

Journal für
Mineralstoffwechsel
Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Einsatz von Glukokortikoiden in
der Rheumatologie**

Wagner E

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2005; 12 (4), 110-115

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



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. GZ02Z031108M, 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



Einsatz von Glukokortikoiden in der Rheumatologie

E. Wagner

Glukokortikoide sind potente antiphlogistische und immunmodulierende Medikamente und werden daher in der Rheumatologie bei vielen Indikationen sowohl systemisch als auch topisch angewendet. Bei akuten, lebensbedrohlichen Erkrankungen sind hohe und Höchstdosen indiziert. Wenn bei der chronischen Polyarthrit die Basistherapeutika zur Entzündungskontrolle nicht ausreichen, kommt die begleitende niedrigdosierte Langzeittherapie mit Glukokortikoiden zum Einsatz. Das Spektrum der möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen erfordert aber genaues Monitoring, Prophylaxe und gegebenenfalls Behandlung.

The antiinflammatory and immunomodulating properties of glucocorticoids enable their broad use in rheumatologic diseases. Inflammatory diseases are treated with systemic glucocorticoids in combination with disease modifying drugs. Acute and life threatening conditions require high or very high doses. Topical administration of glucocorticoids is indicated in degenerative conditions also. In the treatment of rheumatoid arthritis low dose glucocorticoids are recommended if DMARDs fail or are less effective. The spectrum of possible adverse drug events requires exact monitoring of the patient, prophylaxis or even treatment. *J Miner Stoffwechs* 2005; 12 (4): 110–115.

Glukokortikoide (GC) sind durch ihre pleiotrope Wirkung höchst effektive Entzündungshemmer und werden daher in fast allen klinischen Subspezialitäten der Medizin eingesetzt. Sie sind auch bei einer Vielzahl von Erkrankungen des entzündlich-rheumatischen Formenkreises unentbehrlich. Vorteilhaft besonders bei akuten Erkrankungen ist ihr rascher Wirkungseintritt.

Ihre Wirkung erfolgt sowohl über Beeinflussung des Zytokin-Netzwerkes, aber auch von Entzündungsmediatoren und der Modulation von Adhäsionsmolekülen; sie beeinflussen Funktion und Überleben von Immunzellen (B- und T-Zellen, Monozyten/Makrophagen, Leukozyten) und beeinflussen auf diese Weise nachhaltig das gesamte zelluläre und humorale Immunsystem [1].

Wirkungsweise der Glukokortikoide

Buttgereit und Mitarbeiter [2] publizierten im Jahr 1998 die Hypothese der modularen Glukokortikoidwirkung. Diese geht von Glukokortikoidwirkungen an drei Strukturen der Zelle aus: DNA (genomische Wirkung), Membranrezeptoren und unspezifische Bindung an Membranen

Genomische Wirkung

Das Glukokortikoidmolekül bindet im Zytosol an den Glukokortikoidrezeptor, der Glukokortikoid-Rezeptor-Komplex schließlich im Zellkern an die Glukokortikoid-Responsive-Elements (GRE) der DNA. Dies wirkt an der DNA als Promotor und bewirkt Transkription von Genen und De-novo-Synthese von antiinflammatorisch wirkenden Proteinen, z. B. $\text{I}\kappa\text{B}$, Endonukleasen, neutrale Endopeptidasen, Angiotensin-Converting-Enzyme, Lipocortin 1 (Inhibitor der Phospholipase A2), IL-10, IL-1-Rezeptor-Antagonist. Dieser Mechanismus wird als *Transaktivierung* [3] bezeichnet.

Das Glukokortikoidmolekül bindet im Zytosol an den Glukokortikoidrezeptor, der Glukokortikoid-Rezeptor-Komplex inhibiert NF κ B und die davon abhängigen Gene: NF κ B ist ein Transkriptionsfaktor vieler proinflammatorischer Genprodukte: COX-2, Phospholipase A2, iNOS, die Zytokine TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, Zytokin-Rezeptoren

und Adhäsionsmoleküle. Dieser Mechanismus wird als *Transrepression* bezeichnet [3].

Genomische Wirkungen sind dosisabhängig und bereits im Niedrigdosisbereich wirksam, der klinische Effekt beginnt nach etwa 30 Minuten und hat sein Maximum nach 6–8 Stunden.

Nichtgenomische Wirkungen

Nichtgenomische Wirkungen des zytoplasmatischen Glukokortikoid-Rezeptor-Komplexes [4].

