

5 Diskussion

Die Glucocorticoide sind sehr häufig angewandte Medikamente. Leider ist die Zahl ihrer Nebenwirkungen ebenso umfangreich wie die ihrer Anwendungsmöglichkeiten. Trotzdem soll eine optimale Behandlung der Patienten mit guter therapeutischer Effektivität und einem minimierten Nebenwirkungsprofil erreicht werden. Daher müssen durch Studien Informationen über Dosis-Wirkungs- bzw. Dosis-Nebenwirkungsbeziehungen erhalten und neue Erkenntnisse bezüglich der GC-Wirkung auf molekularer Ebene gewonnen werden.

Im ersten Teil dieser Arbeit untersuchten wir Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, die niedrigere Dosen von MP (unter 6 mg/d, entsprechend < 7,5 mg Prednisolonäquivalent/d) und mittlere Dosen von MP (≥ 6 mg/d, entsprechend $\geq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent/d) erhielten. Dabei wurden sowohl Krankheitsaktivität als auch Nebenwirkungen anhand von verschiedenen klinischen bzw. Laborparametern verglichen. Im experimentellen Teil dieser Arbeit konnten membranständige Glucocorticoidrezeptoren sowohl auf den Immunzellen des peripheren venösen Blutes als auch aus der Gelenkflüssigkeit von Patienten mit M. Bechterew bestimmt werden.

5.1 Studie zum Vergleich von „low-dose“ und „medium-dose“ GC-Therapie am Beispiel von Methylprednisolon

Die Therapie mit GC ist immer mit einer Abwägung der Nutzen/Risiko-Relation verbunden. Insbesondere bei der Langzeittherapie mit Glucocorticoiden gilt: „so viel wie nötig und so wenig wie möglich“, um potenzielle NW zu vermeiden. Aus dieser Notwendigkeit heraus entstand der Begriff der „low-dose“ Therapie. Es wird dabei eine Dosis gemeint, bei der nur geringe NW auftreten, aber gleichzeitig die therapeutische Wirkung der GC ausreichend stark ist. Heutzutage wird die Grenze bei etwa 7,5 mg Prednisolon-Äquivalent pro Tag gezogen.¹²⁷ Mit dem Begriff Prednisolon-Äquivalent wird versucht, chemisch unterschiedliche Cortisonpräparate im Hinblick auf ihre Wirksamkeit und das Nebenwirkungsrisiko vergleichbar zu machen. Der Begriff der Äquivalenzdosis bezieht sich auf die antiphlogistische

Wirkung der GC. Dennoch können Dosen $\leq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent/d nicht als sicher angesehen werden. Einerseits sind die interindividuellen Unterschiede bei der Ansprechbarkeit auf die Glucocorticoide bekannt. Andererseits werden in letzter Zeit immer häufiger die nicht-genomischen Wirkungen der GC diskutiert. Welche Bedeutung diese neuen Erkenntnisse auf die Ausprägung von verschiedenen NW haben, ist weiterhin unklar.¹²⁸ Darüber hinaus wurden schwere NW auch unter geringen GC-Dosen beobachtet.

Im Rahmen dieser, über zwei Jahre laufenden Studie sollte untersucht werden, ob Dosierungen von weniger als 7,5 mg Prednisolonäquivalent pro Tag zu messbar weniger GC assoziierten NW führen. In die Studie wurden 70 Patienten eingeschlossen, die im Rahmen unserer Osteoporosesprechstunde an der Charité, Campus Mitte behandelt wurden, weil sie unter entzündlich-rheumatischen Erkrankungen litten. Teilergebnisse wurden bereits in der Dissertation von Burkhard Bartholomee publiziert.⁹³ Alle Patienten wurden mit MP therapiert, so dass die Umrechnung auf die Äquivalenzdosis entfiel.

Als diskriminierender Parameter wurde dabei der Mittelwert der GC-Tagesdosis des letzten Jahres verwendet. Die mittlere GC-Tagesdosis des letzten Jahres erwies sich in vergleichbaren Studien hinsichtlich der Entwicklung von Knochendichteverringering und Frakturen als ähnlich aussagekräftig wie die kumulative GC-Dosis.¹³¹⁻¹³³ Außerdem konnte nicht die Kumulativdosis bei sehr vielen Patienten exakt ermittelt werden, was zu zusätzlichen Ungenauigkeiten führen könnte.

Unsere Patienten in der Gruppe 1 erhielten im letzten Jahr eine mittlere Tagesdosis von weniger als 7,5 mg PÄ (Mittelwert: $3,9 \pm 0,89$ mg). In der Gruppe 2 betrug die mittlere Tagesdosis $\geq 7,5$ mg PÄ (Mittelwert: $9,2 \pm 3,43$ mg). Die Dosis der Gruppe 2 kann als sogenannte „medium-dose“ angesehen werden.¹²⁷ Wir haben sowohl häufige (wie z.B. Knochendichteverminderung) als auch seltene (wie z.B. Glaukom) NW untersucht. Zusätzlich wurden Fragebögen zu Lebensqualität ausgewertet. Im zweiten Jahr der Studie wurde bei ausgewählten Patienten eine Verlaufsuntersuchung durchgeführt.

5.1.1 Glucocorticoidnebenwirkungen

Im Mittelpunkt unseres Interesses stand die Ausprägung von Nebenwirkungen unter Langzeittherapie mit Glucocorticoiden, um die Plausibilität der „low-dose“ Therapie zu hinterfragen.

5.1.1.1 Signifikante Unterschiede in der Nebenwirkungsentwicklung bei mit GC behandelten Patienten am Beispiel von Methylprednisolon

In dieser Studie wurden signifikante Unterschiede zwischen low- (Gruppe 1) und „medium-dose“ (Gruppe 2) Patienten bezüglich der Prävalenz des Glaukoms und der Osteoporoseschmerzen bei Bewegung gefunden.

Glaukom

Das Glaukom ist eine seltene Nebenwirkung der Glucocorticoidbehandlung. Bereits in den frühen 50iger Jahren des 20. Jahrhunderts bemerkten die Ophthalmologen, dass lokal applizierte Glucocorticoide die Fähigkeit besitzen, den Augeninnendruck zu erhöhen.¹³²⁻¹³⁴ Da nur bei ca. 50% der Glaukomfälle Beschwerden beobachtet werden¹³⁵, und für die Diagnosestellung des Glaukoms häufig eine fachärztliche Untersuchung erforderlich ist¹³⁶, blieb die Ätiologie des Glaukoms viel zu lange von anderen Fachdisziplinen unbeachtet. Der Zusammenhang zwischen systemischer GC-Langzeittherapie und der Glaukomentwicklung wurde erst in den letzten Dekaden zunehmend untersucht.¹³⁷⁻¹⁴¹

In den 60iger Jahren stellten Armaly^{142, 143} und Becker¹⁴⁴ die Hypothese auf, dass die Antwort des Individuums auf eine lokale GC-Therapie genetisch bedingt sei und derselben Genkontrolle wie bei dem primären Offenwinkelglaukom unterliege. Manche Autoren haben vermutet, dass Patienten mit grünem Star eine höhere Sensitivität für endogene und exogene Glucocorticoide aufweisen.¹⁴⁴⁻¹⁴⁷ Die Studien an Zwillingen konnten diese Hypothese jedoch nicht bestätigen^{148, 149} und führten deshalb zu ihrer Verwerfung. Sie wurden jedoch nach Jahren wieder durch Southren¹⁵⁰ und Weinstein¹⁵¹ aufgenommen, die sich mit dem Metabolismus von GC im Auge befassten. Deren Untersuchungen deuteten daraufhin, dass trabekuläre Zellen des Glaukomauges Metabolite akkumulieren, welche die Effekte sowohl von endogenen als auch exogenen GC verstärken. Für eine genetische Prädisposition der Glaukomentwicklung unter GC-Therapie spricht die morphologische Ähnlichkeit

zum primären Glaukom.¹⁵² Heutzutage geht man von einer polygenen Antwort auf die GC-Therapie aus.

In unserer Studie gehörte das Glaukom zu häufigen Nebenwirkungen und trat nur bei 10% der Patienten bei einer MP-Einnahmedauer von länger als einem Jahr auf. Von den meisten Autoren wird weiterhin angenommen, dass im Gegensatz zu einer lokalen Therapie bei systemischem GC-Gebrauch Monate bis Jahre nötig sind, um einen Anstieg des Augeninnendrucks zu bewirken.¹⁵³ Bernstein et al. berichteten über erhöhten Augeninnendruck nach GC-Therapie, der signifikant höher bei Patienten mit längerer Einnahme (mehr als 4 Jahre) als bei kürzerer Einnahme (unter einem Jahr) war.^{141, 154} Dem entgegen wurden in der Literatur Einzelfälle beschrieben, bei denen der systemische GC-Gebrauch schon nach wenigen Tagen eine Augeninnendruckerhöhung hervorgerufen hatte.^{138, 155} Im allgemeinen wird heute angenommen, dass das Glaukom eine häufige Nebenwirkung der GC-Therapie darstellt (unter 5%). Für die „low-dose“ Therapie (unter 7,5 mg/PÄ/d) wird sogar eine Inzidenz von nur 2% angegeben. Ein GC-induziertes Glaukom kann sich bereits während der Behandlung bzw. nach Beendigung der Therapie vollständig zurückbilden, solange es noch nicht zu Schädigung im Bereich der Netzhaut mit Ausbildung von Gesichtsfelddefekten oder zu Schädigungen des Sehnervs mit Ausbildung einer Opticusatrophie gekommen ist.¹

Eine Dosisabhängigkeit der Glaukomentwicklung ist zwar für die Lokalthherapie eindeutig bewiesen, jedoch ist sie für die systemische Behandlung weiterhin umstritten. Sowohl Godel et al.¹⁵⁶ als auch Garbe et al.¹⁵⁷ haben eine Erhöhung des Risikos der Glaukomentwicklung bei einer Dosissteigerung beobachtet. Dieses konnten Bernstein et al. nicht bestätigen.¹⁴¹ In unserer Studie war ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Dosisgruppen festzustellen ($p = 0,014$). In der Gruppe mit höheren GC-Dosen befanden sich 6 Patienten mit Glaukom (18,8%), in der Gruppe 1 war es nur ein Patient (2,6%). Somit zeigt unsere Studie einen signifikanten Unterschied zwischen der „low-dose“ Therapie und der „medium-dose“-Therapie bzgl. der Entwicklung eines Glaukoms. Zum Vergleich: Bei Godel et al. wurden Dosen von 20-30 mg PÄ/d („low-dose“) mit von 30-40 mg PÄ/d („medium-dose“) und von über 40 mg PÄ/d („high-dose“) verglichen.¹⁵⁶ Bei Garbe et al.¹⁵⁷ wurde die Grenze für „low-dose“ Therapie bei 10 mg PÄ/d gezogen. Zusätzlich

konnten wir beobachten, dass Patienten mit einem Glaukom signifikant höhere MP-Dosen erhielten ($p = 0,003$), nämlich 8,4 mg/d im letzten Jahr im Vergleich zu nur 4,5 mg/d bei Patienten ohne Glaukom.

In mehreren Untersuchungen wird gezeigt, dass die Entwicklung eines Glaukoms unter GC-Therapie von zahlreichen anderen Faktoren abhängt, wie z.B. dem ethnischen Hintergrund¹⁵⁸ (für Afroamerikaner besteht ein wesentlich höheres Risiko, es gibt keine sicheren Beweise für die asiatische Bevölkerung), unbehandelte arterielle Hypertonie^{158, 159, 160}, positive Familienanamnese^{161, 162}, Diabetes mellitus¹⁶³, Myopie^{158, 164, 165}, Alkoholabusus^{165, 166} oder Nikotinabusus^{158, 167}. Unsere Patientengruppen unterschieden sich zwar in ihrem Durchschnittsalter nicht, jedoch wurde bei der Auswertung des gesamten Studienkollektivs eine häufigere Entwicklung eines Glaukoms mit zunehmendem Alter festgestellt ($p = 0,033$). Mit Ausnahme einer Patientin in der Gruppe 2, welche kein Glaukom entwickelt hat, gehörten alle Patienten zur weißen Bevölkerungsgruppe.

In unserer Studie wird zum ersten Mal einen statistisch signifikanten Unterschied in der Glaukomentwicklung zwischen Patienten mit „low-dose“ und „medium-dose“ GC-Therapie gezeigt. Demnach haben Patienten unter „low-dose“ Therapie ein geringeres Glaukom-Risiko als unter „medium-dose“ Therapie. Das Glaukom ist eine häufige GC-Nebenwirkung, und in Anbetracht der schweren, teilweise irreversiblen Schädigungen (z.B. Druckatrophie des Nervus opticus) sollten Patienten mit o.g. Risikofaktoren und höheren GC-Dosen regelmäßig augenärztlich kontrolliert werden.

Osteoporoseschmerzen

Rückenschmerzen sind ätiopathologisch vielgestaltig.^{168, 169} Prinzipiell kann zwischen extravertebralen Ursachen des Rückenschmerzes (psychosomatische, muskuläre Überbelastung, viszerogene, neurogene) und vertebrealen Ursachen (Funktionsstörung der Intervertebralgelenke, degenerative, metabolische, entzündliche, tumoröse Wirbelsäulenveränderungen und Entwicklungsstörungen) unterschieden werden. Nach den Literaturangaben leiden 20-70% unserer Gesellschaft an chronischen, multifaktoriell bedingten Rückenschmerzen. Die häufigste Ursache der metabolischen Rückenschmerzen stellt die Osteoporose

dar.¹⁷⁰ In unserer Studie wurde zwischen den Wirbelsäulenschmerzen und den osteoporosebedingten Rückenschmerzen, welche als GC-Nebenwirkung zu betrachten sind, unterschieden.

Die genaue Ursache von Rückenschmerzen (*back pain*) bei Osteoporose ist noch nicht ergründet und scheint multifaktoriell zu sein. Teilweise werden osteoporosebedingte Rückenschmerzen den Kompressionsfrakturen der Wirbelkörper^{171, 172} sowie der übermäßigen Dehnung der Bänder bei der Kyphose zugeschrieben.¹⁷³ Des Weiteren weisen knochenszintigraphische Untersuchungen auf degenerative Diskuserkrankungen sowie Facettengelenkläsionen bei bestimmten Individuen mit spinaler Osteoporose hin.¹⁷⁴ Leidig-Bruckner et al. kamen zu dem Schluss, dass die Verschlechterung der Gefühlslage, physische Einschränkungen, Schmerzen und Deformationen des Körperbaus bei Osteoporose nicht nur mit Frakturen in Zusammenhang gebracht werden können. Sie stellen ein Zusammenspiel von verschiedenen Faktoren, wie messbare Wirbelkörperbrüche, Mikrofrakturen, Gleichgewichtsverlust, erhöhter Muskeltonus, Irritationen der Gelenke und Ligamente sowie Veränderungen der *Disci vertebrales* dar.¹⁰⁴ Die Autoren untersuchten die Unterschiede zwischen chronischen lumbalen Rückenschmerzen (*low back pain*) und Osteoporoseschmerzen. Sie fanden, dass die Häufigkeit sowie die Lage der beiden Schmerzarten ähnlich war, jedoch zeigten die Osteoporoseschmerzen eine wesentlich stärkere Abhängigkeit von der physischen Betätigung sowie eine deutliche Besserung im Liegen und im Schlaf.

Die Wirbelsäulenschmerzen wurden in unserer Studie als anamnestischer Bewegungsschmerz der Wirbelsäule und klinischer Klopfeschmerz an der Wirbelsäule erhoben. Osteoporoseschmerzen wurden als Rückenschmerzen definiert, die während des Tages und unter Belastung stärker werden, aber im Liegen und in der Nacht wieder abklingen. Die Angaben wurden auf einer numerischen Skala (Werte: 0-keine, 1-mäßige, 2-starke Rückenschmerzen) in Bezug auf Osteoporoseschmerzen in Ruhe (OSR) und unter Belastung (OSB) sowie zusätzlich auf einer VAS-Skala zu Osteoporoseschmerzen erhoben.

