

Journal für  
**Mineralstoffwechsel**

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**News-Screen Rheumatologie**

Dejaco C, Duftner C

*Journal für Mineralstoffwechsel &*

*Muskuloskelettale Erkrankungen*

*2008; 15 (2), 101-102*

**Homepage:**

**[www.kup.at/  
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica  
[www.kup.at/mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)



Offizielles Organ der  
Österreichischen Gesellschaft  
zur Erforschung des Knochens  
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft  
für Orthopädie und  
Orthopädische Chirurgie



Österreichische  
Gesellschaft  
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. G 2022031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

# Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

## Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

**Dann sind Sie hier richtig**



# News-Screen Rheumatologie

C. Dejaco, C. Duftner

## ■ Efficacy of Modified-Release Versus Standard Prednisone to Reduce Duration of Morning Stiffness of the Joints in Rheumatoid Arthritis (CAPRA-1): A Double-Blind, Randomised Controlled Trial

Buttgereit F et al. *Lancet* 2008; 371: 205–14.

### Abstract

**Background:** Circadian rhythms are changed in patients with rheumatoid arthritis. A new modified-release delivery system has been developed which adapts the release of the administered glucocorticoid to the circadian rhythms of endogenous cortisol and disease symptoms to improve the benefit-risk ratio of glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis. We aimed to assess the efficacy and safety of a new modified-release prednisone tablet compared with immediate-release prednisone in patients with this disease. **Methods:** In a 12-week, multicentre, randomised, double-blind trial, 288 patients with active rheumatoid arthritis were randomly assigned to either a modified-release prednisone tablet (n = 144) or to an immediate-release prednisone tablet (n = 144). The modified-release tablet was taken at bedtime and prednisone was released with a delay of 4 h after ingestion. This treatment was compared with morning administration of immediate-release prednisone as an active comparator. The primary outcome measure was duration of morning stiffness of the joints. Analysis was by intention to treat. This trial is registered with *ClinicalTrials.gov*, number NCT00146640. **Findings:** The mean relative change in duration of morning stiffness of the joints from baseline to end of treatment was significantly higher with modified-release prednisone than with immediate-release prednisone (–22.7% vs –0.4%; difference = 22.4% [95% CI 0.49–44.30]; p = 0.045). Patients in the prednisone modified-release group achieved a mean reduction of 44.0 (SD 136.6) min compared with baseline. The absolute difference between the treatment groups was 29.2 min (95% CI –2.59 to 61.9) in favour of modified-release prednisone (p = 0.072). The safety profile did not differ between treatments. **Interpretation:** Modified-release prednisone is well tolerated, convenient to administer, and produces a clinically relevant reduction of morning stiffness of the joints in addition to all known therapeutic effects of immediate-release prednisone.

### Einnahme eines modifizierten Glukokortikoids reduziert die Morgensteifigkeit von Patienten mit rheumatoider Arthritis mehr als konventionelles Prednison

Glukokortikoide (GC) werden seit nunmehr 60 Jahren in der Behandlung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis (RA) eingesetzt. Die potenziellen Nebenwirkungen der GC limitieren jedoch deren uneingeschränkten Einsatz. Strategien zur Optimierung des Wirksam-

keits-Risiko-Profiles wie die Verminderung des Mineralkortikoidanteiles von GC, Entwicklung von GC-Rezeptorliganden bzw. selektiven GC-Rezeptoragonisten oder Nitroso-GC wurden bereits seit Jahren getestet, in der klinischen Praxis konnten sich diese Ansätze bisher aber nicht etablieren.

In der hier präsentierten Studie wurde nun ein neu entwickeltes GC geprüft, welches den Wirkstoff um 4 Stunden verzögert freisetzt. Dadurch sollte die GC-Therapie dem zirkadianen Rhythmus der körpereigenen GC-Ausschüttung besser angepasst werden. In der 12 Wochen umfassenden, randomisierten, placebokontrollierten Untersuchung wurden je 144 RA-Patienten mit dem „modified release prednisone (MRP)“ oder mit einer äquivalenten Dosis von konventionellem Prednison (KP) behandelt. Gezeigt wurde, dass durch die abendliche Einnahme von MRP die Morgensteifigkeit der RA-Patienten um mehr als 20 % (entsprechend 30 Minuten) verglichen mit der morgendlichen Einnahme von KP reduziert wird. Andere Parameter der Krankheitsaktivität wie Blutsenkungsgeschwindigkeit oder DAS-28 wurden vom MRP in ähnlichem Ausmaß wie vom KP beeinflusst.

Das Nebenwirkungsprofil war in beiden Gruppen vergleichbar, insbesondere war die Rate an Schlafstörungen bei MRP-behandelten Patienten nicht erhöht, wie es bei abendlicher Einnahme eines KP zu erwarten gewesen wäre. Nicht untersucht wurde in dieser Studie, ob durch die Anwendung von MRP die gesamte GC-Dosis reduziert werden könnte. Offen bleibt auch, ob die Langzeiteinnahme des MRP zu einer Veränderung der Frequenz typischer GC-Nebenwirkungen wie Osteoporose, arterielle Hypertonie oder Diabetes mellitus führt.

### Relevanz für die Praxis

Die abendliche Einnahme von MRP führt zu einer größeren Verbesserung der Morgensteifigkeit von RA-Patienten als die morgendliche Verabreichung einer äquivalenten Dosis KP. Bei einer maximalen Therapiedauer von 12 Wochen sind die Nebenwirkungsraten von MRP und KP vergleichbar.

