to 77% of women with FM work, the wide range being due to differences in the social benefit systems and labour markets of different countries as well as in definitions of work. The aim of this study was to investigate whether working women with fibromyalgia (FM) display better health than nonworking women with FM.

129 women of working age with FM participated in this cross-sectional study. Data were collected using a structured interview, physical examination, questionnaires (Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) and SF-36, among others) and performance-based tests (six-minute walk test and Grippit). The study population was divided into three groups: full-time workers, part-time workers (receiving part-time disability benefits) and nonworkers (receiving full-time disability benefits).

Working women with FM presented better health than nonworking women with FM in ratings of body function (FIQ pain  $p < 0.001$ , FIQ fatigue  $p = 0.006$ , MFI physical fatigue  $p = 0.001$ , MFI reduced activity  $p = 0.001$  and MFI mental fatigue  $p = 0.006$ ), FIQ stiffness  $p = 0.009$ , HADS-Depression  $p = 0.007$ , activity (FIQ physical function  $p = 0.013$ ) and overall health status (eight-item FIQ total score  $p = 0.001$  and SF-36 PCS  $p < 0.001$ ). A better walking ability (6MWT) was found in full-time workers than in nonworkers ( $p = 0.01$ ). No significant differences were found in contextual health factors (age, symptom duration, co-habitation, ethnicity, education, pharmacological treatment, mean income in area of residence, social support and FIQ feel good). FIQ pain was an independent explanatory factor for work in stepwise logistic regression analysis (OR 0.95, CI 0.93-0.98),  $p < 0.001$ .

Working women with FM presented significantly better health than nonworking women with FM in pain, fatigue, activity limitations and physical aspects of overall health status. Pain independently explained work status. Women working full-time showed the best body function.

**57P.****Long-term effects of IGF-1 on pain during physical exercise in fibromyalgia – involvement of cerebrospinal neuropeptides, MMP-3 and inflammatory cytokines**

Jan Bjersing (1), Mats Dehlin (4), Malin Erlandsson (2), Maria Bokarewa (2), Kaisa Mannerkorpi (3)

Avdelning f reumatologi och inflammationsforskning, Sahlgrenska Akademin vid Göteborgs Universitet (1). Avdelningen för Reumatologi & Inflammationsforskning, Sahlgrenska Akademin vid Göteborgs Universitet (2). Avdelningen för Reumatologi och Inflammationsforskning, Sahlgrenska Akademin vid Göteborgs Universitet (3). Institutionen för reumatologi och inflammationsforskning Göteborgs Universitet (4).

Fibromyalgia (FM) is characterized by chronic pain and tenderness. Despite increased central sensitisation resulting in exercise-induced pain, long-term physical exercise appears to improve pain in FM, although not in all patients. The biological mechanisms controlling changes in pain in FM needs further elucidation. In this study we wanted to evaluate the association between free bioactive IGF-1 and pain parameters, and the association of free IGF-1 to markers of inflammation in CNS, MMP-3 and neuropeptides during a period of exercise in patients with FM.

Therefore, we investigated the effect of a 15-week exercise program on serum levels of free insulin growth factor (IGF) -1 and cerebrospinal fluid (CSF) levels of neuropeptides and inflammatory cytokines. Pain rating on a 0-100 scale, pain threshold and 6-minute walk test (6MWT) were recorded. The patients were divided into an IGF-1 high ( $\geq 3.3$  ng/ml, n=28) and IGF-1 low group (n=21), depending on their baseline level of IGF-1.

After the 15-week exercise program, pain decreased in the IGF-1 high group (-9.0, p=0.039) while the change (-2.5) in IGF-1 low group was not significant. The change of IGF-1 was correlated with change of CSF levels of substance P (SP) (rs=0.495) and neuropeptide Y (NPY) (rs=0.802). Irrespective of IGF-1 levels, the improvement in 6MWT was associated with an increased pain threshold (r=0.339, p=0.020) after the exercise period. Change in CSF SP correlated positively to change in pain threshold (r=0.600, p=0.023), while change in CSF of MMP-3 inversely correlated with change in pain threshold (r=-0.569, p=0.034).

To conclude, a high baseline level of free IGF-1 resulted in reduced pain severity after 15 weeks of exercise. Changes in serum IGF-1 were associated with changes in CSF SP and NPY.

#### 58P.

##### **Costs and quality of life in Swedish patients with Systemic Lupus Erythematosus: results from a cross-sectional cohort study**

Christin Bexelius (3), Linus Jönsson (4), Karin Björkstедt (2), Petra Skare (2), Ronald van Vollenhoven (1)  
Dept. of Rheumatology, Karolinska Univ. Hospital (1). GlaxoSmithKline AB (2). Optum Insight, Stockholm (3). Optum Insight, Stockholm (4).

The prevalence of SLE in Sweden is approximately 0.06-0.08%. Studies have shown that SLE is associated with a decrement in quality of life, high health care costs and decreased productivity, especially associated to flares. The objectives of this study were to estimate the mean annual costs and health related quality of life (QoL) of Swedish SLE-patients and to compare these factors in patients with and without a current flare.

The study is a cross-sectional observational cohort study based on one-year retrospective data collected through a patient questionnaire sent to 737 members of the Swedish Rheumatism Association aged 18 or older and who had reported a diagnosis of SLE. The results are presented as summary statistics with means (SD) for all patients and stratified for patients with and without a current flare. Annual costs were estimated as direct costs including informal care, and indirect costs due to loss of productivity including hours reduced, presenteeism, sick days and early retirement. QoL is presented as a utility score between 0 (lowest) and 1 (highest).

The study received a response rate of 46% (94% women and mean age 55 (14.5) years). The average time since diagnosis was 16 years (10.8) and 43% reported that they had a current flare. Total mean annual costs for all patients were SEK193,891 (SEK68,799 direct costs and SEK125,092 indirect costs). Patients with a current flare had a mean annual cost of SEK241,460 (direct costs: SEK111,533, indirect costs: SEK129,927). Patients without a current flare had annual costs of SEK163,757 (direct

costs: SEK38,353; indirect costs: SEK125,403). There were no statistical significant difference between patients with and without a current flare regarding indirect costs (p=0.821), but a statistically significant difference regarding direct costs (p=0.002) and total costs (0.011).

Mean QoL was 0.643 (0.25) when using a five scale EQ-5D. Patient with a current flare had a mean utility of 0.578 (0.277) whereas patient without a current flare had a mean utility of 0.689 (0.217). The two groups were statistically significantly different (p<0.0001).

Even though the study might be affected by bias, the results indicate that the mean annual costs of a Swedish patient with SLE is high and that mean annual costs increase and quality of life decrease when patients are in a flare as compared to patients who are not in a current flare.

#### 59P.

##### **S100A8/A9 serum protein levels as a marker of disease activity in patients with SLE**

Helena Tydén (3), Birgitta Gullstrand (2), Christian Lood (5), Andreas Jönsen (3), Lennart Truedsson (6), Gunnar Sturfelt (7), Fredrik Ivars (1), Tomas Leanderson (1), Anders A Bengtsson (4)  
Department of Experimental Medical Science Immunology Group Lund University Lund Sweden (1). Department of Laboratory Medicine, Section of Microbiology, Immunology and Glycobiology, Lund University (2). Dept of Rheumatology, University Hospital, Lund (3). Dept of Rheumatology, University Hospital, Lund, Sweden (4). Institutionen för klinisk vetenskap Lund, avdelningen för Reumatologi, Lunds Universitet (5). Institutionen för Laboratoriemedicin, Avdelningen för mikrobiologi, immunologi och glykobiologi, Lunds Universitet (6). Reumatologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Lund (7).

The pro-inflammatory calcium-binding proteins S100A8 and S100A9 are secreted by activated polymorphonuclear cells (PMNs) and monocytes. Plasma levels of the heterodimer of these proteins (S100A8/A9) has been shown to be an indicator of disease activity in various rheumatic diseases. The aim was to investigate serum levels of S100A8/A9 as a biomarker of disease activity in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and if certain clinical phenotypes of SLE were associated with increased levels.

Sera from 100 SLE patients were collected at two different occasions; at flare and at a time point of inactive disease. Sera from 100 healthy age and sex-matched controls were analysed. S100A8/A9 serum levels were measured with an in-house ELISA. SLEDAI-2K, ACR criteria, autoantibody profile, complement components and disease manifestations at time point of blood sampling were recorded.

Serum levels of S100A8/A9 were significantly higher in SLE patients compared with healthy controls even at low disease activity (p<0.0001). Furthermore, S100A8/A9 concentrations were higher at time points of active compared to inactive disease in analysis of paired samples (p=0.011). SLE patients with nephritis who had not started treatment with immunosuppressive drugs at the time point of blood sampling had significantly higher serum concentration of S100A8/A9 compared with SLE patients without nephritis (p=0.02). In addition, patients with a history of anti-dsDNA antibodies had significantly higher concentrations of S100A8/A9 (p=0.005).

Concentrations of S100A8/A9 were increased in SLE and were higher in patients with active disease, particularly in patients with glomerulonephritis and those positive for anti-dsDNA antibodies. Serum levels of S100A8/A9 may be useful as a biomarker of disease activity in SLE.

#### 60P.

##### **IgG glycan hydrolysis by EndoS diminishes the pro-inflammatory properties of immune complexes from patients with systemic lupus erythematosus – implications for the treatment of autoimmune diseases**

Christian Lood (2), Maria Allhorn (1), Rolf Lood (1), Birgitta Gullstrand (3), Anders Olin (1), Lars Rönnblom (4), Gunnar Sturfelt (2), Lennart Truedsson (3), Mattias Collin (1), Anders A Bengtsson (2)

Department of Clinical Sciences, Section of Infection Medicine, Lund University (1). Department of Clinical Sciences, Section of Rheumatology, Lund University (2). Department of Laboratory Medicine, Section of Microbiology, Immunology and Glycobiology, Lund University (3). Department of Medical Sciences, Uppsala University Hospital, Uppsala, Sweden (4).

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease with chronic or episodic inflammation in several organ systems, related to the presence of circulating and tissue-deposited immune complexes (ICs) which stimulate leukocytes through FcγRs with subsequent proinflammation. Treatment with EndoS, an IgG glycan hydrolyzing bacterial enzyme from *Streptococcus pyogenes*, has shown beneficial effects in several experimental animal models of chronic inflammatory disease. In the present study we wanted to investigate if EndoS could affect proinflammatory properties of ICs and have the potential to be developed as a therapy in SLE.

ICs, purified from SLE patients or RNA-containing ICs formed in vitro, were used in several assays reflecting different important parts of SLE pathogenesis such as phagocytosis by polymorphonuclear granulocytes and plasmacytoid dendritic cells (pDCs), complement activation and IFNα production by pDCs.

Our results demonstrate that EndoS could abolish all pro-inflammatory properties of ICs investigated. This includes FcγR-mediated phagocytosis by pDCs ( $p < 0.0001$ ) and subsequent production of IFNα ( $p < 0.0001$ ), IC-induced classical complement pathway activation ( $p < 0.0001$ ), chemotaxis of polymorphonuclear neutrophils (PMNs) and oxidative burst from PMNs ( $p = 0.002$ ). We could also demonstrate direct effects on the molecular structure of ICs after EndoS treatment with decreased size and glycosylation patterns.

Prominent effects of EndoS were seen in several pathogenetically important IC-mediated events and our data suggest that EndoS have indeed the potential to be developed as a novel therapy in SLE.

### 61P. Platelet C1q, C4 and C3 deposition in SLE and the association to vascular disease – different mechanisms for complement deposition in arterial and venous thrombosis?

Christian Lood (2), Birgitta Gullstrand (3), David Erlinge (1), Andreas Jönsen (2), Gunnar Sturfelt (2), Lennart Truedsson (3), Anders A Bengtsson (2)

Department of Cardiology, Lund University, Lund, Sweden (1). Department of Clinical Sciences, Section of Rheumatology, Lund University (2). Department of Laboratory Medicine, Section of Microbiology, Immunology and Glycobiology, Lund University (3).