- Wirkung über membrangebundene Zellrezeptoren: Ist eine spezifische Rezeptorwirkung, deren genauer Mechanismus noch nicht vollständig aufgeklärt ist. Sie zeigt raschen Wirkungseintritt (in Minuten), ist unabhängig von den genomischen Wirkungen und ist auch im Niedrigdosisbereich wirksam.
- Kurze rasch wirksame Effekte über Zellmembrankanäle: Zellmembrankanäle (für Kalzium, Natrium) fungieren ebenfalls als (unspezifische, nichtrezeptorabhängige) Angriffspunkte physiko-chemischer Wechselwirkungen höchster Glukokortikoiddosen (über 200 mg). Wirkungen auf Kationentransport und an mitochondrialen inneren Membranen und somit auf den Energiemetabolismus der Zelle werden postuliert. Diese Wirkungen treten auf, wenn alle zytosolischen Rezeptoren besetzt sind.

Die nichtgenomischen Wirkungen spielen bei Höchstdosen und der Puls-Therapie eine Rolle. Tabelle 1 zeigt eine Zusammenfassung der pleiotropen Glukokortikoidwirkung.

Klinische Glukokortikoidwirkung

Jede Glukokortikoidtherapie [1] ist eine hochwirksame symptomatische Therapie und beruht auf den antiinflammatorischen und immunsuppressiven Eigenschaften der GC. Die Dosierung erfolgt immer nach dem Schweregrad des Krankheitsbildes, weniger nach der Diagnose. Der Wirkungseintritt ist in allen Fällen prompt. Meist wird eine

Tabelle 1: Glukokortikoidwirkungen

Zytokine: Modulation, auch via deren Rezeptoren
Adhäsionsmoleküle: Verhinderung der Zellwanderung durch das Endothel
Immunzellen: T-Zellen, B-Zellen, Monozyten/Makrophagen, Neutrophile
Fibroblasten
Entzündungsmediatoren (Prostaglandine)
Metalloproteinasen
Produktion antiinflammatorischer Mediatoren

Korrespondenzadresse: Prim. Dr. Ernst Wagner, RSKA Baden der NÖGKK, Ludwig Boltzmann-Forschungsstelle für Epidemiologie rheumatischer Erkrankungen, Institut für Rheumatologie der Kurstadt Baden, A-2500 Baden, Sauerhofstraße 9–15, E-mail: Ernst.Wagner@noegkk.sozvers.at

hohe Initialdosierung (von Akuität und Ausdehnung der Krankheit abhängig) mit anschließendem kontinuierlichem Abbau empfohlen. Die Dauertherapie bei chronischen Erkrankungen wird mit der kleinsten, noch wirksamen Dosis („Erhaltungsdosis“) durchgeführt, die Behandlungsdauer ist krankheitsabhängig.

Pharmakokinetik

Alle GC haben bei oraler Anwendung eine hohe Bioverfügbarkeit (80–90 % Resorption) und werden in der Leber metabolisiert, die Metaboliten durch die Niere ausgeschieden. Die Plasmakonzentrationen bei oraler Gabe folgen einer Ein-Kompartiment-Kinetik [5]. Die maximalen Blutspiegel sind in 1–2 Stunden erreicht. Die Halbwertszeiten sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

Parenterale intravenöse Gaben werden bei der Puls-Therapie verabreicht, sowie in Notfällen bzw. bei Schluckstörungen und Bewußtseinsstörungen. Intramuskuläre Injektionen von Kristallsuspensionen sind wegen ihrer hohen endokrinen Hemmwirkung ganz in den Hintergrund gerückt.

Nomenklatur und Dosierungen

Für die systemische (in der Regel orale) Gabe von GC gelten folgende Definitionen [6]:

- Niedrigdosiert (low dose): < 7,5 mg pro Tag Prednisolon-äquivalent (PÄ)
- Mittlere Dosis (medium dose): > 7,5 mg, aber < 30 mg pro Tag PÄ
- Hohe Dosis (high dose): > 30 mg, aber < 100 mg pro Tag PÄ
- Höchstdosis (very high dose): > 100 mg pro Tag PÄ
- Puls-Therapie (pulse-therapy): > 250 mg pro Tag für einen oder mehrere (3) Tage

Die verschiedenen synthetischen Glukokortikoidpräparate haben unterschiedliche Wirkungsstärken, so daß jeweils das Prednisolonäquivalent als Hinweis zur richtigen Dosierung angegeben wird; die Dosierung des anderen Präparates wird entsprechend umgerechnet. Der Unterschied einzelner Präparate ist in der Halbwertszeit und einer (aber minimalen) Mineralokortikoidwirkung zu sehen. Tabelle 2 gibt eine Übersicht über Halbwertszeiten und Äquivalenzdosen der gebräuchlichsten GC.

