

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt
Rheumatologie und Klinische Immunologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Untersuchungen zum Zusammenhang einer systemischen
Glucocorticoidtherapie mit dem Infektionsrisiko sowie dem
Auftreten unerwünschter Hautveränderungen bei Patienten
mit rheumatoider Arthritis

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Friederike Marie Caroline Breitenfeldt

aus Berlin

Datum der Promotion: 04.09.2015

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
Zusammenfassung	6
Abstract	8
1 Einleitung.....	10
1.1 Die Rolle der Glucocorticoide.....	10
1.1.1 Die Entdeckung der Glucocorticoide.....	10
1.1.2 Die Anwendung in der heutigen Medizin	11
1.1.3 Die Anwendung bei rheumatoider Arthritis	12
1.2 Die Wirkmechanismen der Glucocorticoide.....	14
1.2.1 Genomische Wirkungen.....	15
1.2.2 Nicht-genomische Wirkungen.....	17
1.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Glucocorticoide.....	18
1.3.1 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Allgemeinen	18
1.3.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen einer „Low-Dose- Glucocorticoidtherapie“ bei rheumatoider Arthritis.....	22
1.4 Zielsetzung der Arbeit.....	23
2 Material und Methoden	25
2.1 Studiendesign.....	25
2.2 Studienpopulation.....	25
2.2.1 Ort und Zeitraum der Datenerhebung.....	25
2.2.2 Patientenkollektiv	26
2.3 Material und Methoden	26
2.3.1 Dokumentationsbogen	26
2.3.2 Patientenrekrutierung, Ablauf	34
2.3.3 Daten aus den computerisierten Patientenakten	34
2.4 Auswertungsverfahren (statistische Datenanalyse).....	35
3 Ergebnisse	36
3.1 Die demographischen und klinischen Charakteristika der Studienpopulation.....	36
3.2 Infektionen	41

3.2.1	Die Infektionsraten im Zusammenhang mit der durchschnittlich eingenommenen Glucocorticoiddosis	41
3.2.2	Die Infektionsraten im Zusammenhang mit der Begleitmedikation.....	45
3.2.3	Der Schweregrad der Infektionen im Zusammenhang mit der durchschnittlich eingenommenen Glucocorticoiddosis	45
3.2.4	Die Infektionsraten im Zusammenhang mit der Krankheitsaktivität.....	48
3.3	Die unerwünschte Arzneimittelwirkungen an der Haut.....	48
3.3.1	Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen an der Haut im Zusammenhang mit der durchschnittlich eingenommenen Glucocorticoiddosis	49
3.3.2	Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen an der Haut im Zusammenhang mit der kumulativen Glucocorticoiddosis.....	53
3.3.3	Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen an der Haut im Zusammenhang mit anderen demographischen und klinischen Charakteristika.....	54
4	Diskussion	57
4.1	Die Repräsentativität der vorliegenden Studie	57
4.1.1	Demographische Kriterien	57
4.1.2	Klinische Kriterien	58
4.1.3	Zusammenfassung	60
4.2	Der Zusammenhang einer systemischen Glucocorticoidtherapie mit dem Infektionsrisiko bei Patienten mit rheumatoider Arthritis	60
4.2.1	Der Einfluss einer systemischen Glucocorticoidtherapie auf das Infektionsrisiko bei Patienten mit rheumatoider Arthritis.....	61
4.2.2	Der Einfluss der Krankheitsaktivität auf das Infektionsrisiko bei Patienten mit rheumatoider Arthritis.....	64
4.2.3	Die Rolle der DMARDs und Biologika im Zusammenhang mit dem Infektionsrisiko bei Patienten mit rheumatoider Arthritis.....	65
4.2.4	Die verschiedenen Infektionsarten bei Patienten mit rheumatoider Arthritis	67
4.2.5	Zusammenfassung	68
4.3	Der Zusammenhang einer systemischen Glucocorticoidtherapie mit dem Auftreten unerwünschter Hautveränderungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis	69

4.3.1	Der Zusammenhang zwischen einer systemischen Glucocorticoidtherapie und dem Auftreten eines cushingoiden Phänotyps bei Patienten mit rheumatoider Arthritis.....	70
4.3.2	Der Zusammenhang zwischen einer systemischen Glucocorticoidtherapie und der Hämatomneigung sowie dem Auftreten von Ekchymosen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis.....	73
4.3.3	Der Zusammenhang zwischen einer systemischen Glucocorticoidtherapie und dem Auftreten einer Hautatrophie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis.....	76
4.3.4	Der Zusammenhang zwischen einer systemischen Glucocorticoidtherapie und dem Auftreten einer gestörten Wundheilung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis.....	78
4.3.5	Der Zusammenhang zwischen einer systemischen Glucocorticoidtherapie und dem Auftreten von Striae cutis distensae bei Patienten mit rheumatoider Arthritis.....	79
4.3.6	Der Zusammenhang zwischen einer systemischen Glucocorticoidtherapie und Steroidakne sowie perioraler Dermatitis bei Patienten mit rheumatoider Arthritis.....	81
4.3.7	Der Zusammenhang zwischen einer systemischen Glucocorticoidtherapie und Haarausfall sowie Hirsutismus bei Patienten mit rheumatoider Arthritis	84
4.3.8	Zusammenfassung	86
	Literaturverzeichnis.....	87
	Eidesstattliche Versicherung.....	95
	Lebenslauf	96
	Danksagung	98

Abkürzungsverzeichnis

ACPA	Anti citrullinated peptide/protein antibodies
AP-1	Aktivatorprotein 1
ARA	American Rheumatism Association
BMI	Body-Mass-Index
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CRP	C-reaktives Protein
DAS28	Disease Activity Score 28
DMARD	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs
EULAR	The European League Against Rheumatism
GAGS	Global Acne Grading System
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Ausgabe 10
IP3	Inositoltrisphosphat
I κ B α	Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, alpha
MTX	Methotrexat
NF- κ B	Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
PODSI	Perioral Dermatitis Severity Index
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α

Zusammenfassung

Hintergrund: Glucocorticoide nehmen bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis eine Schlüsselrolle ein, obwohl die Nebenwirkungen vielfältig sind. Die Nebenwirkungen werden jedoch häufig von den hohen auf die niedrigen Dosen extrapoliert. Die derzeitige Datenlage zu den Häufigkeiten der Nebenwirkungen einer systemischen „Low-Dose-Glucocorticoidtherapie“ bei rheumatoider Arthritis ist noch unvollständig. Insbesondere das Infektionsrisiko und das Auftreten von unerwünschten Hauterscheinungen wurden bislang nur unbefriedigend erfasst.