Patients with systemic lupus erythematosus (SLE) have an increased risk to develop vascular diseases such as myocardial infarction, stroke and venous thrombosis which could not be solely explained by traditional risk factors. Immune complexes, which are involved in many disease manifestations of SLE, could activate and bind to platelets and support complement classical pathway activation. The aim of this study was to investigate whether platelet complement deposition could be a marker for vascular disease in patients with SLE and to investigate if immune complexes could be involved in this process.

Platelet complement deposition of C1q, C3 and C4 fragments were measured by flow cytometry and related to history of myocardial infarction, stroke and venous thrombosis.

In the present investigation we could demonstrate that SLE patients have increased platelet C1q, C3 and C4 fragment deposition ( $p < 0.0001$ ). Importantly, patients with a history of stroke show increased platelet C1q deposition whereas patients with venous thrombosis show increased platelet C3 and C4 fragment deposition.

We suggest that complement deposition on platelets could be a marker for vascular disease in SLE and that different platelet complement deposition mechanisms, including immune complexes, might be involved in arterial and venous thrombosis.

### 62P. Vascular events and HLA-DRB1 genotypes in Systemic Lupus Erythematosus

Elisabet Svenungsson (4), Emeli Lundström (4), Johanna Gustafsson (4), Andreas Jönsen (7), Dag Leonard (5), Agneta Zickert (1), Kerstin Elvin (8), Gunnar Sturfelt (7), Gunnel Nordmark (9), Anders A Bengtsson (7), Iva Gunnarsson (6), Lars Rönnblom (2), Leonid Padyukov (3)

Enheten för reumatologi, Institutionen för medicin, Karolinska Institutet, Stockholm (1). Inst f Medicinska Vetenskaper, Sekt f Reumatologi, Uppsala Universitet, Uppsala. (2). Institutionen för medicin, sektionen för reumatologi, Karolinska Institutet, Solna (3). Institutionen för medicin, sektionen för reumatologi, Karolinska Institutet, Solna (4). Institutionen för medicin, Akademiska sjukhuset, Uppsala (5). Institutionen för medicin, sektionen för reumatologi, Karolinska Institutet, Solna (6). Institutionen för rörelseorganens sjukdomar, Avdelningen för reumatologi, Lunds universitet (7). Klinisk Immunologi, Institutionen för klinisk immunologi och transfusionsmedicin, Karolinska Universitetssjukhuset Solna (8). Reumatologkliniken, Inst. för medicinska vetenskaper, Uppsala universitet (9).

Vascular events are common in systemic lupus erythematosus (SLE) and SLE patients with antiphospholipid antibodies (aPL) are at particularly high risk. Genotypes in the HLA-DRB1 region are associated with SLE per se and associations have also been reported with the occurrence of pro-thrombotic aPL. We investigated if HLA-DRB1 genes are associated with vascular events in patients with SLE.

A total of 664 unrelated SLE patients of Caucasian origin from three different clinics were included in this study. All fulfilled four or more of the 1982 American College of Rheumatology revised criteria for SLE. Two-digit HLA-DRB1 typing was performed by sequence-specific primer-polymerase chain reaction. Previous manifestations of objectively verified ischemic heart disease (IHD, myocardial infarction or angina), ischemic cerebrovascular disease (ICVD, stroke or transient ischemic attack) and venous thromboembolic events (VTE, deep venous thrombosis or pulmonary emboli) were retrieved through patient interviews and medical files. aPL were measured with ELISA. Matched controls ( $n = 1403$ ) were genotyped. Meta-analyses, presented below, of the combined results were calculated.

SLE per se was, as expected, strongly associated with HLA-DRB1\*03 (OR: 2.75 95% CI: 2.32-3.26). After excluding HLA-DRB1\*03 positive patients (due to common co-occurrence of DR\*03 and DR\*15) there was also an association with HLA-DRB1\*15 (OR 2.02 95% CI 1.59-2.56), on the contrary HLA-DRB1\*04 (OR: 0.81 95% CI: 0.64-1.02) was not associated with SLE. Yet, the HLA-DRB1\*04 allele was associated with ICVD (OR: 1.68 95% CI: 1.00-2.82), but not with IHD or VTE. The HLA-DRB1\*04 allele was furthermore consistently associated with the occurrence of aPL of all measured specificities: anticardiolipin IgG (OR: 1.96 95% CI: 1.32-2.90), and IgM (OR: 1.79 95% CI: 1.22-2.63), b2 Glycoprotein-1 IgG (OR: 2.73 95% CI: 1.81-4.10) and with a positive lupus anticoagulant test, performed in one cohort, (OR: 2.57 95% CI: 1.53-4.31,  $n = 363$ ).

The HLA-DRB1\*04 genotype is not associated with SLE per se but it confers an increased risk for ICVD among patients with SLE. Furthermore we confirm that the HLA-DRB1\*04 genotype is consistently associated with the presence of prothrombotic aPL of different specificities. Our results demonstrate that genetic susceptibility merits further investigation as a possible cause of both aPL and the enhanced risk of cardiovascular disease, in particular stroke, among patients with SLE.

### 63P. Role of Reactive Oxygen Species in Estradiol Mediated Regulation of Acute Inflammation

Alexandra Stubelius (3), Rikard Holmdahl (4), Ulrika Islander (1), Hans Carlsten (2)

Avd. för Reumatologi och Inflammationsforskning, Sahlgrenska Akademin, Göteborgs universitet (1). Avdelningen för Reumatologi

& Inflammationsforskning, Sahlgrenska Akademien vid Göteborgs Universitet (2). Centre for Bone and Arthritis Research (CBAR), Avd. för Reumatologi och Inflammationsforskning, Sahlgrenska Akademien vid Göteborgs universitet (3). Medical Inflammation Research, Karolinska Institutet, Stockholm (4).

Reactive oxygen species (ROS) are produced by neutrophils and macrophages to achieve microbial killing. Lately, ROS has also been shown to have a regulatory role in inflammation, where macrophages lacking ROS induced arthritis by enhancing the T-cell response. 17Beta-estradiol (E2) has been shown to have a direct pro-inflammatory effect on macrophages in LPS triggered inflammation. However, E2 can also act as an anti-inflammatory agent, a dichotomy that needs to be further studied. The aim of this study was to determine the effect of short-term treatment with E2 on leukocytes in a model of LPS triggered inflammation. This was done in mice defective in ROS production, through a homozygous mutation in the *Ncf1* gene in B10.Q mice, denoted B10.Q.Ncf1<sup>\*/\*</sup>.

Female B10.Q mice were sham operated and B10.Q.Ncf1<sup>\*/\*</sup> mice were ovariectomized or sham operated, and an air pouch was induced. Ovariectomized mice were administered E2 or vehicle two days prior to LPS challenge. Mice were sacrificed 6 hours after challenge, and the air pouch exudates and cells from blood were analyzed for leukocyte content and phenotyped by flow cytometry.

The majority of cells collected from the pouch were neutrophils and macrophages. No impact was seen on neutrophils in the pouch, however E2 decreased their presence in blood. B10.Q.Ncf1<sup>\*/\*</sup> mice exhibited similar number of infiltrating macrophages as compared to B10.Q. However, when the B10.Q.Ncf1<sup>\*/\*</sup> mice were treated with E2, the number of macrophages decreased in the pouch, and the expression of MHC class II diminished. The B10.Q.Ncf1<sup>\*/\*</sup> mice showed an increased influx of CD4<sup>+</sup> T-cells into the pouch.

In this LPS-induced inflammation, E2 showed anti-inflammatory properties by reducing infiltration of macrophages, and down-regulation of MHC class II expression, in an environment lacking ROS. This finding was unexpected since other studies have shown a pro-inflammatory role of estrogen on LPS mediated inflammation.

#### 64P.

##### Polymorfier inom genen interferonreglerande faktor 8 (IRF8) är associerade med ischemisk hjärtsjukdom hos patienter med SLE

Dag Leonard (2), Elisabet Svenungsson (4), Andreas Jönson (6), Johanna Sandling (5), Johanna Gustafsson (3), Anders A Bengtsson (6), Iva Gunnarsson (4), Gunnel Nordmark (2), Ann-Christine Syvänen (7), Lars Rönnblom (1)

Inst. för Medicinska vetenskaper, Uppsala Universitet (1). Inst. för medicinska vetenskaper, Uppsala Universitet. (2). Institutinen för medicin, sektionen för reumatologi, Karolinska Institutet, Solna (3). Institutionen för medicin, sektionen för reumatologi, Karolinska Institutet, Solna (4). Institutionen för medicinska vetenskap och molekylär medicin, Uppsala Universitet (5). Institutionen för rörelseorganens sjukdomar, Avdelningen för reumatologi, Lunds universitet (6). Molekylär medicin, Institutionen för medicinska vetenskaper, Uppsala universitet (7).

Patienter med SLE har en ökad förekomst av kardiovaskulär sjukdom (KVS). Både traditionella riskfaktorer och sjukdomsspecifika faktorer bidrar till KVS vid SLE. Vi har tidigare visat att en singelnukleotidpolymorfi (SNP) inom signal transducer and activator of transcription 4 (STAT4) är associerad till stroke hos denna patientgrupp. Det fanns dock ingen koppling mellan STAT4 och hjärtinfarkt. I en tidigare studie genotypades patienter med SLE och friska kontroller på ett 12000 SNP chip (ref Gatteva). Målet med denna studie var att korrelera dessa genotypningsdata till förekomsten av hjärtinfarkt, stroke och venös tromboembolism hos patienter med SLE.

Totalt 581 patienter med SLE från Uppsala, Stockholm och Lund inkluderades i studien. Samtliga patienter uppfyllde minst 4 av 11 ACR kriterier för SLE (median 6). Av patienterna var 88% kvinnor, 35% hade

haft nefrit, 10% CNS engagemang, 12% hade haft hjärtinfarkt och/eller angina, 12% stroke och/eller TIA och 15% hade en genomgången DVT och/eller lungemboli. Tre olika kliniska variabler studerades: hjärtinfarkt/angina, stroke/TIA samt DVT/ lungemboli. Allelfrekvensen mellan patienter med och utan respektive kliniska manifestation jämfördes med Chi-två test i en fall-fall studie.  $P < 0,01$  bedömdes som signifikant.

För hjärtinfarkt/angina sågs en association till 55 SNP med p-värde  $< 0,01$ . Starkast association sågs för två SNP i IRF8 med  $p=0,00006$  (OR 3,7) och  $p=0,0001$  (OR 3,6). Båda SNP var belägna i introner. För stroke/TIA sågs en association till 64 SNP ( $p < 0,01$ ) medan DVT/LE var associerat till 62 SNP ( $p < 0,01$ ).

Vi kan i denna studie för första gången visa en association mellan polymorfier i IRF8 och förekomsten av hjärtinfarkt/angina hos patienter med SLE. En replikation av resultaten pågår i en separat kohort av patienter med SLE. IRF8 är en transkriptionsfaktor och deltar i regleringen av interferonsvaret samt har även en viktig roll i regleringen av B-cellernas utveckling. Detta kan öppna nya vägar för förståelsen av orsaken bakom den ökade förekomsten av ischemisk hjärtsjukdom hos patienter med SLE.

#### 65P.

##### Serumnivåer av IL-17 och IL-23 vid SLE-nefrit, association till histopatologisk bild och behandlingssvar

Agneta Zickert (2), Petra Amoudruz (2), Johan Rönnelid (1), Vivianne Malmström (2), Iva Gunnarsson (2)  
Enheten för immunologi, genetik och patologi, Uppsala Universitet (1). Institutionen för Medicin, Enheten för reumatologi, Karolinska Institutet, Solna (2).

Nefrit förekommer hos 20-40% av patienter med SLE och är en allvarlig sjukdomsmanifestation. Patogenesen är komplex och involverar många komponenter i såväl det medfödda som det adaptiva immunsystemet. Senare studier visar att Th-17, en subpopulation av T-celler, och de Th-17 associerade cytokinerna IL-17 och IL-23 har en viktig roll vid nefritutveckling. Ökad kunskap om cytokiner vid SLE-nefrit är viktig för bättre förståelse av patogenesen och kan bidra till identifiering av nya biomarkörer för sjukdomsaktivitet samt till utveckling av nya terapier. Målet med denna studie var att studera flera cytokiner av betydelse vid SLE och associera till histopatologiska fynd och svar på immunosuppressiv behandling.