In der Gruppe der von uns untersuchten Patienten litten 32,8% der Patienten unter Bewegungsschmerzen der Wirbelsäule und bei 12,5 % war die Wirbelsäule

klopfschmerzhaft. 17,4 % der Patienten berichteten über OSR (davon 14,5 % über mäßigen und 2,9 % über starken OSR). OSB wurden von 33,3% der Patienten berichtet (26,1% mäßig, 7,2% stark). Die in der Literatur angegebene Häufigkeit der osteoporosebedingten Rückenschmerzen liegt meist höher. Bei Peris et al. klagten 80% des Studienkollektivs über Rückenschmerzen, davon 65% über deren Chronifizierung.¹⁷⁵ Bei Leidig-Bruckner et al.¹⁰⁴ waren es über 70% der Patienten und bei Liu-Ambrose et al.¹⁷⁶ 75%. Es gibt dafür verschiedene Erklärungsmöglichkeiten, wie z.B., dass es sich in diesen Studien ausschließlich um Patienten mit Osteoporose handelt, wohingegen in unserer Studie nur 17,1% unter Osteoporose bzw. 32,9 % unter Osteopenie litten (bezogen auf die LWS). So lag beispielweise der T-score bei Liu-Ambrose et al. am LWS im Durchschnitt bei -2,7 und am SH bei -2,0.¹⁷⁶ Zum Vergleich: In unserer Studie betragen die Werte an der LWS -1,1 bzw. am SH -1,6. Das Einschlusskriterium für die Studie von Leidig-Bruckner et al. war mindestens eine osteoporotische Wirbelkörperfraktur.¹⁰⁴ In allen diesen Studien waren die Patienten im Durchschnitt um 7 bis 20 Jahre älter. Die degenerativen Veränderungen der Wirbelsäule waren also ausgeprägter. Neben den Unterschieden in Alter, Ausprägung der Osteoporose, Anzahl der Wirbelbrüche und Geschlecht könnten noch Abweichungen in der Schmerzmedikation sowie bzgl. Art und Häufigkeit der Bewegungstherapie einen Einfluss auf die Häufigkeit und die Ausprägung der Osteoporoseschmerzen genommen haben.¹⁷⁷ Zusätzlich könnte der Fakt, dass in unserer Studie sich ausschließlich Patienten mit rheumatisch-entzündlichen Erkrankungen befanden, eine Rolle gespielt haben.

In den Tabellen 4-3 (LWS) bzw. 4-4 (SH) wurde der Zusammenhang zwischen Osteoporoseschmerzen und Knochendichteminderung dargestellt. Es stellt sich die Frage, warum die Verminderung der Knochendichte nicht immer mit Schmerzen verbunden ist. Knochengewebe selbst ist schmerzunempfindlich. Erst eine Beteiligung des Periosts, zum Beispiel durch schwere Frakturen, löst Schmerzen aus, so dass viele Wirbelkörperbrüche klinisch stumm verlaufen.^{169, 178}

Die meisten Studien finden ebenfalls keine Korrelation zwischen der Stärke der Rückenschmerzen und der BMD-Minderung.¹⁷⁹ In unserer Studie fand sich nur ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Knochendichteminderung an den SH und Osteoporoseschmerzen in der letzten Woche (VAS-Skala, $p = 0,004$ $c = -0,370$). Für

die Knochendichteminderung an der LWS zeigte sich eine Tendenz in der Korrelation zwischen Osteoporoseschmerzen in der letzten Woche (VAS-Skala, $p = 0,063$ $c = -0,237$) und Bewegungsschmerzen ($p = 0,087$). Anhand dieser Daten kann nicht von einem generellen Zusammenhang zwischen der Stärke der Rückenschmerzen und der Knochendichteabnahme ausgegangen werden.

Ein Teil unserer Patienten berichtete auch über Osteoporoseschmerzen trotz normaler BMD-Werte. Einerseits könnte diese Beobachtung durch stattgehabte Knochenveränderungen erklärt werden, wie Mikrofrakturen unter GC-Therapie, die zwar nicht mit DEXA erfasst werden können, jedoch Schmerzen hervorrufen können. Andererseits kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Schmerzen durch andere Faktoren, wie z.B. degenerative Erkrankungen sowie die entzündlich-rheumatische Erkrankungen selbst ausgelöst wurden. So werden bei rheumatischen Erkrankungen sehr häufig krankheitsbezogene Rückenschmerzen beobachtet, deren Genese nicht vollständig geklärt ist und am wahrscheinlichsten mit Wirbelkörperbrüchen, Synovitis, Beteiligung der Iliosacralgelenke, medikamentös ausgelösten Effekten auf Ligamente und Muskeln, Spondylolisthesis sowie Discitis verbunden ist.¹⁸⁰ Interessanterweise berichteten Manabe et al., der eine Korrelation von Rückenschmerzen mit hohen BMD-Werten feststellte, über einen pathogenetischen Zusammenhang von hoher Knochendichte und degenerativen Wirbelsäulenveränderungen.¹⁸¹

Im Gruppenvergleich konnte für alle erhobenen Rückenschmerz- Parameter nur für Osteoporoseschmerzen bei Bewegung ein signifikanter Unterschied zwischen den niedrigen und mittleren MP-Dosen beobachtet werden (p -Wert 0,04). In allen anderen bestimmten Kategorien waren allerdings die Wirbelsäulenschmerzen zahlenmäßig stärker in der Gruppe 2 ausgeprägt. Dies betraf sowohl anamnestische Angaben wie OS-Schmerzen in Ruhe, Selbsteinschätzung der OS-Schmerzen anhand VAS als auch klinische Daten wie Klopf- und Bewegungsschmerz der Wirbelsäule. So konnte beobachtet werden, dass bei Auftreten der Schmerzen die MP-Dosis immer höher war. In zwei Fällen konnten wir zeigen, dass Patienten mit höheren MP-Dosen stärker unter Schmerzsymptomatik litten (Bewegungsschmerzen $p = 0,046$, Osteoporoseschmerzen bei Bewegung $p = 0,066$). Alle Parameter der Rückenschmerzen in unserer Studie korrelierten miteinander, so dass eine

Differenzierung zwischen den osteoporosebedingten und WS-Schmerzen als unzureichend angesehen werden kann.

Die Studienergebnisse konnten auch durch weitere Faktoren, deren Einfluss auf Rückenschmerzen belegt ist bzw. vermutet wird, wie physische Aktivität^{182, 183} und das Rauchen^{184, 185}, beeinflusst werden. Diese wurden nicht untersucht.

Unsere Studie zeigt, dass es bei mittleren GC-Dosen im Vergleich zu niedrigen Dosen zu einer signifikanten Verstärkung der Osteoporoseschmerzen bei Bewegung kommt. Somit werden frühere Beobachtungen bestätigt, dass Osteoporoseschmerzen stark bewegungsabhängig sind und dass die Erfassung der durch GC hervorgerufen Knochenveränderungen nicht nur radiologisch bzw. densitometrisch sondern auch klinisch erfolgen sollte.¹⁰⁴

5.1.1.2 Tendenzielle Unterschiede in der Nebenwirkungsentwicklung bei Patienten mit low- und „medium-dose“ GC-Therapie am Beispiel von Methylprednisolon

Tendenzielle Unterschiede wurden zwischen den beiden Dosisgruppen für die Unterblutungen (p-Wert 0,086) und die Abnahme der Calcidiolkonzentration (p-Wert 0,098) festgestellt.

Calcidiolwerte

Der Einfluss von Vitamin D und seiner Metabolite auf die Calcium- und Phosphatversorgung des Körpers und den Knochenaufbau sind seit längerer Zeit bekannt. Vitamin-D-Mangel wird als ein häufiger ätiopathogenetischer Faktor für die Entstehung der Altersosteoporose angesehen. Scharla et al. zeigten sogar bei Frauen im Alter über 50 Jahre eine positive Korrelation zwischen Calcidiolwerten und der Knochendichte.¹⁸⁶ Bei niedrigen Serumwerten des ionisierten Calciums wird über PTH die renale 1 α -Hydroxylierung von Calcidiol zum stoffwechselaktiven Calcitriol stimuliert. Calcitriol fördert dann zusammen mit PTH die Freisetzung von Kalzium und Phosphat aus den Knochen sowie deren intestinale Absorption. Die PTH-Sekretion wird dann über den negativen feedback Mechanismus durch Calcitriol gehemmt. Auf die Synthese und Wirkung der Vitamin-D-Metabolite wurde schon in

Abschnitt 3.1.3.2 näher eingegangen. Die Abbildung 5-1 fasst die wichtigsten Synthesestufen zusammen.

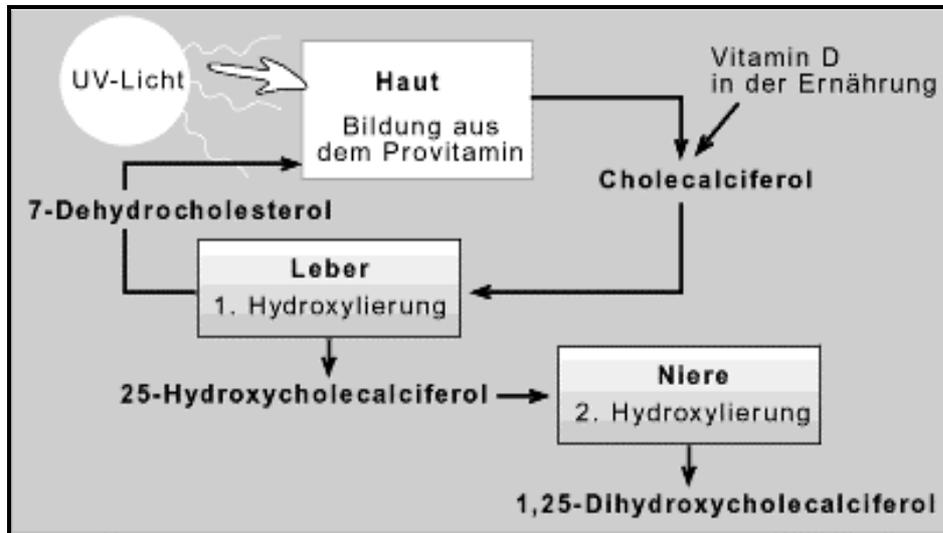


Abbildung 5-1 Synthese der Vitamin-D-Metabolite (Quelle: Klinikleitfaden Labordiagnostik: Arbeitsmethoden, Referenzbereiche, Differenzialdiagnosen, Diagnosenstrategien. PD Dr. B. Neumeister, Dr. Dr. I. Besenthal, Prof. Dr. H. Liebich. Urban&Fischer Verlag München Jena 2000. Auflage 2. S. 200).

Die Glucocorticoide werden als Vitamin-D-Antagonisten betrachtet. Der genaue Effekt von GC auf den Vitamin-D-Metabolismus ist dabei noch unklar. GC sollen die Kalziumabsorption in der Darmmukosa und die Aktivierung der Vitamin-D-Metabolite beeinflussen sowie die durch Vitamin-D-Metabolite hervorgerufene Effekte direkt und indirekt hemmen. Manche Autoren vermuten eine Hemmung der hepatischen Hydroxylierung zum Calcidiol¹⁸⁹, andere eine Verminderung der Calcitriolproduktion in der Niere.^{190, 191} Die Abnahme der Calcidiolwerte unter GC-Therapie wird von Conney et al. mit dem Einfluss auf mikrosomale Enzyme der Leber mit konsekutiv erniedrigter Hydroxylierung des Cholecalciferol zum Calcidiol und dessen Degradation zu inaktiven Metaboliten in Verbindung gebracht.¹⁹⁰ Carré et al. postulierten eine gesteigerte Synthese des Calcitriols mit konsekutivem Calcidiolabfall.¹⁹¹ Korkorn et al. diskutierten eine mögliche Beeinflussung von 1,25-(OH)₂D₃ Rezeptoren im Darm durch GC, welche die intestinale Absorption des Calcium hemmen sollen.¹⁹² Avioli et al. postulieren die Umwandlung des Cholecalciferol in inaktive Metabolite im Blut.¹⁹³ Manche Autoren behaupten, dass die Ca-Absorption im Darm unabhängig von der Beeinflussung des Vitamin-D-Metabolismus durch GC geschieht.^{194, 195} Hahn et al. postulieren, dass GC-

Langzeittherapie eine Nebenschilddrüsenhyperplasie mit konsekutiver Erhöhung des PTH hervorrufen kann. PTH soll dann den Kalziumstoffwechsel durch Osteoklasteninhibition direkt und durch die Erhöhung der Calcitriolsynthese in der Niere indirekt beeinflussen.¹⁹⁵ Zusammenfassend ist der GC-Einfluss auf die Vitamin-D-Metabolite bewiesen, jedoch in wie fern die Calcium-Homeostase verändert wird und welchen Einfluss es auf die Entwicklung der Knochendichteminderung unter GC-Therapie hat, bleibt weiterhin unklar.

Die Calcidiolwerte bei Patienten unter einer GC-Therapie sind in den meisten Untersuchungen normal oder erniedrigt. Klein et al. zeigten eine Korrelation zwischen dem Calcidiolabfall und der GC-Dosis als auch der Therapiedauer.¹⁹⁶ Bei Slovik et al. lagen die Calcidiolwerte im Referenzbereich und waren unabhängig von der GC-Behandlung.¹⁹⁷ Nur bei wenigen Patienten wurde ein Abfall von Calcidiolwerten beobachtet. Seeman et al. zeigten erniedrigte Calcidiolwerte bei unveränderten Calcitriolwerten.¹⁹⁸ In den meisten Studien, die über einen Abfall von Calcidiol berichteten, wurden hohe GC-Dosen benutzt. In unserer Studie wurden, entsprechend der Literaturdurchsicht, zum ersten Mal tendenzielle Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens erniedrigter Calcidiolwerte zwischen niedrigen und mittleren GC-Dosen beobachtet. Die Calcidiolwerte waren in der Gruppe 1 bei 17,1 % der Patienten und in Gruppe 2 bei 31 % der Patienten erniedrigt. Im Gegensatz dazu war bei Klein et al. kein statistisch signifikanter Abfall der Calcidiolwerte in der Gruppe mit niedrigeren Prednisolondosen (8-10 mg/d) zu beobachten¹⁹⁶. Diese Diskrepanzen können durch die unterschiedliche Dauer der Behandlung sowie die Verwendung unterschiedlicher GC-Präparate, Unterschiede in den benutzten Assays und differenten Referenzbereichen begründet sein. Zusätzlich war die Studienpopulation bei Klein et al. ausgesprochen klein (5 Patienten mit niedrigeren Dosen und 16 mit hohen Dosen).¹⁹⁶

Die postulierten GC-Effekte auf den Vitamin-D-Metabolismus konnten nicht in allen Studien beobachtet werden. In Untersuchungen, die einen Calcidiolabfall nach GC-Therapie beobachtet haben, lagen die Calcidiol Werte häufig weiterhin im Referenzbereich.¹⁹⁶ In unserer Studienpopulation lagen die Calcidiol-Medianwerte in beiden Gruppen ebenfalls im Referenzbereich, wobei die Werte höher bei Patienten

waren, die höhere MP-Dosen erhielten (Gruppe 1: 235,5 nmol/l, Gruppe 2: 130 nmol/l).

Die Ergebnisse unserer Studie können durch verschiedene Faktoren beeinflusst worden sein. So kann die Therapie mit Calcium-Vitamin-D-Präparaten sowie Bisphosphonaten zu Veränderungen der Calcidiol- und Calcitriolwerte führen. Beispielweise wurden erhöhte Calcidiolwerte bei der Behandlung mit Vitamin D beobachtet.^{199, 200} In unserer Studie hatten Patienten mit Ca/Vitamin-D-Behandlung signifikant höhere Calcidiolwerte ($p = 0,042$). Dadurch kann zusätzlich erklärt werden, warum nicht bei allen Patienten eine Abnahme der Calcidiolwerte zu verzeichnen war. Die Antiosteoporosemedikation hatte wahrscheinlich jedoch keinen Einfluss auf die Gruppenunterschiede, weil die Anzahl von Patienten mit Osteoporosetherapie im Gruppenvergleich gleich waren.

Der Vitamin-D-Spiegel wird auch durch die Krankheitsaktivität verändert. Oelzner et al. zeigten eine negative Korrelation zwischen CRP-Werten und Vitamin-D-Konzentrationen, sowohl bei GC-behandelten als auch bei unbehandelten Patienten.²⁰¹ Bei Kröger et al. hatten die RA Patienten mit der höchsten Krankheitsaktivität die niedrigsten Calcidiolwerte.²⁰² Wir konnten zwar keine direkte Korrelation von Calcidiolwerten mit der Krankheitsaktivität ausmachen, es ist jedoch nicht auszuschließen, dass es bei einzelnen Patienten der Fall war. In unseren Dosisgruppen waren die BSG- und CRP-Werte ähnlich erhöht, so dass diese Krankheitsaktivitätsparameter keinen Einfluss auf den Ausgang unserer Studie im Gruppenvergleich genommen haben sollte.

Erwähnenswert ist weiterhin, dass erniedrigte Werte von Calcidiol bei über 30% der RA-Patienten beobachtet wurden.²⁰² Hierbei wird eine extrarenale Calcitriolproduktion mit Verbrauch des Calcidiol diskutiert.²⁰³ Das würde bedeuten, dass für erniedrigte Calcidiolwerte teilweise auch die Erkrankungen der Patienten per se verantwortlich sein könnten. Mögliche Einflüsse rheumatischer Erkrankungen auf die Calcidiolkonzentration im Gruppenvergleich wurden allerdings durch unser Studiendesign minimiert. Eine Gruppenanalyse bezüglich möglicher Verfälschungen der Calcidiolkonzentration durch erhöhte Triglyzerid- bzw. Cholesterolvereinerungen ergab ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Unsere Studie legt nahe, dass Glucocorticoide einen dosisabhängigen Effekt auf die Konzentration der Vitamin-D-Metabolite besitzen, die stärker bei mittleren als bei niedrigeren Dosen zu beobachten ist. Einen zusätzlichen Einfluss auf die Calcidiolwerte, aber nicht auf den Gruppenunterschied, hatten die Antiosteoporosemedikation, die Krankheitsaktivität sowie die rheumatischen Erkrankungen per se.