Interessant ist, daß seit vielen Jahren keine neuen GC-Präparate zur systemischen Applikation in die klinisch-rheumatologische Praxis Eingang gefunden haben, da keines ein günstigeres Risiko/Wirkungsprofil besitzt. Einzig Budesonid wurde in einer Studie eingesetzt: Es wurden bei Patienten mit CP Dosen von 3 mg vs 9 mg Budesonid vs 7,5 mg Prednisolon über 3 Monate verglichen. Die Wirkung und die unerwünschten Wirkungen in der Kurzzeit-

therapie waren ähnlich, auch die (geringe) Rebound-Rate nach Absetzen des GC.

Anwendungsbereiche

Indikationen für GC in der Rheumatologie sind [1, 7–12]: rheumatoide Arthritis und Still-Syndrom, Felty-Syndrom, Polymyalgia rheumatica, juvenile chronische Arthritis, Kollagenosen, Vaskulitiden, rheumatisches Fieber, Löfgren-Syndrom.

Die bei den einzelnen Indikationen erforderlichen Dosierungen sind Tabelle 3 zu entnehmen. Mit wenigen Ausnahmen (z. B. Polymyalgia rheumatica, rheumatisches Fieber, Löfgren-Syndrom) werden die GC immer mit anderen immunmodulierenden Pharmaka kombiniert. Topische Applikationen von GC werden auch bei nicht-entzündlichen Prozessen angewandt.

Manche entzündlich-rheumatischen Erkrankungen sprechen nicht oder nur wenig auf GC an (z. B. das Sjögren-Syndrom oder die ankylosierende Spondylitis). Bei reaktiver Arthritis und Arthritis psoriatica (wenn GC überhaupt indiziert), sind höhere Dosen erforderlich; bei letzterer ist nach Absetzen des GC ein Rebound-Phänomen an der Haut zu bedenken.

Tabelle 3 zeigt Indikationen und Dosierungen der GC bei entzündlich-rheumatologischen Erkrankungen.

Generelle Regeln zur Anwendung von GC

Für die Langzeittherapie sind Präparate mit kurzer Halbwertszeit wegen der geringeren Suppression des hypophysär-adrenalen Regelkreises zu bevorzugen. Präparate mit längerer Halbwertszeit (Betamethason, Dexamethason) eignen sich für Kurzzeittherapien. Betamethason und Triamcinolon werden auch in Form von Kristallsuspensionen in der topischen Glukokortikoidtherapie am Bewegungsapparat eingesetzt.

Die wirksame Dosis sowie die Cushing-Schwellendosis sind theoretisch definiert und individuell unterschiedlich, als mögliche Ursachen werden diskutiert: MIF, Lipocortin, Glukokortikoidrezeptor-Polymorphismen.

Jedenfalls ist die *minimale, noch effektive Dosis* in der Langzeittherapie anzustreben. Generell ist die langsame Dosisreduktion die entscheidende Voraussetzung für das Erreichen einer niedrigen, noch effektiven Dosis.

Bei primär hochdosierter (oder höchstdosierter) Glukokortikoidtherapie erfolgt der Abbau anfangs in größeren Schritten, 10 mg bis 20 mg im Abstand von einigen Tagen bzw. Wochen. Je niedriger die Tagesdosis, desto kleiner sind die Reduktionsschritte und desto größer die Intervalle der

Tabelle 2: Übersicht über Halbwertszeiten und Äquivalenzdosen gebräuchlicher GCs (mod. nach [1])

Präparat	Halbwertszeit	Äquivalenzdosis
Prednisolon, Prednison	2–3 h	5 mg
6-Methylprednisolon	1,5–3 h	4 mg
Dexamethason	3,5 h	0,75 mg
Betamethason	5–7 h	0,75 mg
Triamcinolon	3–5 h	4 mg

Tabelle 3: GC bei entzündlich-rheumatologischen Erkrankungen

Puls-Therapie bei Kollagenosen oder Vaskulitiden
Hohe Dosen: Kollagenosen mit hoher Aktivität, Panarteriitis nodosa, Wegener-Granulomatose, Riesenzellarteriitis, akutes adultes Still-Syndrom
Mittlere Dosen: viszerale Manifestationen der rheumatoiden Arthritis, Felty-Syndrom, SLE mit mäßiger Aktivität, persistierende reaktive Arthritis, Churg-Strauss-Syndrom, Sjögren-Syndrom
Niedrige Dosen: rheumatoide Arthritis, Polymyalgia rheumatica

Reduktion (in Anlehnung an die beschriebenen Schemata bei CP). Für ANCA-Vaskulitiden wird z. B. das Erreichen einer Erhaltungsdosis von 5 mg bis 10 mg täglich innerhalb von 3 bis 6 Monaten angestrebt [7].