52 patienter med aktiv SLE-nefrit inkluderades i studien. Njurbiopsi gjordes vid diagnos och efter ca 6 månaders immunosuppressiv behandling. Kliniska data insamlades och serumnivåer av TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IL-21, IL-23 och TGF- $\beta$  analyserades vid bägge biopsitillfällena. Njurbiopsierna bedömdes enligt WHO-klassifikation och sjukdomsaktiviteten skattades enligt BILAG. Förbättring med ett steg i renal BILAG bedömdes som partiell respons och med två steg som komplett respons. Serum från 13 friska volontärer användes som kontroller för cytokinanalyserna.

Njurbiopsier vid start visade proliferativ nefrit (WHO III-IV) (n=44) eller membranös nefrit (WHO V) (n=8) och alla patienter hade hög sjukdomsaktivitet (BILAG A/B). Rebiopsier efter behandling visade WHO I-II (n=19), III-IV (n=19) och V (n=14). 22 patienter hade komplett-, 20 partiell- och 10 hade ingen respons efter behandling. Initialt var serumnivåer av IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-10, IL-17 och IL-23 signifikant högre hos patienter jfr kontroller och TGF- $\beta$  var signifikant lägre ( $p < 0,05$  för alla).

IL-17 vid baseline låg signifikant högre hos patienter med kvarstående aktiv nefrit vid rebiopsi (WHO III,IV eller V) jfr de med inaktiv biopsibild (WHO I-II) ( $p < 0,01$ ). Högst IL-17 nivåer sågs hos patienter med WHO V. Icke-responsers enligt BILAG hade signifikant högre nivåer av IL-23 vid uppföljning jfr patienter med partiell- eller komplett respons ( $p < 0,05$ ), ffa hos patienter med WHO V vid rebiopsi ( $p < 0,02$ ).

Denna studie talar för att Th-17 (och IL-17/IL-23) har betydelse för terapivard vid SLE-nefrit, speciellt vid WHO V, och skulle kunna användas som biomarkörer. Patienter med höga IL-17 kan utgöra en subgrupp med mer svårbehandlad nefrit.

**66P.****Decreased Serum Levels of TGF- $\beta$ 1 are associated with Renal Damages in Female Patients with Systemic Lupus Erythematosus**

Tao Jin (1), Katarina Almehed (4), Hans Carlssten (3),  
Helena Forsblad dElia (2)

Avd för reumatologi och inflammationsforskning,  
Göteborgs Universitet (1). Avdelningen för Reumatologi &  
Inflammationsforskning, Sahlgrenska Akademien vid Göteborgs  
Universitet (2). Department of rh (3). Inst för invärtesmedicin, avd för  
reumatologi och inflammationsforskning (4).

Transforming growth factor  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) has a large role in the control of autoimmunity. TGF- $\beta$ 1 production by lymphocytes is reduced in systemic lupus erythematosus (SLE). Decreased levels of TGF- $\beta$ 1 might associate to disease susceptibility, activity and organ damage of SLE. However, the correlation between TGF- $\beta$ 1 levels and severity of renal damage in SLE has not been examined.

The present study was undertaken to assess the serum levels of total and active TGF- $\beta$ 1 in 150 female SLE patients and 31 healthy women. Simple and multiple regression analyses between TGF- $\beta$ 1 levels and the diseases-related variables were performed in SLE patients.

Serum levels of both total and active TGF- $\beta$ 1 were significantly reduced in SLE patients compared with levels in healthy controls ( $P < 0.01$ ). Total TGF- $\beta$ 1 levels correlated positively with white blood cell, platelet counts, calculated glomerular filtration rate, and active TGF- $\beta$ 1 level, and inversely with erythrocyte sedimentation rate (ESR). In multiple regression analysis, ESR and platelet counts remained determinants of total TGF- $\beta$ 1. Total TGF- $\beta$ 1 levels were lower in patients with high disease activity (SLEDAI $>10$ ) and severe organ damage (SLICC $>3$ ). Significantly lower levels of total TGF- $\beta$ 1 were found in patients with severe renal damage, i.e. lower TGF- $\beta$ 1 in patients with 24-hour urine protein over 3.5g than ones with below 3.5g ( $p < 0.05$ ); lower TGF- $\beta$ 1 in patients with GFR less than 50 ml/min than ones with over 50ml/min ( $p < 0.05$ ). In contrast, active TGF- $\beta$ 1 only correlated with platelet counts. There was no association between renal damage and the levels of active TGF- $\beta$ 1.

This study demonstrates significantly reduced serum levels of both total and active TGF- $\beta$ 1 in women with SLE compared with healthy women. Total TGF- $\beta$ 1 levels are negatively correlated to ESR and positively with blood platelet. Total TGF- $\beta$ 1 levels were lower in SLE patients with high disease activity and severe organ damage. Importantly, the severity of the renal damage was associated with decreased serum levels of total TGF- $\beta$ 1, suggesting that TGF- $\beta$ 1 might be involved in pathogenesis of renal damage caused by lupus nephritis.

**67P.****Variationer i generna STAT4, IRF5 och BLK är associerade till proliferativ nefrit och terminal njursvikt vid SLE**

Karin G Eriksson (3), Agneta Zickert (1), Johanna K Sandling (5),  
Elisabet Svenungsson (4), Andreas Jönsen (6), Lars Rönnblom (3),  
Timothy W Berens (2), Robert R Graham (2), Ward Ortmann (2),  
Ann-Christine Syvänen (5), Iva Gunnarsson (4), Gunnel Nordmark (3)  
Enheten för reumatologi, Institutionen för medicin, Karolinska  
Institutet, Stockholm (1). Immunology Biomarkers Group, Genentech  
Inc, South San Francisco, CA, USA (2). Inst f Medicinska Vetenskaper,  
Sekt f Reumatologi, Uppsala Universitet, Uppsala. (3). Institutionen för  
medicin, sektionen för reumatologi, Karolinska Institutet, Solna (4).  
Molekylär medicin, Institutionen för medicinska vetenskaper, Uppsala  
Universitet, Uppsala (5). Reumatologkliniken, Institutionen för kliniska  
vetenskaper, Lunds universitet, Lund (6).

Nefrit förekommer hos 15-50% av patienter med SLE. Proliferativ nefrit är den svåraste formen. Omkring 10 % av patienterna med SLE-nefrit utvecklar terminal njursvikt definierat som dialys eller transplantation. Variationer i ett flertal gener har visat association till SLE och singel-nukleotid-polymorfier (SNP) i generna STAT4 och ITGAM har även visat association till SLE-nefrit. I en tidigare studie genotypades patienter med SLE och friska kontroller på ett 12000 SNP chip (1). Målet med denna

studie var att korrelera dessa genotypningsdata till förekomsten av SLE-nefrit, proliferativ nefrit och terminal njursvikt.

567 svenska patienter med SLE från Uppsala, Stockholm och Lund och 512 matchade kontroller inkluderades. Av dessa uppfyllde 195 patienter (34,4%) ACR-kriteriet för nefrit. Njurbiopti hade utförts på 159 patienter varav PAD-svar kunde återfinnas på 153. Av dessa visade 92 stycken (60,1%) proliferativ nefrit (WHO-klass III-IV). Under uppföljningstiden (0-46 år, median 14 år) utvecklade 21 patienter (11,3%) terminal njursvikt. Fall-kontroll-studier utfördes för respektive SLE, SLE-nefrit, proliferativ nefrit och terminal njursvikt genom att allelfrekvenserna jämfördes med Fisher's exakta test.

Vi fann en stark association mellan SNP i STAT4 (OR 2,2), IRF5 (OR 2,0) och en markör för HLA-DR3 (OR 1,95) och SLE-nefrit ( $p < 0,0001$ ). En SNP i BLK var associerad till SLE-nefrit med  $p < 0,001$  (OR 1,5). Ytterligare fem gener visade association till SLE-nefrit med  $p < 0,001$ , OR 1,5-2,2 (PMS2, TNIP1, CARD11, ITGAM och IRAK1). I en vidare analys av patienter med proliferativ nefrit jämfört med kontroller ökade OR för STAT4, IRF5 och BLK till 2,4, 2,2 respektive 1,7 ( $p < 0,01$ ). Vid fall-kontroll-analys av patienter med terminal njursvikt ökade OR ytterligare för STAT4, IRF5 och BLK till 2,9, 3,1 och 2,1 medan OR för HLA-DR3-markören minskade till 1,7. Riskallelerna i IRF5, STAT4 och BLK var starkare associerade till proliferativ nefrit och terminal njursvikt än till gruppen av samtliga patienter med SLE.

Polymorfier i generna STAT4, IRF5 och BLK är associerade med en ökad risk för SLE-nefrit. Associationen till proliferativ nefrit och terminal njursvikt var i denna studie särskilt stark. Markören för HLA-DR3 visade inte någon starkare association till SLE-nefrit än till SLE i sig. Slutsatsen är att variationer i gener i immunförsvaret utanför HLA-systemet bidrar till SLE-nefrit, dess svårighetsgrad och prognos.

Ref: 1 Gateva V, et al. Nat Genet 2009; 41(11): 1228-1233

**68P.****SLE-immunkomplex uppreglerar CD319 och CD9 på plasmacytoida dendritiska celler**

Niklas Hagberg (3), Jakob Theorell (1), Gunnar V Alm (2),  
Maija-Leena Eloranta (3), Yenan Bryceson (1), Lars Rönnblom (3)  
Centrum för infektionsmedicin, KI. (1). Inst. för biomedicin och  
veterinär folkhälsovetenskap, SLU, Uppsala. (2). Inst. för medicinska  
vetenskaper, Uppsala Universitet. (3).

Vid SLE och andra reumatiska systemsjukdomar ses en kontinuerlig aktivering av typ I interferon (IFN)-systemet. Detta är en följd av att patienterna har cirkulerande immunkomplex (IC) som innehåller autoantikroppar och nukleinsyra. Dessa IC stimulerar plasmacytoida dendritiska celler (pDC) att producera stora mängder IFN- $\alpha$ . Vi har tidigare visat att NK-celler, via LFA-1-medierad cellkontakt och lösliga faktorer som t ex MIP-1 $\beta$ , kraftigt förstärker IFN- $\alpha$  produktionen(1). Syftet med denna studie var att klarlägga vilka ytterligare ytmolekyler som är viktiga i pDC-NK cells-interaktion för att på sikt hitta nya målmolekyler för att modulera den ökade IFN- $\alpha$ -produktionen vid SLE och andra autoimmuna reumatiska systemsjukdomar.

Mononukleära celler från perifert blod (PBMC) från friska blodgivare stimulerades med IC bestående av SLE-IgG och U1snRNP-partiklar (SLE-IC) eller medium i 6 h. Regleringen av 39 ytmolekyler på pDC, CD-56dim NK, CD56bright NK, B samt T celler undersöktes med 14-färgers flödescytometri. Ytmolekyler vars uttryck förändrades efter stimulering undersöktes sedan vidare i renade cellpopulationer.

Av de undersökta ytmolekylerna uppreglerades framförallt CD319 (SLAMF7) och CD9. Uttrycket av CD319 uppreglerades  $>2$  gånger på pDC och CD56dim NK celler när PBMC stimulerades med SLE-IC. CD319 uppreglerades även på CD56dim NK celler när renade NK celler stimulerades med SLE-IC medan uppregleringen på pDC var beroende av NK celler. Uttrycket av CD9 uppreglerades 7 gånger på pDC i SLE-IC-stimulerade PBMC. Varken i renade pDC eller samkulturer av pDC och NK celler uppreglerades CD9 vilket tyder på att regleringen är beroende av en annan celltyp.

CD319 är en co-stimulatorisk molekyler som ökar NK cellernas cytotoxicitet samt B cellers proliferation. Ett ökat uttryck av CD319 har setts

på B-celler hos patienter med SLE. Vi har nu för första gången visat att SLE-IC ökar CD319-uttrycket på pDC och CD56dim NK celler och att uppregleringen på pDC är NK cellsberoende. Vi har även visat att adhesionsmolekylen CD9 uppregleras kraftigt på SLE-IC-stimulerade pDC. CD9 är associerad till typ I IFN producerande pDC i möss. Betydelsen av det förändrade uttrycket av båda dessa molekyler för pDCs funktion och aktivering av typ I IFN systemet vid SLE undersöks för närvarande. (1) Hagberg et al. IFN-alpha production by plasmacytoid dendritic cells stimulated with RNA-containing immune complexes is promoted by NK cells via MIP-1beta and LFA-1. *J Immunol* 2011.