Unterblutungen

Unerwünschte Hautveränderungen gehören zu den häufigsten Nebenwirkungen der GC. Zu den klinisch relevanten dermatologischen Nebenwirkungen der GC-Therapie zählen sowohl Striae distensae, Unterblutungen, Teleangiektasien, Atrophien der Haut (Abb. 5-2 A, B) als auch Steroidakne, Hirsutismus, Alopecia, Wundheilungsstörung und Hyperpigmentierung.^{204, 205} Diese Nebenwirkungen werden überwiegend als kosmetisch bewertet, obwohl in der Literatur auch Fälle von Hautulzera unter systematischer und topischer Therapie beschrieben wurden.^{206, 207}

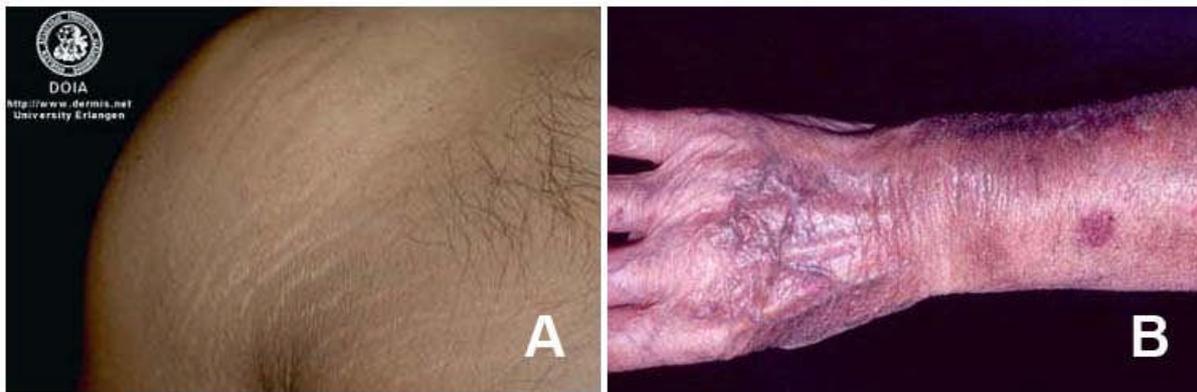


Abbildung 5-2 A: Striae distensae sind durch Überdehnung der Haut entstehende, streifige Hautatrophien mit Verlust der elastischen Fasern in den Läsionen. Sie können anfangs rötlich und erhaben sein, werden aber nach und nach flach und weiß. **B.** Hautatrophie und Unterblutungen unter GC-Therapie. (Quellen: A. Dermatologischer Bildatlas der Universität Erlangen. B. Prof. Wolfram Sterry, topische antiinflammatorische Therapie, <http://dejavu.charite.de/lrn/allg/Hoersaal.htm>).

Die GC-Therapie führt zunächst zu einer reversiblen, später dann irreversiblen Abnahme der Dicke von Epidermis und Dermis (Hautatrophie), die zu Dehnungsstreifen (Striae) führt. Kolbe et al. konnten unter GC-Therapie eine Verdünnung der Epidermis mit verringerter Mikrovaskularisierung sowie verringerter

Keratinozytengröße mit konsekutivem transepidermalem Wasserverlust und Reduktion von Ceramiden, Cholesterol und freien Fettsäuren beobachten.²⁰⁸

Betrachtet man dieses Problem auf der Ebene der Zellsysteme der Haut, so hemmen GC die Keratinozytenteilung^{209, 210} und wirken antiproliferativ auf Fibroblasten^{211, 212}. GC verringern unter anderem die Produktion von IL-1 sowie von TNF α (TNF α stimuliert die Produktion von IL-1 in Keratinozyten).²¹³ Ihre Wirkung in der Haut ist jedoch zelltypabhängig. So wirkt IL-1 auf Keratinozyten antiinflammatorisch, wohingegen bei Fibroblasten der antiproliferative Effekt überwiegt.^{213, 214} Diese verminderte proliferative Aktivität führt schließlich zur Abnahme der Dicke der Epidermis und vor allem der Dermis. Zusätzlich wird unter GC eine Reduktion der Mitoserate im Striatum gravidarum der Epidermis sowie eine herabgesetzte Talgproduktion beobachtet, so dass wahrscheinlich auch diese zwei Prozesse in den atrophischen Prozess der Haut einbezogen sind.²¹⁵ Die Atrophie betrifft auch das kutane sowie das subkutane Binde- und Fettgewebe. So hemmen Glucocorticoide die Kollagen- und Mucopolysaccharidsynthese in der Dermis, indem sie die Expression von Procollagen-Genen (betrifft Kollagen I und III) reduzieren und die Kollagendegeneration steigern.

Striae distensae sind durch Überdehnung der Haut entstehende, streifige Hautatrophien mit Verlust der elastischen Fasern in den Läsionen.²¹⁶ Diese weitgehend irreversiblen Veränderungen zeigen anfangs eine rötlich-livide und später eine narbenähnliche fleischfarbene Verfärbung und sind häufig breiter als die eher weißlichen Schwangerschaftsstreifen (0,5-2cm) (Abb. 5-2 A). Ihre genaue Pathogenese ist aber weiterhin nicht vollständig geklärt.²¹⁷

Unter längerer GC-Einnahme kommt es schließlich zu einer zunehmenden Gefäßverletzbarkeit im Bereich der Haut. Somit werden die Gefäße durchlässiger, was zu punktförmigen Blutungen im Sinne der Purpura bzw. großflächigen Blutungen im Sinne von Ekchymosen (bei uns Unterblutungen) führt. Die Hauteinblutungen treten insbesondere bei älteren Patientinnen unter systemischer GC-Therapie nach der Menopause auf. Zusätzlich werden vermehrte Teleangiektasien im Gesichtsbereich beobachtet.

In unserer Studie haben wir nach Atrophie der Haut, Striae distensae und Unterblutungen gesucht. Fast 89 % der Patienten (n = 62) hatten unter GC-Therapie Hautveränderungen. Im Vergleich dazu waren es bei Covar et al.²¹⁸ sogar 97 % des Studienkollektivs, jedoch unter wesentlich höheren GC-Dosen. Unter Hautatrophie litten in unserer Studie 72,9 % (n=51) der Patienten, unter Unterblutungen 77,1 % (n=54) und unter Striae distensae 11,4 % (n=8). Zieht man die Studie von Colomb et al.¹²⁴ zum Vergleich heran, in der 56 % der Kranken unter Atrophie, 36 % unter Unterblutungen und 23 % unter Striae litten, so erscheinen unsere Zahlen auf den ersten Blick bezüglich der Atrophie und Unterblutungen außergewöhnlich hoch bzw. bezüglich Striae niedrig zu sein. Die Abweichungen zwischen der Studie von Colomb et al. und unseren Ergebnissen sind zum einen auf das unterschiedliche GC-Therapieregime sowie auf die unterschiedliche Berücksichtigung von Störgrößen zurückzuführen. Zum anderen ist es bekannt, dass eine große Anzahl von Parametern, wie das Alter der Patienten, das Geschlecht, die Dauer der GC-Therapie, die Höhe der Einzeldosen sowie die chemische Struktur der Glucocorticoide die Art und den Grad der krankhaften Hauterscheinungen beeinflussen.²¹⁵

Colomb et al.¹²⁴ zeigten weiterhin, dass bei einer GC-Langzeittherapie auftretende atrophische Prozesse vom Lebensalter abhängig sind. In seiner Studie an 100 Patienten, traten Striae distensae kaum nach dem 50. Lebensjahr auf. Dagegen stellten die Striae bei Patienten unter dem 50. Lebensjahr die hauptsächliche Nebenwirkung, bei Patienten unter 20 Jahren die ausschließliche Hautnebenwirkung. Bei Patienten über 50 Jahren fanden sich Zeichen einer vorzeitigen Hautalterung, wie Atrophie, erhöhte Verletzbarkeit der Haut sowie Unterblutungen (Purpura). Unsere Studie zeigte bezüglich dieser GC abhängigen NW die gleiche Altersverteilung. Striae wurden meist in jungem Alter, Unterblutungen sowie Atrophie in höherem Alter beobachtet .

Alle klinischen Hautnebenwirkungen traten häufiger in der Gruppe mit höheren MP-Dosen auf. Es konnte jedoch nur ein tendenzieller Unterschied zwischen „low“ und „medium-dose“ GC-Therapie bezüglich der Häufigkeit der Unterblutungen beobachtet werden (Abb. 4-4). Die niedrige Zahl der eingeschlossenen Patienten und der Fakt, dass alle Arten der NW bei Patienten mit höheren Dosen häufiger auftraten, lassen

jedoch vermuten, dass bei einer größeren Studie weitere statistisch signifikante NW erkennbar werden. In unserer Studie wird somit gezeigt, dass die Einnahme höherer Dosen oraler MP mit häufigerem Auftreten von Hautnebenwirkungen verbunden ist.

5.1.1.3 Parameter ohne signifikanten Unterschied im Gruppenvergleich

Für die meisten der erhobenen Parameter konnten keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der beiden Dosisgruppen festgestellt werden. Dazu gehörten: Knochendichte, Knochenbauparameter, Calcitriol sowie Cushingoider Habitus.

Knochendichte

Die Knochendichteminderung gehört wegen der Konsequenz eines gesteigerten Frakturrisikos, zu den bedeutsamen GC-Nebenwirkungen.^{219, 220} Die GC-Effekte auf die Knochenresorption sind noch unzureichend verstanden. In physiologischen Dosen erhöhen die GC die Knochenmatrixproduktion, jedoch wurde in pharmakologischen Dosen eine Verminderung beobachtet.²²¹ Die meisten Experimente unter Kulturbedingungen zeigen eine Stimulation der Osteoklasten durch GC.²²²⁻²²⁴ Die Mechanismen dieser GC-Wirkung auf die Osteoklasten sind nicht genau geklärt, es werden aber indirekte Prozesse, wie z.B. ein sekundärer Hyperparathyreoidismus durch intestinale und renale Calciumverluste und eine Verminderung der Konzentration endogener Sexualhormone vermutet.²²⁵ Auf zellulärer Ebene ist bekannt, dass iGCR in Osteoblasten existieren und für die Proliferation, die Differenzierung sowie die Expression von verschiedenen Genen, wie Kollagen-1, Proto-Onkogene, Osteocalcin und Alkalische Phosphatase verantwortlich sind.²²¹ In Osteoklasten wurden auch iGCR identifiziert, allerdings ist der GCR α im Gegensatz zu GCR β nicht oder nur minimal exprimiert.²²⁶⁻²²⁸ So entstand die Hypothese, dass die GCR β nicht nur als GCR α -Antagonisten sondern auch als Coaktivator für den Mineralcorticoidrezeptor (MCR) agieren.²²⁶ Die große Homologie zwischen MCR und GCR hat zu der Vermutung geführt, dass GC auch durch diese Rezeptoren den Knochenstoffwechsel beeinflussen können.^{229, 230} Der Einfluss von GC auf den Knochenmetabolismus ist also vielseitig. GC wirken sowohl über indirekten Weg (Einfluss auf den intestinalen als auch renalen Calcium-, Phosphat- und Vitamin-D-Haushalt, sexuelle und parathyroidale Hormone) als auch direkt auf Osteoblasten und Osteoklasten.^{231, 232} Kürzlich wurde auch spekuliert, dass

zusätzlich zu den genomischen auch nicht-genomische Effekte eine Rolle bei der durch GC ausgelösten Knochendichteminderung spielen könnten (z.B. durch Apoptose von Osteozyten).²³²

Die GC-Therapie ist die häufigste Ursache für eine sekundäre Osteoporose. Die Langzeitanwendung von GC steigert das Risiko von nichttraumatischen Frakturen um 30% bis 50%.²³³ Die Effekte von GC auf den Knochen hängen von Geschlecht, menopausalem Status, GC-Dosis sowie Art der Erkrankung ab. Zusätzlich konnte eine Assoziation mit niedrigen Testosteronwerten gezeigt werden, die den Knochenverlust beeinflussen könnte.^{234, 235} In unserer Studie haben wir vergleichbar erniedrigte Werte für die Knochendichte in beiden Dosisgruppen gemessen. Die Messung an der LWS zeigte eine Osteoporose in 18,4% (Gruppe 1) bzw. in 15,6% (Gruppe 2) der Fälle; eine Osteopenie war bei 36,8% (Gruppe 1) bzw. 28,1% (Gruppe 2) der Patienten nachweisbar. Bei der Schenkelhalsdichtemessung waren es 21,1% (Gruppe 1) beziehungsweise 18,8% (Gruppe 2) Patienten mit einer Osteoporose. Eine Osteopenie wurde in 39,5% (Gruppe 1) bzw. 46,9% (Gruppe 2) der Fälle festgestellt. Die Abnahme der Knochendichte am SH und der LWS korrelierten miteinander ($p < 0,001$ $c = 0,645$). Somit fand bei unseren Patienten offenbar eine ähnliche Verminderung des trabekulären sowie des kortikalen Knochens statt. Es wurde keine direkte Korrelation zwischen Knochendichte und MP-Dosis beobachtet. Dies bestätigt frühere Beobachtungen von Loddenkemper et al., die sowohl für die Tages- als auch für die Kumulativdosis in großen Patientenkollektiven keine Korrelation mit der Knochendichteminderung beobachten konnten.²³⁶

Seit einiger Zeit wird der Ablauf des Knochenabbaus unter GC-Therapie diskutiert. Nach LoCascio et al. fällt die BMD im ersten Jahr der GC-Therapie um 12% und danach im nächsten Jahr um 3%.²³⁷ Andere Studien zeigten ebenfalls einen schnellen Knochenabbau in den ersten 12 bis 18 Monaten. Bei Patienten mit einer „low-dose“ Therapie scheint die Knochenminderung nach dieser Zeit nur noch langsam voranzuschreiten, so dass die Patienten sich in einem annähernden „steady state“ befinden.^{231, 237, 238} Unsere Patienten wurden seit mindestens einem Jahr mit MP behandelt. Möglicherweise ist das der Grund dafür, dass keine Unterschiede zwischen den Gruppen zu ermitteln waren. Wir haben uns die Korrelationen der

Knochendichte mit der MP-Dosis für das ganze Patientenkollektiv angeschaut. Mit Hinblick auf die Knochendichte an der LWS haben die Patienten mit Osteoporose die höchsten MP-Dosen bekommen. Diese Beobachtung konnte jedoch für den SH nicht bestätigt werden, so dass nicht nur keine Gruppenunterschiede beobachtet werden konnten, sondern auch die höheren GC-Dosen im gesamten Studienkollektiv nicht mit einer messbar stärkeren Knochendichteminderung im Vergleich zu niedrigen Dosen verbunden waren.

Ein weiteres Problem stellt die Definition von „sicheren GC-Dosen“ dar. Heutzutage wird in den meisten Studien 7,5 mg PÄ/d als Grenzdosis angegeben. Mehrere Studien suggerieren, dass unter dieser Dosis eine Knochendichteverminderung nicht oder nur unwesentlich stattfindet.²³⁹⁻²⁴⁶ Im Gegensatz dazu zeigen Laan et al.²⁴⁷ und Felder et al.²⁴⁸, dass schon unter 7,5 mg ein bedeutender Knochendichteverlust auftreten kann. Nach Buckley et al. wird 4 mg/PÄ/d Dosis für unbedenklich gehalten.²⁴⁹ In unserer Studie hatten Patienten mit dieser Dosis jedoch zu 36,7 % eine Osteopenie und zu 16,7 % Osteoporose. Sogar Patienten unter dieser Dosis (n=5) hatten zu 20% bzw. zu 40% eine Osteopenie bzw. Osteoporose. Es muss jedoch angemerkt werden, dass die Gruppeneinteilung in unserer Studie in Bezug auf die MP-Durchschnittsdosis im letzten Jahr erfolgte. Dadurch ist die Beurteilung einer Knochendichteminderung in der Zeit davor (eventuell unter höheren GC-Dosen) nicht möglich. Eine Reihe von Studien zeigte aber sogar Effekte von inhalativen Dosen auf die BMD.²⁵⁰ Es wurde sogar über einer Osteoporoseentwicklung im Rahmen einer zu hoch gewählten Substitutionstherapie des M. Addison bei 2,5 mg/PÄ/d berichtet.¹ Die Diskrepanzen zwischen den verschiedenen Untersuchungen können sowohl auf Unterschiede in den Studienpopulationen, auf unterschiedliche Methoden der Knochendichtemessung, als auch auf den Unterschieden bei den verwendeten Glucocorticoiden beruhen. Am wahrscheinlichsten jedoch ist es, dass das Osteoporoserisiko als individuell angesehen werden muss.