Material und Methoden: Es handelt sich um eine retrospektive Studie zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen einer systemischen Glucocorticoidtherapie und dem Infektionsrisiko sowie dem Auftreten unerwünschter Hautveränderungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. Der eigens für die Studie entworfene Dokumentationsbogen beruht auf Patientenselbsteinschätzung und Untersuchereinschätzung.

Ergebnisse: In die Studie wurden 214 Patienten eingeschlossen und in vier Gruppen eingeteilt: keine Glucocorticoidtherapie oder eine Glucocorticoidtherapie mit < 5 mg/d, 5-7,5 mg/d oder > 7,5 mg/d innerhalb der letzten 12 Monate (Dosisangaben in mg Prednisolonäquivalent pro Tag). Hinsichtlich der relativen Erkrankungshäufigkeit konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Glucocorticoiddosisgruppen festgestellt werden. Am häufigsten traten respiratorische Infektionen auf. Mit steigender Glucocorticoiddosis wurden tendenziell mehr Infektionen ärztlicherseits bestätigt und mehr Antiinfektiva verordnet. Mit steigender Glucocorticoiddosis wurden außerdem signifikant höhere DAS28-Werte ermittelt; der DAS28-Wert war aber nicht mit den Infektionsraten assoziiert. Unter Biologika-Therapie traten hingegen signifikant häufiger Infektionen und insbesondere respiratorische Infektionen auf. In der Patientenselbsteinschätzung waren folgende unerwünschte Hautveränderungen signifikant mit der Glucocorticoiddosis assoziiert: Cushing-Syndrom, Hautatrophie, Wundheilungsstörung, Hämatomneigung, Akne. In der Untersuchereinschätzung waren folgende unerwünschte Hautveränderungen signifikant mit der Glucocorticoiddosis assoziiert: Cushing-Syndrom, Ekchymosen. Zusätzlich waren Cushing-Syndrom,

Hämatomneigung, Hautatrophie und Wundheilungsstörung signifikant mit der Kumulativdosis assoziiert.

Schlussfolgerung: Patienten mit rheumatoider Arthritis erkranken mit steigender Glucocorticoiddosis nicht häufiger an Infektionen. Glucocorticoide (in niedriger Dosierung) können die Patienten durch die Kontrolle der Krankheitsaktivität sogar vor Infektionen schützen. Im Falle einer Infektion verläuft diese mit steigender Glucocorticoiddosis jedoch tendenziell schwerer. Als Risikofaktor für Infektionen und insbesondere respiratorische Infektionen konnten die Biologika identifiziert werden. Unerwünschte Hautveränderungen werden unter einer „Low-Dose-Therapie“ bei Patienten mit rheumatoider Arthritis eher selten gesehen. Dennoch sind hier besonders cushingoider Phänotyp, Hautatrophie, Wundheilungsstörung und Ekchymosen hervorzuheben.

Abstract

Background: Glucocorticoids play a key role in the treatment of rheumatoid arthritis, even though their adverse effects are manifold. Reports on adverse effects in low dose treatment are often based on extrapolation from observations with higher doses. The current data on the frequency of adverse effects of a systemic low dose glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis is still very scarce. In particular, the risk of infections and the occurrence of skin changes have only been recorded unsatisfactorily so far.

Material and methods: We performed a retrospective study to assess the association between systemic glucocorticoid therapy and the risk of infections as well as the adverse effects on skin in patients with rheumatoid arthritis. The survey was based on both patients' and examiners' evaluation.

Results: 214 patients were included in the study and classified into 4 groups: without or with a glucocorticoid intake of < 5 mg/d, 5-7,5 mg/d or > 7,5 mg/d in the last 12 months (in mg prednisolone equivalent per day). There was no significant difference in the relative incidence of infections between the different dosage groups. However, in patients with higher doses of glucocorticoids physicians tended to report infections more frequently and to prescribe more anti-infectives. The most common infections were respiratory infections. Significantly higher DAS28 scores were found with increasing glucocorticoid dose. However, the DAS28 score was not associated with the infection rate. Patients under biological DMARD therapy presented significantly more infections and especially respiratory infections. According to patients' assessment, Cushing's syndrome, skin atrophy, impairment of wound healing, easy bruising and acne, and, according to examiners' assessment, Cushing's syndrome and ecchymoses were significantly associated with the glucocorticoid dose. A significant association was also found between Cushing's syndrome, easy bruising, skin atrophy, impairment of wound healing and increased cumulative glucocorticoid dosage.

Conclusion: Patients with rheumatoid arthritis don't come down with infections more frequently with increasing glucocorticoid dose. Low dose glucocorticoids can even protect them against infections through the control of disease activity. But infections

tend to be more severe. A biological DMARD therapy however is a risk factor for infections and especially respiratory infections. Adverse effects on skin are rarely seen in patients with rheumatoid arthritis under low dose therapy. Yet Cushing's syndrome, skin atrophy, impairment of wound healing and ecchymoses are of particular note here.

1 Einleitung

1.1 Die Rolle der Glucocorticoide

1.1.1 Die Entdeckung der Glucocorticoide

Die Entdeckung der Glucocorticoide und ihre Einführung in die Medizin in den 1950er Jahren kann bis heute als einer der wichtigsten Fortschritte der modernen Medizin angesehen werden und revolutionierte die Behandlung einer Vielzahl von entzündlichen Erkrankungen maßgeblich. [1] Hench et al. entdeckten 1948 die Wirkung von Cortison bei der rheumatoiden Arthritis: Sie konnten zeigen, dass Cortison die Symptome der Erkrankung dramatisch verbesserte, indem es die der Erkrankung zugrunde liegende Entzündung hemmte. [2, 3] Ihnen wurde für die Entdeckung und für den Nachweis der Wirkung bei rheumatoider Arthritis daraufhin 1950 der bisher einzige Nobelpreis in der Rheumatologie verliehen. [4, 5]

Die frühzeitige Akzeptanz und der breite Einsatz dieser neuen Medikamentenklasse erfolgte allerdings vor dem Inkrafttreten gesetzlicher Reglementierungen für die Beurteilung und Überwachung von Medikamenten, wie sie heute für die Zulassung eines Medikaments durch Arzneimittelbehörden wie der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) oder der US Food and Drug Administration (FDA) Standard sind. Dadurch wurden die Glucocorticoide keiner Kontrolle ihrer Sicherheit und Wirksamkeit unterzogen, und es gibt bis heute keine mit modernen Medikamenten vergleichbaren Daten in diesem Zusammenhang. [6, 7]