Bei der Low-dose-Therapie wird die *Tagesdosis* morgens als einmalige Gabe verabreicht (zirkadiane Gabe, supprimiert Regelkreis am geringsten); die alternierende Gabe (jeden 2. Tag) ist in der Rheumatologie die Ausnahme.

Auch eine Untersuchung für die nächtliche Gabe (nach Mitternacht) von GC existiert; sie erreichte immerhin eine geringe GC-Einsparung, war aber wenig praktikabel.

Die *Beendigung* einer GC-Therapie erfolgt immer durch *Ausschleichen* unter klinischer Kontrolle, um ein Wiederaufflackern der Grundkrankheit zu verhindern.

Anwendung bei chronischer Polyarthritis

Stoßtherapie: Es werden 25 mg (50 mg) täglich für 3 bis 7 Tage gegeben, daraufhin erfolgt die Reduktion und zwar um 12,5 mg/Woche bis 25 mg, um 5 mg/Woche bis 15 mg, dann um 2,5 mg/Woche bis 10 mg. Ab 10 mg langsame Reduktion (1,25 mg pro Woche oder 2wöchentlich). Gesamttherapiedauer daher 8 bis 24 Wochen, alternativ Übergang in niedrigdosierte Langzeittherapie bei Unmöglichkeit des Absetzens des GC.

Einsatz der Stoßtherapie: bei hoher Krankheitsaktivität, auch bei Früharthritiden (COBRA-Studie [13]), schwere Schübe, spezielle Situationen (z. B. Gravidität).

Orale niedrig dosierte Langzeittherapie (Low-Dose-Glukokortikoid-Langzeittherapie): Initial Dosierung von 10 mg täglich, Voraussetzung ist eine geringere Krankheitsaktivität, auch hier kann ein rascher Wirkungseintritt erwartet werden. Die Reduktion der Tagesdosis erfolgt um jeweils 1,25 mg alle 2 bis 4 Wochen und ist immer an das klinische Bild angepaßt. Eruiert eine individuelle Erhaltungsdosis, die Therapiedauer beträgt dann Monate bis Jahre. Die Notwendigkeit einer Glukokortikoidtherapie muß in jedem Krankheitsstadium, bei jeder ärztlichen Kontrolle neu überprüft und definiert werden.

Einsatz der niedrigdosierte Langzeittherapie:

- Brückentherapie („bridging-therapy“) bis zum Wirkungseintritt der DMARDs
- Schubsituation
- spezielle Lebenssituationen
- Gravidität
- niedrige Erhaltungsdosis als Hintergrundtherapie, wenn DMARDs oder gar Biologika nicht ausreichen, um eine befriedigende Krankheitskontrolle zu erreichen
- zur Erosionsverhinderung: in den ersten 3 Jahren sinnvoll

Die Retardierung der radiologischen Progredienz ist für die GC in mehreren Untersuchungen bewiesen worden [14]. Der Gesamteffekt ist allerdings geringer als der von DMARDs oder gar Biologika; außerdem ist er nur in den ersten 2 (–3) Jahren nachweisbar [14]. Keine radiologischen und klinischen Vorteile der GC fand Capell. Der Effekt der TICORA-Studie [15] beruhte auf Kombination von engmaschiger Patientenkontrolle, stringentem Schema der Basistherapieeskalation und der Gabe von intraartikulären und systemischen GC; es konnten damit klinische Effekte erzielt werden – nicht aber Effekte bei der Retardierung der radiologischen Progredienz –, die in der bekannten Größenordnung von Biologika lagen.

Für die CP gilt zusammenfassend: GC sind effiziente antiphlogistische und immunsuppressive Substanzen, über 6 Monate gegeben reduzieren sie Zeichen und Symptome der Gelenkentzündung, nach dieser Zeit ist die Effizienz bei gleichzeitiger DMARD-Therapie nicht mehr so evident. In mehreren Studien und Analysen konnte der Wert der GC als Kombinationspartner von NSAR und Basistherapie bewiesen werden [13–15].

Manche Effekte (weniger intraartikuläre Therapie und NSAR in der Follow-up-Periode, geringere radiologische Progredienz) überdauern eine zeitlich begrenzte GC-Gabe [13].

Wenn die Glukokortikoidtherapie gut überwacht wird und eine Osteoporoseprophylaxe verordnet wird, ist sie eine brauchbare Zusatz(dauer)therapie neben DMARDs für ausgewählte Patienten, die unter DMARDs keine befriedigende Symptombesserung erzielen.