Es ist weiterhin bedenkenswert, dass unser Patientenkollektiv fast ausschließlich aus postmenopausalen Frauen bestand. Manche Studien zeigen, dass bei postmenopausalen Frauen, bei denen die Knochendichte im Rahmen der Postmenopause bereits vermindert ist, diese durch eine GC-Therapie noch stärker

verringert wird.²⁵¹ Es gibt weiterhin Zweifel, ob die Knochendichtemessung bei Männern dieselbe Aussagekraft wie bei Frauen besitzt.²⁵² Bezüglich der Geschlechterverteilung waren keine Gruppenunterschiede zu ermitteln.

Im weiteren ist auch zu berücksichtigen, dass in unserer Studie ausschließlich Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen eingeschlossen worden sind. Es ist bekannt, dass im Verlauf rheumatischer Erkrankungen auch ohne GC-Therapie in Abhängigkeit von Dauer und Krankheitsaktivität eine Abnahme der Knochendichte auftritt.²⁵³ Es scheint jedoch, dass der negative Einfluss der GC auf die Knochendichte stärker ist als der Einfluss durch den Krankheitsverlauf.^{236, 254} Demnach einerseits verringern die GC die Knochendichte, andererseits können sie möglicherweise wegen ihrer entzündungshemmenden Wirkung dem Knochenverlust entgegenwirken. Die Verteilung der Krankheitsbilder und die Krankheitsaktivität war in den beiden Dosisgruppen ähnlich. Wir konnten jedoch für unser gesamtes Patientenkollektiv zeigen, dass die Knochendichte sowohl am Schenkelhals als auch an der Lendenwirbelsäule negativ mit den Krankheitsaktivitätsparametern (CRP, Krankheitsaktivität nach Arzteinschätzung (VAS)) korrelierte. So hatten Patienten mit erhöhter Krankheitsaktivität die niedrigste Knochendichte. Es sollte jedoch angemerkt werden, dass der CRP-Wert als Laborparameter eine Punktmessung darstellt, wohingegen es sich bei der Knochendichteverminderung um einen längerfristigen Prozess handelt.

Zusätzlich wurden die Ergebnisse unserer Studie in Bezug auf das gesamte Patientenkollektiv durch das Alter sowie durch die sonstige Medikation außer MP beeinflusst. So korrelierte die Knochendichteminderung an den SH bzw. der LWS negativ mit dem Alter ($p = 0,05$ $c = -0,302$ bzw. $p = 0,006$ $c = -0,324$). Dies bestätigt frühere Beobachtungen von Jones et al.²⁵⁵ und Enstrud et al.²⁵⁶. Auch Loddenkemper et al. konnten eine Abhängigkeit der Knochendichte vom Lebensalter finden.²³⁶ Die Studienlage ist jedoch nicht eindeutig, weil es in den meisten Fällen schwierig ist, zwischen dem Alter und dem Östrogenmangel als Auslöser der Knochendichteminderung zu unterscheiden.²⁵⁷ Abgesehen davon wurde in unserer Studie ein tendenzieller Unterschied für Patienten mit MTX-Behandlung im Sinne einer Knochendichteminderung an der LWS beobachtet ($p = 0,074$). Die Studienergebnisse zu diesem Thema sind weiterhin kontrovers. So wurde in

mehreren Fällen eine Osteoporoseentwicklung sogar unter niedrigen MTX-Dosen beobachtet.²⁵⁸ Andererseits zeigen andere Studien eine Osteoblastenaktivitätssteigerung sowie eine Suppression der IL-6 Produktion, welche für die Formation neuer Osteoklasten sowie Steigerung des Knochenabbaus verantwortlich ist.²⁵⁹ Die statistisch signifikant niedrigeren Knochendichtewerte für Patienten mit Bisphosphonatbehandlung sind auf den Einsatz bei Patienten mit vorliegender Osteoporose zurückzuführen. Die Dosisgruppenunterschiede waren jedoch durch die sonstige Medikation außer MP sowie durch das Alter nicht beeinflusst.

Außerdem könnte der Ausgang unserer Studie bezüglich der Knochendichteminderung durch andere Faktoren wie sportliche Betätigung, Rauchen, Alkoholgenuss sowie Körpergewicht beeinflusst sein. So zeigten manche Studien positive Effekte für sportliche Betätigung auf die Knochendichte bei postmenopausalen Frauen. Eine neue Studie zeigte einen Zusammenhang zwischen einem aktiven Lebensstil in späteren Dekaden und höherer Knochendichte.²⁶⁰ Es wird ein Zusammenspiel von physischer Betätigung und einer Gewichtsänderung sowie dem Alter postuliert. Die gesteigerte Muskelkraft soll sich in einer erhöhten Knochendichte widerspiegeln.²⁶¹ Das Rauchen prädisponiert zur Osteoporoseentwicklung durch eine frühere Menopause sowie Steigerung des Östrogenabbaus.²⁶² Große Mengen von Alkohol haben einen negativen Einfluss auf die Osteoblastenaktivität und rufen eine Protein- und/oder Calciummalnutrition und Hypogonadismus hervor. Ein höheres Gewicht wird mit niedriger Knochendichte assoziiert,²⁶⁰ jedoch wurde bei älteren Patienten mit geringem Gewicht ein gesteigertes Frakturrisiko beobachtet²⁶³. Dieses scheint hauptsächlich mit ungewolltem Gewichtsverlust verbunden zu sein.²⁶⁴ Andere knochendichtebeeinflussende Faktoren sind: gastrointestinale Erkrankungen mit Malabsorption sowie renale Erkrankungen und Amenorrhoe.²⁶⁵

Die Knochendichteminderung gehörte in unserer Studie zwar zu den häufigen Nebenwirkungen, es waren jedoch keine Unterschiede bezüglich der Knochendichteminderung zwischen der „low-dose“ und „medium-dose“ MP-Therapie festzustellen. Einerseits kann dies dadurch erklärt werden, dass sich viele unserer Patienten im sogenannten „steady-state“ befanden, in dem die Knochendichteminderung nur sehr langsam fortschreitet, andererseits kann es darauf

hindeuten, dass eine GC-Dosis unter der sogenannten „Cushing Schwelle“ bezüglich der Knochendichteänderungen, nicht als ungefährlich angesehen werden kann. Dies bestätigt frühere Beobachtungen von anderen Autoren.²⁴⁷⁻²⁴⁹ Die Häufigkeit des Knochendichteverlustes wurde in unserem gesamten Patientenkollektiv durch die Menopause, entzündlich-rheumatische Erkrankungen, das Alter sowie durch die Medikation außer MP zusätzlich beeinflusst.

Knochenumsatzparameter

Seit einigen Jahren werden Knochenabbau- und –aufbauparameter im Blut und im Urin gemessen, um zelluläre Prozesse des Knochenumsatzes bei der Osteoporose und anderen metabolischen Krankheiten zu untersuchen. In den meisten Fällen werden sie wegen ihrer raschen Veränderungen im Vergleich zur Knochendichte zur Verlaufskontrolle der Knochenaufbaumedikation herangezogen. Dies ermöglicht die Ermittlung von Therapie-Respondern und –Nonrespondern. Es wird angenommen, dass Patienten mit einem „high-turnover“ besser auf die Antiosteoporosetherapie ansprechen.²⁶⁶⁻²⁶⁸ Ob die Knochenumsatzparameter als unabhängige Prädikative für die Beurteilung des Knochenverlustes und/oder des Frakturrisikos benutzt werden können wird weiterhin diskutiert.^{269, 270}

Der Nachteil der biochemischen Marker besteht in den sehr hohen interindividuellen Unterschieden. Für die im Blut ermittelten Werte spricht man von 5-30 prozentiger Variabilität, bei Urinmessungen erreichen die Differenzen sogar 10-50 %.²⁷¹⁻²⁷⁴ Diese Unterschiede sind nach der Menopause noch ausgeprägter.²⁰⁴ Zusätzlich sind die erhobenen Messungen tages- und saisonabhängig²⁷⁵⁻²⁷⁷, obwohl manche Autoren die Saisonabhängigkeit nicht bestätigen konnten²⁷⁸. Es gibt auch große Diskrepanzen zwischen den Referenzwerten verschiedener Labore und den unterschiedlichen verwendeten Assays. Daher entschlossen wir uns, die Messungen nur in einem Labor der Charité-Campus Mitte durchführen zu lassen. In unseren Messungen erfolgten die Blut- und Urinentnahmen am Vormittag. Dabei konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Dosisgruppen festgestellt werden. Die Tabelle 4-2 zeigt die Zusammenstellung von Laborparameterveränderungen unter GC-Therapie im Vergleich.

Bei den Knochenaufbauparametern konnte eine ungewöhnliche Erhöhung der K-AP Wertes beobachtet werden. Dies könnte drei Ursachen haben. Die K-AP ist bei diskreten Knochenstoffwechseleränderungen am aussagekräftigsten, bei gravierenden Veränderungen hingegen ist die K-AP meist durchgehend erhöht. Ein zweiter Grund für die Erhöhung der K-AP könnte durch unser Studienkollektiv begründet sein. Die meisten Patienten waren postmenopausale Frauen, bei denen in vielen Studien eine Erhöhung der K-AP beobachtet werden konnte.²⁶⁹ Drittens wurde eine statistisch signifikante Erhöhung der K-AP bei Patienten mit MTX-Behandlung beobachtet ($p = 0,033$). Hier gibt es konträre Daten. Einerseits führt die MTX-Behandlung durch die Inhibition der Osteoblastenproliferation²⁷⁹ sowie der osteoblastischen Knochenmatrixproduktion²⁸⁰ zur Osteoporose, andererseits wirkt MTX bei RA Patienten durch die Entzündungshemmung knochenprotektiv. So fanden beispielsweise El Miedany et al.²⁸¹ nach der MTX-Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis einen statistisch signifikanten Anstieg der K-AP sowie einen Abfall der Desoxypyridinolin-Konzentration.

In den meisten Studien sind die Osteocalcin-Werte unter GC-Therapie erniedrigt. In unserer Untersuchung konnten wir erhöhte Osteocalcin-Werte bei über 17% der Patienten in beiden Dosisgruppen ausmachen und lediglich 7,1% erniedrigte Osteocalcin-Werte in der Gruppe 2. Die Steigerung der Osteocalcin-Werte kann mit dem hohen Durchschnittsalter unseres Studienkollektivs und dem postmenopausalen Status des weiblichen Kollektivs erklärt werden.^{269, 282} Die MTX-Behandlung führte im Gesamtkollektiv zu einer signifikanten OC-Erhöhung ($p = 0,014$), die zusammen mit einer Erhöhung der K-AP beobachtet wurde (siehe oben). Es muss jedoch angemerkt werden, dass die Patienten mit MTX-Behandlung eine tendenziell niedrigere Knochendichte an den SH aufwiesen ($p = 0,074$), so dass der oben angesprochene protektive Effekt der MTX-Behandlung in unserer Studie nicht beobachtet werden konnte. Die Erniedrigung der OC-Werte könnte sowohl durch GC-Einnahme als auch durch die rheumatisch-entzündlichen Krankheitsbilder per se verursacht sein. Die Erniedrigung der OC-Werte lediglich in der Gruppe mit den höheren MP-Dosen (Gruppe 2) könnte darauf hindeuten, dass hohe MP-Dosen stärker den Knochenaufbau hemmen. Es konnte jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Dosisgruppen diesbezüglich festgestellt werden. Es gibt weiterhin Unklarheit, inwiefern entzündlich-rheumatische Erkrankungen einen

Einfluss auf die Osteocalcinwerte besitzen. So zeigten Redlich et al. erniedrigte Osteocalcin-Werte und verminderte BMD-Werte unabhängig von der GC-Therapie bei Patienten mit systemischen Lupus erythematoses.²⁸³ Franck et al. konnten dagegen erhöhte Werte bei Patienten mit RA auch ohne GC-Behandlung beobachten.²⁸⁴

Bei den Knochenabbauparametern wurden sowohl erniedrigte als auch erhöhte Werte beobachtet; in den meisten Fällen waren sie jedoch erhöht. Die Knochenabbauparameter wurden sicherlich nicht nur durch die GC-Therapie beeinflusst. Viele Studien belegen, dass bei Patientinnen in der Menopause diese Marker ansteigen, gleichzeitig aber auch deren interindividuelle Unterschiede zunehmen. Zusätzlich gibt es für viele Marker keine allgemeingültigen Referenzbereiche für postmenopausale Frauen. Verschiedene Arbeiten deuten auf einen möglichen Anstieg der Knochenabbauparameter mit zunehmendem Alter hin.^{100, 282} Wir konnten jedoch keine Korrelation zwischen den Knochenabbauparametern und dem Alter feststellen.

Fast 70% der Patienten erhielten Vitamin-D- und Calciumpräparate. Zusätzlich wurden fast 30% der Patienten mit Bisphosphonaten behandelt. Es gab zwischen den Dosisgruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Anzahl von behandelten Osteoporose-Patienten. Es besteht jedoch die Möglichkeit, dass die Werte durch verschiedene Therapiemodelle beeinflusst worden sind.^{99, 285} Außerdem gibt es Untersuchungen, die eine gewisse Korrelation zwischen Knochenumsatz- und Krankheitsaktivitätsparameter aufzeigen.²⁸⁶⁻²⁸⁸ Dies betrifft insbesondere die chronisch-entzündlichen und degenerativen Gelenkerkrankungen.^{289, 290}

Knochenstoffwechselfparameter dienen zur Beschreibung der Knochensituation. In unserer Studie korrelierte die Steigerung der K-AP Werte mit dem Anstieg der Osteocalcinwerte ($p < 0,001$ $c = 0,454$). Des Weiteren korrelierten alle Knochenabbauparameter miteinander (alle p -Werte $< 0,001$). Korrelationen zwischen den Knochenumsatzparametern wurden schon von Loddenkemper et al. beobachtet.²³⁶ Der Knochenabbau ist ein komplexer Prozess. So korrelierten die Osteocalcin-Werte positiv sowohl mit den Pyridinolin- als auch mit den Desoxypyridinolin-Werten. Bei der Einzelanalyse konnte beobachtet werden, dass

Patienten mit erhöhten OC-Werten sowohl erhöhte als auch erniedrigte Knochenabbauparameter hatten. Dies lässt die Vermutung zu, dass sich die ersten Patienten in einer „high-turnover“ Osteoporose befanden, die zum schnellen Abbau der Knochendichte führt. In diesem Fall werden neben erhöhten Knochenabbauparametern auch häufig gesteigerte Knochenaufbauparameter beobachtet. Die Patienten mit erhöhten Knochenaufbauparametern und erniedrigten Knochenabbauparametern stellten eine Patientenuntergruppe dar, die eine positive Knochenbilanz hat. Hier könnte die antiresorptive Therapie eine Rolle spielen. Alle diese Patienten erhielten zwar Vitamin-D- und Calciumpräparate jedoch nicht Bisphosphonate oder Östrogene.

Die Knochendichteminderung war in unserer Studie nicht immer mit einer Erhöhung der Knochenabbauparameter verbunden. Bei der Analyse des Gesamtkollektivs wurde lediglich eine signifikante Korrelation zwischen der LWS-BMD und der N-Telopeptid-Konzentration ($p = 0,002$ $c = -0,393$), sowie eine tendenzielle Korrelation zwischen der LWS-BMD und der Desoxypyridinolin-Konzentration ($p = 0,077$ $c = -0,236$) gefunden. Ähnliche Beobachtungen haben Loddenkemper et al. gemacht.²³⁶ So korrelierten in dieser Studie von allen Knochenumsatzparametern lediglich Pyridinolin und N-Telopeptid signifikant und Desoxypyridinolin tendenziell mit der BMD am SH. Dies kann dadurch erklärt werden, dass die stärkste Knochendichteminderung, wie schon angesprochen, innerhalb des ersten Jahres der GC-Therapie stattfindet. Danach sind die Veränderungen langsamer, so dass sich die Patienten im sogenannten „steady state“ befinden, wo häufig normale Knochenumsatzparameter gemessen werden.^{231, 237} Die Patienten aus unserer Studie erhielten seit mehr als einem Jahr die GC-Therapie.

Die Diskrepanz zwischen den Knochenumbauparametern und dem Frakturrisiko einerseits sowie der Knochendichteminderung andererseits wurde schon durch andere Autoren beobachtet. So berichteten Eriksen et al., dass die Knochenabbauparameter erhöht und die Knochenaufbauparameter bei Patienten mit Wirbelkörperbrüchen erniedrigt sind, jedoch nur auf zellulärer und nicht auf systemischer Ebene.²⁹¹ Maunier et al. konnten bei nur 50 % der Patienten mit Wirbelkörperbrüchen keine Knochenumsatzparameterveränderungen, in nur 30 % eine Steigerung des Knochenabbaus und bei 20 % eine Abnahme des Knochenaufbaus feststellen.²⁹² So

könnten unsere Differenzen zwischen der Knochendichte- und den Laborparameterveränderungen auch durch einen Mangel an gut geprüften Knochenparametern zu begründen sein.