So wurde auch der initiale Erfolg in den 1950er-Jahren bald von den zahlreich auftretenden Nebenwirkungen und der Erkenntnis überschattet, dass die Entzündungshemmung nicht unbedingt mit einer Verzögerung der Gelenkschädigung einhergeht. [3] Publikationen warnten vor dem Einsatz auch moderater Dosen von Cortison und seiner synthetischen Derivate, so dass in den darauf folgenden Jahren von den Glucocorticoiden nur noch sehr vorsichtig und zurückhaltend Gebrauch gemacht wurde. Anfang der 1980er Jahre erklärten Harris et al. allerdings, dass eine niedrig dosierte Behandlung mit Prednison („Low-Dose-Therapie“) effektiv sei und als „Brückentherapie“ zwischen nicht ausreichender Therapie mit NSAID (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) und der verzögert einsetzenden Wirkung der DMARDs (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) genutzt werden könnte. [2] 1995 zeigte John

R. Kirwan außerdem, dass eine Prednisolontherapie über eine Dauer von zwei Jahren (zusätzlich zu anderen antirheumatischen Medikamenten) besonders bei Patienten mit früher rheumatoider Arthritis eben doch zu einer Verlangsamung der radiologischen Progression der Krankheit führte. [8]

Heute zählen die Glucocorticoide trotz der durch die Nebenwirkungen hervorgerufenen Zurückhaltung und einer damit entstandenen gewissen „Steroidphobie“ zu den wichtigsten und meist verschriebenen antiinflammatorischen Medikamenten weltweit, und ihr therapeutischer Einsatz hat in den letzten Jahren stetig zugenommen. [9]

1.1.2 Die Anwendung in der heutigen Medizin

Glucocorticoide sind sehr wirksame und vor allem kosteneffektive Arzneimittel mit starken antiinflammatorischen und immunmodulatorischen Effekten, so dass sie nach aktuellen Schätzungen heute von ca. 1% der allgemeinen Bevölkerung und von bis zu 2,5% der älteren Erwachsenen langfristig im Rahmen einer antiinflammatorischen oder immunsuppressiven Therapie eingenommen werden. [6, 7, 10, 11] Während die meisten Patienten orale Glucocorticoide nur für eine kurze Dauer verschrieben bekommen, nehmen 20% der behandelten Patienten diese mehr als sechs Monate und fast 5% sogar mehr als fünf Jahre täglich ein. [12] Besonders imponieren die Zahlen bei den entzündlich-rheumatischen Erkrankungen: Etwa 95% der Patienten mit einer Vaskulitis und 56-68% der Patienten mit rheumatoider Arthritis (in den USA sogar bis zu 75% [4]) werden mehr oder weniger dauerhaft mit systemischen Glucocorticoiden behandelt. [4, 6, 13]

Glucocorticoide werden in sehr vielen Bereichen der Medizin als systemische oder auch topische Therapie eingesetzt. Tatsächlich sind sie die Pharmaka mit den meisten Indikationen. Sie werden einerseits kausal als Substitutionstherapie bei Nebenniereninsuffizienz eingesetzt und andererseits symptomatisch als Akuttherapie bei anaphylaktischem Schock oder Asthma-Anfall, als Langzeittherapie bei Allergien oder rheumatischen Erkrankungen und als Lokalthherapie bei Haut-, Augen-, Lungen-, Gelenk- oder Darmerkrankungen. [14]

Die Einführung von neuen zielgerichteten Therapien („targeted therapy“) könnte diese Entwicklung in den letzten Jahren etwas abgeschwächt haben. Tatsächlich ist aber

nicht die Zahl der behandelten Patienten, sondern die mittlere Glucocorticoiddosis kleiner geworden. [10] Außerdem nimmt die Kritik an den Glucocorticoiden wegen der bisher fehlenden verlässlichen Daten über Sicherheit und unerwünschte Arzneimittelwirkungen vor allem auch in Zusammenhang mit der langfristigen Einnahme dieser Medikamente zu. Allerdings entsteht diese Kritik hauptsächlich bei der Beobachtung der Nebenwirkungen bei Patienten, die sehr hohe Dosen an Glucocorticoiden einnehmen. Die Evidenz der aktuellen Risiko-Nutzen-Abwägung bleibt unvollständig und inkonsistent, weil es noch zu wenige Daten zu den Schwellenwerten bestimmter Nebenwirkungen gibt und die Erhebung dieser Nebenwirkungen nicht einheitlich erfolgt. [7]

1.1.3 Die Anwendung bei rheumatoider Arthritis

Im Falle der rheumatoiden Arthritis nehmen die Glucocorticoide weiterhin eine Schlüsselrolle in der Therapie ein. Dies spiegelt sich in der konstant hohen Verschreibungsrate deutscher Rheumatologen wieder: Der Anteil der mit Glucocorticoiden behandelten Patienten liegt seit Jahren relativ konstant bei ca. 56%. [10, 15] Und auch trotz der Einführung neuerer Glucocorticoid-einsparender Therapiemöglichkeiten wie der Biologika finden sie weit verbreitet Anwendung. [12] Allerdings wurden in den letzten Jahren häufiger geringere tägliche Glucocorticoiddosen (d.h. $\leq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent pro Tag) verschrieben als zuvor. [10]

Bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis werden Glucocorticoide dank ihrer guten und schnellen Wirksamkeit als Überbrückungstherapie zu Beginn der Erkrankung, höher dosiert zur kurzfristigen Schubtherapie oder auch dauerhaft niedrig dosiert als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln wie den DMARDs oder Biologika eingesetzt („Low-Dose-Therapie“).

Die rheumatoide Arthritis ist eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung unbekannter Ursache, die vor allem durch die oft symmetrisch auftretende erosive Synovitis in den Gelenken und teilweise auch durch extraartikuläre Manifestationen charakterisiert ist. Die meisten Patienten weisen einen chronisch-fluktuierenden Verlauf auf, der trotz Therapie zu Gelenkzerstörung und Deformierung führen kann. [16, 17]

Weltweit sind 0,5-1% der Bevölkerung betroffen. Damit ist die rheumatoide Arthritis die häufigste Gelenkerkrankung und spielt auch eine wichtige sozio-ökonomische Rolle. Sie kann bereits in jungen Jahren zur Behinderung führen und wirkt sich so nicht nur wirtschaftlich aus, sondern beeinflusst auch das Familienleben der Patienten grundlegend. [17]

Dies verdeutlicht die Wichtigkeit einer adäquaten und frühzeitigen Behandlung der Erkrankung. Das oberste Therapieziel stellt die komplette Remission¹ dar. Wenn diese nicht erreicht werden kann, sollte zumindest die Krankheitsaktivität beherrscht und möglichst gering gehalten werden, um dem Patienten annähernde Beschwerdefreiheit zu ermöglichen. [17]