**69P.**

**Anti-ds-DNA antibodies in unselected patients with recent onset of rheumatic symptoms. Results from the Scandinavian anti-DNA study.**

Michele Compagno (4), Søren Jacobsen (2), Ole Petter Rekvig (3), Lennart Truedsson (1), Niels Heegaard (6), Hans Nossent (5), Andreas Jönsen (4), Rasmus Sleimann Jacobsen (2), Gro Østli Eilertsen (5), Gunnar Sturfelt (4), Anders A Bengtsson (4) Avdelningen för mikrobiologi, immunologi och glykobiologi, Lunds universitet (1). Dept of Rheumatology, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark (2). Inst för Medicinsk Biologi, Tromsø Universitet, Tromsø, Norge (3). Institutionen för rörelseorganens sjukdomar, Avdelningen för reumatologi, Lunds universitet (4). Reumatologi, Tromsøs universitet, Norge (5). Statens Serum Institut, Köpenhamn, Danmark (6).

Many previous investigations performed on patients (pts) with defined diagnoses highlighted the crucial role of anti-dsDNA antibodies (Abs) to diagnose SLE, to assess its phenotype, activity and prognosis.

There is still lack of evidence about the diagnostic and predictive value of anti-dsDNA Abs in unselected pts with rheumatic symptoms.

Many laboratories use *Crithidia luciliae* immune fluorescence test (CLIFT) to detect anti-dsDNA Abs, since it couples a good sensitivity (Se) with high specificity (Sp) for Abs with moderate-high avidity.

Purpose of this study was to verify the diagnostic value of anti-dsDNA Abs, assessed by CLIFT, in a multinational cohort of unselected pts submitted to the rheumatologist because of recent onset of rheumatic symptoms.

The serum of 584 (292 ANA+ and 292 ANA-) pts, with recent onset of any suspected rheumatic disorder, was tested 4 times for anti-dsDNA Abs using 2 different CLIFT kits (ImmunoConcepts and Euroimmun) in the participating centers (Copenhagen, Lund and Tromsø). A clinical diagnosis was made by rheumatologists unaware of the laboratory outcomes. The diagnoses were updated at censoring, after a median of 4.8 years.

Positive predictive value (PPV), Sp, Se, likelihood ratio for positive (LR+) and negative (LR-) results were assessed. K-statistics was used to evaluate the agreement of results.

CLIFT resulted positive at least once in 111 (32.4% ANA-) pts. For only 14.4% of them the positivity was confirmed by all the assays. SLE was diagnosed in 65 pts (46.2% CLIFT+). Many other diagnoses were made in remaining 53.8% of CLIFT+ pts.

At censoring, 5.1% of all pts dropped out, 3.1% of SLE pts had died. SLE diagnosis was confirmed in 95.4% of pts. Only 1.2% of CLIFT+ non-SLE pts developed SLE during the follow-up period.

The PPV for SLE diagnosis ranged between 28% and 61% ; Sp 88-97%, Se 28-35%; LR+ 2,9-10,3 and LR- 0,71-0,74. The combination of all the assays resulted in PPV 79%, Sp 99%, Se 18%, LR+ 18 and LR- 0.83.

The agreement of results ranged between 0.31 and 0.68.

CLIFT assays were not reliable diagnostic and predictive tools in unselected pts with recent onset of rheumatic symptoms. Despite its high specificity, CLIFT showed low reproducibility of results (both intra- and inter-assay) and low PPV for SLE diagnosis. The risk to develop SLE within 5 years seems to be unrelated to the result of CLIFT. Thus, the presence of anti-dsDNA abs may be of less importance than currently believed.

**70P.**

**S100A4 deficiency alleviates antigen-induced arthritis by regulating B cell dependent activity of T cells**

Li Bian (4), Mattias Svensson (3), Ing-Marie Jonsson (3), Malin Erlandsson (3), Karin Andersson (2), Mikael Brisslert (1), Maria Bokarewa (5)

Avd för Reumatologi och Inflammationsforskning, Sahlgrenska Akademien vid Göteborgs Universitet (1). Avdelningen för Reumatologi & Inflammationsforskning, Sahlgrenska Akademien vid Göteborgs Universitet (2). Avdelningen för Reumatologi & Inflammationsforskning, Sahlgrenska Akademien vid Göteborgs Universitet (3). Department of Rheumatology and Inflammation Research, Sahlgrenska Academy at University of Gothenburg, Guldhedsgatan 10A, S-413 46 Göteborg (4). Department of Rheumatology and Inflammation Research, Sahlgrenska University Hospital, Göteborg (5).

S100A4 is a member of calcium-binding S100 protein family that is directly involved in tumour metastasis. S100A4 is increased in synovial tissue and fluid of patients with rheumatoid arthritis. The aim of our study is to investigate the role of S100A4 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis by using a murine antigen-induce arthritis model.

Male mice deficient for S100A4 (S100A4KO, n=33) and wild-type (WT, n=33) counterparts were immunized with mBSA followed by an intra-articular instillation of mBSA. The injected joints were evaluated morphologically for signs of arthritis. Lymphocyte populations were analyzed in spleen and synovial tissue by flow cytometry. T cell functions are assessed by proliferation, cytokine production and expression of subtype specific transcription factors.

S100A4KO mice had reduced intensity of arthritis compared to WT resulting in low synovitis (p=0.04) and destruction index (p=0.003), and supported by lower number of CD4+ T cells (p=0.02) and CD19+CD5+ cells (p=0.015) in synovia of S100A4KO mice. S100A4KO mice had small B1 and follicular B cell populations (p=0.009) in spleen. Smaller CD4+ and CD8+ T cell populations (p=0.04 and p=0.02, respectively) were accompanied by low production of IFN- $\gamma$  (p=0.02) and IL-17A (p=0.04), and low expression of Th17 transcription factor RORc. Additionally, S100A4KO mice had an increase CD4+ICOS+CCR7-CXCR5+ cell population in spleen compared with WT counterparts.

The lack of S100A4 affects the formation of CD5+ B1 cells followed by dysfunctional T cells and a significantly reduced severity of antigen-induced arthritis. The study demonstrates S100A4 as a new regulator of lymphocyte maturation and function essential in the pathogenesis of arthritis

**71P.**

**S100A4 is an important regulator of Flt3 signaling in osteogenesis**

Mattias Svensson (2), Sofia Andersson (1), Malin Erlandsson (2), Li Bian (3), Ing-Marie Jonsson (2), Maria Bokarewa (2) Avdelning f reumatologi och inflammationsforskning, Sahlgrenska Akademien vid Göteborgs Universitet (1). Avdelningen för Reumatologi & Inflammationsforskning, Sahlgrenska Akademien vid Göteborgs Universitet (2). Department of Rheumatology and Inflammation Research, Sahlgrenska Academy at University of Gothenburg, Guldhedsgatan 10A, S-413 46 Göteborg (3).

Flt3-ligand (Flt3L) is a growth factor responsible for development and differentiation of early hematopoietic cells. Flt3L has also been implied in osteoclast differentiation and function. Our previous studies indicate an accumulation of Flt3L in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis and its arthritogenic and bone destructive properties when injected into the knee of healthy mice. Also, inhibition of Flt3 receptor reduced bone resorption in the antigen induced model of arthritis. We have recently identified S100A4 calcium-binding protein participating in the regulation of cell growth, survival and motility, as an important

regulator of bone homeostasis. S100A4 deficiency results in osteopetrotic phenotype. In the present study we evaluated potential mechanism supporting Flt3L effects on bone using the model of S100A4 deficient mice.

Wild-type (WT, n=55) and S100A4KO mice (n=20) were immunized with mBSA. WT (n=27) and S100A4KO (n=11) mice were treated with recombinant Flt3L (1.5 µg/mouse/day). Bone mineral density was assessed in the non-arthritis femur on day 28 after immunization, using pQCT. Flt3L and markers of bone metabolism were measured in serum using ELISA, and gene expression was analyzed in bone marrow cells using RT-PCR.

Flt3L treatment resulted in 21% reduction of BMD in WT mice ( $p < 0.01$ ) and only 7% reduction in S100A4KO counterparts. This reduction of BMD was similar in the trabecular (27%) and cortical (14%) compartments of WT mice (both,  $p < 0.01$ ). The reduction of cortical thickness in Flt3L-treated WT mice occurred due to a reduced endosteal apposition ( $p > 0.05$ ), while periosteal circumference remained unchanged. None of these changes in the BMD was found in S100A4KO mice, indicating their resistance to Flt3L in bone remodeling. Interestingly, serum levels of Flt3L in non-treated WT mice were higher compared to S100A4KO mice ( $p < 0.05$ ). Treatment with Flt3L led to an increase of Flt3L and OPG serum levels, similar in WT and S100A4KO mice. Additionally, Flt3L induced an increase in the expression of RANKL, integrin  $\beta$ 3, cathepsin-L and transcription factor Runx2 in the bone marrow cells of WT mice.

The cumulative effect of Flt3L treatment in vivo is recognized as a pronounced loss of the trabecular and cortical bone. These effects are achieved by direct stimulation of osteoblast and osteoclast activity. S100A4 is the essential mediator of Flt3L effects on bone. Its deficiency completely abrogates Flt3L induced bone loss.

## 72P.

### Metastasin S100A4 is a regulator of bone formation acting independently of oestrogens

Malin Erlandsson (1), Li Bian (3), Claes Ohlsson (2), Maria Bokarewa (1) Avdelningen för Reumatologi & Inflammationsforskning, Sahlgrenska Akademin vid Göteborgs Universitet (1). Center for Bone Research at the Sahlgrenska Academy, Dept. of Internal Medicine, Gothenburg University, Sweden (2). Department of Rheumatology and Inflammation Research, Sahlgrenska Academy at University of Gothenburg, Guldhedsgatan 10A, S-413 46 Göteborg (3).

S100A4 is a calcium-binding protein involved in regulation of cell growth, survival, and motility. S100A4 accumulation was shown to be expressed in the inflamed synovia of patients with rheumatoid arthritis in relation to aggressive growth of synovial fibroblasts.

The role of S100A4 in sex hormone-regulated bone formation was studied using S100A4 KO mice. Bone mineral density in trabecular and cortical compartments was evaluated in female S100A4 KO mice and in matched WT counterparts. The effect of sex hormones on bone was measured 5 weeks after ovariectomy (OVX) and/or dehydroepiandrosterone (DHEA) treatment. Changes in IGF-1 and markers of bone metabolism were analysed.

S100A4 KO mice exhibited excessive trabecular and cortical bone formation compared to age and sex matched WT mice, giving 20% higher bone strength in S100A4 KO ( $p = 0.004$ ). OVX resulted in the loss of trabecular bone at similar levels in S100A4 KO (34.5%) and WT (39.5%) mice. Cortical bone loss, accompanied by high CTX-I levels, was seen in S100A4 KO mice. OVX S100A4 KO mice had reduced endosteal apposition ( $p = 0.02$ ), resulting in reduced cortical thickness ( $p = 0.008$ ) and area ( $p = 0.029$ ). DHEA treatment led to a complete reversal of the bone loss induced by oestrogen deprivation in S100A4 KO mice, suppressing levels of IGF-1 and RANKL.

Our study indicates that S100A4 is an inhibitor of bone formation in oestrogen-sufficient mice, acting in synergy with IGF-1, and an essential regulator preventing cortical bone loss in oestrogen-deprived mice.

## 73P.

### Modulation of IL-17 producing cells in estrogen-mediated inhibition of experimental arthritis

Annica Andersson (2), Alexandra Stubelius (1), Malin Erlandsson (4), Hans Carlsten (4), Ulrika Islander (3) Avd. för Reumatologi och Inflammationsforskning, Sahlgrenska Akademin vid Göteborgs universite (1). Avd. för Reumatologi och Inflammationsforskning, Sahlgrenska Akademin vid Göteborgs universitet (2). Avd. för Reumatologi och Inflammationsforskning, Sahlgrenska Akademin, Göteborgs universitet (3). Avdelningen för Reumatologi & Inflammationsforskning, Sahlgrenska Akademin vid Göteborgs Universitet (4).