In unserer Untersuchung waren die Knochenparameter multifaktoriell durch die GC-Therapie, das Alter, die Menopause, sowie die Osteoporosetherapie und die Krankheitsaktivität beeinflusst. Signifikante Gruppenunterschiede wurden nicht gefunden.

Calcitriol

Calcitriol ist ein Vitamin-D-Metabolit, der durch Hydroxylierung aus dem Calcidiol in der Niere entsteht. In der Literatur wird über sowohl erniedrigte²⁹³, normale¹⁹⁸ als auch erhöhte²⁹⁴ Calcitriolwerte unter GC-Therapie berichtet. Braun et al.²⁹⁴ sowie Hahn et al.¹⁹⁵ berichteten über eine transiente Erhöhung des Calcitriols unter GC-Therapie. Chesney et al. beobachteten eine Erniedrigung der Calcitriolwerte, die sowohl mit der GC-Dosis als auch mit der Knochendichteminderung korrelierte.²⁹³ Seeman et al. berichteten über eine Erniedrigung der Calcidiolwerte bei unveränderten Calcitriolwerten unter GC-Langzeittherapie.¹⁹⁸ In unserer Studie waren die Calcitriolwerte in beiden Dosisgruppen häufig erniedrigt (Gruppe 1: 35,3 %, Gruppe 2: 42,9 % der Patienten). Erhöhte Werte wurden nur in der Gruppe 1 bei 11,8 % der Patienten und in der Gruppe 2 bei 7,1 % der Patienten gefunden. Gruppenunterschiede konnten nicht beobachtet werden.

Die Calcitriolminderung konnte in unserer Studie durch die GC-Therapie verursacht werden. So war der Medianwert für Calcitriol in der Gruppe 2 niedriger als in der Gruppe 1. Der Grund dafür, dass im Falle der Calcitriolwerte kein Gruppenunterschied beobachtet wurde, kann durch das Zusammenspiel von Krankheitsaktivität und Calcidiolwerten begründet sein.^{201, 202} So wird postuliert, dass die Calcitriolerniedrigung nur beobachtet werden kann, wenn ein Anstieg der CRP-Werte bzw. BSG-Werte mit gleichzeitigen Calcidiolabfall stattfindet. So würden nach dieser Theorie die GC einerseits durch die Erniedrigung der Calcidiolwerte negativ, andererseits wegen der Entzündungshemmung positiv auf Calcitriolwerte wirken. Darüber hinaus könnte der altersbedingte Abfall der Calcitriolproduktion in der Niere zu einer weiteren Beeinflussung unserer Werte führen.²⁹⁵

Die Erhöhung der Calcitriolwerte unter GC-Therapie wird unterschiedlich diskutiert. Manche Autoren vermuten einen direkten Einfluss der GC auf die 1α -Hydroxylase in der Niere mit konsekutiv erhöhter Calcitriolsynthese, andere vermuten einen indirekten Einfluss durch eine PTH-Erhöhung mit Steigerung der Calcitriolproduktion.^{192, 294, 296} Es wird ebenfalls über eine Steigerung der Calcitriolsynthese bei akutem Cushing Syndrom durch GC-induzierte Phosphatveränderungen diskutiert.²⁹⁶ Die Beeinflussung der 1α -Hydroxylaseaktivität scheint dosisabhängig zu sein. So berichteten Spanos et al.²⁹⁷ über eine erhöhte 1α -Hydroxylaseaktivität bei niedrigen GC-Dosen, wohingegen Blahos et al.²⁹⁸ eine erniedrigte Aktivität bei höheren GC-Dosen beobachteten. Dies könnte erklären, warum in unserer Gruppe mit hohen MP-Dosen weniger Patienten erhöhte Calcitriolwerte aufwiesen.

Die unterschiedlichen Resultate der oben genannten Studien bezüglich des GC-Einflusses auf die Calcitriolwerte sind am ehesten durch verschiedene GC-Dosen, unterschiedliche Therapiedauer und Nebenerkrankungen sowie die Art der verwendeten GC zu erklären. So war die Calcitriolerniedrigung in der Zellkultur der Hähnchenniere bei Henry et al. stärker unter Dexamethason und Cortison als unter Cortisol und Corticosteron.¹⁸⁸

Ferner müssen für unsere Studie weitere Einflussfaktoren berücksichtigt werden. Maver et al. berichteten über eine extrarenale Synthese des Calcitriols bei RA-Patienten, die ebenfalls zu einer Erhöhung der Calcitriolwerte führen könnte.²⁰³ Darüber hinaus könnte auch die Osteoporosetherapie einen Einfluss auf die Calcitriolwerte in unserer Studie genommen haben.

Um die oben genannten Einflussvariablen möglichst zu minimieren, sind Faktoren wie das Alter, die Krankheitsaktivität, den Typ der rheumatoiden Erkrankung sowie die durchgeführte Osteoporosetherapie in beiden Dosisgruppen gleich gewichtet worden. Unsere Studie zeigt, dass die GC-Therapie schon bei niedrigen MP-Dosen einen starken Einfluss auf die Calcitriolwerte hat, der aber nicht dosisabhängig war.

Cushingoider Habitus

Zu den auffälligsten Veränderungen unter einer GC-Therapie gehört die Fettumverteilung. So führt die Glucocorticoidbehandlung zu Fettansammlungen im subkutanen Gewebe hauptsächlich im Gesicht (sog. „Mondgesicht“), am Nacken (sog. „Stiernacken“, Abb. 5-3 A) und am Bauch. Zusätzlich werden supraclaviculäre Fettpolster beobachtet, die zur gelegentlichen Verwechslung mit Lymphomen führen (Abb. 5-3 B). Im Bereich der Beine kommt eher zu einem Fettabbau, der zu den sogenannten „Storchenbeinen“ führen kann. Dieser Zustand wird als cushingoider Habitus bzw. cushingoider Symptomatik bezeichnet und kann sich schon in den ersten Wochen der GC-Behandlung entwickeln.

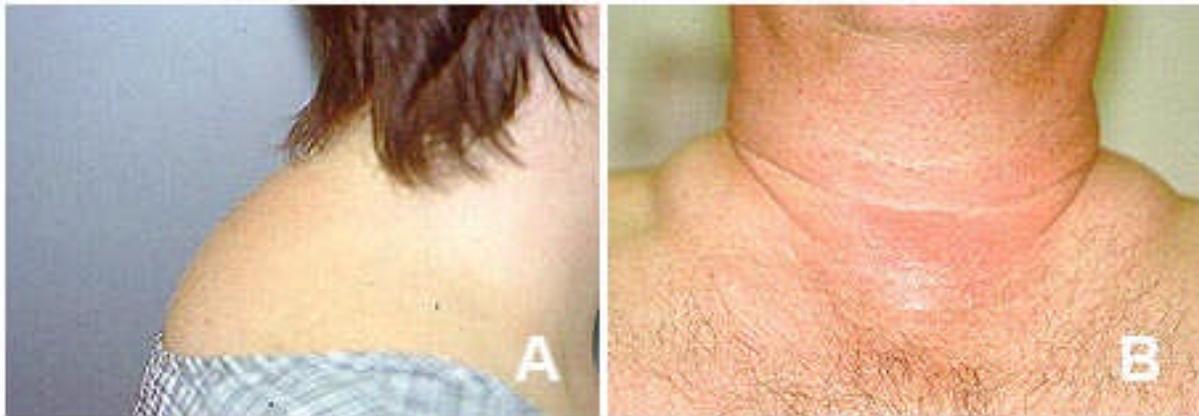


Abbildung 5-3 Beispiele der Fettumverteilung bei Cushingoiden Habitus. **A.** Stiernacken, **B.** supraclaviculäre Fettpolster (Quelle: vasculitis.med.jhu.edu/treatments/prednisone.html).

Als Ursache der Veränderungen wird der GC-Einfluss auf den Fettstoffwechsel sowie auf die insulinabhängigen Faktoren vermutet. Die Entwicklung des cushingoiden Habitus ist GC-dosisabhängig. Für die Langzeittherapie von einem Jahr mit 7,5-10 mg PÄ/d wird eine Inzidenz von bis zu 80 % angegeben. Diese Veränderungen treten jedoch individuell in unterschiedlicher Ausprägung auf, so dass der Begriff der „Cushing-Schwellendosis“ nicht mehr gebräuchlich ist. Bei manchen Patienten führen sogar Dosen unter 3 mg PÄ/d zur Fettumverteilungstörung.¹

In unserer Studie wurde das Auftreten eines cushingoiden Habitus sowohl von den Patienten als auch vom Arzt beurteilt und gehörte zu den sehr häufigen Nebenwirkungen. In unserem Patientenkollektiv klagten 52,9% (Patientenerhebung) bzw. 64,3% (Auskunft des Arztes) der Patienten über eine mäßige oder starke

cushingoide Symptomatik. Signifikante Gruppenunterschiede wurden nicht beobachtet. Die beiden Parameter, die Beurteilung durch den Patienten und den Arzt, korrelierten miteinander, die Einschätzung sowohl des Patienten als auch des Arztes fiel also ähnlich aus ($p < 0,001$). Erstaunlicherweise korrelierte das Auftreten eines cushingoiden Habitus (nach Patienteneinschätzung) sowohl mit der BMD an der LWS ($p = 0,032$) als auch an den SH ($p = 0,035$). Jedoch war die Symptomatik um so stärker je höher die Knochendichte war. Dieses widersprüchliche Ergebnis ist wahrscheinlich dadurch zu erklären, dass bei Patienten mit kürzerer Einnahme des MP noch keine Knochendichteminderung, aber schon die Fettumverteilungsstörung zu beobachten ist. In der ersten Periode der MP-Einnahme werden die Veränderungen wahrscheinlich subjektiv stärker durch den Patienten wahrgenommen. Diese Vermutung wird durch das Fehlen einer Korrelation zwischen dem cushingoiden Habitus (Auskunft des Arztes) und der Knochendichte bestätigt.

Cushingoider Habitus gehörte in unserer Studie zu den sehr häufigen Nebenwirkungen, es zeigte sich jedoch kein Gruppenunterschied.

Lipidstoffwechsel

Die Ursache des GC-Einflusses auf den Fettstoffwechsel scheint durch eine gesteigerte Lipolyse und die GC-Wirkung auf Katecholamine und Schilddrüsenhormone verursacht zu sein. Zusätzlich wird durch die GC die heparininduzierte Cholesterin-Clearance beeinflusst. Schwere Fettstoffwechselstörungen werden selten beobachtet. Diese Veränderungen können zu einem gesteigerten KHK-Risiko sowie selten zu Fettembolien führen.²⁹⁹

Der Effekt einer GC-Behandlung im Sinne einer Lipiderhöhung ist nicht eindeutig belegt. Mehrere Studien zeigen eine Korrelation zwischen dem körpereigenen Cortisol und den Blutfetten.^{300, 301} Unter GC-Behandlung werden sowohl erhöhte Cholesterin-, Triglyzerid-, LDL- und HDL-Werte beobachtet. Beentjes et al. konnten keinen Unterschied von Triglyzerid- und HDL-Werten zwischen Patienten mit oder ohne GC-Therapie ausmachen, wogegen die Cholesterinwerte bei behandelten Patienten signifikant niedriger waren.³⁰² Ferraris et al. beobachteten bei MP-Patienten nach Nierentransplantation erhöhte LDL- und Cholesterinwerte bei

unveränderten Triglyzeridwerten.³⁰³ Im Gegensatz dazu zeigte die Studie von da Cunha et al. signifikante Unterschiede bei den Triglyzeriden bei vergleichbaren Werten von HDL, LDL und Cholesterol.³⁰⁴ Bei Formiga et al. korrelierten sowohl Cholesterol- als auch Triglyzeridwerte mit der Prednisolondosis. Da in den meisten Studien Patienten mit verschiedenen Grunderkrankungen untersucht wurden, ist eine krankheitsspezifische Wirkung auf die Lipide nicht auszuschließen.³⁰⁵ So wurden in der Untersuchung von Taskinen et al. bei Gesunden nach kurzer Prednisolonbehandlung keine Unterschiede bzgl. der Lipidwerte festgestellt.³⁰⁶ Die meisten Studien zeigen jedoch erhöhte Blutfette nach einer GC-Therapie. Der Unterschied zwischen Cholesterol- und Triglyzeridwerten wird unterschiedlich interpretiert. Eine kurze Behandlung mit GC ruft meistens eine Erhöhung von HDL- und Cholesterolwerten hervor, die Triglyzeridwerte sind dabei unverändert oder erhöht;³⁰⁷⁻³⁰⁹ Eine Langzeittherapie beeinflusst hingegen stärker die LDL- und Cholesterolwerte.³¹⁰⁻³¹² Untersuchungen an Ratten haben eine Dosisabhängigkeit der Lipidreaktion gezeigt.³¹³ Hohe Dosen scheinen einen großen Einfluss auf Cholesterolwerte auszuüben³¹⁴⁻³¹⁶, niedrige Dosen dagegen eher auf Triglyzeride^{311, 314}. Darüber hinaus deuten viele Studien darauf hin, dass bei dem weiblichen Geschlecht die Triglyzeridwerte stärker durch eine GC-Behandlung beeinflusst werden.^{314, 316-318}

In unserer Studie waren die Triglyzerid- und Cholesterolwerte im Gruppenvergleich ähnlich erhöht. Erhöhte Cholesterolwerte im Vergleich zu den Triglyzeridwerten hatten jedoch mehr als doppelt so viele Patienten. Dies ist mit den Beobachtungen vereinbar, die zeigen, dass bei der Langzeittherapie die Cholesterolwerte stärker als die Triglyzeridwerte beeinflusst werden. Im Gegensatz zu Studien, in denen eine inverse Dosis-Nebenwirkungs-Relation von GC auf Triglyzeridwerte zu beobachten war, konnten wir keinen Unterschied zwischen den beiden MP-Dosisgruppen ausmachen. Die fast 20 prozentige Triglyzeridwerteerhöhung in beiden Dosisgruppen könnte zusätzlich durch die Tatsache beeinflusst gewesen sein, dass fast 86 % unseres Studienkollektivs Frauen waren. Die Steigerung der Cholesterolwerte korrelierte darüber hinaus positiv mit den Triglyzeridwerten ($p < 0,001$, $c = 0,554$).

Zur Debatte steht auch ein Einfluss von rheumatischen Erkrankungen per se auf den Lipidstoffwechsel. Es zeigte sich eine negative Korrelation von sowohl Cholesterol-

als auch HDL-Werten mit den Entzündungsparametern bei der rheumatoiden Arthritis.^{319, 320} So waren die Blutfette bei den untersuchten Probanden mit rheumatischen Erkrankungen ohne GC-Therapie niedrig oder normalisierten sich unter der GC-Behandlung zusammen mit den Krankheitsaktivitätsparametern. Ein Einfluss auf die Triglyzeridwerte wurde nicht beobachtet. Im Gegensatz dazu zeigten Stern et al. eine signifikante Steigerung der Lipidwerte unter einer GC-Therapie. Dabei bestanden geringe Unterschiede zwischen den unbehandelten Patienten und der Kontrollgruppe sowie eine positive Korrelation zwischen Triglyzeridwerten und der BSG nach GC-Therapie.³¹⁷ Dessein et al. ist es nicht gelungen, eine Differenz zwischen GC behandelten und nicht-behandelten Patienten zu detektieren.³²¹ Jedoch konnten sie eine Korrelation von CRP-Werten mit niedrigen HDL-Werten und hohen LDL-Werten sowie Triglyzeridwerten ausmachen.