In den letzten Jahren konnten Fortschritte in der Ursachenfindung der rheumatoiden Arthritis verzeichnet werden, die auch die gute Wirksamkeit der Glucocorticoide erklären: Es wurden genetische Faktoren identifiziert, die zu der Erkrankung beitragen und die Rolle des Immunsystems in der Pathogenese unterstreichen. [16] Es werden zwei verschiedene Aspekte bei der Krankheitsentstehung unterschieden: die Entzündung und die (Gelenks-)Erosionen. Die Glucocorticoide scheinen den entzündlichen Prozess vor allem während der ersten Therapiemonate günstig zu beeinflussen, während die Effekte auf die Erosionen sich erst nach längerer Therapiedauer auswirken. [4] Van Everdingen et al. stellten fest, dass Prednisolon sich vor allem in den ersten sechs Behandlungsmonaten positiv auf den entzündlichen Prozess auswirkte. [3]

Es konnte gezeigt werden, dass gerade die orale „Low-Dose-Therapie“ mit „so viel Glucocorticoiden wie nötig, aber so wenig wie möglich“ sehr effektiv in der Symptombekämpfung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ist. Darüber hinaus lassen neuere Studien auch vermuten, dass die „Low-Dose-Therapie“ den Verlauf der Gelenkzerstörung bzw. die radiologische Progression verlangsamt und so krankheitsbeeinflussend wirken könnte („disease-modifying potential“). [15, 17-20] Der Effekt der Glucocorticoide ist jedoch auch von der Komedikation abhängig. So konnte ein besseres Outcome bzw. ein maximaler Effekt auf die radiologische Progression verzeichnet werden, wenn die Glucocorticoide zusätzlich zu einer DMARD-Therapie eingenommen wurden. [3, 20, 21]

¹ Remission bedeutet das temporäre oder dauerhafte Nachlassen von Krankheitssymptomen körperlicher bzw. psychischer Natur, jedoch ohne Erreichen der Genesung.

Insgesamt stellen die Glucocorticoide also eine sehr wirksame Therapieoption dar. Trotz der schnellen und guten Wirkung bei der rheumatoiden Arthritis sollten jedoch laut allgemeinen Empfehlungen die Nebenwirkungen vor allem bei längerfristiger Therapie nicht außer Acht gelassen werden. Sie sollten mit Vorsicht und nach Möglichkeit nur über kurze Zeiträume eingesetzt und so schnell wie möglich wieder reduziert und abgesetzt werden. [12]

Im Folgenden sollen zunächst die Wirkmechanismen der Glucocorticoide erläutert werden, um die gute Wirkung bei der rheumatoiden Arthritis zu erklären. Anschließend soll auf die Nebenwirkungen der Glucocorticoide im Allgemeinen und auf die Nebenwirkungen einer „Low-Dose-Therapie“ bei rheumatoider Arthritis eingegangen werden.

1.2 Die Wirkmechanismen der Glucocorticoide

Die Glucocorticoide zählen immer noch zu den effektivsten und meist verschriebenen entzündungshemmenden und immunsuppressiven Medikamenten, da sie das Immunsystem auf verschiedenen Wegen maßgeblich beeinflussen. [4, 13] Seit über 60 Jahren werden ihre therapeutischen Effekte genutzt, doch erst in den letzten Jahren konnten wesentliche Fortschritte in der Entdeckung der zugrunde liegenden molekularen Wirkmechanismen verzeichnet werden. [9]

Die Effekte auf das Immunsystem schließen Veränderungen der Leukozytenzirkulation und –migration (z.B. Neutrophilie, Lymphopenie, Monozytopenie) sowie Alterationen spezifischer zellulärer Funktionen (z.B. Hemmung der Zytokinsynthese, Veränderungen der Monozytenfunktion) ein. Damit unterdrücken oder beeinflussen die Glucocorticoide sowohl nicht-spezifische als auch spezifische Prozesse der Immunabwehr. Auf zellulärem Niveau verhindern sie das Einwandern von Leukozyten in das Entzündungsgebiet, modulieren die Funktion der Leukozyten, Endothelialzellen und Fibroblasten, inhibieren die Produktion und die Funktion von vielen verschiedenen proinflammatorischen Zytokinen, während sie gleichzeitig die Produktion von antiinflammatorischen Mediatoren steigern, und unterdrücken in Fibroblasten und Gelenkschondrozyten die Synthese von knorpelabbauenden Metalloproteasen. Zusammen erklären diese Mechanismen die guten therapeutischen Effekte bei der

rheumatoiden Arthritis und den Schutz von Knochen und Knorpel vor Gelenkszerstörung. [3, 9]

Auf molekularer Ebene lassen sich die Effekte durch verschiedene Mechanismen erklären und auf den pleiotropen Effekt des Glucocorticoidrezeptors auf zahlreiche Signalwege zurückführen. [22] Durch Bindung von Glucocorticoiden an den zytosolischen Glucocorticoidrezeptor werden die genomischen Wirkmechanismen ausgelöst. Aber Glucocorticoide binden auch an membrangebundene Glucocorticoidrezeptoren oder beeinflussen in höheren Konzentrationen auf unspezifische Weise die Plasmamembranen. Dabei handelt es sich um die spezifischen und unspezifischen nicht-genomischen Wirkmechanismen. Sowohl die genomischen als auch die nicht-genomischen Mechanismen sind von der eingenommenen Glucocorticoiddosis abhängig und ihre Effekte setzen zeitlich versetzt ein. [13] Im Folgenden sollen die verschiedenen Wirkmechanismen genauer vorgestellt werden.

1.2.1 Genomische Wirkungen

Die wichtigen antiinflammatorischen und immunmodulatorischen Effekte der Glucocorticoide werden hauptsächlich durch genomische Mechanismen vermittelt. Charakteristisch für diese ist es, dass sie in allen und vor allem auch niedrigen therapeutischen Dosierungen relevant sind und die Effekte langsam und nicht vor 30 Minuten nach Rezeptorbindung eintreten. [13, 18]

Die den entzündungshemmenden Wirkungen zugrunde liegenden molekularen Vorgänge sind sehr komplex. Es werden verschiedene direkte und indirekte Wege der Transkriptionsregulation beschrieben. Der Glucocorticoidrezeptor spielt dabei die Schlüsselrolle. Er gehört zur Familie der Steroidhormon-Rezeptoren und bindet mit hoher Affinität Glucocorticoide. [22]

