

Journal für  
**Mineralstoffwechsel**

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen  
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**News-Screen Rheumatologie**

Dejaco C, Duftner C

*Journal für Mineralstoffwechsel &*

*Muskuloskelettale Erkrankungen*

2010; 17 (4), 168-170

**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 Z 0 2 2 0 3 1 1 0 8 M, 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

## ■ Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis

Stone JH et al. *N Engl J Med* 2010; 363: 221–32.

### Abstract

**Background:** Cyclophosphamide and glucocorticoids have been the cornerstone of remission induction therapy for severe antineutrophil cytoplasmic antibody- (ANCA-) associated vasculitis for 40 years. Uncontrolled studies suggest that rituximab is effective and may be safer than a cyclophosphamide-based regimen. **Methods:** We conducted a multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, noninferiority trial of rituximab (375 mg per square meter of body-surface area per week for 4 weeks) as compared with cyclophosphamide (2 mg per kilogram of body weight per day) for remission induction. Glucocorticoids were tapered off; the primary end point was remission of disease without the use of prednisone at 6 months. **Results:** Nine centers enrolled 197 ANCA-positive patients with either Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis. Baseline disease activity, organ involvement, and the proportion of patients with relapsing disease were similar in the two treatment groups. Sixty-three patients in the rituximab group (64 %) reached the primary end point, as compared with 52 patients in the control group (53 %), a result that met the criterion for non-inferiority ( $P < 0.001$ ). The rituximab-based regimen was more efficacious than the cyclophosphamide-based regimen for inducing remission of relapsing disease; 34 of 51 patients in the rituximab group (67 %) as compared with 21 of 50 patients in the control group (42 %) reached the primary end point ( $P = 0.01$ ). Rituximab was also as effective as cyclophosphamide in the treatment of patients with major renal disease or alveolar hemorrhage. There were no significant differences between the treatment groups with respect to rates of adverse events. **Conclusions:** Rituximab therapy was not inferior to daily cyclophosphamide treatment for induction of remission in severe ANCA-associated vasculitis and may be superior in relapsing disease.

### Rituximab ist Cyclophosphamid bei der ANCA-assoziierten Vaskulitis nicht unterlegen

Zur Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden werden potente Immunsuppressiva, wie Cyclophosphamid (Cyc) und Kortikosteroide, eingesetzt. Trotz der guten Wirksamkeit dieser Medikamente kommt es häufig zu Therapienebenwirkungen, sodass die Forderung nach alternativen, möglichst weniger toxischen Substanzen besteht. In einigen offenen Studien konnte eine gute Wirksamkeit von Rituximab (RTX) beobachtet werden, allerdings wurde bisher keine randomisierte Studie zur Bestätigung dieses Ergebnisses durchgeführt.

In der hier präsentierten, randomisierten, placebokontrollierten Non-inferiority-Studie wurden 197 Patienten mit aktiver ANCA-assoziiierter Vaskulitis (75 % mit Wegener-Granulo-

matose [WG]) entweder mit Cyc (2 mg/kg Körpergewicht) oder mit RTX (375 mg pro m<sup>2</sup> Körperoberfläche pro Woche über 4 Wochen) behandelt.

Eine Remission der Erkrankung (einem Birmingham-Vasculitis-Activity-Score für die WG von 0 entsprechend) wurde bei 64 % der RTX behandelten und bei 53 % der Patienten unter Cyc erreicht (Ergebnis hoch signifikant in Bezug auf non-inferiority). Die Behandlung war dabei bei der WG und der mikroskopischen Polyangiitis (mPAN) ähnlich effektiv. Auch in den Gruppen mit schweren Nieren- und/oder Lungenmanifestationen war RTX der Gabe von Cyc nicht unterlegen. Interessanterweise konnte durch die Gabe von RTX häufiger ein negatives Ergebnis für PR-3-ANCA im Blut erzielt werden als unter Cyc. Dies hatte aber keinen Einfluss auf den Therapieerfolg.