Eine Reihe von Studien befasste sich mit der Frage, ob der SLE als Krankheitsbild oder dessen Therapie mit GC den Lipidstoffwechsel stärker beeinflusst. Zwar sind die Blutfette bei SLE-Patienten im Vergleich zu Gesunden erhöht, jedoch scheint die GC-Therapie für die Hyperlipidämie stärker verantwortlich zu sein.^{312, 322-324} Boers et al. zeigten bei RA Patienten eine negative Korrelation zwischen Cholesterolverwerten bzw. HDL-Werten und der Krankheitsaktivität.³²⁵

In unserer Studie litten die Patienten an Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis. Es ist nicht möglich festzustellen, in wie fern sich die Krankheitsart auf die Lipidstoffwechselerhöhung ausgewirkt hat. Wir konnten jedoch eine positive Korrelation zwischen CRP-Werten und der Erhöhung der Triglyzeridwerte aufzeigen ($p = 0,046$, $c = 0,305$), was die Beobachtungen von Dessein bestätigt.³²⁰

Einen in verschiedenen Studien beschriebenen Einfluss der Bisphosphonate auf den Cholesterolfstoffwechsel konnten wir in unserer Studie nicht bestätigen.³²⁶ Patienten unter MTX-Therapie hatten statistisch signifikant erniedrigte Triglyzeridwerte ($p = 0,021$). Nach Wallberg-Jonsson et al. korreliert die Intima-Media Wanddicke mit der MTX-Therapie negativ und positiv mit den Cholesterolverwerten.³²⁷ Daher vermutet der Autor einen positiven Effekt der MTX-Therapie auf die Lipidsenkung. Darüber hinaus korrelierte die Steigerung der Triglyzerid- bzw. Cholesterolverwerte in unserer Studie mit dem steigenden Alter ($p = 0,045$ $c = 0,307$ bzw. $p = 0,035$ $c = 0,318$). Eine Erhöhung

der Lipidwerte mit zunehmendem Alter wurde schon in vielen Studien beschrieben.³²⁸ Ye et al. postulierten eine Änderung der Genexpression in der Leber im Alter, was zu konsekutiver Dyslipoproteinämie führen könnte.³²⁹

Wir konnten in unserer Studie unter GC-Therapie eine Steigerung der Blutfettwerte feststellen. Diese Zunahme der Blutfette ist wahrscheinlich durch den hohen Anteil von Frauen, durch die spezifischen Krankheitsbilder, die Krankheitsaktivität sowie das Alter mitbeeinflusst. Der geringe Anstieg der Triglyzeridwerte könnte möglicherweise durch die MTX-Behandlung hervorgerufen worden sein. Wir konnten diesbezüglich keine Dosisgruppenunterschiede ausmachen.

5.1.2 Krankheitsaktivität und Lebensqualitätbestimmung

Die von Hench und seinen Mitarbeitern bei den ersten Untersuchungen angewendeten GC-Dosen lagen im heutigen Bereich der „low-dose“ Therapie. Ungeachtet dessen wurde dieser Applikation vorerst nicht viel Beachtung geschenkt. Der Vorteil einer „low-dose“ Therapie besteht darin, dass häufig eine Kontrolle der Krankheitsaktivität bei möglichst wenig Nebenwirkungen erreicht wird. Heutzutage gehört die „low-dose“ Therapie zum Behandlungsstandard bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen, wie RA, SLE, Asthma bronchiale oder chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen. Trotzdem wurde immer wieder argumentiert, dass die angewendeten GC-Dosen im sogenannten „subtherapeutischen Bereich“ liegen. Dagegen sprechen die klinische Erfahrung sowie pharmakodynamische Überlegungen. 3-5 mg Prednisolon sind über mindestens 2 h eingesetzt 5-mal wirksamer als 3-5 mg endogenes Cortisol, das beispielsweise während eines Cortisolaustoßes in den Morgenstunden abgegeben wird. Zieht man zusätzlich die längere Halbwertszeit des Prednisolon in Betracht, ist der Effekt einer „low-dose“ Therapie nochmals um den Faktor zwei höher.²⁹⁹ Um festzustellen, inwiefern unter niedrigen und mittleren MP-Dosen eine gute Kontrolle der Erkrankung zu erreichen ist, sind mehrere Parameter erfasst worden.

Krankheitsaktivität

Die Bestimmung der Krankheitsaktivität erfolgte in unserem Patientenkollektiv durch die Bestimmung des CRP, der BSG und der visuellen Analogskala (Patienten- und

Arzteinschätzung). Die größtenteils niedrigen Krankheitsaktivitätsparameter deuten auf eine gute medikamentöse Einstellung in beiden Dosisgruppen hin. Obwohl die CRP-Werte im Median im Referenzbereich lagen, konnten bei über 30 % der Patienten erhöhte Werte beobachtet werden. Trotz fehlender Gruppenunterschiede waren die BSG-Werte stetig erhöht. Diese Unterschied zwischen den CRP- und BSG-Werte können wie folgt erklärt werden. Im Unterschied zum CRP ist die BSG auch infolge eines Anstiegs von Immunglobulinen, Immunkomplexen und anderen Proteinen beschleunigt. Die BSG ist bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen, wie in unserer Studie, möglicherweise ein besserer Indikator für die Krankheitsaktivität.¹²⁵ Die VAS-Einschätzung der Krankheitsaktivität lag im Durchschnitt unter 50 mm und somit im mittleren Bereich (0-100 mm).

Insgesamt bestätigt unsere Studie frühere Beobachtungen, dass schon durch niedrigere GC-Dosen die Krankheitsaktivität gut kontrolliert werden kann.³³⁰⁻³³³

Lebensqualität

In unserer Studie wurden der HAQ und der SF-36, zwei etablierte Fragebögen, benutzt. Beide Fragebögen stellen vergleichbar gut evaluierte Instrumente zur Beurteilung der Lebensqualität dar.³³⁴ Beide Parameter korrelierten in verschiedenen Studien sogar mit den Laborparametern für die Krankheitsaktivität.³³⁵ Die erhobenen Parameter sollten zeigen, ob die Patienten selbst mit einer niedrigen MP-Dosis unter stärkeren Einschränkungen litten. Dies würde darauf hindeuten, dass die Einstellung der Erkrankung mit diesen Dosen nicht optimal erfolgen kann.

In unserer Studie waren die Werte für die „Körperliche Funktion“ des Medical Outcomes Study Short Form 36 (SF-36) in der Gruppe 1 auf 51,8 und in der Gruppe 2 auf 39 erniedrigt (zum Vergleich: deutsche Normalstichprobe 85,7).¹¹³ Patienten mit höheren Dosen sind also bezüglich der körperlichen Aktivitäten wie Selbstversorgung, Gehen, Treppensteigen, Bücken, Heben und mittelschwerer oder anstrengender Tätigkeiten stärker eingeschränkt (siehe auch Tab. 3-3). In allen anderen Kategorien waren die Werte vergleichbar und in den psychischen Kategorien sogar etwas höher (d.h. besser). Der Unterschied zwischen den Gruppen könnte darauf hindeuten, dass Patienten mit höheren Dosen sogar schlechter

eingestellt sind als Patienten mit niedrigen Dosen. Allerdings sind es gerade Patienten mit höheren Dosen, die unter häufigeren Schüben, stärkerer Krankheitsaktivität und fortgeschrittenen Destruktionen der Gelenke leiden. Das könnte zu den oben genannten Einschränkungen führen. Wir konnten überdies eine Korrelation zwischen „Körperlicher Funktionsfähigkeit“ und MP-Dosis ($p = 0,011$, $c = -0,301$) beobachten. Patienten mit höherer Einschränkung der „Körperlichen Funktion“ erhielten auch höhere MP-Dosen. Der kausale Zusammenhang wäre dann: Patienten mit stärkeren Beschwerden erhalten höhere MP-Dosen. Darüber hinaus wäre es möglich, dass bei Untersuchung einer größeren Patientenzahl Gruppenunterschiede doch auch in anderen Kategorien des SF-36 beobachtet werden könnten. Gerade bei der „Körperlichen Funktionsfähigkeit“ des SF-36 handelt sich um eine der Kategorien, welche die geringste Fallzahl benötigen, um signifikante Unterschiede sowohl in intraindividuellen Untersuchungen als auch in Langzeitstudien zu ermitteln.^{113, 114}

Im Vergleich zur deutschen Normalstichprobe waren die Werte in allen Kategorien des SF-36 erniedrigt. Alle behandelten Patienten litten unter entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, welche die SF-36 Werte beeinflussen. Jedoch waren die Werte des Studienkollektivs im Vergleich zu Patienten mit Gelenkrheumatismus, Arthrose und Arthritis auch erniedrigt (Abb. 4-7).¹¹³ Die SF-36 Werte waren sicher durch das Alter und das Geschlecht beeinflusst. Dies kann jedoch nicht die Unterschiede zwischen unserem Studienkollektiv und dem von Bullinger et al. erklären (siehe 4.1.1.1.2.2). Als beeinflussender Faktor ist die Zusammensetzung unseres Studienkollektivs zu nennen. Es handelte sich um Patienten aus der Osteoporosesprechstunde an der Charité-Campus Mitte. Interessanterweise konnten wir in drei Kategorien, nämlich „Körperliche Funktionsfähigkeit“ ($p = 0,059$, $c = -0,227$), „Körperliche Schmerzen“ ($p = 0,074$, $c = -0,215$) und „Soziale Funktionsfähigkeit“ ($p = 0,019$, $c = -0,283$) eine Verstärkung der Einschränkungen mit steigendem Alter ausmachen. Dies stimmt mit den Beobachtungen von Bullinger et al. überein, die eine Erniedrigung aller Werte im Alter beobachten konnten.¹¹³ In unserer Studie korrelierten gerade diese drei Werte aus unterschiedlichen Gründen mit dem Alter. Erstens ist nur eine geringe Anzahl an Patienten nötig, um signifikante Korrelationen zu definieren. Zweitens gehören die zwei ersten Kategorien zu den Parametern, die stark durch entzündlich-rheumatische Erkrankungen beeinflusst

werden. Patienten mit höherem Alter haben eine längere Krankengeschichte und somit stärkere Einschränkungen.

Bei dem Health Assessment Questionnaire (HAQ) lagen die Werte der Gruppe 1 bei 0,8 und der Gruppe 2 bei 1,3. Die Patienten mit höheren MP-Dosen hatten also höhere Einschränkungen ihres täglichen Lebens. Obwohl zwischen beiden Gruppen ein tendenzieller Unterschied beobachtet werden konnte, hatten sie insgesamt nur mittelmäßige Schwierigkeiten (maximaler Wert: 3). Die HAQ-Werte korrelierten auch direkt mit den MP-Dosen ($p = 0,047$, $c = 0,238$).

Insgesamt zeigen diese Daten, dass sowohl Patienten mit den niedrigen als auch die mit den mittleren MP-Dosen gut eingestellt werden konnten. Die gefundenen Tendenzen (zu Ungunsten der höheren Dosisgruppe) waren am ehesten mit der Schwere und Länge der Erkrankung verbunden.

5.1.3 Wiederholte Untersuchung des Patientenkollektivs nach einem Jahr

Von den initial 42 Patienten (1. Jahr der Studie) konnten bei 14 Patienten nach einem Jahr alle Parameter im Verlauf kontrolliert werden. In der Langzeituntersuchung konnten Unterschiede zwischen einer „low-dose“ und „medium-dose“ GC-Therapie bezüglich der Nebenwirkungsentwicklung im Zeitverlauf beobachtet werden. Zusätzlich wurde unser Patientenkollektiv, wie bereits erwähnt, nach der mittleren Dosishöhe des letzten Jahres unterteilt. Unsere Querschnittstudie war dadurch limitiert, dass die Länge der vorherigen Behandlung, die Art der verabreichten Glucocorticoide und deren Dosierung zwar erhoben, aber bei der Gruppeneinteilung nicht in Betracht gezogen worden sind. Die erhobenen Nebenwirkungen könnten sich bereits vor unseren Beobachtungszeitraum entwickelt haben. In der Längsschnittstudie konnte gezeigt werden, dass eine Entwicklung von diesen Nebenwirkungen auch unter einer „low-dose“ Therapie stattfindet.

5.1.3.1 Signifikante und tendenzielle Unterschiede zwischen den Dosisgruppen im Verlauf

Es zeigten sich bei vier Laborparametern signifikante Veränderungen über den Beobachtungszeitraum.

Die CRP-Werte sind im Zeitverlauf in beiden Dosisgruppe statistisch signifikant gefallen. Es wurde jedoch ein tendenziell stärkerer Abfall in der Gruppe mit höheren MP-Dosen beobachtet. Das deutet darauf hin, dass unter „medium-dose“ MP-Therapie eine bessere Kontrolle der Erkrankung möglich ist. Die BSG-Werte stiegen tendenziell im Verlauf in beiden Dosisgruppen. Wir konnten also eine reziproke Veränderung der CRP- und BSG-Werte im Zeitverlauf beobachten. Diese Beobachtung könnte damit erklärt werden, dass die Blutsenkungsgeschwindigkeit (im Gegensatz zu den CRP-Werten) auch durch den Anstieg von Immunglobulinen, von Immunkomplexen und anderen Proteinen beschleunigt wird (wie bereits in 5.1.2 angesprochen). Daher erfasst die BSG ein breiteres Spektrum von Erkrankungen. Insbesondere bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen (wie bei unserem Patientenkollektiv) ist das C-reaktive Protein oft normal oder nur leicht erhöht, während die BSG häufig erheblich beschleunigt ist.¹²⁵

Es wurde weiterhin ein Gruppenunterschied im Verlauf der Calcidiolwerteveränderung beobachtet (p-Wert 0,03). Die Calcidiolwerte fielen im Beobachtungszeitraum in der Gruppe 1 und stiegen in der Gruppe 2. Die Beobachtungen für die Calcitriolwerte waren ähnlich (p-Wert 0,033). Dieser Werteverlauf ist im Vergleich zu unserer Querschnittstudie, in der die Patienten mit höheren MP-Dosen eine stärkere Abnahme der Calcidiolwerte aufwiesen, überraschend. Die Schwierigkeiten bei der Interpretation von Calcidiolwerteveränderungen wurden bereits im Absatz 5.1.1.2 sowie 5.1.1.3 angesprochen. Dieser Werteverlauf könnte gut mit Daten von Kröger et al. erklärt werden. So postulierten Kröger et al. einen Zusammenhang zwischen der Krankheitsaktivität (CRP, BSG) und Veränderungen bei den Vitamin-D-Metaboliten.^{201, 202}

5.1.3.2 Neuauftreten von Glucocorticoidnebenwirkungen im Zeitverlauf

Es war für uns die Frage von Interesse, ob unter niedrigen MP-Dosen eine Zunahme bzw. ein Neuauftreten der GC-Nebenwirkungen wie Knochendichteminderung, cushingoider Habitus, Hautveränderungen und Glaukom stattfindet. Bezüglich dieser Nebenwirkungen (außer bei dem Glaukom und den Striae) konnten bei den untersuchten Patienten ein Neuauftreten von einzelnen Nebenwirkungen beobachtet werden. Dies deutet darauf hin, dass auch Dosen unter 6 mg/d MP als potenzielle Auslöser von GC-Nebenwirkungen zu betrachten sind. Das Glaukom und die Striae gehörten in unserer Studie zu den insgesamt eher in geringerer Häufigkeit auftretenden Nebenwirkungen, so dass das fehlende Neuauftreten im Verlauf wahrscheinlich mit der niedrigen Anzahl der Patienten (9) zusammenhängt.

5.1.4 Sensitivität der Patienten für die Glucocorticoid-Therapie

Die unterschiedliche Empfindlichkeit für Glucocorticoide wird seit längerem diskutiert. So wurden GC-Resistenzen bei vielen Erkrankungen, z.B. bei rheumatoider Arthritis, Asthma, entzündlichen Darmerkrankungen sowie Leukämien, beobachtet. Die Resistenzen scheinen von der Art des Gewebes abhängig zu sein³³⁶, zeigen große interindividuelle Unterschiede sowie große Veränderungen unter akutem Stress³³⁷. Die meisten Untersuchungen befassen sich dabei mit der unterschiedlichen iGCR-Expression und deren Regulation. Eine Untersuchung deutet darauf hin, dass bei einigen mit GC-behandelbaren Erkrankungen (beispielweise RA) die Anzahl der iGCR erhöht ist.³³⁸ Ein gutes GC-Ansprechen scheint mit einem starken iGCR-Abfall verbunden zu sein.³³⁹ Andererseits soll die chronische Entzündung bei RA die Sensitivität der peripheren Lymphozyten für GC verringern.³⁴⁰ So kann eine veränderte Expression der iGCR sowohl mit dem immunologischen Prozess bei RA als auch mit der Empfindlichkeit für GC verbunden sein. Carlotti et al. vermuten, dass die unterschiedliche Rezeptorenanzahl, die Affinität zu den iGCR sowie die Sekretion von Zytokinen bei der unterschiedlichen Sensitivität für GC eine Rolle spielen.³⁴¹ Weiterhin ist unklar, ob die unterschiedliche Ansprechrate mit einem iGCR Polymorphismus oder anderen Faktoren verbunden ist.³⁴² Die Tatsache, dass in letzter Zeit eine Reihe von Assays entstanden, um die zelluläre GC-Sensitivität zu erfassen, spiegelt die Bedeutung des Problems wider.³⁴³

Wegen dieser sehr unterschiedlichen Reaktionen der Patienten auf eine GC-Therapie wird die Population von manchen Autoren in high-, low- und non-responder unterteilt. Nach Tripathi et al. sind 18-36% unserer Gesellschaft sogenannte high-responder, was einem höheren Risiko zur Glaukomentwicklung entsprechen würde.³⁴⁴ Bei Kitazawa et al. wird ein Wert von 22,7% angegeben.³⁴⁵ Die Angaben variieren in den Studien zwischen 3% und 36%.³⁴⁶⁻³⁵¹ Diese Unterschiede könnten durch differente Studienkollektive und Teilnahmebedingungen erklärbar sein. Eine erhöhte Sensitivität gegenüber GC scheint nicht nur lokal, sondern auch systemisch bedeutsam zu sein. Bigger^{352, 353} und Foon³⁵⁴ zeigten, dass bei high-responder Patienten der Augeninnendruck unter systemischer GC-Therapie schneller steigt und die Lymphozytenhemmung stärker ausgeprägt ist. Interessanterweise ist bei Patienten mit einem primären Offenwinkelglaukom die Zahl von high-respondern auf GC-Therapie wesentlich höher und wird sogar bei manchen Autoren mit über 90% angegeben.^{146, 153-155, 157, 345, 346, 348-352, 355, 356} Dies würde die indirekt schon angesprochene Hypothese des Zusammenhangs zwischen den primären, offenen und den GC-induzierten Glaukomen stützen (siehe 5.1.1.1).¹⁵² So könnten die Patienten mit einem primären Offenwinkelglaukom eine Gruppe von GC-high-respondern darstellen, die schon unter dem Einfluss von physiologischen GC-Dosen ein Glaukom entwickeln.