Endogenous hormones play a role in regulating the development of autoimmune diseases and the female sex hormone estrogen can stimulate as well as inhibit immune responses. In Rheumatoid Arthritis (RA) estrogen treatment has been shown to alleviate the disease, however due to severe side effects estrogen is not a suitable therapy. Therefore it is important to clarify the effects of estrogen on the immune system to be able to take advantage of the beneficial effects of estrogen in RA. Recently discovered T cells producing interleukin-17 (IL-17), the T helper 17 cells (Th17), have emerged as key players in driving autoimmunity but the effects of estrogen on these cells in RA have not been studied. The aim of this study was to investigate the effects of estrogen on the frequency and function of IL-17 producing cells in experimental arthritis.

Female DBA/1 ovariectomized mice with collagen-induced arthritis (CIA) underwent treatment with physiological doses of estrogen (E2) or placebo. Experiments were terminated at several time points during the disease development. Arthritis progression was assessed and IL-17 producing cells were phenotypically and functionally analysed.

As expected E2 treated mice displayed less severe and lower frequency of arthritis compared to the placebo group. Surprisingly, E2 treatment had stimulatory effects on the frequency of Th17 cells in the induction phase (day 14, 23) of CIA, but had no effect in the late phase (day 49). In the experiment terminated on day 49, hampered arthritis in mice treated with E2 was accompanied with a reduction in the number of functional IL-17 producing cells in arthritic paws but not in draining lymph nodes. However, the frequency of Th17 cells in paws was not affected by E2.

Phenotypic characterization of Th17 cells revealed a stimulatory effect of estrogen on the frequency of Th17 cells in lymph nodes during the induction phase of arthritis. However, even though the frequency of Th17 cells in the joints did not differ between treatment groups at the late phase of arthritis development, the number of functional IL-17 producing cells was significantly reduced by estrogen treatment. This study shows that although treatment with estrogen dramatically reduces the clinical signs of arthritis in the CIA model, the proinflammatory IL-17 producing T cells can be both stimulated and inhibited by treatment with estrogen depending on the time point of arthritis development.

## 74P.

### Postmenopausal and Staphylococcus aureus infection induced bone loss in mice is not mediated by interleukin-17A

Inger Gjertsson (3), Yoichiro Iwakura (1), Hans Carlsten (2), Catharina Lindholm (4) Center for Experimental Medicine, Institute of Medical Science, University of Tokyo, 4-6-1 Shirokanedai, Minato-ku, Tokyo 108-8639, Japan (1). Dep of Rheumatology and inflammation Research, Göteborg University (2). Dep. of Rheumatology and Inflammation research (3). Department of Rheumatology and Inflammation Research, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden (4).

Background: Interleukin (IL)17A has been shown to mediate inflammatory bone loss in rheumatoid arthritis patients and in collagen-induced arthritis in rodents. In contrast, recent findings in IL-17 receptor knockout mice suggests that IL-17 signalling is protective against postmenopausal osteoporosis in mice. We have previously shown that systemic Staphylo-

coccus aureus infection causes a rapid bone loss in mice, but the role of IL-17A in this infection-induced bone loss is unknown.

**Aim:** To study the role of IL-17A in ovariectomy-induced osteoporosis and in *S. aureus* infection-induced bone loss in mice.

**Methods:** IL17A knockout and wild-type C57Bl/6 mice were ovariectomized and bone mineral density (BMD) was determined by peripheral quantitative computed tomography (pQCT) scan five weeks post-ovariectomy. BMD was also evaluated in *S. aureus* infected IL-17A knockout and wild-type mice 14 days after intravenous bacterial inoculation.

**Results:** Naïve IL-17A knockout mice had significantly higher total, trabecular and cortical BMD as compared to wild-type mice. After ovariectomy the IL-17A knockout mice had lost in average 18.2% of their trabecular BMD which was similar to the average decrease of 24.3% in wild-type mice.

*S. aureus* infection induced similar bone loss in IL-17A knockout and wild-type mice, in average 57.3% as compared with 58.3%. Also the cortical BMD showed similar decreases after ovariectomy and *S. aureus* infection in IL17-A knockout and wild-type mice, respectively.

**Conclusion:** IL17-A does not contribute to postmenopausal or *S. aureus*-induced bone loss in mice. Blockade of IL-17A is not likely to be protective against postmenopausal or infection-related osteoporosis.

## 75P.

### Combination Therapy of Immunomodulator and Antibiotics – a Novel Therapeutic Strategy Against Staphylococcal Septic Arthritis

Tao Jin (1), Ing-Marie Jonsson (2)

Avd för reumatologi och inflammationsforskning, Göteborgs Universitet (1). Avdelningen för Reumatologi & Inflammationsforskning, Sahlgrenska Akademien vid Göteborgs Universitet (2).

High rates (40%) of permanent joint dysfunction in patients having had *S. aureus* arthritis despite modern therapy might be explained by prolonged chronic inflammation in the affected joints even after elimination of bacteria by adequate antibiotics. We have recently shown that treatment with the combination of a TNF inhibitor and an antibiotic resulted in a quicker relief of clinical arthritis in mice with septic arthritis compared to an antibiotic monotherapy (Accepted by Journal of Infectious Diseases 2011). Our aims of present study is 1) To study the mechanism of the chronic joint inflammation in staphylococcal septic arthritis after antibiotic treatment; 2) To find a novel therapy to minimize post infectious sequelae, alleviate the bone/cartilage destruction, and in turn diminish the joint dysfunction in *S. aureus* septic arthritis.

*S. aureus* septic arthritis induced by intravenous injection of LS-1 in mice was treated with cloxacillin, and the clinical arthritis was observed in 3 months. Antibiotics killed *S. aureus* were injected into mouse knee joints to induce arthritis, and the arthritis was treated by biologics aiming immune modulation.

Prolonged chronic arthritis was found in 20% of the mice with septic arthritis 3 months after adequate treatment of antibiotics. Intraarticular injection of antibiotics killed *S. aureus* gave rise to arthritis in a dose dependent pattern, and chronic arthritis and bone erosion were found in some joints 2 weeks after injection. Importantly, TNF-alpha inhibitor and anti-IL-1 antibodies were able to abrogate the arthritis development. However, treatment with a T cell costimulation modulator did not exert a beneficial effect on joint inflammation.

Antibiotic monotherapy is not enough to cure *S. aureus* septic arthritis. Antibiotics killed *S. aureus* has a long lasting arthritogenic property. The combination of an immunomodulator (e.g. TNF inhibitor and anti-IL-1 antibodies) and antibiotics represents a novel therapeutic strategy for the treatment of staphylococcal septic arthritis.

## 76P.

### Lack of Receptor for Advanced Glycation End products aggravates Staphylococcus aureus induced arthritis in mice

Ing-Marie Jonsson (3), Tao Jin (1), Catharina Lindholm (2), Rille Pullerits (3)

Avd för reumatologi och inflammationsforskning, Göteborgs Universitet (1). Avd för reumatologi och Inflammationsforskning, Sahlgrenska Akademien, Göteborgs Universitet (2). Avdelningen för Reumatologi & Inflammationsforskning, Sahlgrenska Akademien vid Göteborgs Universitet (3).

Patients with pre-existing joint diseases have ten times increased frequency of septic arthritis. *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) is the most prevalent cause of this severe destructive joint disease. Receptor for Advanced Glycation End products (RAGE) is a cell surface receptor binding a variety of ligands including the pro-inflammatory cytokine, HMGB1, an important mediator in both autoimmune and infectious arthritis. The role of RAGE in *S. aureus* arthritis is still largely unknown.

The aim of the study was to examine whether depletion of RAGE has an impact on clinical development of *S. aureus* septic arthritis.

RAGE knockout and wild type control mice were intravenously inoculated with *S. aureus* strain LS-1. Survival, weight loss and clinical development of arthritis were monitored daily and mice were sacrificed at 14 days after inoculation. Bacteriological analysis of kidneys and histopathological evaluation of joints was carried out.

The overall frequency of septic arthritis on day 14 was evident in 57% RAGE KO mice as compared to 32% in controls. The overall mortality rate was 14% in RAGE KO mice vs. 32% in wild type animals (ns). Morphological evaluation of joints revealed severe arthritis in 100% of RAGE KO mice vs. 50% in controls ( $p < 0.05$ ). RAGE KO mice displayed a significantly higher arthritis severity index (mean  $8.5 \pm 1.1$  vs  $2.0 \pm 0.9$ ,  $p < 0.02$ ) and more bone destructions (mean score  $5.9 \pm 1.1$  vs  $1.3 \pm 0.7$ ;  $p < 0.02$ ) as compared to controls, respectively. In addition, bacterial load in kidneys was significantly higher in RAGE KO mice compared to controls (mean  $24 \pm 7$  vs.  $6 \pm 3 \times 10^6$  CFU,  $p < 0.04$ )

Lack of RAGE receptor aggravates *S. aureus* induced septic arthritis and impairs the host ability to clear the infection.

## 77P.

### Survivin as a target for therapeutic RNA interference in antigen-induced arthritis

Sofia Andersson (3), Mattias Svensson (4), Karin Andersson (2), Ing-Marie Jonsson (4), Pernilla Jirholt (5), Malin Erlandsson (4), Inger Gjertsson (1), Maria Bokarewa (4)

Avd för Reumatologi och Inflammationsforskning, Sahlgrenska Akademien vid Göteborgs Universitet (1). Avdelningen för Reumatologi & Inflammationsforskning, Sahlgrenska Akademien vid Göteborgs Universitet (2). Avdelning för reumatologi och inflammationsforskning, Sahlgrenska Akademien vid Göteborgs Universitet (3). Avdelningen för Reumatologi & Inflammationsforskning, Sahlgrenska Akademien vid Göteborgs Universitet (4). Göteborgs Universitet, avdelningen för reumatologi och inflammationsforskning, Guldhedsg 10, 413 46 Gbg (5).

Proto-oncogen survivin functions on the crossroad of intracellular pathways regulating apoptosis, transcription of growth factors, and cell division. High levels of survivin is an early predictor of joint destruction and resistance to anti-rheumatic treatment in patients with rheumatoid arthritis (RA). The aim was to study if systemic and local downregulation of survivin by RNA interference is sufficient for modulation of joint inflammation and destruction.

Two MISSION TRC lentiviral constructs (T13 and T16) encoding short hairpin (sh)RNA targeting survivin, were selected by in vitro assay. Arthritis was induced in Balb/c mice ( $n=40$ ) by immunization with methylated bovine serum albumine (mBSA) followed by intra-articular injection of mBSA. Lentiviral particles T13 and T16, separately or in combination (T13+T16), were given once by an intra-articular injection ( $10^7$  transduction particles/knee) at immunization day 0 ( $n=8+8+8$ ). The control groups received lentiviral particles encoding the scramble control construct ( $n=8$ ) or PBS ( $n=8$ ). Experiment was terminated at day 28. Expression of intracellular survivin was measured with flow cytometry or ELISA. Knees were assessed for morphological signs of arthritis. Serum



was tested for antibody production. T, B and dendritic cell (DC) populations were assessed by flow cytometry.

Lentiviral particles T13 and T16 injected at day 0 downregulated survivin production in synovia by 10-30%, spleen by 22-56% ( $p < 0.01$ ) and bone marrow by 0-30% ( $p < 0.05$ ). Downregulation of survivin associated with reduced severity of joint erosions in the T16 group compared to PBS control group ( $1.2 \pm 0.45$  vs  $0.3 \pm 0.45$ ,  $p = 0.024$ ), while the severity of synovitis was similar. We registered systemic effects as downregulation of DC and reduced levels of serum antibodies. Plasmacytoid DC was reduced in spleen of T16 group vs PBS control group ( $p < 0.01$ ) and in lymph node from T13+T16 group ( $p < 0.05$ ). T16 group had reduced amount of CD11c+CD8+ DCs in spleen ( $p < 0.05$ ) and in lymph nodes ( $P < 0.001$ ), and enhanced migration of CD62L+ cells from spleen (50% reduction compared to PBS controls,  $p < 0.05$ ) to lymph nodes (increased by 68%).