Puls-Therapie

- Definition: hochdosierte intravenöse Stoßtherapie
- Indikationen (Auswahl): SLE mit Nieren- oder ZNS-Befall, akute Poly-/Dermatomyositis mit Atem- oder Schluckstörung, schwer verlaufende Systemvaskulitiden (z. B. auch Riesenzellarteriitis mit drohender Erblindung), rheumatoide Arthritis (therapierefraktäre Schübe, Vasculitis), Still- und Felty-Syndrom mit multiviszeraler Beteiligung, Polychondritis chronica mit laryngo-trachealem Befall [1]
- Effekt: langanhaltende immunsuppressive Wirkung ohne Störung der zellulären Abwehr, kein Hyperkortizismus, keine Störung des hypophysär-adrenalen Regelkreises
- Prinzip: sehr hohe Dosen an wenigen Tagen hintereinander mit einer über Wochen anhaltenden Pause
- Durchführung: 500 mg bis 1000 mg Prednisolon (oder Äquivalent) in 500 ml Trägerlösung morgens innerhalb von 20 bis 30 Minuten intravenös (1 bis 5 Tage)
- Stationäre Überwachung 24 Stunden, Blutdrucküberwachung
- Intervall: zumeist 4 Wochen

Cave: Das Knochenabbaurisiko dieser Behandlung wird unterschiedlich beurteilt, es werden auch höhere Abbauraten beschrieben [16].

Unerwünschte Wirkungen (UAW) der Glukokortikoidtherapie

Alle GC haben die gleiche Pharmakodynamik – erwünschte und unerwünschte Wirkungen lassen sich daher nicht trennen, denn die therapeutisch wirksame Dosierung übersteigt jedenfalls die physiologische Cortisolproduktion. In Äquivalenzdosen sind Wirkung und UAW gleich, wobei individuelle präparatbezogene Unterschiede existieren [1]. Häufigkeit und Ausmaß der UAW hängen von Dosis, Therapiedauer und Einnahmezeitpunkt ab. Patientenbezogene Faktoren sind Alter, Geschlecht, genetische Dispositionen, Komorbiditäten und Komedikationen.

Zu Therapiebeginn und vielfach unvermeidlich sind (insbesondere in höheren Dosen): Schlaflosigkeit, emotionale Labilität, Appetitsteigerung, Gewichtszunahme. Häufig sind auch, insbesondere beim Vorliegen von Risikofaktoren oder als Folge anderer Medikation: arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen, Ulkuskrankheit (Kombination mit NSAR), Akne vulgaris, Infektanfälligkeit.

In der Langzeittherapie sind möglich: iatrogenes Cushing-Syndrom („Vollmondgesicht“, Stammfettsucht), gestörter adrenal-hypophysärer Regelkreis, Infektanfälligkeit, aseptische Osteonekrosen, verzögerte Wundheilung, Myopathie, Wachstumsstörungen bei Kindern und Jugendlichen, Sehnenverletzungen und Rupturen (besonders bei zusätzlicher Gabe von Chinolonen).

Spät auftretende unerwünschte Wirkungen sind (möglicherweise von kumulativer Dosis abhängig): Osteoporose, Hautveränderungen (Atrophie, Striae, Ekchymosen, Hirsutismus), Arteriosklerose, Katarakt, Fettleber.

Selten, unvorhersehbar sind: Psychosen, Pseudotumor cerebri, Glaukom, epidurale Lipomatose, Pankreatitis, Retinopathia centralis serosa; eine Rarität ist die Allergie gegen Glukokortikoide.

Sind unerwünschte Wirkungen verhinderbar?

Die UAW der GC gehen mit ihren klinischen Wirkungen parallel, sind also in letzter Konsequenz nicht verhinderbar. Trotzdem können durch den gezielten Einsatz und Titration der niedrigstmöglichen klinisch wirksamen Erhaltungsdosis UAWs minimiert werden. Im Kapitel über Neuerungen auf dem Gebiet der GC wird berichtet, wie die in vielen Fällen unvermeidbaren und auch potentiell gravierenden UAW vermindert oder gar beseitigt werden könnten.

Potentiell verhinderbar, bzw. behandelbar: Akne vulgaris, Wasserretention und Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, Glaukom, arterielle Hypertonie, Osteoporose, Ulkuskrankheit, Schlafstörungen und Wirkungen auf das Gedächtnis.

Nicht verhinderbar: akzelerierte Arteriosklerose, Katarakte, emotionale Labilität, Stimmungsveränderungen, Myopathie, aseptische Osteonekrosen, schwerwiegende Infektionen, Hautveränderungen, Gewichtszunahme.