Die Einteilung von non-, low- und high-respondern gegenüber einer GC-Therapie sollte weiterhin als eine theoretische betrachtet werden. Manche Autoren vertreten die Meinung, dass bei non-respondern die GC länger und in höherer Dosierung gegeben werden müssen, um denselben Effekt zu erzielen.¹⁵²

Wahrscheinlich beeinflussen sowohl die Dosishöhe als auch das individuelle Ansprechen die Häufigkeit der Nebenwirkungen. Patienten in der niedrigeren Dosisgruppe sind wahrscheinlich Patienten mit niedriger Krankheitsaktivität, die deswegen weniger GC-Medikation brauchen. Vorstellbar ist andererseits auch, dass Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität, die aufgrund ihrer hohen Ansprechbarkeit auf die GC-Therapie weniger Medikament brauchen, (Abb. 5-4) sich in der Gruppe 1 befinden. Dies könnte zur unterschiedlichen Häufigkeit des Auftretens der Nebenwirkungen führen.

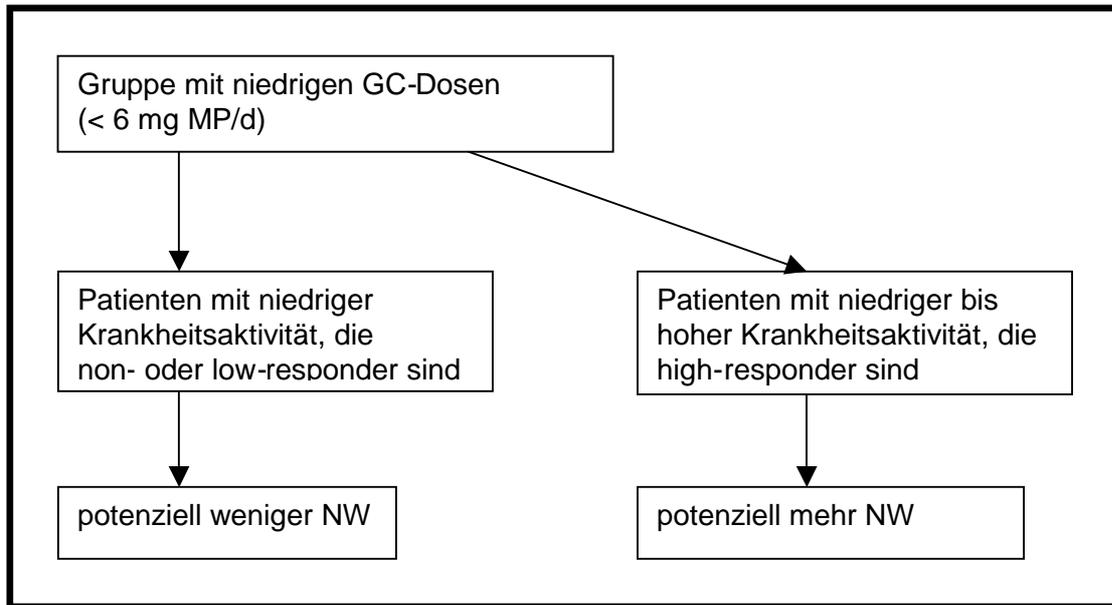


Abbildung 5-4 Mögliche Patientenaufteilung in Bezug auf non-, low- und high-responder in der Gruppe mit niedrigen MP-Dosen (< 6 mg MP/d).

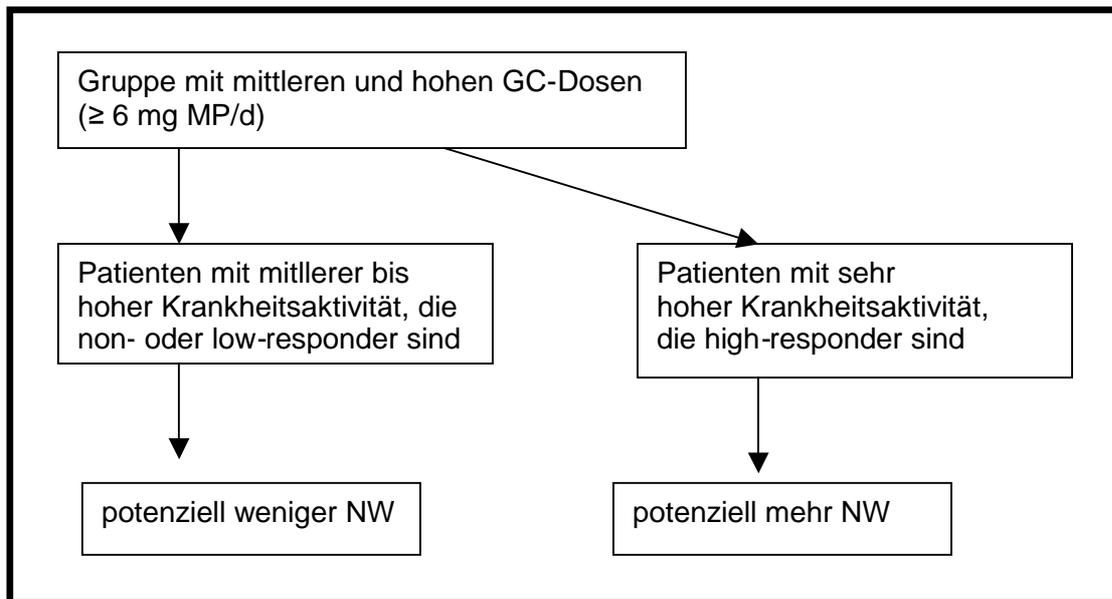


Abbildung 5-5 Mögliche Patientenaufteilung in Bezug auf non-, low- und high-responder in der Gruppe mit mittleren MP-Dosen (≥ 6 mg MP/d).

In der Gruppe 2 (mittlere MP-Dosen) befinden sich möglicherweise Patienten mit mittlerer bis hoher Krankheitsaktivität, die non- und low-responder sind und somit höhere MP-Dosen benötigen, sowie Patienten mit hoher bis sehr hoher Krankheitsaktivität, die high-responder sind (Abb. 5-5).

Wie bereits erwähnt, betrifft die unterschiedliche Sensitivität für GC nicht nur die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines Glaukoms. So müssen für die Osteoporose fördernden GC-Effekte auch individuelle Resistenzen bzw. Sensitivitäten für GC in Betracht gezogen werden. Der iGCR-Polymorphismus könnte hier für eine unterschiedliche Sensitivität gegenüber GC verantwortlich sein.³⁵⁷ Familiäre Resistenzen gegen GC und deren Auswirkungen auf den Lipidstoffwechsel sind bekannt.³⁵⁸ Kürzlich wurde der Einfluss eines GCR-Polymorphismus auf die GC-Sensitivität und bestimmte Blutparameter untersucht. Van Rossum et al. zeigten, dass ein Polymorphismus im Kodon 22 und 23 mit einer verringerten Sensitivität gegenüber GC und erniedrigten Cholesterolverwerten einhergehen.³⁵⁹ Nach Di Blasio et al. soll der N363S Polymorphismus mit höherem Ansprechen auf GC und erhöhten Cholesterolverwerten einhergehen.³⁶⁰ Dies führt zu der Feststellung, dass neben der generellen Empfehlung GC niedrig zu dosieren, das individuelle Ansprechen auf GC berücksichtigt werden muss.

5.1.5 Cushing-Schwellendosis

Mit der „Cushing-Schwellendosis“ wurde früher diejenige Dosis einer Substanz bezeichnet, bei der wenigstens 80% der behandelten Patienten keine Cushing-Symptomatik zeigen.¹ Wie bereits erwähnt, wird die Grenze heutzutage bei 7,5 mg/d Prednisolon bzw. bei 6 mg/d MP angenommen. Es sollte jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass eine starke Alters-, Geschlechts-, Grundkrankheits- sowie GC-Präparatsabhängigkeit für diese Schwellendosis existiert. Aus verschiedenen Untersuchungen ist bekannt, dass die Wirkung einer definierten Glucocorticoiddosis um den Faktor 3 von Person zu Person schwanken kann.²⁹⁹ Im Allgemeinen wird angenommen, dass die „Cushing-Schwellendosis“ für Cortisol bei 30 mg/d liegt. Bei Frauen vor der Menopause werden jedoch 25-30 mg/d, bei Frauen nach der Menopause 15-25 mg/d und bei Männern 30-40 mg/d angegeben. Unser Patientenkollektiv bestand hauptsächlich aus Frauen in höherem, postmenopausalem Alter, so dass die „Cushing-Schwellendosis“ in unserer Studie dementsprechend wohl niedriger war. Es ist heute bekannt, dass unter GC-Therapie auftretende unerwünschte Wirkungen mit den klinisch erwünschten Partialwirkungen eng verbunden sind. Es ist immer dann mit dem Auftreten unerwünschter Wirkungen zu rechnen, wenn die exogen zugeführte GC-Menge längere Zeit die endogen

gebildete Menge überschreitet. Somit ist die Cushing-Schwellendosis diejenige GC-Dosis, die höher, als der individuelle aktuelle Cortisolbedarf ist.²⁹⁹

Trotz der bekannten „Cushing-Schwellendosis“ zeigten mehrere Studien, dass, zum Beispiel, eine Minderung der Knochendichte schon unterhalb dieser Dosis beobachtet werden konnte. So zeigte sich, dass Patienten mit 2 mg PÄ/d, 2,5-7,5 mg PÄ/d bzw. über 7,5 mg PÄ/d ein um 1,6 bzw. 2,6 bzw. 5,2 gesteigertes Frakturrisiko der Wirbelkörper im Vergleich zur Kontrollpopulation aufwiesen. Für den SH lag das Relativrisiko entsprechend bei 1,0 bzw. 1,8 bzw. 2,3.²⁶¹ Aus diesen Gründen sprach sich das „American College of Rheumatology“ für eine Präventionstherapie mit Calcium/Vitamin D bei allen Patienten aus, die 5-7,5 mg PÄ /d über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten einnehmen. In der bereits erwähnten Studie von Buckley et al. wird eine Dosis von 4 mg PÄ/d für unbedenklich gehalten.²⁴⁹ Wir haben die Patienten aus der Querschnittstudie bis zu dieser Dosis näher analysiert (n = 4) und konnten jedoch feststellen, dass jede der erhobenen NW (außer Klopfschmerzen, Striae, N-Telopeptid- und der Cholesterolveränderung) bei mindestens einem dieser Patienten auftrat bzw. verändert war. Es sollte jedoch in diesem Zusammenhang angemerkt werden, dass sich manche dieser Nebenwirkungen (Knochendichteminderung, Hautnebenwirkungen, Glaukom) bereits früher als in dem Beobachtungszeitraum entwickelt haben könnten. Erwähnenswert ist, dass bei 7 Patienten mit 4 mg MP/d in unserer Längsschnittstudie keine weitere Knochenminderung statt fand. Es kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass unter diesen Bedingungen doch eine weitere, allerdings geringere (daher nicht messbare) Knochendichteabnahme stattfand. Eine MP-Dosis, bei der keine Nebenwirkungen auftreten, konnte mit unserer Studie nicht festgestellt werden.

Des Weiteren stellte sich die Frage, ob die Patienten mit Nebenwirkungen höhere MP-Dosen erhielten als die Patienten ohne Nebenwirkungen (Tab. 4-9, Abb. 4-9). In unserer Studie waren die Medianwerte für die MP-Dosen bei Patienten mit NW in den meisten Fällen höher. Jedoch wurden nur in fünf Fällen signifikante bzw. tendenzielle Unterschiede gefunden (Glaukom, Bewegungsschmerzen, Osteoporoseschmerzen bei Bewegung, cushingoider Habitus nach Patienteneinschätzung sowie Unterblutungen). Dies stützt die Vermutung, dass die unterschiedliche Empfindlichkeit der Patienten für GC eine präzise

Dosisgrenzenfestlegung nicht erlaubt. Somit bestätigt unsere Studie die Annahme, dass die Schwellendosis heutzutage als individuell zu ermittelnde Grenze angesehen werden sollte.

Die Stärke unsere Studie liegt darin, dass nur ein GC und nur der Zeitraum des letzten Jahres betrachtet wurde. Die Umrechnung auf die Prednisolon-Äquivalenzdosen ist nämlich als nicht unproblematisch angesehen worden. Dies ist unter anderen mit verschiedenen Potenzen der genomischen und nicht-genomischen GC-Wirkungen erklärbar.¹¹ Zukünftig stellt sich jedoch die Frage nach neuen Therapieoptionen. Viele GC-Nebenwirkungen scheinen durch Transaktivierung hervorgerufen werden. Dagegen sollen die antiinflammatorischen Effekte hauptsächlich auf dem Wege der Transrepression zu Stande kommen.^{25, 26} So stellen die SEGRAs (selective glucocorticoid receptor agonists) eine neue Art von potenziellen Medikamenten dar, von denen man sich eine Minimierung der NW verspricht. Eine andere Gruppe der Medikamente sind die Lazaroide, die sich lediglich auf die Interaktion mit der Zellmembran beschränken, ohne gleichzeitige GCR- oder MCR-vermittelte Wirkungen zu entwickeln.^{11, 362} Dies wäre besonders wichtig für die Anwendungen von hohen GC-Dosen, mit Nutzung von nicht-genomischen Wirkungen (Interaktionen mit der Zellmembran). Es besteht die Hoffnung, dass diese neuen Entwicklungen zukünftig dazu beitragen, eine bessere Kontrolle von Dosis-Wirkungs- bzw. Dosis-Nebenwirkungsbeziehungen zu erreichen.

5.1.6 Zusammenfassung

In unserer Studie verglichen wir Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, die niedrigere MP-Dosen (unter 6 mg/d, entsprechend <7,5 mg Prednisolonäquivalent/d) und mittlere MP-Dosen (≥ 6 mg/d, entsprechend $\geq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent/d) erhielten. Die Stärken unserer Studie lagen in der Auswahl nur eines Glucocorticoids, in der Homogenität unseres Studienkollektivs sowie in der Erfassung von vielen Nebenwirkungen.

Es ist uns gelungen nachzuweisen, dass es unter niedrigen GC-Dosen zu statistisch signifikant niedrigerem Auftreten des Glaukoms sowie zu weniger Osteoporoseschmerzen bei Bewegung kommt. Tendenzielle Unterschiede konnten für das seltenere Auftreten von Unterblutungen sowie für die weniger häufig auftretende Erniedrigung der Calcidiolwerte bei höheren MP-Dosen beobachtet werden. Es konnte jedoch keine MP-Dosis bestimmt werden, unter der keine Nebenwirkungen auftraten. In der Längsschnittstudie stellten wir fest, dass sogar bei Patienten mit MP-Dosen unter 6 mg/d eine weitere Progression der Nebenwirkungen stattfindet, so dass die „low-dose“ GC-Therapie, trotz weniger NW, nicht als ungefährlich angesehen werden kann. Die Lebensqualität sowie Krankheitsaktivitätsparameter zeigten, dass eine gute Kontrolle der jeweiligen Erkrankungen selbst durch niedrige GC-Dosen möglich zu erzielen ist.

Unsere Studie bestätigt, dass sich eine „low-dose“ Therapie (unter 7,5 mg Prednisolonäquivalent pro Tag) bzgl. einiger Nebenwirkungen als positiv erweist. Jedoch kann wahrscheinlich aufgrund der hohen interindividuellen Unterschiede, die sich vermutlich sowohl auf genomischer als auch nicht-genomischen Ebene abspielen, keine präzise Grenze für „sichere“ Dosen gezogen werden.

5.2 Experimenteller Teil zum Nachweis von mGCR auf PBMC

Schon seit mehr als 50 Jahren werden Hinweise für nicht-genomische Wirkungen von Glucocorticoiden und anderer Steroiden gesammelt. Membranständige Bindungsstellen wurden in zahlreichen pharmakologischen^{363, 364}, elektrophysiologischen^{365, 366} und Verhaltensexperimenten⁷⁶ nachgewiesen. Solche Bindungsstellen wurden für Progesteron³⁶⁷, Glucocorticoide^{76, 70-72, 74, 79, 82}, Östrogene³⁶⁸, Mineralcorticoide³⁶⁹ und 1,25-Vitamin D₃³⁷⁰ gezeigt. Bisher gelang jedoch keine Klonierung von spezifischen Membranrezeptoren für Glucocorticoide.