In dieser Studie konnte allerdings nicht gezeigt werden, dass RTX weniger Nebenwirkungen als Cyc verursacht, was als wichtiges Ziel in der Suche nach alternativen Therapieoptionen für die ANCA-assoziierte Vaskulitis gilt. In beiden Gruppen musste die Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse (14 % bei RTX und 17 % bei Cyc) gleich oft beendet werden. Einzelne typische Nebenwirkungen von Cyc, wie die Leukopenie, traten (erwartungsgemäß) in der RTX-Gruppe seltener auf, die Zahl der schweren Infekte war hingegen bei beiden Behandlungen gleich. Die Notwendigkeit einer stationären Aufnahme aufgrund der Erkrankung und/oder Therapie war unter RTX (statistisch nicht signifikant) höher. Eine Aussage zur Reduktion möglicher Langzeitnebenwirkungen durch RTX kann aufgrund der kurzen Beobachtungszeit in dieser Studie nicht getroffen werden. Weiters bleibt offen, ob RTX auch bei ANCA-negativen Patienten mit WG oder mPAN sowie bei limitierten (nicht-systemischen) Formen der Vaskulitis erfolgreich eingesetzt werden kann.

### Fazit für die Praxis

RTX ist der Gabe von Cyc bei Patienten mit einer systemischen Verlaufsform der ANCA-assoziierten Vaskulitis nicht unterlegen. Ob durch diese Therapie aber auch die Zahl der unerwünschten Ereignisse reduziert werden kann, muss in weiteren Studien geklärt werden.

## ■ Effect of Glucosamine on Pain-Related Disability in Patients with Chronic Low Back Pain and Degenerative Lumbar Osteoarthritis. A Randomized Controlled Trial

Wilkins P et al. *JAMA* 2010; 304: 45–52.

### Abstract

**Context:** Chronic low back pain (LBP) with degenerative lumbar osteoarthritis (OA) is widespread in the adult pop-

ulation. Although glucosamine is increasingly used by patients with chronic LBP, little is known about its effect in this setting. **Objective:** To investigate the effect of glucosamine in patients with chronic LBP and degenerative lumbar OA. **Design, Setting, and Participants:** A double-blind, randomized, placebocontrolled trial conducted at Oslo University Hospital Outpatient Clinic, Oslo, Norway, with 250 patients older than 25 years of age with chronic LBP (> 6 months) and degenerative lumbar OA. **Interventions:** Daily intake of 1500 mg of oral glucosamine (n = 125) or placebo (n = 125) for 6 months, with assessment of effect after the 6-month intervention period and at 1 year (6 months post-intervention). **Main Outcome Measures:** The primary outcome was pain-related disability measured with the Roland Morris Disability Questionnaire (RMDQ). Secondary outcomes were numerical scores from pain-rating scales of patients at rest and during activity, and the quality-of-life EuroQol-5 Dimensions (EQ-5D) instrument. Data collection occurred during the intervention period at baseline, 6 weeks, 3 and 6 months, and again 6 months following the intervention at 1 year. Group differences were analyzed using linear mixed models analysis. **Results:** At baseline, mean RMDQ scores were 9.2 (95 % confidence interval [CI], 8.4–10.0) for glucosamine and 9.7 (95 % CI, 8.9–10.5) for the placebo group (P = 0.37). At 6 months, the mean RMDQ score was the same for the glucosamine and placebo groups (5.0; 95 % CI, 4.2–5.8). At 1 year, the mean RMDQ scores were 4.8 (95 % CI, 3.9–5.6) for glucosamine and 5.5 (95 % CI, 4.7–6.4) for the placebo group. No statistically significant difference in change between groups was found when assessed after the 6-month intervention period and at 1 year: RMDQ (P = 0.72), LBP at rest (P = 0.91), LBP during activity (P = 0.97), and quality-of-life EQ-5D (P = 0.20). Mild adverse events were reported in 40 patients in the glucosamine group and 46 in the placebo group (P = 0.48). **Conclusions:** Among patients with chronic LBP and degenerative lumbar OA, 6-month treatment with oral glucosamine compared with placebo did not result in reduced painrelated disability after the 6-month intervention and after 1-year follow-up.