We show that survivin is required for propagation of antigen-induced arthritis in mice. Downregulation of survivin production at the time of immunization significantly reduced formation of erosions in antigen-induced arthritis.

### 78P. Smoking functions as a negative regulator of IGF-1 levels and activates the cascade of adipokine signaling molecules in patients with rheumatoid arthritis

Roberto Doria Medina (2), Malin Erlandsson (1), Sofia Silfverswärd Lindblad (1), Maria Bokarewa (2) Avdelningen för Reumatologi & Inflammationsforskning, Sahlgrenska Akademien vid Göteborgs Universitet (1). Department of Rheumatology and Inflammation Research, Sahlgrenska University Hospital, Göteborg (2).

Cigarette smoking has been recently connected to the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA). The cellular mechanisms and molecular events initiated by smoking and leading to severe inflammation, low efficacy of anti-rheumatic drugs, and autoantibody production, are still poorly understood. Adipokines is a family of signalling molecules originating from adipose tissue and regulating carbohydrate and lipid metabolism. In RA, adipokines are connected to inflammation, disease activity and radiological signs of joint destruction. Numerous effects of adipokines are mediated through insulin receptor/insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R) complex. Present study evaluates a link between cigarette smoking, IGF-1 signalling and adipokine cascade in patients with rheumatoid arthritis.

One hundred eleven patients (76 women, 35 men) with established RA (mean disease duration 10.37 years) participated in the structured telephone interview on their smoking habits. Patients were stratified by age, where 60 years and above indicated older patient group, and levels of IGF-1, where the level of  $< 4$  ng/ml indicated the low-IGF group. Levels of adipokines (visfatin, adiponectin, resistin and leptin) were analysed in blood samples of these patients using commercial ELISAs.

Levels of IGF-1 in blood were inversely related to age, this enabled distinct analysis of the younger ( $< 60$ ,  $n = 62$ ) and older ( $\geq 60$ ,  $n = 49$ ) patient groups. Smoking was associated with low levels of IGF-1 in both age groups ( $< 60$ :  $5.82$  vs  $10.54$ ,  $\geq 60$ :  $1.49$  vs  $4.28$  ng/ml), high levels of leptin ( $\geq 60$ :  $8.39$  vs  $2.05$  ng/ml,  $p = 0.02$ ), and low levels of resistin ( $p = 0.010$ ). Adiponectin levels correlated inversely to resistin ( $r = -0.443$ ). In patients with low levels of IGF-1, visfatin correlated with resistin ( $r = 0.599$ ) and leptin ( $r = 0.450$ ) levels, and correlated inversely with IGF-1, while no such correlation was found in patients with high levels of IGF-1.

Direct inhibitory effect of nicotine on IGF-1 levels was proved in mice. Mice supplemented with nicotine (0.02-0.5%) in drinking water had significantly lower levels of IGF-1 in blood compared to their siblings ( $p = 0.0007$ ).

Smoking functions as a negative regulator of IGF-1 levels in RA patients and has repressive effects on the cascade of adipokine signalling molecules, contributing to inflammation and joint destruction in RA.

### 79P.

#### The pro-invasive glycoprotein podoplanin/gp38 is expressed in fibroblast-like synoviocytes in the hyperplastic synovial lining in rheumatoid arthritis

Anna-Karin Hultgård Ekwall (2), Sofia Andersson (2), Thomas Eisler (4), Christian Anderberg (5), Mikeal Brisslert (3), Maria Bokarewa (1) Avdelningen för Reumatologi & Inflammationsforskning, Sahlgrenska Akademien vid Göteborgs Universitet (1). Avdelningen för reumatologi och inflammationsforskning, Sahlgrenska Akademien, Göteborgs universitet (2). Department of Rheumatology and Inflammation Research, The Sahlgrenska Academy and University Hospital, University of Gothenburg, SE 40530 Gothenburg, Sweden (3). Institutionen för kliniska vetenskaper Danderyds sjukhus, Karolinska Institutet (4). Ortopedkliniken, Spenshults sjukhus (5).

The activated fibroblast-like synoviocytes (FLS) in rheumatoid arthritis (RA) share many characteristics with tumour cells and are key mediators of synovial tissue transformation and joint destruction. The glycoprotein podoplanin/gp38 is up-regulated in the invasive front of several human cancers and has been associated with epithelial-mesenchymal transition, increased cell migration and tissue invasion. The aim of this study was to investigate if podoplanin is expressed in areas of synovial transformation in RA and especially in pro-migratory RA-FLS.

Podoplanin expression in human synovial tissue from 18 RA patients and 9 osteoarthritis (OA) patients was assessed by immunohistochemistry. The expression was related to markers/products of FLS (cadherin-11, CD90 and lubricin), of activated FLS (matrix metalloproteinase-9 (MMP-9)) and of myofibroblasts ( $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -sma)) using confocal immunofluorescence microscopy. Expression of podoplanin, with or without the addition of pro-inflammatory cytokines and growth factors, in primary human FLS was evaluated with flow cytometry. Effects of podoplanin expression on cell spreading and migration of primary RA-FLS was assessed by siRNA gene silencing in a scratch-wound assay.

Podoplanin was highly expressed on cadherin-11 positive cells throughout the synovial lining layer in RA. The expression was most pronounced in areas with lining layer hyperplasia and high MMP-9 expression where it coincided with an up-regulation of  $\alpha$ -sma and high cellular content of lubricin. The synovium in OA was predominantly podoplanin negative. Podoplanin was expressed in 50% of cultured primary FLS and the expression was increased by IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ; and TGF- $\beta$ 1. Primary RA-FLS with reduced expression of podoplanin showed reduced spreading and disintegrated migration in 2D-culture.

We show that podoplanin is highly expressed in FLS of the invading synovial tissue in RA. The concomitant up-regulation of  $\alpha$ -sma and podoplanin in a subpopulation of FLS indicates a trans-differentiation to myofibroblasts. Pro-inflammatory mediators increase the expression of podoplanin in cultured RA-FLS. Our results further indicate that podoplanin is important for cell spreading and collective cell migration of primary RA-FLS in vitro. We conclude that podoplanin might be involved in the synovial tissue transformation and invasive behavior of activated FLS in RA.

### 80P.

#### Tyrosine kinase flt3/flt3 ligand signalling is linked to survivin expression in rheumatoid arthritis

Sofia Andersson (1), Mattias Svensson (2), Mats Dehlin (4), Malin Erlandsson (2), Anna-Karin Hultgård Ekwall (3), Ing-Marie Jonsson (2), Maria Bokarewa (2) Avdelning f reumatologi och inflammationsforskning, Sahlgrenska Akademien vid Göteborgs Universitet (1). Avdelningen för Reumatologi & Inflammationsforskning, Sahlgrenska Akademien vid Göteborgs Universitet (2). Avdelningen för reumatologi och inflammationsforskning, Sahlgrenska Akademien, Göteborgs universitet (3). Institutionen för reumatologi och inflammationsforskning Göteborgs Universitet (4).

Proto-oncogen survivin is indicated as an early marker predicting radiological progression in patients with rheumatoid arthritis (RA). Fms-like tyrosine kinase 3 (flt3) ligand has been recently outlined within a panel of preclinical biomarker of high predictive value for the development of RA. Additionally, we have shown that Flt3-ligand is elevated in RA patients and may induce arthritis in experimental setting. Our aim was to study the role of Flt3-ligand signalling in inducing high levels of survivin in experimental arthritis, and to evaluate a link between these two early markers of RA.

Levels of survivin and Flt3-ligand were measured in pairs of blood and synovial fluid of 90 patients with RA, using ELISA, and analysed with respect to clinical features of RA. Experimental arthritis was induced in Balb/c mice using immunization with methylated BSA (mBSA). Mice were treated with Flt3-ligand (50 mikrog/kg/d, n=15), or with Flt3R inhibitor (SU11248, 40 mg/kg/d; n=14), or with survivin-targeting shRNA (lentiviral construct, n=8) from day 0 of mBSA immunization. Appropriate control groups of mBSA-induced arthritis received PBS, citrate buffer (pH 4,5), and non-targeting lentiviral construct, respectively. Arthritis was assessed morphologically on day 28. Levels of survivin and flt3-ligand were measured using flow cytometry or ELISA.

RA patients with high levels of survivin had significantly higher levels of Flt3-ligand both in blood ( $P < 0.0001$ ) and in synovial fluid ( $P = 0.0007$ ). In mBSA arthritis, mice treated with Flt3-ligand had increased survivin production in the bone ( $19.5 \pm 3.9\%$  vs  $14.8 \pm 3.3\%$ ,  $P = 0.02$ ), while interruption of Flt3-ligand signalling by SU11248 decreased survivin production in bone marrow compared to the control group ( $26.3 \pm 4.5\%$  vs  $37.1 \pm 5.7\%$ ,  $P = 0.001$ ). Downregulation of survivin production using shRNA significantly reduced levels of intracellular survivin ( $P = 0.0034$ ) and Flt3-ligand ( $P = 0.0014$ ) in mice splenocytes.

Flt3R/flt3-ligand signalling is intimately related to production of proto-oncogene survivin in experimental and human RA. Results obtained in experimental arthritis indicating potential biological relevance of our observations for treatment of RA.

### 81P.

#### Tolerans vid kollageninducerad artrit kan medieras av B celler

Tove Eneljung (2), Pernilla Jirholt (3), Sara Tengvall (2), Kenth Gustafsson (4), Inger Gjertsson (1)  
Avd för Reumatologi och Inflammatorionsforskning, Sahlgrenska Akademien vid Göteborgs Universitet (1). Avdelning för reumatologi och inflammationsforskning, Göteborgs Universitet, Box 480, 405 30 Göteborg (2). Göteborgs Universitet, avd för reumatologi och inflammationsforskning, Guldhedsg 10, 413 46 Gbg (3). Molecular Immunology Unit, Insitute of Child Health, University College London, London, UK (4).

Dagens behandlingar vid reumatoid artrit (RA) består av immunsuppression vilket bromsar den både den autoimmuna, men tyvärr också den infektionsutlösta inflammationen. En optimal behandling skulle kunna vara att skapa tolerans, dvs att återställa immunförsvaret till dess ursprungliga funktion – att bekämpa infektioner, men ej den egna kroppen. Vi tidigare visat att genterapi riktat mot samtliga antigenpresenterande celler (APC) leder till komplett toleransinduktion vid kollageninducerad artrit (CIA) i mus. Frågan om effekten medieras av någon särskild APC population (B-celler, makrofager eller dendritiska celler). De senaste årens studier har visat att B-celler sannolikt är involverade i patogenesen vid RA, men också att de under vissa omständigheter kan mediera tolerans. Syftet med denna studie är att undersöka B-cellers förmåga att inducera tolerans vid CIA.

En tolerogen lentiviral konstruktionen bestående av en B-cells specifik I $\kappa$ -promotor och aminosyra 259-270 från rått-kollagen typ II (I $\kappa$ -CII) används. Hematopoetiska stamceller transduceras med dessa lentivirala partiklar och transplanteras i en letalt strålad mottagarmus. Därefter induceras CIA enligt standard protoll.

Möss som benmargstransplanterats med celler transducerad med I $\kappa$ -CII utvecklar signifikant lindrigare och mindre frekvent artrit samt har ett nedregerat kollagenspecifikt B- (antikroppsnivåer) och T-cellssvar.

B-celler kan mediera tolerans vid CIA och kan därför vara en möjlig målcell för framtida tolerans-baserade behandlingar vid RA.

### 82P.

#### A disease-modifying role for mucosal IgA antibodies to citrullinated antigens?

Anna Svärd (3), Alf Kastbom (4), Yngve Sommarin (2), Thomas Skogh (1)  
Avdelningen för Reumatologi, Institutionen för Molekylär och Klinisk Medicin, Hälsouniversitetet i Linköping (1). EuroDiagnostica AB, Malmö (2). Kliniken för reumatologi, 791 82 Falun (3). Reumatologi/AIR, Institutionen för klinisk och experimentell medicin, Linköpings Universitet (4).