Wie bereits weiter oben erwähnt, binden die Glucocorticoide zytosolische Glucocorticoidrezeptoren, die in unligiertem Zustand an einen größeren Komplex aus Hitzeschockproteinen und anderen Chaperonen gebunden sind. Die Bindung der Glucocorticoide bewirkt eine Konformationsänderung des Rezeptors sowie die Dissoziation der Hitzeschockproteine. Dies führt zur Aktivierung des Glucocorticoid-Rezeptor-Komplexes, der sich daraufhin in den Zellkern bewegt. Im Zellkern binden

sich die Glucocorticoid-Rezeptor-Komplexe dann als homodimere Komplexe an spezifische Bindungsstellen im transkriptionsregulierenden Bereich bestimmter Gene (sog. „glucocorticoid response elements“). Auf diese Weise können Glucocorticoide die Genexpression und damit die Synthese der entsprechenden Proteine fördern. Im Gegensatz zu dieser positiven Regulation (sog. Transaktivierung) stellt sich die negative Regulation (sog. Transrepression) variabel dar. Einerseits können aktivierte Glucocorticoid-Rezeptor-Komplexe ebenfalls als Homodimere an negative „glucocorticoid response elements“ binden und so direkt zur Repression der Genexpression proinflammatorischer Proteine führen. Andererseits wird die Expression zahlreicher Gene auch durch die Glucocorticoide vermindert, indem die Glucocorticoid-Rezeptor-Komplexe als Monomere mit Transkriptionsfaktoren, wie dem Aktivierungsprotein-1 (AP-1) oder dem Protein NF- κ B, interferieren, welche die Expression proinflammatorischer bzw. die Immunreaktion vermittelnder Proteine stimulieren. Die Glucocorticoid-Rezeptor-Komplexe lagern sich dafür an die Transkriptionsfaktoren an, um diese noch vor Beginn der Transkription bzw. auch bei niedrigem Glucocorticoidspiegel zu inaktivieren. So wird die Genexpression vom Glucocorticoid-Rezeptor sogar ohne DNA-Bindung kontrolliert. In einigen Zellen können Glucocorticoide zudem die Transkription des I κ B α -Gens steigern, so dass durch vermehrte Synthese des Inhibitors I κ B α die Aktivierung von NF- κ B gehemmt wird. [9, 14, 22, 23]

Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass der Glucocorticoidrezeptor einerseits durch direkte Interaktion mit der DNA die Gene, die für antiinflammatorische Proteine kodieren, induziert und die Gene, die für proinflammatorische Proteine kodieren, inhibiert. So wird die Expression der entsprechenden Proteine gesteigert bzw. unterdrückt. Andererseits wird die Mehrheit der proinflammatorischen Gene durch Transkriptionsfaktoren wie NF- κ B und AP-1 reguliert. In diesem Fall interagiert der Glucocorticoidrezeptor mit den entsprechenden Transkriptionsfaktoren, inhibiert so deren Aktivität und unterdrückt dadurch auch die Expression der entsprechenden proinflammatorischen Proteine. [9]

1.2.2 Nicht-genomische Wirkungen

Einige regulatorische Effekte der Glucocorticoide treten bereits nach wenigen Sekunden oder Minuten ein und sind somit nicht mit den oben beschriebenen, langsam einsetzenden genomischen Wirkmechanismen zu erklären. Die schnellen Effekte werden von den nicht-genomischen Wirkmechanismen ausgelöst, die über biologische Membranen vermittelt werden und vor allem bei höheren Glucocorticoidkonzentrationen auftreten. [13, 18] Sie können in spezifische und unspezifische nicht-genomische Mechanismen eingeteilt werden und sollen im Folgenden genauer erläutert werden.

Die spezifischen nicht-genomischen Wirkmechanismen lassen sich durch die Bindung von Glucocorticoiden an membrangebundene Glucocorticoidrezeptoren erklären. Diese Rezeptoren sind den zytosolischen Glucocorticoidrezeptoren sehr ähnlich und zeigen ebenfalls eine hohe Affinität zu Glucocorticoiden. Die Bindung von Glucocorticoiden wird über intrazelluläre Transduktionswege, bei denen second messenger wie IP3 und cAMP beteiligt sind, in die schnellen Effekte umgesetzt. [23] Die membrangebundenen Glucocorticoidrezeptoren werden nach Immunstimulation hochreguliert und vermehrt in die Plasmamembranen eingebaut. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis konnte nachgewiesen werden, dass die Häufigkeit von membrangebundenen Glucocorticoidrezeptor-positiven Monozyten erhöht ist und mit der Krankheitsaktivität positiv korreliert. [13] Dies könnte wiederum die gute Wirksamkeit von Glucocorticoiden bei akuten Schüben der Erkrankung erklären.

Die unspezifischen nicht-genomischen Wirkmechanismen treten vor allem bei sehr hoch dosierten Glucocorticoiden in Kraft. Ab Dosen von 100 mg Prednisolonäquivalent pro Tag sind die zytosolischen Glucocorticoidrezeptoren nahezu gesättigt und die spezifischen Wirkungen sind dann voll ausgeprägt. Die hohen Glucocorticoidkonzentrationen lösen jedoch zusätzlich physiochemische Interaktionen aus und beeinflussen so die Fluidität von Plasmamembranen und die membrangebundenen Proteine: Glucocorticoide werden unspezifisch in die Zellmembranen eingelagert und die Zellfunktion wird durch Beeinflussung der Kationen- und Protonentransporte über die Plasma- bzw. Mitochondrienmembran verändert. Dadurch wird u.a. der Kalzium- und Natriumtransport über die Plasmamembran von Immunzellen inhibiert, was wahrscheinlich zu der schnellen Immunsuppression und der Reduktion des entzündlichen Prozesses beiträgt und somit ebenfalls die gute

Wirksamkeit von hoch dosierten Stoßtherapien bei rheumatoider Arthritis oder die schnelle antiallergische Wirkung erklärt. [13, 23]

1.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Glucocorticoide

Die Glucocorticoide gehören wie bereits erwähnt zu den effektivsten entzündungshemmenden Arzneimitteln und werden aufgrund ihrer immunsuppressiven Wirkung weit verbreitet und oft eingesetzt. Dank ihrer genomischen und nicht-genomischen Wirkmechanismen unterdrücken bzw. regulieren die Glucocorticoide das Immunsystem auf verschiedenen Wegen. Es sind jedoch auch die gleichen Mechanismen, die die unerwünschten Arzneimittelwirkungen hervorrufen. Es gibt Hinweise darauf, dass viele Nebenwirkungen vor allem durch die Mechanismen der Transaktivierung, d.h. durch Steigerung der Genexpression bestimmter antiinflammatorischer Proteine, entstehen. Die wichtigen antientzündlichen Effekte werden dagegen vor allem durch die Mechanismen der Transrepression, d.h. die Inhibierung der Genexpression von proinflammatorischen Proteinen, induziert. [9, 13] Der Grund ist in der Tatsache zu finden, dass einige der betreffenden Mechanismen eher in physiologische und weniger in inflammatorische Signalwege eingreifen. Die gute Wirksamkeit der Glucocorticoide resultiert also zwar aus den pleiotropen Effekten des Glucocorticoidrezeptors auf die vielen verschiedenen Signalwege, Pleiotropie bringt aber auch viele Nebenwirkungen mit sich. [22]

Im Folgenden sollen die unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Glucocorticoide zuerst im Allgemeinen und später besonders bei der rheumatoiden Arthritis bzw. im Falle einer „Low-Dose-Therapie“ dargestellt werden.