### Glukosamin beim unspezifischen Rückenschmerz nicht besser wirksam als Placebo

Chronische Rückenschmerzen gehören zu den häufigsten Gründen für die Inanspruchnahme medizinischer Leistungen. Eine effektive Behandlung ist aber nicht in allen Fällen möglich, sodass viele Patienten nach alternativen Therapieoptionen suchen.

Glukosamin, eine Vorstufe der in Knorpelsubstanz enthaltenen Proteoglykane, wird häufig zur Behandlung der Hüft- und Kniegelenksarthrose eingesetzt. In der Therapie von chronischen unspezifischen Rückenschmerzen kommt diese Substanz ebenfalls zunehmend zur Anwendung, auch wenn kontrollierte Studien bisher nicht verfügbar waren.

In der hier präsentierten randomisierten placebokontrollierten Untersuchung wurden 250 Patienten mit chronischen unspezifischen Rückenschmerzen mit 1500 mg Glukosamin oder Placebo über je 6 Monate behandelt. Eine Besserung der schmerzbedingten Einschränkungen gemessen am „Roland Morris Dis-

ability Questionnaire“ (RMDQ, von 0 = beste bis 24 = schlechteste Punktezahl) konnte durch die Behandlung zwar beobachtet werden (ca. 50 % der Patienten erzielten eine klinisch relevante Verbesserung von mindestens 3 Punkten), allerdings bestand kein Unterschied zwischen Glukosamin- und Placebo-behandelten Patienten. Auch in Bezug auf Lebensqualität, subjektiv beurteilter Wirksamkeit der Therapie durch die Patienten und zusätzlichen Bedarf an Analgetika und/oder physikalische Maßnahmen gab es keinen Unterschied zwischen der Verum- und Placebogruppe. Glukosamin wurde in der Studie gut vertragen, schwerwiegende Nebenwirkungen des Medikaments traten nicht auf.

Die Studienautoren schlossen aus diesen Ergebnissen, dass Glukosamin zur Behandlung der chronischen, unspezifischen Rückenschmerzen nicht empfohlen werden kann. Allerdings ist die Heterogenität des untersuchten Patientenguts eine Unsicherheit der Studie. Neben den chronischen Rückenschmerzen war nämlich der Nachweis einer „degenerativen Veränderung“ in der Magnetresonanztomographie der Wirbelsäule, wie zum Beispiel degenerative Bandscheibenveränderungen, Facettengelenksarthrose oder Modic-Läsionen, ein Einschlusskriterium. Es kann aber davon ausgegangen werden, dass die diversen Läsionen durch unterschiedliche pathogenetische Mechanismen hervorgerufen werden. Deshalb bleibt es offen, ob eine Subgruppe dieser Patienten von der Behandlung mit Glukosamin doch profitiert hätte.

### Fazit für die Praxis

Glukosamin war in dieser Studie zur Behandlung der chronischen, unspezifischen Rückenschmerzen nicht besser wirksam als Placebo und sollte den Studienautoren zufolge für die Therapie dieser Erkrankung nicht empfohlen werden.

## ■ Proton Pump Inhibitors Interfere with the Immunosuppressive Potency of Mycophenolate Mofetil

Schaier M et al. *Rheumatology* 2010; 49: 2061–7.

### Abstract

**Objectives:** MMF is cleaved in the acidic milieu of the gastric compartment. However, its absorption might be impeded by proton pump inhibitors (PPIs), which suppress acid production and thus increase stomach pH. Since PPIs are widely used, it is useful to clarify whether the total drug amount of MMF is available in patients undergoing PPI treatment. **Methods:** We analysed 36 patients with autoimmune diseases under stable MMF maintenance therapy. Twenty-three patients received co-medication with pantoprazole; 13 patients received no treatment with PPIs or antacids. To assess the immunosuppressive potency, we measured mycophenolic acid levels and inosin monophosphate dehydrogenase (IMPDH) activity with a validated HPLC method in plasma samples collected pre-dose and at 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 and 12 h after oral administration. **Results:** The mean MMF dosage of the non-PPI patients was