## ■ Effect of Interleukin-6 Receptor Inhibition with Tocilizumab in Patients With Rheumatoid Arthritis (OPTION Study): A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised Trial

Smolen JS. *Lancet* 2008; 371: 987–97.

### Abstract

**Background:** Interleukin 6 is involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis via its broad effects on immune and inflammatory responses. Our aim was to assess the therapeutic effects of blocking interleukin 6 by inhibition of the interleukin-6 receptor with tocilizumab in patients with

rheumatoid arthritis. **Methods:** In this double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel group phase III study, 623 patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis were randomly assigned with an interactive voice response system, stratified by site with a randomisation list provided by the study sponsor, to receive tocilizumab 8 mg/kg (n = 205), tocilizumab 4 mg/kg (214), or placebo (204) intravenously every 4 weeks, with methotrexate at stable pre-study doses (10–25 mg/week). Rescue therapy with tocilizumab 8 mg/kg was offered at week 16 to patients with less than 20 % improvement in both swollen and tender joint counts. The primary endpoint was the proportion of patients with 20 % improvement in signs and symptoms of rheumatoid arthritis according to American College of Rheumatology criteria (ACR20 response) at week 24. Analyses were by intention to treat. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00106548. **Findings:** The intention-to-treat analysis population consisted of 622 patients: one patient in the 4 mg/kg group did not receive study treatment and was thus excluded. At 24 weeks, ACR20 responses were seen in more patients receiving tocilizumab than in those receiving placebo (120 [59 %] patients in the 8 mg/kg group, 102 [48 %] in the 4 mg/kg group, 54 [26 %] in the placebo group; odds ratio 4.0 [95 % CI 2.6–6.1],  $p < 0.0001$  for 8 mg/kg vs placebo; and 2.6 [1.7–3.9],  $p < 0.0001$  for 4 mg/kg vs placebo). More people receiving tocilizumab than those receiving placebo had at least one adverse event (143 [69 %] in the 8 mg/kg group; 151 [71 %] in the 4 mg/kg group; 129 [63 %] in the placebo group). The most common serious adverse events were serious infections or infestations, reported by six patients in the 8 mg/kg group, three in the 4 mg/kg group, and two in the placebo group. **Interpretation:** Tocilizumab could be an effective therapeutic approach in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis.

### Gute klinische Wirksamkeit von Tocilizumab, einem Interleukin-6-Rezeptor-Antikörper in der Therapie der rheumatoiden Arthritis

Tocilizumab ist ein neuer Interleukin-6- (IL-6-) Rezeptor-Antikörper, der die Liste der uns in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) zur Verfügung stehenden Biologika wahrscheinlich bald erweitern wird. In der hier präsentierten Phase-III-Studie (OPTION-Studie) wurde die Wirksamkeit von Tocilizumab bei mehr als 600 RA-Patienten untersucht. Knapp die Hälfte der Patienten, die mit 8 mg/kg Körpergewicht (KG) Tocilizumab behandelt wurden, erreichten eine deutliche klinische Verbesserung, gemessen an den ACR50-

Response-Kriterien. Eine Remission wurde bei immerhin einem Viertel dieser Patienten beobachtet. Tocilizumab wurde insgesamt sehr gut vertragen, auch wenn bei einigen Patienten ein Anstieg der Leberwerte über das 3-Fache der Norm und eine Erhöhung der Blutfette mit Steigerung des atherogenen Indexes beobachtet wurde. Theoretisch könnte die Veränderung der Blutlipide zu einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos führen. Andererseits ist zu erwarten, dass sich die Entzündungshemmung positiv auf das Herz-Gefäß-System auswirkt. In der hier präsentierten Studie konnte jedenfalls keine höhere Inzidenz an kardiovaskulären Ereignissen festgestellt werden.

Die Zahl der schweren Infektionen war unter Tocilizumab höher als in der Placebogruppe (6 schwere Infektionen pro 100 Patientenjahre in der Gruppe 8 mg/kg KG Tocilizumab verglichen mit 2 pro 100 Patientenjahre in der Placebogruppe). Bemerkenswert ist aber, dass unter Tocilizumab kein Tuberkulosefall beobachtet wurde. Die Autoren argumentierten, dass durch Tocilizumab das von Mykobakterien produzierte IL-6 inhibiert wird, welches die zelluläre Immunantwort behindert und die Eradikation einer latenten Tuberkuloseinfektion erschwert.

Insgesamt scheint somit das Wirkungs-Nebenwirkungsprofil von Tocilizumab mit dem anderer Biologika vergleichbar zu sein, auch wenn bisher keine direkten Gegenüberstellungen durchgeführt wurden. Unklar ist derzeit, ob Tocilizumab nach Versagen eines anderen Biologikums (oder mehrerer anderer Biologika) effektiv eingesetzt werden kann. In der OPTION-Studie waren zwar 8 % der Patienten mit einem TNF- $\alpha$ -Blocker vorbehandelt, laut Studienprotokoll durfte der Absetzgrund der Anti-TNF- $\alpha$ -Therapie aber nicht Therapieversagen sein.

### Relevanz für die Praxis

Tocilizumab ist ein neuer Interleukin-6-Rezeptor-Antikörper, der effektiv in der Behandlung der RA eingesetzt werden kann. Ob Tocilizumab auch bei Patienten wirksam ist, welche bereits mit einem Biologikum (oder mehreren Biologika) vorbehandelt wurden, ist noch offen.

### Korrespondenzadresse:

Dr. Christian Dejaco, Dr. Christina Duftner  
Interne Abteilung  
A. ö. Krankenhaus der Elisabethinen  
A-9020 Klagenfurt, Völkermarkter Straße 15–19  
E-Mail: christian.dejaco@ekh.at

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)