The aim of this study was to investigate whether IgA antibodies to cyclic citrullinated peptides (CCP) can be detected in saliva of patients with rheumatoid arthritis (RA) and if it relates to clinical manifestations.

Salivary samples were collected (by 'passive drooling') from 63 consecutive patients with established RA at the rheumatology outpatient clinic (Falun, Sweden), and from 20 healthy persons (hospital staff). The samples were centrifuged and kept frozen at  $-20^{\circ}\text{C}$  until analysis. IgA-class anti-CCP antibodies in saliva were analysed by adaptation of a commercial ELISA (Immunescan RA, Euro-Diagnostica AB) using polyclonal rabbit antihuman alpha-chain specific antibodies conjugated with horseradish peroxidase (DakoCytomation) as secondary antibody. To ensure specificity of the reaction, a corresponding ELISA was set up to analyse IgA antibodies to control antigen (cyclic arginine peptide, CAP), and anti-CCP/anti-CAP ratios were calculated. Also, inhibition studies were performed by preincubation of sera with soluble CCP or CAP. Clinical and laboratory data on disease activity, i.e. CRP, ESR, and DAS28 as well as radiological outcome were achieved retrospectively via the patients' medical records.

Background reactivity against CCP was found in virtually all patients and healthy subjects, whereas a positive anti-CCP/anti-CAP ratio ( $\geq 1.5$ ) was found in 14 out of 63 RA patients (22%) and in one healthy subject (5%). Salivary IgA-reactivity with CCP was dose-dependently inhibited by soluble CCP (but not with CAP) in sera with anti-CCP/anti-CAP ratios  $\geq 1.5$ . No IgG-reactivity to CCP was found in saliva, although all patients with salivary IgA anti-CCP tested IgG anti-CCP-positive in serum, strongly arguing against passive leakage of anti-CCP antibodies from blood to saliva. The patients testing positive for salivary IgA-CCP had lower average disease activity measures at presentation and fewer developed erosions within six years after presentation ( $p = 0.043$ ).

Salivary IgA-CCP were found in a subset of IgG anti-CCP positive RA patients. In contrast to their serum counterparts, salivary IgA antibodies may associate with a milder/less destructive disease course. This accords with the notion that secretory IgA antibodies exert anti-inflammatory actions, and that they may be associated with induction of systemic tolerance (oral tolerance). The possible disease-modifying role of mucosal immunity to citrullinated proteins needs further investigation!

# ANNONS



## Svensk Reumatologisk Förening

# STYRELSENS ÅRSBERÄTTELSE

## FÖR 2011

Utvecklingen av svensk reumatologi är fortsatt stark. Samarbetet mellan de sex universitetsorterna beträffande forskning utvecklas allt mer såväl avseende den experimentella biologiska forskningen som behandlingsforskning och registeruppföljning. Internationellt sett befinner sig Sverige i toppen vad gäller reumatologisk forskning. Behandlingsmässigt noteras en fortsatt ökning och bredare användning av biologiska läkemedel. Under 2009 tillkom en hämmare av interleukin-6, under 2010 två nya TNF-hämmare och under 2011 en nytt läkemedel för SLE-behandling. Reumatologen har i dag en betydande arsenal av såväl ospecifika immunomodulerande läkemedel som selektiva riktade medel för behandling av olika typer av inflammatoriska sjukdomar. En fortsatt utveckling av den mer skraddarsyddna behandlingen är att vänta under de närmaste åren. Den nya läkemedelsbehandlingen ställer krav på effektiv läkemedelshantering med mesta möjliga patientnytta till lägsta möjliga kostnad och en noggrann uppföljning i studier och i register. Fokus på utsättning av TNF-hämmare hos patienter i remission kommer att bli nödvändig.

**REUMATOLOGIS ST-UTBILDNING** har en regional struktur med sex regionala studierektorer placerade i Lund, Göteborg, Linköping, Stockholm, Uppsala och Umeå. De regionala studierektorerna håller i undervisning och annan utbildning samt är ett stöd i ST-utbildningens genomförande. Den nya målbeskrivningen implementeras nu runt om i landet. ST-utbildningen kvalitetsgranskas på flera sätt bl.a. genom ett årligt diagnostiskt prov sedan 2005, SPUR-inspektioner på SPUR-inspektörernas initiativ samt medsittning för att kontinuerligt följa upp ST-läkarens kompetens. Arbetet i styrelsen har letts av ST-läkarens ansvarig Johan Karlsson och utbildningsansvarige Åsa Reckner Olsson. Föreningen har aktivt uppmontrat anordnande av SK-kurser och vill att ST-läkaren går dessa tidigt i sin utbildning. Nationella ST-dagarna i Stockholm var välordnat och lockade 32 ST-läkare.

Antal ST-läkare visar en kraftig ökning under de senaste åren (65-73-82-80-89-91-94). Störst ökning procentuellt och nominellt på länssjukhusen. Fortfarande är dock specialistbemanningen på många länssjukhus besvärande låg. SRF bör på olika sätt fortsätta stärka rekryteringen av läkare till länssjukhusen. Reumatologin är ju sedan 2005 enskild basspecialitet, jämställd med Infektion och Neurologi. Professorskollegiet ser just nu över dels reumatologins placering under grundutbildningen och dels hela curriculum.

Antalet nya specialister i reumatologi under åren 2000–2010 är 151 eller fördelat årsvis 13-18-12-18-13-11-15-12-9-24-15 dvs 13,7/år. Det kvarstår dock regionala ojämlikheter på såväl regionsom länssjukhusnivå.

**I SAMARBETE MED INDUSTRIEN** har ett flertal möjligheter till vidareutbildning kunnat anordnas. Ansvarig i styrelsen har varit Åsa Reckner Olsson. Exempel på kurser som anordnats flera gånger för att nå ut till alla intresserade reumatologer är kurserna Reumatologisk epidemiologi, SLE, Spondylartrit, Immunologi, och Medicinskt ultraljud. Styrelsen är angelägen att kurserna ordnas flera gånger så att de som vill skall ha möjlighet att erhålla utbildningen.

Föreningen har, som en av få specialiteter, fokus på riksstämman med ett 80-tal insända abstract, vilka granskas av professorskollegiet. Vi ser även ett ökat intresse för vårt eget vårmöte vilket i år anordnades i Göteborg, detta år för första gången i samarbete med Föreningen för reumasjukköterskor i Sverige (FRS). Uppslutningen på vårmötet har ökat för varje år och blev denna gång cirka 228 deltagare. Vi har under året påbörjat en översyn över framtida organisation av våra vårmöten.

**ARBETET MED MEDICINSKA RIKTLINJER** har fortgått intensivare och mer omfattande än någonsin. Carl Turesson har därvidlag tagit ett stort ansvar. Föreningen arbetar med årlig uppdatering av riktlinjer för reumatoid artrit, ankyloserande spondylit/psoriasis artrit, och för prevention av kardiovaskulär sjukdom i samband med inflammatorisk reumatisk sjukdom. Under 2011 tillkom dessutom riktlinjer kring screening för tuberkulos hos patienter med reumatisk sjukdom inför biologisk behandling, läkemedelsbehandling vid graviditet och amning hos patienter med reumatisk sjukdom samt rekommendationer för vaccination hos patienter med inflammatoriska reumatiska sjukdomar. SRFs riktlinjer processas på ett strukturerat sätt genom speciella arbetsgrupper med omfattande diskussion såväl i professorskollegium som med enhetsföreträdare samt under riktlinjemöte för att därefter stadfästas i samband med vårmöte.

Under året har många SRF-medlemmar varit engagerade i framtagandet av Socialstyrelsens riktlinjer angående rörelseorganens sjukdomar gällande reumatoid artrit, ankyloserande spondylit/psoriasisartrit och artros. Preliminär version har tagits fram och diskuterats under året, slutgiltig version väntas i början av 2012.

SRF arrangerade tillsammans med RF för första gången ett symposium under Almedalsveckan i Visby "Guld till reumatisk sjuka?". Detta seminarium drog trots knivskarp konkurrens stor publik i Visby kårhus. Det blev en konkret och bra diskussion kring hur dessa riktlinjer ska implementeras på ett bra och jämlikt sätt.

**UNDER HÖSTEN 2011 HAR ETT ARBETE** startats upp för att se över och förtydliga SRFs roll och ansvar när det gäller våra kvalitetsregister inom reumatologin. Samarbetsavtalen mellan SRF och SRR/

SRQ/ARTIS och Heras ska förnyas och det är ett bra tillfälle att se över organisation, samarbete med läkemedelsindustrin, målsättningen och utformandet av våra register.

En arbetsgrupp som ska arbeta med riktlinjer för modern reumarehabilitering ska formuleras under hösten med Elisabeth Lindqvist som sammankallande. Studiegrupp kring axial spondylartrit har startas upp av Lennart Jacobsson.

Höstkonferensen 2010 hade som tema forskning och klinisk verksamhet i samverkan. Det blev en livfull och konstruktiv diskussion med cirka 40 deltagare.

**SRF HAR KUNNAT NOTERA** en ordentligt ökad medlemstillströmning. Sålunda har under året invalts 23 nya medlemmar (huvuddelen ST-läkare) samt 20 associerade medlemmar.

Under året har föreningens verksamhetschefsnätverk med Boel Mörck som sammankallande och med en subenhet för länsreumatologin som leds av Åke Thörner varit aktiva. Dessa nätverk är en viktig del i styrelsens intentioner att skapa olika mötesplatser såsom höstkonferensen, Almedalsveckan, professorskollegiet, verksamhetschefgruppen, reumatologseniorerna, Future Faculty, register- och riktlinjedagar, uppmuntra nationella ST-dagar och understödja arbetet i studiegrupper och studierektorsmöten m.m.

Scandinavian Society of Rheumatology (SSR) har varit aktivt under året och ska fungera som en paraplyorganisation med representanter från alla skandinaviska länder. Styrelsen har utsett Ingrid Lundberg som ordinarie och Carl Turesson som suppleant i SSR.

**REUMABULLETINEN HAR UNDER 2011** övergått från 4 nummer/år till 5 nummer/år och produceras av Mediahuset AB. Målet har varit en utåtriktad, mer professionell tidskrift och även ett mer aktivt arbete inom föreningen med Bulletinen. Sammantaget har den nya ReumaBulletinen inneburit ett lyft för föreningen och skapat en utåtriktad möjlighet för reumatologin i Sverige. Tanken är att i tidningen spegla SRFs viktigaste frågor. Redaktör har varit Tomas Bremell. Vår nya hemsida har syftat till att på ett aktivt utåtriktat sätt kunna presentera reumatologi och reumatologin i Sverige.

Föreningens kostnader överstiger intäkterna under 2011 och har gjort så under de senaste åren till följd av den mängd aktiviteter som vi har. Vi tår således på det samlade kapitalet. Likviditeten, dvs. föreningens ekonomi, är emellertid god. Vi räknar dock med mer annonsintäkter till SRF framgent och därigenom förbättra vår ekonomi och skapa ett nettoöverskott från och med 2012.

**Medlemsantalet** i oktober 2011 är totalt 563. Av dessa är 398 aktiva läkare och 65 är pensionerade. Föreningen har 81 associerade medlemmar och 19 hedersmedlemmar.

**Stödande medlemskap:** Föreningen har under verksamhetsåret haft följande stödande juridiska medlemmar: Abbott Scandinavia AB, Pfizer AB, MSD, Roche, UCB Nordic, Bristol-Myers Squibb.

#### **Förtroendemän utsedda i samband med årsmöte:**

**Styrelsen** har bestått av: ordförande *Johan Bratt*, vice ordförande *Boel Mörck*, facklig sekreterare *Per Salomonsson*, vetenskaplig sekreterare *Carl Turesson*, kassör *Britt-Marie Nyhäll-Wählin*, representant för läkare under utbildning *Johan Karlsson* samt ansvarig för vidareutbildning och utveckling av regional ST-utbildning *Åsa Reckner Olsson*.

**Revisorer:** Ido Leden och Rolf Oding med Bernhard Grewin som suppleant.

#### **Representant i Svenska Läkaresällskapets fullmäktige:**

Johan Bratt med Boel Mörck som suppleant.