Mortalität unter GC-Therapie: Nach den amerikanischen ARAMIS-Daten beträgt das relative Risiko (RR) 1,5. Die Interpretation aller Studien ist aber durch viele Faktoren erschwert, insbesondere durch die Auswahl zur GC-Gabe von Patienten mit höherer Krankheitsaktivität.

Die Schwellendosis für Wirkung und UAW (jede UAW different) ist individuell. Bei 5–10 mg Tagesdosis ist das RR für eine UAW 4,5 (ARAMIS-Daten). Tagesdosen von unter 5 mg haben ein sehr geringes UAW-Potential [1]; sie sind aber keineswegs als nebenwirkungsfrei einzustufen.

Die häufigsten UAW sind Infektionen, Stoffwechselstörungen, Osteoporose, Ulkuskrankheit (NSAR) und die akzelerierte Arteriosklerose (wobei hier die inflammatorische Komponente der Grunderkrankung auch eine Rolle spielt). Die Ergebnisse von Studien über die Ulkusinzidenz unter GC zeigen für die chronische Polyarthritits differente Ergebnisse im Vergleich zur übrigen Population der damit behandelten Patienten. Eine ausführliche Metaanalyse ergab kein generell gesteigertes Ulkusrisiko unter GC. Allerdings verdoppeln sie bei gleichzeitiger NSAR-Medikation das Ulkusrisiko der NSAR. Die Kombination Glukokortikoide und NSAR steigert daher das Ulkusrisiko um den Faktor 14 gegenüber unbehandelten Personen.

Folgerungen für die Praxis sind daher:

- 1) Magenschutz für hohe und Höchstdosen

- 2) generell kein Magenschutz bei Glukokortikoiddauertherapie
- 3) bei Kombination mit NSAR Vorgehen nach Richtlinien der ÖGR
- 4) individuelle Entscheidung bei Patienten mit chronischer Polyarthritits

Vorsichtsmaßnahmen: Magenschutz bei gleichzeitiger NSAR-Gabe obligatorisch; gezielte Antibiose bei chronischen und akuten bakteriellen Infekten.

Kontrolle der Glukokortikoidtherapie [1]

- Glukosestoffwechsel, Lipide, Blutdruck
- Ophthalmologisch (3–6 Mo): Hornhaut, Linse, Druck
- Infekte: (Cave: latente) Awareness! nötig, um diskrete Symptome richtig zu interpretieren – Patienteninformation
- Osteoporose: in ersten 6 Therapiemonaten akzelerierter Knochenabbau, daher kurzfristige Bestimmungen der Knochendichte insbesondere bei höheren Glukokortikoiddosen erforderlich. Hierfür existieren länderspezifische Leitlinien. Ein genereller Konsens existiert über allgemeine Maßnahmen (Ernährung, Bewegung, Nikotinkarenz und Meiden höherer Alkoholmengen) sowie Kalzium- und Vitamin D-Substitution bei mehr als 3 Monate dauernder Glukokortikoidtherapie. Eine Bisphosphonattherapie wird bei erhöhtem Frakturrisiko, im Alter bzw. bereits bei einem T-score von unter –1 empfohlen.
- Ulkuskrankheit: Prophylaxe bzw. Therapie

Kontraindikationen der Glukokortikoidtherapie

- Substitutionstherapie hat keine KI.
- Für kurzfristige hochdosierte Therapie bei lebensbedrohenden Erkrankungen gelten keine KI.
- KI gegen Langzeittherapie: akute Virusinfektionen, Parasitosen, HBs-Antigen positive chronisch-aktive Hepatitis.

Glukokortikoide und Knochen [10, 17]

Eine Schwellendosis, unter der kein Osteoporoserisiko zu befürchten ist, gibt es nicht. Rezente Studien demonstrierten eindeutig die Abhängigkeit des Risikos für osteoporotische Frakturen (besonders Wirbelkörperfrakturen) von der GC-Dosis, auch bei Dosen unterhalb der Cushing-Schwellendosis.

Die Pathophysiologie der GC-Osteoporose ist komplex. Die GC-Osteoporose befällt verstärkt und deutlicher trabekelreiche Knochen. Eine erhöhte Knochenresorption durch verminderte gastrointestinale Kalziumabsorption und vermehrte Kalziumausscheidung im Harn führt zum sekundären Hyperparathyroidismus. Die verminderte Knochenformation entsteht durch die katabole Glukokortikoid-Wirkung auf die Osteoblasten (via IGF, TGF- β). Zusätzlich wirkt die verminderte Synthese von Wachstumshormon und Testosteron katabol. Hohe inflammatorische Mediatoren der Grunderkrankung beeinflussen den Knochenstoffwechsel ungünstig, so wie auch die geringere mechanische Stimulation durch Muskelatrophie.