Obwohl die schnellen nicht-genomischen Wirkungen gut bekannt sind, scheint die Art der ausgelösten Signale sehr komplex und pleiotrop zu sein. Es wird eine Kopplung an G-Proteine mit Beeinflussung von sowohl PKA³⁷¹⁻³⁷³ als auch PKC^{374, 375} vermutet. Nach Chen et al. soll die Art der Signale von der Zellart abhängig sein. Der Vergleich der GC-Affinität von membranständigen Bindungsstellen mit iGCR suggeriert, dass hier eine hohe Ähnlichkeit zu dem iGCR Rezeptor Typ I vorliegt (siehe auch 1.1.2).³⁷⁶

Die Membranbindungsstellen wurden mit Hilfe einer Gradientenzentrifugation durch die GC-Bindung^{80, 81} oder mit Hilfe von monoklonalen Antikörpern gegen iGCR nachgewiesen.^{71, 72, 74, 79} Wir haben uns für die Verwendung eines murinen monoklonalen AK gegen den intrazellulären Rezeptor entschieden, der schon durch Berki et al. zum Nachweis von iGCR auf humanen PBMC benutzt wurde³⁷⁷ und in unserer Arbeitsgruppe zum erstmaligen Nachweis von mGCR auf humanen PBMC angewandt wurde.⁸² Zur Zeit wird angenommen, dass im Gegensatz zu Membranbindungsstellen für Östrogene⁸⁴ und Testosteron⁸⁵, die Anzahl von mGCR so niedrig ist, dass eine Verstärkung des Signals erforderlich ist, um die Rezeptoren detektieren zu können. Aus diesen Grund verwendeten wir als Sekundärreagenz magnetofluoreszierende Liposomen, die eine 100- 1000fache Verstärkung des Signals hervorrufen, so dass der Nachweis von Oberflächenantigenen schon bei wenigen hundert Molekülen pro Zelle gelingt.^{378, 379}

Kürzlich wurde gezeigt, dass die Anzahl dieser Bindungsstellen durch immunologische Prozesse beeinflusst werden kann. Bartholome et al. zeigten eine Korrelation zwischen der Frequenz mGCR-positiver Monozyten und der

Krankheitsaktivität bei Patienten mit RA, sowie einen Anstieg der Frequenz mGCR-positiver Monozyten nach LPS-Stimulation⁸². Die Frequenz der mGCR-positiven Monozyten fiel bei SLE-Patienten nach GC-Behandlung dosisabhängig ab.⁸³ Die vorliegende Untersuchung sollte dem Nachweis von mGCR-positiven Zellen im Blut und in der Gelenkflüssigkeit von Patienten mit M. Bechterew dienen. Zudem wurde die Korrelation zur Krankheitsaktivität untersucht.

5.2.1 mGCR-positive Zellen bei M. Bechterew Patienten

In dieser Arbeit konnte zum ersten Mal nachgewiesen werden, dass die Frequenz mGCR-positiver Zellen bei Monozyten und B-Zellen im peripheren Blut von M. Bechterew Patienten im Vergleich zu einem gesunden Probandenkollektiv signifikant erhöht war. Dies ist mit Beobachtungen bei anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen vereinbar. So wurde schon in der Dissertation von Burkhard Bartholome eine Erhöhung der Frequenz mGCR-positiver Monozyten und B-Zellen des peripheren Blutes von RA-Patienten nachgewiesen⁹³. Kürzlich wurden auch erhöhte mGCR-Frequenz bei Monozyten von Patienten mit SLE gemessen.⁸³ Wir konnten in dieser Untersuchung eine statistisch signifikante Erhöhung der Frequenz mGCR-positiver Zellen bei Patienten mit M. Bechterew sowohl für Monozyten ($p = 0,017$) als auch für B-Zellen ($p = 0,003$) im Vergleich zu Gesunden beobachten. Zusätzlich bestand eine Korrelation der Frequenz mGCR-positiver Zellen bei Monozyten und B-Zellen, wobei insgesamt die Werte für die B-Zellen (Mittelwert: $8,7 \pm 6,32$) niedriger waren als für die Monozyten (Mittelwert: $12,5 \pm 9,92$). Dies bestätigt frühere Beobachtungen, wonach Monozyten stärker und unspezifischer auf immunologische Reize mittels mGCR Expression reagieren. So waren bei RA-Patienten die Frequenzen mGCR-positiver B-Zellen nur geringfügig erhöht und bei SLE-Patienten sogar auf dem gleichen Niveau wie bei Gesunden. Eine veränderte mGCR-Expression wurde auch bei geimpften Patienten beobachtet, wo zwar die Frequenz der mGCR-positiven Monozyten und B-Zellen anstieg⁹³. Es überwog jedoch der Anteil mGCR-positiver Monozyten. Der Abfall des Anteils von mGCR-positiven Zellen war bei B-Zellen jedoch schneller im Vergleich zu Monozyten. Außerdem kam es zum wiederholten Anstieg der Frequenz von mGCR-positiven B-Zellen.⁹³ Die beobachtete Korrelation von mGCR-positiven Monozyten und B-Zellen bei M. Bechterew Patienten im Gegensatz zu RA- und SLE-Patienten lässt vermuten,

dass bei den verschiedenen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen unterschiedliche immunologische Antworten aktiviert werden.

Wahrscheinlich ist die mGCR-Expression sowohl von Stärke und Art der Aktivierung des Immunsystems sowie von der Art der untersuchten Zellen und des Gewebes abhängig. So wurden für Östrogene und Testosteron membranständige Bindungsstellen auf den T-Zellen und Makrophagen, jedoch nicht auf den B-Zellen gefunden.³⁸⁰ Zusätzlich zeigten Benten et al. eine Expression von membranständigen Testosteron-Rezeptoren auf lienalen T-Zellen, nicht jedoch auf T-Zellen aus dem Thymus.³⁸¹ Darüber hinaus wurde von Sackey et al. eine Zyklusabhängigkeit der mGCR-Expression auf CCRF-CEM-Zellen festgestellt.⁷⁵

5.2.2 Korrelation der Frequenz mGCR positiver Zellen zur Krankheitsaktivität bei M.Bechterew

Wegen der sehr unterschiedlichen Sensitivität von Patienten für Glucocorticoide und der unterschiedlichen Effektivität von GC bei verschiedenen Krankheitsbildern ist es notwendig, die zugrundeliegenden pharmakologischen bzw. immunologischen Prozesse der GC-Wirkung zu verstehen. Bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen scheint die iGCR-Expression im Vergleich zu gesunden Patienten verändert zu sein.^{382, 383} Unter GC-Therapie wurde teilweise eine Erniedrigung der iGCRs beobachtet. Es stellt sich die Frage, ob die Patienten mit gutem Ansprechen auf eine GC-Therapie anhand der Anzahl von iGCR oder deren Modulation unter GC-Therapie selektiert werden könnten. Wir konnten nachweisen, dass die Frequenz von mGCR-positiven Monozyten bei Patienten mit RA, nicht aber mit SLE mit verschiedenen Krankheitsaktivitätsparametern korrelierten.^{82, 93} Bei den von uns untersuchten M. Bechterew Patienten war dies nicht der Fall. Dies könnte erklären, warum im Gegensatz zur RA, nur eine geringe Zahl von M. Bechterew Patienten auf eine systemische GC-Therapie ansprechen. Diese Annahme ist jedoch spekulativ. Interessant wäre es, eine genaue Untergruppenanalyse von M. Bechterew Patienten mit gutem bzw. weniger gutem Therapieansprechen bezüglich der mGCR Expression durchzuführen.

Die Diskrepanz zwischen einer sehr guten Korrelation von monozytärer mGCR-Expression und der Krankheitsaktivität bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und fehlender Korrelation bei Patienten mit M. Bechterew mag auch durch die differente Pathogenese und -physiologie begründet sein. Die Pathogenese des M. Bechterew ist bislang nur unzureichend verstanden. Aufgrund der engen Assoziation der Erkrankung mit einer HLA-B27-Positivität und der beobachteten Assoziation des M. Bechterew mit gramnegativen Infektionen gehen viele derzeitige Konzepte von einer gestörten Erregerelimination mit Aktivierung von CD8+-T-Zellen aus. Autoantigene oder -körper wurden bislang nicht identifiziert. Die Rolle des humoralen Immunsystems ist, anders als bei der rheumatoiden Arthritis noch nicht eindeutig geklärt.³⁸⁴⁻³⁸⁶

Zusätzlich ist die Abschätzung der Krankheitsaktivität bei M. Bechterew problematischer als bei der rheumatoiden Arthritis. Es gibt keinen Konsens darüber, wie viele und welche Parameter benutzt werden sollen, um die klinische Krankheitsaktivität abzubilden. In Ermangelung regelhaft erhöhter systemischer Entzündungsparameter und objektivierbarer klinischer Befunde, die die Krankheitsaktivität eindeutig widerspiegeln, wird mit dem BASDAI ein rein patientenabhängiges Messinstrument zur Aktivitätsbeurteilung eingesetzt. Das Verhalten des BASDAI ist zum Beispiel unter Infliximabtherapie eindeutiger als das von CRP oder BSG.^{387, 388} Die Studienlage zum Verhalten von klinischen Parametern zu den Laborparametern ist nicht eindeutig.³⁸⁹⁻³⁹⁴ Der Mangel an validen Krankheitsaktivitätsparametern für den M. Bechterew könnte erklären, warum im Vergleich zu RA Patienten keine Korrelation zwischen der Expression von mGCR auf B-Zellen und Monozyten mit der Krankheitsaktivität besteht. Wir konnten allerdings auch beobachten, dass alle erhobenen Aktivitätsparameter (BASDAI, NRS, CRP, BSG) miteinander korrelierten.

Zu den untersuchten Patienten sei angemerkt, dass es sich hierbei um kein repräsentatives M. Bechterew-Patientenkollektiv handelte. In einer Institutsambulanz werden überdurchschnittlich häufig schwere Krankheitsverläufe und Problempatienten vorgestellt, weshalb in der untersuchten Gruppe häufig TNF-Antagonisten zur Therapie eingesetzt wurden. In der entsprechenden

Subgruppenanalyse fanden sich jedoch keine Anhaltspunkte für einen unmittelbaren Einfluss dieser Therapie auf die mGCR-Expression.

Die meisten Ärzte vertreten den Standpunkt, dass die Grenze zwischen aktiver/inaktiver Erkrankung bei einem BASDAI Wert von 4 gezogen werden sollte.¹²³ Dies scheinen die neuesten pharmakologischen Studien zu bestätigen.^{395, 396} In unserer Studie lag der BASDAI-Wert bei den meisten Patienten unter der oben genannten Grenze. Die CRP-, BSG- und NRS-Werte waren in der Gruppe mit höheren BASDAI-Werten statistisch signifikant höher, jedoch war der Anteil von mGCR-positiven Zellen im peripheren Blut in beiden Gruppen vergleichbar.

Zusätzlich wurden wiederholte Messungen bei 3 Patienten vorgenommen, um den individuellen Krankheitsverlauf bzw. den Verlauf der Krankheitsaktivitätsparameter zu analysieren. In keinem der Fälle konnten jedoch statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen der Frequenz mGCR-positiver Zellen und den Aktivitätsparametern ausgemacht werden. Es ist dabei hervorzuheben, dass bei 2 dieser Patienten eine doppelte und bei einem eine vierfache Messung stattfand. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um diese Fragestellung abschließend zu beantworten.

Da die Patienten mit peripherer Gelenkbeteiligung möglicherweise eine eigene Entität mit gehäufte Erhöhung der systemischen Entzündungsparameter darstellen, wurden sie gesondert analysiert. Es ergab sich keine eindeutige Korrelation zwischen mGCR-Expression und Krankheitsaktivität bzw. erhöhten Entzündungswerten, allerdings war das untersuchte Kollektiv sehr klein ($n = 3$). Wir konnten auch keine gesteigerten Krankheitsaktivitätsparameter bei der Patientensubgruppe beobachten.

Unsere Experimente konnten, im Gegensatz zu RA Patienten, keine Korrelation zwischen der Frequenz der mGCR positiven Zellen bei M. Bechterew und der Krankheitsaktivität zeigen. Dies könnte mit der unterschiedlichen Pathogenese der Erkrankungen verbunden sein. Andere Mechanismen außer der Krankheitsaktivität müssen in den Prozess der mGCR-Regulation involviert sein. Ähnliche Beobachtungen wurden schon bei den iGCR gemacht. Hier existieren auch konträre

Daten bezüglich der Korrelation der Krankheitsaktivität mit der Anzahl von iGCR^{383, 397, 398} sowie auch bezüglich des iGCR-Abfalls nach einer GC-Behandlung^{381, 383}.

5.2.3 Untersuchung des Gelenkpunktats

Zwei Mal ist es uns gelungen, eine Messung von mGCR auf Immunzellen der Synovialflüssigkeit aus einem hoch entzündlichen Gelenk durchzuführen. In der Gelenkflüssigkeit war die mGCR-Expression sowohl auf den Monozyten als auch auf den B-Zellen im Vergleich zu der mGCR-Expression auf den Immunzellen des peripheren Blutes deutlich erhöht. Dies würde unsere früheren Beobachtungen bestätigen, dass die Erhöhung der mGCR-Expression mit entzündlichen Prozessen verbunden ist. In diesem Zusammenhang ist es interessant, dass eine starke Aktivierung von Monozyten und Makrophagen im Gelenk schon von Ridley et al. sowie Highton et al. beobachtet wurde.^{399, 400}

Interessanterweise ließ sich die mGCR-Expression auch auf T-Zellen aus dem Gelenkpunktat eines Patienten nachweisen. In einer Verlaufsuntersuchung gelang der Nachweis nicht mehr. Diese Schwankungen könnten durch eine zwischenzeitlich stattgehabte intraartikuläre Glucocorticoidgabe bedingt sein. Sockey et al. konnten erstmalig mGCR auf der CCRF-CEM- (CCL 119-) Zelllinie, also T-Lymphoblasten nachweisen⁴⁶. Pipitone et al. zeigten, dass die nicht-erosive Synovitis in Abwesenheit von B-Zellen mit einer Steigerung von CD8+ T-Zellen assoziiert ist.⁴⁰¹ Auch wenn aus dieser Einzelbeobachtung nur vorsichtige Schlüsse gezogen werden sollten, illustrieren die Untersuchungsergebnisse die unterschiedlichen Verhältnisse in peripherem Blut und in betroffenen Gelenken als Ort hoher inflammatorischer Aktivität sehr deutlich.

5.2.4 Zusammenfassung

In letzter Zeit deuten viele Daten auf eine Existenz von membranständige Bindungsstellen für verschiedene Steroide hin. Neben zahlreichen Experimenten für Östrogene und Testosteron sammelten sich auch viele Indizien für die Existenz bei Glucocorticoiden. So wurde in unserer Arbeitsgruppe eine spezielle Färbung mit Anwendung monoklonaler AK gegen iGCR sowie magnetofluoreszenten Liposomen zur Identifikation von mGCR etabliert.

In unseren durchflusszytometrischen Experimenten wurden zum erstem Mal membranständige Glucocorticoidrezeptoren auf den Zellen des peripheren Blutes sowie im Gelenkpunktat von M. Bechterew Patienten nachgewiesen. Die Frequenz mGCR-positiver Monozyten und B-Zellen war im Vergleich zu gesunden Probanden deutlich erhöht. Es konnte jedoch keine Korrelation zwischen den mGCR-positiven Zellen und Krankheitsaktivitätsparametern festgestellt werden. Die Erhöhung der mGCR-Expression im Vergleich zu Gesunden bestätigt Beobachtungen bei anderen rheumatologisch-entzündlichen Erkrankungen (RA, SLE). Im Gegensatz zu anderen rheumatologisch-entzündlichen Erkrankungen wurden im Vergleich zu Gesunden nicht nur vermehrt mGCR-positiv Monozyten, sondern auch vermehrt mGCR-positiv B-Zellen beobachtet. Wir konnten eine Korrelation zwischen der Frequenz der mGCR-positiven Monozyten und B-Zellen ausmachen, was die Existenz eines gemeinsamen Regulationsweges vermuten lässt. Wir konnten zusätzlich zum ersten Mal mGCR-positiv T-Zellen im Gelenkpunktat messen.

Die Bedeutung der mGCR ist weiterhin unklar. Einerseits wird ihre Beteiligung an der Induktion von Apoptose, andererseits eine Wirkung auf die Balance zwischen genomischen und nicht-genomischen Wirkungen diskutiert. Unsere Experimente lassen vermuten, dass humane Immunzellen zur mGCR-Expression in Abhängigkeit von der Art des immunologischen Prozesses fähig sind.