**Valberedning:** Ingrid Lundberg (ordförande), Solveig Wällberg Jonsson och Jörgen Lysholm

#### **Förtroendemän utsedda eller föreslagna av SRFs styrelse**

##### **Kontaktpersoner:**

- Kontaktperson i språkfrågor och klassifikation: Anders Gülfe.
- Kontaktperson till Bone and Joint Decade: Bengt Lindell

##### **Arbetsgrupper:**

1. ARTIS-gruppen (AntiReumatisk Terapi I Sverige): nils.feltelius@mpa.se
2. Biobank för SRR: johan.askling@ki.se
3. HERAS: ronald.van.vollenhoven@ki.se
4. Nationellt SLE-register: andreas.jonsen@med.lu.se
5. Riktlinjer för behandling av RA: carl.turesson@med.lu.se
6. Riktlinjer för behandling av Spondylartriter: lennart.jacobsson@med.lu.se
7. Riktlinjer för primärprevention avseende kardiovaskulära riskfaktorer vid reumatisk sjukdom: elisabet.svenungsson@ki.se
8. Riktlinjer för modern reumarehabilitering: elisabeth.lindqvist@med.lu.se
9. SRQ (Svensk reumatologisk kvalitetsregister): staffan.lindblad@karolinska.se
10. Svenska Reumatologiregister (SRR): staffan.lindblad@karolinska.se
11. Säkerhetsfrågor vid läkemedelsbehandling: lars.coster@lio.se

##### **Intressegrupper:**

- Future Faculty: anna-karin.hultgard-ekwall@rheuma.gu.se
- Reumaseniorer: ylva.lindroth@ptj.se
- Verksamhetschefsgrupp: boel.morck@vgregion.se
- Länsreumatologichefsgrupp: ake.thorner@dll.se

##### **Studiegrupper:**

- Swedish Scleroderma Study Group: lars.coster@lio.se
- Studiegruppen för Psoriasisartrit: ulla.lindqvist@medsci.uu.se
- Studiegruppen för Osteoporos: britt-marie.nyhall-wahlin@ltdalarna.se
- Studiegruppen för Epidemiologi: lennart.jacobsson@med.lu.se
- Studiegruppen för Kardiovaskulär komorbiditet vid reumatisk sjukdom: elisabet.svenungsson@ki.se
- Studiegruppen för Myosit: ingrid.lundberg@ki.se
- Studiegruppen för Artrirradiologi: annika.teleman@spenshult.se
- Studiegruppen för axial spondylartrit: lennart.jacobsson@med.lu.se

##### **Representanter:**

- Socialstyrelsens vetenskapliga råd: Anna Engström-Laurent.
- IPULS: Lennart Jacobsson.
- UEMS: Frank Wollheim och Åsa Reckner Olsson.
- EULAR Standing Committees: Boel Andersson-Gäre (pediatric rheumatology), Eva Klingberg (education and publication), Lars Klareskog (international clinical studies), Ingemar Petersson (epidemiologi), Lars Klareskog (investigative rheumatology) och Kristina Forslind (musculoskeletal imaging).
- Redaktionskommittén för Scandinavian Journal of Rheumatology: Carl Turesson, suppleant Solveig Wällberg Jonsson.

- Rheumatology in Europe: Björn Svensson.
- Representant i Svenska Läkarförbundets representantskap: Johan Bratt med Boel Mörck som suppl.
- SweReFo: Tomas Zweig, Åke Thörner.
- Rikstämmedelegationen: Solveig Wällberg Jonsson.

#### Övriga förtroendeuppdrag:

- Ansvarig för föreningens hemsida: Milad Rizk.
- Ansvarig utgivare för Reumabulletinen: Tomas Bremell.
- IT representant: Jörgen Lysholm.
- Konsultationsläkare till Läkarförbundet (bistå vid anmälan): Tomas Bremell.
- CME-bedömare: Anna Engström Laurent.
- Representanter för Socialstyrelsen för granskning av ansökan om specialitet i reumatologi: Agneta Uddhammar och Tomas Husmark.
- SPUR inspektörer: Annika Teleman, Lena Björnådal, Tomas Bremell och Per-Johan Hedin.
- Regionala ST-studierektorer: Ewa Berglin (Norr), Stina Blomberg (Uppsala), Bernhard Grewin (Stockholm), Jan Cedergren (Linköping), Eva Klingberg (Väster), Tomas Mandl (Söder).
- Professorskollegium med samtliga medlemmar som innehar en professur i reumatologi, är kliniskt verksamma och medlemmar i SRF. Under året har professorskollegiet bestått av ordf, sammankallande Solbritt Rantapää-Dahlqvist (Umeå), Lars Rönnblom (Uppsala), Anna Rudin, Hans Carlsten (Göteborg), Thomas Skogh (Linköping), Ingrid Lundberg, Lars Klareskog, Ronald van Vollenhoven och Ingiöld Hafström (Stockholm), Tore Saxne, Gunnar Sturfelt och Lennart Jacobsen (Malmö/Lund). Föreningens ordförande och vetenskapliga sekreterare är adjungerade.

**Styrelsen har sammanträtt vid 7 tillfällen, varav ett tvådagarsmöte. Under verksamhetsåret har bland annat följande skett:**

#### Hälso- & Sjukvårdsfrågor:

- Styrelsen har varit representerad vid LFs representantskap för specialistföreningarna och vid SLS fullmäktige.
- Deltagande i Soc Styrelsens arbete med riktlinjer rörande rörelseorganens sjukdomar.
- Höstkonferensen 2010 arrangerades 14-15 oktober under rubriken Forskning och klinisk verksamhet i samverkan- utmaningar för svensk reumatologi.
- SRF arrangerade tillsammans med RF ett symposium om Socialstyrelsens nya riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar i Almedalen, Visby i början av juli 2011.

#### Utbildnings- och forskningsfrågor:

- Riksstämman 2010 genomfördes i Göteborg med mer än 80 abstract.
- Nationella ST-dagar i Reumatologi hölls i Stockholm i med 32 deltagande ST-läkare.
- Cutting Edge-symposiet genomfördes i augusti 2011 i Lund.
- Reumatologiska kliniken Sahlgrenska Göteborg arrangerade i samarbete med SRF och FRS vårmöte 2011.
- Fortbildning. Kurserna: Reumatologisk epidemiologi, SLE, Spondylartrit, Immunologi, och Medicinskt ultraljud har genomförts under året.
- SK-kurserna: Reumatologisk farmakoterapi och Inflammatoriska systemsjukdomar samt de SK-liknande kurserna Extraartikulära manifestationer vid RA och Immunology update har genomförts.

- 2010 års SRF-stipendium för bästa basala abstrakt tilldelades Sara Engvall, och för bästa kliniska abstrakt Elke Theander i samband med riksstämman 2010.

#### Utmärkelser:

- Till ledstjärnan för 2010 utsågs Milad Rizk.
- Ingiöld Hafström invaldes till hedersledamot.
- Scandinavian Journal of Rheumatology's stipendium för reumatologisk forskning år 2011 tilldelades Johan Rönnelid.
- Pfizers stipendium år 2010 för yngre forskare tilldelades Lena Björkman och Dimitris Makrygiannakis.
- Pfizer-priset år 2010 för framstående reumatologisk forskning tilldelades Gunnar Sturfelt och Ola Nived.
- MSDs reumatologistipendium 2010 tilldelades Anders Bengtsson.
- Abbott-stipendier för yngre forskare i reumatologi tilldelades: Anna Södergren, Ann Knight, Anna Karin Hultgård Ekwall, Jan Cedergren, Thomas Mandl och Inga-Lill Engvall.
- SRF-stipendium till Andrzej Tarkowskis minne tilldelades Christofer Sjöwall.

#### Kvalitetssäkring:

- SPUR inspektion har utförts på reumatologienheten i Linköping och kommer att utföras nov 2011 på Skånes Universitets-sjukhus.
- Diagnostiskt prov genomfördes under våren med 47 deltagande ST-läkare.

#### Internationellt samarbete:

- Inga rapporter har inkommit från representanter för EULARs standing committees.
- Skriftliga rapporter har inkommit från UEMS möten.
- Möte med SSR under SCR och EULAR, muntlig rapport lämnad.

#### Remissvar/svar:

- Remissvar "Nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar 2010".
- Remissvar "Översyn av de nationella kvalitetsregistren".

#### Ekonomi/Administration:

- Föreningens ekonomi är i balans.
- ReumaBulletinen har utkommit med fem nummer. Tidskriften görs i samarbete med Mediahuset AB.
- Styrelsen och föreningens hemsideredaktörer Milad Rizk och Bengt Lindell har fortsatt arbeta för att utveckla föreningens hemsida. En ny hemsida lanserades oktober 2011.
- Föreningen har fortsatt att avsätta ekonomiska medel för att stödja de regionala studierektorerna i olika ST-utbildningsprojekt.

För Styrelsen  
2011-10-01

Johan Bratt  
Ordförande

Per Salomonsson  
Facklig sekreterare

# ANNONS



## Svensk Reumatologisk Förening

### Kallelse till årsmöte i Svensk Reumatologisk Förening (SRF) 2011

**Tid:** 2011-12-01 kl. 16.30–18.00

**Lokal:** Sal A9, Mässan, Älvsjö

- §1** Årsmötet öppnas
- §2** Godkännande av kallelse och dagordning
- §3** Val av mötesordförande och mötessekreterare
- §4** Val av protokolljusterare
- §5** Anmälan av eventuella övriga frågor
- §6** Styrelsens förslag till årsberättelse
- §7** Revisorernas redogörelse och ansvarsfrihet för styrelsen. Firmateckning.
- §8** Val av styrelse
- §9** Val av två revisorer och en suppleant
- §10** Val av representant med suppleant till Läkaresällskapets fullmäktigeförsamling
- §11** Val av valberedning
- §12** Årsavgift för år 2012
- §13** Rapport från arbetsgrupper/studiegrupper inkl riktlinjearbetet
- §14** Utmärkelser
  - Årets ledstjärna
  - Hedersmedlem
  - MSDs reumatologistipendium
- §15** Motioner
- §16** Övriga frågor
- §17** Tack till avgående styrelseledamöter
- §18** Årsmötet avslutas

*Ordf: Johan Bratt*

*Facklig sekr: Per Salomonsson*



# ReumaKalender



## 2011

- 5 november**    **ACR**  
5–9 november, Chicago, USA  
www.rheumatology.org
- 21 november**    **Medicinskt ultraljud för specialister**  
21–22 november, Stockholm  
hassan.tamimi@abbott.com
- 24 november**    **SK-liknande kurs: Extraartikulära manifestationer och comorbiditet vid RA**  
24–25 november, Täby  
Catharina.Nilsson@pfizer.com
- 30 november**    **Medicinska Riksstämman**  
30 nov–2 december, Stockholm  
www.sls.se

## 2012

- 17 januari**    **Klinisk epidemiologi med reumatologiska exempel**  
17–19 januari, Halmstad
- 26 januari**    **Register- och riktlinjedagar**  
26–27 januari, Stockholm  
inga.lodin@karolinska.se  
johan.bratt@karolinska.se

## 2012

- 12 mars**    **Kroniska artritsjukdomar – diagnostik, patogenes och behandling SK C-kurs**  
12–16 mars, Stockholm  
www.ipuls.se
- 18 april**    **SRFs Vårmöte**  
18–20 april, Malmö  
www.svenskreumatologi.se
- 6 juni**    **EULAR 2012**  
6–9 juni, Berlin  
eular@eular.org
- 2 september**    **Scandinavian Congress of Rheumatology 2012**  
2–5 september, Köpenhamn  
www.scr2012.dk
- 1 oktober**    **Organmanifestationer vid reumatiska sjukdomar. SK C-kurs**  
1–5 oktober, Umeå  
www.ipuls.se
- 19 oktober**    **Inflammatoriska systemsjukdomar. SK C-kurs**  
15–19 oktober, Stockholm  
www.ipuls.se

Information/program/inbjudan återfinnes i Reumakalendern på [www.svenskreumatologi.se](http://www.svenskreumatologi.se)

Pottholtz funderingar  
enligt Tomas Weitoff