Für die Osteoporose bei chronischer Polyarthritits sind GC und eine Reihe von genetischen, altersbedingten und krankheitsimmanenten Faktoren als Risikofaktoren verantwortlich: Immobilisation, Glukokortikoidtherapie, DMARDs,

Alter bei Krankheitsbeginn (Menopause), genetisches Risiko, Ernährung

Infiltrationstherapie mit Glukokortikoiden

Die Infiltrationstherapie mit GC-Zusatz eignet sich in vielen Fällen von auch nichtentzündlichen rheumatischen Affektionen zur Förderung einer raschen, effektiven Schmerzbefreiung. Für entzündlich rheumatische Erkrankungen und die aktivierte Arthrose muß die Behandlung intraartikulär erfolgen.

Praxis der topischen Therapie

- Am Ort des schmerzhaften/entzündlichen Geschehens
- exakte Injektionstechnik erforderlich
- strenge Antisepsis (hierzu wird auf die von den Fachverbänden publizierten Richtlinien für Gelenkpunktionen hingewiesen).
- Gelenke, Sehnenansätze (kontraindiziert an der Achillessehne!), Schleimbeutel, Bänder und Bandansätze, (selten) Muskeln (Triggerpunkte, alleinige Lokalanästhetika ausreichend)
- meist in Kombination mit Lokalanästhetika
- sehr wirksame und empfehlenswerte Therapieform

Zur lokalen Infiltrationstherapie werden synthetische Glukokortikoidpräparate in Kristallform (diese verlängert ihre Wirkung) angewendet; die Verweildauer des GC im Gelenk oder im entzündeten Gewebe ist für seine anhaltende Wirkung entscheidend. Die Verweildauer in einem Gelenk schwankt zwischen 6 bis 21 Tagen, die klinische Wirkung (Schmerz- und Entzündungshemmung) hält bis zu 3 Monaten an. Nur geringe, kurzdauernde Wirkung oder aber Unwirksamkeit einer Maximaldosis sollte Anlaß sein, die intraartikuläre Therapie zu hinterfragen. Bezüglich Dosierungen, Techniken, Indikationen und Kontraindikationen wird auf Spezialliteratur verwiesen.

- Gelenke: Eine lokale Infiltrationstherapie mit GC mit oder ohne Zusatz von Lokalanästhetika wird üblicherweise als zusätzliche Behandlungsform zur übrigen medikamentösen Behandlung der rheumatoiden Arthritis angewandt; es werden die trotz systemischer Behandlung noch weiterbestehenden entzündlichen Gelenke infiltriert. Bei monarthritischen oder oligoarthritischen Verlaufsformen entzündlicher Gelenkserkrankungen genügt oft die lokale Infiltrationstherapie zur Entzündungsbehandlung. Obligatorisch ist – und das gilt für alle Gelenkserkrankungen – der Einsatz physikalisch-therapeutischer Maßnahmen, insbesondere der Bewegungs- und Kräftigungstherapie, zusätzlich zu jeder medikamentösen Behandlung, um die Folgen der Erkrankung auf Gelenke und Muskulatur zu minimieren.
- Enthesen: Enthesiopathien sind Entzündungen an Ansatzstellen von Sehnen, Faszien, Ligamenten oder Gelenkscapseln. Sie sind eine charakteristische Manifestation der seronegativen Spondylarthritiden. Auch hier profitiert der Patient von einer lokalen Infiltrationstherapie mit Lokalanästhetika mit Glukokortikoidzusatz.

Neuere Entwicklungen auf dem Gebiet der Glukokortikoide [3]

Eine Reihe von interessanten Forschungsansätzen ergaben sich aus der Notwendigkeit, das Nutzen/Risiko-Verhältnis der GC zu verbessern:

- Entwicklung neuer Glukokortikoidrezeptorliganden
- SEGRA (selektive Glukokortikoidrezeptoragonisten) bewirken eine vorwiegende Hemmung der Proteinsynthese (Transrepression) gegenüber Induktion der Proteinsynthese (Transaktivierung). Die meisten UAW sind vorwiegend durch die Wirkungen der Transaktivierung bedingt.
- NO-Glukokortikoide: Bindung an NO erhöht den antiinflammatorischen Effekt
- Liposomale Glukokortikoide: dringen selektiv in entzündetes Gewebe ein