1.3.1 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Allgemeinen

Die Nebenwirkungen der Glucocorticoide sind sehr vielfältig und können fast alle Organe betreffen. Sie variieren je nach Einnahmedosis und -dauer mehr oder weniger stark. Nach einer einmaligen Einnahme von Glucocorticoiden treten selbst bei hoher

Dosis keine oder nur sehr geringe Nebenwirkungen auf. Dagegen geht eine längerfristige und besonders eine längerfristig hochdosierte Glucocorticoidtherapie fast immer mit Nebenwirkungen einher. Je länger die Glucocorticoide eingenommen werden, umso stärker machen sich die Nebenwirkungen bemerkbar. [14, 23, 24]

Früher wurde im Zusammenhang mit dem Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen der Begriff des Cushing-Schwellenwertes geprägt. Dieser bezeichnete die eingenommene Glucocorticoiddosis, ab der ein Patient einen iatrogenen Morbus Cushing entwickelte. Aber selbst sehr geringe Glucocorticoiddosen können den physiologischen Schwellenwert bereits überschreiten und zu Nebenwirkungen führen, so dass man heute eher von einem individuellen Schwellenwert ausgeht. [4] Besonders die vielen verschiedenen Hautveränderungen treten schon bei geringen Dosen, wie z.B. 5 mg Prednisolon täglich, auf. Außerdem scheinen ältere Patienten und Frauen für die Nebenwirkungen auch bei diesen geringen Dosen anfälliger zu sein. [2]

Die Nebenwirkungen lassen sich in zwei Gruppen einteilen: in die wahrscheinlich vermeidbaren und die idiosynkratischen und meistens nicht vermeidbaren. [4] Einige Studien haben außerdem gezeigt, dass sehr schwere Nebenwirkungen wie Frakturen und Nebenwirkungen an den Augen zwar zu den häufigsten zählen, die Patienten jedoch subjektiv meist mehr an den viel weniger schweren, aber deutlich wahrnehmbaren Nebenwirkungen wie cushingoides Aussehen, Ekchymosen und Hautatrophie leiden. [4, 25]

Die Tabelle 1 fasst die typischen Nebenwirkungen der Glucocorticoide an den verschiedenen Organsystemen zusammen.

Ein besonderes Augenmerk soll auf das iatrogene Cushing-Syndrom gelegt werden, das zwar eher zu den weniger gravierenden Nebenwirkungen zählt, aber häufig auftritt und von den Patienten oft als besonders unangenehm angesehen wird. [25] Das Cushing-Syndrom zeichnet sich vor allem durch eine Gewichtszunahme mit einhergehender Fettverteilungsstörung aus (Stammfettsucht, Vollmondgesicht und Stiernacken mit gleichzeitiger Fettrarefizierung im Bereich der Extremitäten). Des Weiteren treten eine Muskelatrophie mit proximal betonter Muskelschwäche und unterschiedlich starke Hautveränderungen auf (Hautatrophie, Striae an typischen Stellen, Hämatomneigung). [26]

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die verminderte Infektabwehr bzw. eine erhöhte Infektneigung. Die Immunmodulation ist der gewünschte Effekt bei einer

Glucocorticoidtherapie. Sie betrifft die angeborene und die erworbene Immunität und spielt damit nicht nur eine Rolle bei der unspezifischen Immunantwort, sondern kann auch zu einer verminderten spezifischen Antwortbildung und so zu einer fehlenden Immunantwort unter oder nach einer Glucocorticoidtherapie führen. Außerdem werden diese Nebenwirkungen durch die atrophischen Effekte auf die Haut und der damit einhergehenden eingeschränkten Barrierefunktion der Haut noch verstärkt. [27]

Tabelle 1: Typische Nebenwirkungen der Glucocorticoide nach betroffenen Organsystemen sortiert (eigene Darstellung in Anlehnung an Schäcke et al., Karow und Lang-Roth, Davis et al.) [9, 14, 28]

Betroffenes Organsystem	Nebenwirkungen der Glucocorticoide
Haut	Atrophie, Striae rubrae distensae Wundheilungsstörung Steroidakne, periorale Dermatitis, Gesichtserythem Teleangiektasien, Petechien, Ekchymosen Hypertrichosis, Hirsutismus
Bewegungsapparat (Katabole Wirkung, Osteoblastenhemmung, Vitamin D- Antagonismus)	Muskelatrophie, Myopathie Osteoporose Osteonekrose Frakturen
Augen	Erhöhter intraokulärer Druck, Glaukom Katarakt
ZNS	Stimmungsschwankungen, Depression, Insomnie Steroidpsychose Zerebrale Atrophie, Pseudotumor cerebri
Stoffwechsel (Steigerung von Gluconeogenese und Lipolyse)	Iatrogenes Cushing- Syndrom (Vollmondgesicht, Stammfettsucht, Stiernacken, Striae) Hyperglykämie, Diabetes mellitus Fettstoffwechselstörungen, Hyperlipidämie Nebennierenrindenatrophie Wachstumsverzögerung Hypogonadismus, Pubertas tarda Natriumretention, Kaliumverluste
Herz-Kreislauf-System	Hypertonie Arrhythmien Vaskulitis, Arteriitis Ödeme
Immunsystem	Geminderte Infektionsabwehr, erhöhte Infektneigung Reaktivierung von latenten Infektionen Infektionsverschleierung
Magen-Darm-Trakt	Peptische Ulzera Gastrointestinale Blutungen Pankreatitis
Blutbildendes System	Polyzthämie Thromboembolien Agranulozytose

1.3.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen einer „Low-Dose-Glucocorticoidtherapie“ bei rheumatoider Arthritis

Wie bereits im letzten Abschnitt erklärt ist das Ausmaß der Nebenwirkungen von der Einnahmedauer und der Dosis der Glucocorticoide abhängig. Im Rahmen der rheumatoiden Arthritis nimmt die Glucocorticoidtherapie eine Schlüsselrolle ein. Die Glucocorticoide werden oft in Kombination mit DMARDs oder Biologika über einen sehr langen Zeitraum, aber eben auch in niedriger Dosierung verabreicht. Diese Therapie mit „so viel Glucocorticoiden wie nötig, aber so wenig wie möglich“ haben Buttgerit et al. als „Low-Dose-Therapie“ definiert. [18] Auch bei dieser „Low-Dose-Therapie“ treten unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf und der Nutzen einer solchen Glucocorticoidtherapie sollte immer gegen diese Nebenwirkungen abgewogen werden. [17] Die Angst vor den Nebenwirkungen der Glucocorticoide bei rheumatoider Arthritis ist jedoch wahrscheinlich zu hoch und basiert vor allem auf den Erfahrungen mit der Hochdosis-Glucocorticoidtherapie. [29]