770 (249) mg/12 h and 771 (291) mg/12 h in pantoprazole-treated patients (NS). The total area under the curve of MMF showed a 37 % reduction in PPI patients vs those treated with no PPIs ( $P < 0.01$ ), and the maximum peak concentration of MMF was 60 % lower in the pantoprazole patients ( $P < 0.001$ ). The MMF exposure correlated with the inhibition of IMPDH activity. The area of enzyme activity curve was 42 % higher in the PPI patients ( $P < 0.01$ ). **Conclusions:** The co-medication of pantoprazole with MMF significantly influences the drug exposure and immunosuppressive potency of MMF in patients with autoimmune diseases. This finding might at least partly explain the different outcomes in studies using MMF for maintenance therapy.

### Die Einnahme von Pantoprazol reduziert die Wirksamkeit von Mycophenolatmofetil

Bisherige Studien zum Einsatz von Mycophenolatmofetil (MMF) als Erhaltungstherapie bei Lupus-Nephritis bzw. ANCA-assoziiierter Vaskulitis zeigten teils widersprüchliche Ergebnisse. Während MMF in einigen Vaskulitis-Studien ähnlich effektiv wie Cyclophosphamid war, wurde in der IMPROVE- (International Mycophenolat mofetil Protocol to Reduce Outbreaks of Vasculitides-) Studie ein Relaps häufiger unter MMF als unter Azathioprin beobachtet. Eine mögliche Ursache dieser Unterschiede ist die Interaktion von Begleitmedikamenten der Patienten mit MMF.

Protonenpumpeninhibitoren (PPI) beispielsweise könnten die Freisetzung der Mycophenolatsäure (MPA), dem aktiven Metaboliten von MMF, verringern, da die Spaltung der Substanz im Magen pH-abhängig ist. In der hier präsentierten Studie wurde diese Hypothese in einer pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Studie an 36 Patienten mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis oder systemischem Lupus erythematoses überprüft. Dreizehn Patienten erhielten keinen PPI, 23 Patienten wurden mit 40 mg Pantoprazol pro Tag behandelt. Die maximale Konzentration von MPA im Plasma war bei den Patienten, die Pan-

toprazol einnahmen, um 60 % geringer als bei Patienten ohne PPI. Die Plasmakonzentration von MPA bezogen auf die Zeit (ermittelt durch die „area under the curve“ [AUC]) war bei Patienten ohne PPI um 37 % höher. Der größte Unterschied der MPA-Plasmakonzentrationen wurde während der ersten Stunde beobachtet, die Reabsorption der Substanz über den enterohepatischen Kreislauf (nach 2–12 Stunden) wurde durch die Einnahme des PPI nicht beeinflusst.

Klinisch zeigte sich bei 22 % der Pantoprazol-behandelten Patienten eine erhöhte Krankheitsaktivität, im Vergleich dazu kam ein (minor) Relaps nur bei 8 % der Patienten ohne PPI vor.

Offen bleibt, ob der beobachtete Effekt für alle PPIs gleichermaßen zutrifft, oder ob (neben der Einflussnahme über die Erhöhung des Magen-pHs) auch substanzspezifische direkte Interaktionen möglich sind.

### Fazit für die Praxis

Die Gabe von PPI führt zu einer reduzierten Plasmakonzentration von MPA, dem aktiven Metaboliten von MMF, und reduziert dadurch den immunsuppressiven Effekt von MMF.

### Korrespondenzadressen:

Dr. Christian Dejaco  
Abteilung für Rheumatologie  
Medizinische Universität Graz  
A-8036 Graz  
Auenbruggerplatz 15  
E-Mail: christian.dejaco@gmx.net

Dr. Christina Duftner  
Abteilung für Innere Medizin  
A. ö. Krankenhaus Kufstein  
A-6330 Kufstein, Endach 27  
E-Mail: christina.duftner@gmx.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](#)