Spezielle Fragestellungen bei Glukokortikoidtherapie

- Gravidität und Glukokortikoide: GC sind auch in der Gravidität möglich (Prednison überschreitet nicht die Plazentaschranke). Sie sind die oft einzig mögliche antiinflammatorische Behandlungsform; allerdings gibt es aus Untersuchungen an Tieren auch Hinweise für Teratogenität, so daß keine völlige Unbedenklichkeit vorliegt.
- Ernährung und Glukokortikoide: Wesentlich zur Verhinderung der GC-induzierten Osteoporose ist die Kalzium- und Vitamin D-Supplementation, wobei auch in der Ernährung darauf geachtet werden soll. Kalium- und eiweißreiche Kost, NaCl und zuckerarm wird empfohlen. Gewichtszunahme vermeiden.

Patientensicht der Glukokortikoide bei CP

Es existieren regionale Unterschiede in der Verschreibung von GC: in den USA erhalten ca. 66 % aller CP-Patienten GC, eine rezente Untersuchung in Deutschland ergab 60 % mit GC behandelte CP-Patienten, wobei davon 85 % eine Dosis von < 7,5 mg hatten [11].

Morrison et al. untersuchten die Akzeptanz einer GC-Therapie in Schottland (WOSERACT-Studie): nur 32 % der Patienten waren willens, GC einzunehmen. Höhere Akzeptanz war gegeben bei älteren Patienten bei höherer Blutsenkung, schlechterer physischer Funktion und bei mehr (unwirksamen) DMARDs in der Anamnese.

Interaktionen der Glukokortikoide

- NSAR (Gastropathie, siehe oben)
- Abführmittel, Saluretika (Kaliumhaushalt)
- Herzglykoside (vermehrt UAW bei Hypokaliämie)
- Cholestyramin inaktiviert die Glukokortikoide erheblich.
- Rifampicin, Barbiturate, Phenylhydantoin können einen beschleunigten Abbau in der Leber induzieren.
- Chinolone lösen gelegentlich Sehenschäden aus, GC erhöhen dieses Risiko signifikant.
- Konzeptionshemmer: vermindern weibliche Sexualhormone die GC-Wirkung, auch Wirkungsabschwächung der Konzeptionshemmer ist beschrieben
- Impfungen: hier muß auf die Literatur verwiesen werden.

Wirkungsabschwächung von: Antidiabetika, orale Antikoagulantien.

Literatur:

1. Kaiser H. Cortisontherapie heute. *Wien Klin Wochenschr* 2003; 115: 6–21.
2. Buttgerit FWM, Burmester GR. A new hypothesis of modular glucocorticoid actions. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 761–7.
3. Buttgerit F, Song I-H, Straub RH, Burmester G-R. Aktueller Stand zur Entwicklung neuer Glucocorticoidrezeptorliganden. *Z Rheumatol* 2005; 64: 170–6.
4. Buttgerit F. Wirkungsmechanismen und Wirkungen der Glukokortikoide. *Z Rheumatol* 2001; 60: 117–9.
5. Czock D, Rasche FM, Haussler U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 61–98.
6. Buttgerit F, Boers M, Burmester G-R, Cutolo M, Jacobs J, Kirwan J, Köhler L, van Piel P, Vischer T, Bijlsma JWJ. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 718–22.
7. Aries PM, Gross WL. Glukokortikoide: Stellenwert in der Therapie der Vaskulitis. *Z Rheumatol* 2005; 64: 155–61.
8. Bijlsma JWJ, Saag KG, Furst D. Glucocorticoids in the treatment of early and late RA. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1033–7.
9. da Silva JAP. Optimizing glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26: 859–80.
10. Rau R. Einsatz von Glukokortikoiden bei der RA. *Z Rheumatol* 2001; 60: 485–91.
11. Thiele K, Huscher D, Zink A. Verordnung von Glukokortikoiden bei rheumatologisch betreuten Patienten mit rheumatoider Arthritis in Deutschland. *Z Rheumatol* 2005; 64: 149–54.
12. Unger L, Enderlein M, Manger K, Nüsslein H. Glucocorticoidtherapie bei Kollagenosen. *Z Rheumatol* 2005; 64: 162–9.
13. Landewe RBM, Verhoeven AC et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 347–56.
14. Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *NEJM* 1995; 333: 142–6.
15. Grigor C, Cappell H, Stirling A. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single blind randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 263–9.
16. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JL, Kvien TK. Bone loss in patients with RA. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1720–8.
17. Franck H, Buttgerit F, Dreher R, Hein G, Kekow J. Besonderheiten der Osteoporose-Therapie bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen. *Z Rheumatol* 2004; 63: 223–9.

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](#)