Kenneth Saag hat kürzlich in einem Review die unerwünschten Arzneimittelwirkungen einer „Low-Dose-Glucocorticoidtherapie“ bei rheumatoider Arthritis zusammengefasst. [25] Im Folgenden sollen sie erläutert werden: Zu den wichtigsten und gut untersuchten Nebenwirkungen zählen die Osteoporose und Hautveränderungen (vor allem Hautatrophie, Ekchymosen und Wundheilungsstörungen). Eine der häufigsten und für die Patienten unangenehmsten Nebenwirkungen ist wie bereits weiter oben erwähnt der cushingoide Habitus. Dieser tritt bei niedrigen Dosen (d.h. $\leq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent täglich) jedoch eher selten auf. Steroidakne, Hirsutismus und Striae distensae cutis können auch bei niedrigen Glucocorticoiddosen auftreten, werden aber insgesamt seltener gesehen als die oben genannten anderen Hautveränderungen. Glucocorticoide sollen in niedriger Dosierung auch die Entstehung oder Verschlechterung einer arteriellen Hypertension bewirken, wobei in diesem Fall die Krankheitsaktivität oder Faktoren wie das Alter und eine vorbestehende arterielle Hypertension aber auch entscheidende Faktoren darstellen. Außerdem werden Glucocorticoide immer mit einer Erhöhung des Infektionsrisikos in Zusammenhang gebracht, was aber hauptsächlich auf Erfahrungen mit hohen Dosierungen beruht. Bisher haben keine Studien das Infektionsrisiko bei Patienten mit rheumatoider Arthritis unter einer „Low-Dose-Glucocorticoidtherapie“ adäquat untersucht. Des Weiteren

werden Glucocorticoide mit der Entstehung eines Diabetes mellitus in Verbindung gebracht. Dies ist wohl aber eher darauf zurückzuführen, dass Patienten mit rheumatoider Arthritis im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung häufiger auch ein metabolisches Syndrom aufweisen. [25] Für einen Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und einer „Low-Dose-Glucocorticoidtherapie“ gibt es bisher keinen Anhalt. [25, 30] Weiterhin wird von leichten Stimmungsschwankungen auch unter einer „Low-Dose-Therapie“ mit Glucocorticoiden berichtet, die Steroidpsychose tritt jedoch erst bei sehr viel höheren Dosen auf. Außerdem sind vor allem im Zusammenhang mit einer längerfristigen Glucocorticoidtherapie das Auftreten von Katarakten beschrieben worden. Es konnte bisher noch keine sichere minimale Dosis ermittelt werden, um diese Nebenwirkung zu verhindern. [25]

1.4 Zielsetzung der Arbeit

Glucocorticoide stellen mit ihren starken antiinflammatorischen, immunsuppressiven und krankheitsmodifizierenden therapeutischen Effekten einen unverzichtbaren Therapiebestandteil in der heutigen Medizin dar und für ihren Einsatz existieren vielfältige Indikationen. Besonders die therapeutische Anwendung im Rahmen der rheumatoiden Arthritis ist hier hervorzuheben. Trotz des therapeutischen Einsatzes seit über 60 Jahren bleiben die Glucocorticoide jedoch umstritten und teilweise gefürchtet, da ihre gute Wirksamkeit von den vielfältigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen teilweise überschattet wird. Diese treten vor allem bei langfristiger Einnahme hoher Dosen auf (d.h. tägliche Dosen mit > 30 mg Prednisolonäquivalent). Sie werden fälschlicherweise aber häufig auch einer „Low-Dose-Therapie“ (d.h. der täglichen Einnahme von $\leq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent) zugeschrieben und führen so wahrscheinlich zu einer Überschätzung des Nebenwirkungspotentials. [7, 29, 31]

Die derzeitige Datenlage zu den Häufigkeiten der Nebenwirkungen einer „Low-Dose-Glucocorticoidtherapie“ bei rheumatoider Arthritis ist noch sehr dünn: Die Evidenz der aktuellen Risiko-Nutzen-Abwägung bleibt unvollständig und inkonsistent, weil es noch zu wenige Daten zu den Schwellenwerten bestimmter Nebenwirkungen gibt und die Erhebung dieser Nebenwirkungen nicht einheitlich erfolgt ist bzw. viele Studien die Nebenwirkungen nicht systematisch erfasst haben. [7, 25, 32, 33]

Der Großteil der Daten wurde bisher durch Patientenselbsteinschätzungen oder Registerstudien erhoben und nicht durch ärztliche Untersuchungen objektiviert. Durch den Mangel an klinischen Studien ist der genaue Zusammenhang einer Glucocorticoidtherapie mit den unerwünschten Hautveränderungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis also weiterhin unklar. [25]

Genauso ist die derzeitige Datenlage zur Beschreibung des Nebenwirkungspotentials bezüglich der Erhöhung des Infektionsrisikos bislang unbefriedigend. Es gibt keine Studien, die das Infektionsrisiko unter „Low-Dose-Therapie“ mit Glucocorticoiden adäquat untersuchten. [25]

Diese Dissertation widmet sich diesen Problemen und stellt eine retrospektive Studie zur Untersuchung des Zusammenhangs einer systemischen Glucocorticoidtherapie mit dem potentiellen Infektionsrisiko sowie zur Erfassung der Häufung und des Ausmaßes Glucocorticoid-assoziiierter Hautveränderungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis dar.

In der Studie wurden folgende Fragen gestellt:

1. Führt eine systemische Glucocorticoidtherapie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis zu einer Erhöhung des Infektionsrisikos?
2. Wie häufig und in welchem Ausmaß treten Glucocorticoid-assoziierte Hautveränderungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis auf?
3. Welcher Zusammenhang besteht zwischen dem Auftreten von Infektionen bzw. Glucocorticoid-assoziierten Hautveränderungen und der Glucocorticoiddosis?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Ziel der vorliegenden klinischen Arbeit war es, anhand einer direkten Erhebung den Zusammenhang zwischen der systemischen Glucocorticoidtherapie bei rheumatoider Arthritis und dem Infektionsrisiko sowie den Nebenwirkungen an der Haut zu ermitteln. Ein besseres Verständnis des Nebenwirkungspotentials von Glucocorticoiden bei Patienten mit rheumatoider Arthritis kann in Zukunft Einfluss auf Therapieentscheidungen (Dauer und Dosierung) haben.

Es handelt sich um eine retrospektive Studie. Die Daten wurden anhand eines eigens für die Studie entworfenen Dokumentationsbogens erhoben. Die Antworten in diesem Dokumentationsbogen beruhen zu einem Teil auf den Einschätzungen der Patienten, zum anderen Teil auf denen der Untersucherin bzw. den Ergebnissen der klinischen Untersuchung.

Die vorliegende klinische Arbeit wurde von der zuständigen Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin geprüft und genehmigt.

2.2 Studienpopulation

2.2.1 Ort und Zeitraum der Datenerhebung

Die Daten der vorliegenden Studie wurden zwischen April und August 2012 in der Rheumatologischen Fachambulanz, der Rheumatologischen Tagesstation und der Rheumatologisch-klinischen Station der Charité Universitätsmedizin Berlin sowie in dem der Rheumatologischen Fachambulanz angeschlossenen Medizinischen Versorgungszentrum mit Schwerpunkt Rheumatologie erhoben.

2.2.2 Patientenkollektiv

In die Studie wurden weibliche und männliche volljährige Patienten aufgenommen, bei denen die Diagnose der rheumatoiden Arthritis („Seropositive chronische Polyarthritits“ oder „Sonstige chronische Polyarthritits“ nach der ICD-10-Klassifikation) zum Zeitpunkt der Erhebung bereits klinisch, laborchemisch und / oder radiologisch gesichert war. Eine Mindesterkrankungsdauer wurde nicht festgelegt. Juvenile und Late onset-Formen wurden auch eingeschlossen. Es wurden sowohl Patienten unter Glucocorticoidtherapie als auch ohne diese Therapie eingeschlossen. Minimal- oder Maximaldosen an Glucocorticoiden wurden nicht festgelegt, und es wurden alle Glucocorticoidpräparate betrachtet. Topische Glucocorticoide, intraartikuläre Glucocorticoid-Injektionen und inhalative Glucocorticoide wurden bei der Berechnung der Glucocorticoiddosen nicht berücksichtigt.

Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Erhebung nur der Verdacht auf eine rheumatoide Arthritis bestand, und Patienten mit Overlap-Syndromen. Ein Ausschluss erfolgte ebenfalls, wenn mangelnde Datenqualität vorlag oder der Verdacht auf Compliance-Probleme bezüglich der Medikamenteneinnahme bestand. Ein weiteres Ausschlusskriterium war das fehlende Einverständnis des Patienten bzw. nicht-einwilligungsfähige Patienten.

2.3 Material und Methoden

2.3.1 Dokumentationsbogen

Der Dokumentationsbogen setzte sich aus vier Blöcken zusammen, die im Folgenden genauer erläutert werden.

2.3.1.1 Block A: Allgemeine Informationen

In diesem ersten Teil wurden die Stammdaten der Patienten erhoben: Name, Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht. Anhand dieser Daten konnte außerdem der BMI nach der allgemein gültigen Formel (Körpergewicht in kg/(Größe in m)²) errechnet werden. [34] Die Patientennamen wurden durch anonyme Identifikationsnummern bei Übertragung der Daten in die Datenbank zur Wahrung der Anonymität ersetzt.

Des Weiteren wurden allgemeine Informationen zur rheumatoiden Arthritis soweit wie möglich erfragt und später in den Patientenakten recherchiert bzw. verifiziert (Zeitpunkt der Diagnosestellung, Nachweis von Rheumafaktoren und Antikörpern gegen citrullinierte Peptide, DAS28-Score, ARA-Klassifikation, Anzahl an bereits eingenommenen DMARDs mit Unterscheidung in konventionelle DMARDs und Biologika). Es lagen nicht bei allen Patienten die BSG-Werte, wohl aber die CRP-Werte zur Berechnung des DAS28-Scores vor. Da die Ergebnisse untereinander vergleichbar sein sollten, wurde daher der DAS28-CRP bestimmt, obwohl dieser im Vergleich zum DAS28-BSG dazu neigt, die Krankheitsaktivität zu unterschätzen. [35] Um den Score zu errechnen, wurden folgende Parameter erfasst: die Anzahl der druckschmerzhaften sowie der geschwollenen Gelenke (jeweils Messung an den 28 von der EULAR definierten Gelenken), der CRP-Wert (durch zeitnah extern erfolgte oder am Tag der Untersuchung selbst in der Charité erfolgte Blutentnahmen) und die Einschätzungen des Krankheitszustandes durch den Patienten anhand einer visuellen Analogskala. [36, 37] Das Ergebnis wurde stets mit den Daten in den Patientenakten abgeglichen. Ein DAS28-Score von < 2.6 zeigt das Erreichen der Remission an, ein Score von ≤ 3.2, ≤ 5.1 oder > 5.1 zeigen eine leichte, moderate oder hohe Krankheitsaktivität an. [38]

Es wurden außerdem Daten zu Begleiterkrankungen erhoben. Hier sind besonders der Diabetes mellitus und die Adipositas als wichtige Einflussfaktoren auf das Infektionsrisiko bzw. die Hautveränderungen hervorzuheben. [2]

Weiterhin wurde die aktuelle Medikation erfragt, wobei ein Schwerpunkt auf der anti-rheumatischen Therapie lag, jedoch auch andere das Infektionsrisiko beeinflussende oder zu Hautveränderungen führende Medikamente besonders betrachtet wurden.

Zuletzt wurden relevante Begleitumstände wie z.B. Schwangerschaften erfasst, da auch diese einen Einfluss auf die Ergebnisse der Untersuchung haben könnten (in diesem Fall Hautveränderungen wie die Striae cutis distensae). [39]

2.3.1.2 Block B: Informationen über die Glucocorticoidtherapie

In Block B wurden die genauen Daten zur Glucocorticoidtherapie erhoben. Anhand der Patientenaussagen und -akten wurde das aktuell eingenommene Glucocorticoid erfasst und die durchschnittliche Glucocorticoiddosis innerhalb der letzten 12 Monate errechnet. Es erfolgte anschließend eine Einteilung in die vier folgenden Gruppen: 0 mg, unter 5 mg, zwischen 5 und 7,5 mg, oder über 7,5 mg Prednisolonäquivalent pro Tag in Anlehnung an die Einteilung von Huscher et al. [7] Die Prednisolonäquivalente wurden anhand der Tabelle 2 errechnet. [40, 41] Es wurde nach Stoßtherapien mit 50 mg Prednisolonäquivalent pro Tag oder mehr gefragt. Die Gesamtdauer der Glucocorticoidtherapie in Jahren wurde festgehalten. Anschließend erfolgte anhand der Daten in den Patientenakten die Errechnung der lebenslangen Kumulativdosis in Milligramm.

Tabelle 2: Relative Wirkungsstärke und Äquivalenzdosen verschiedener Glucocorticoide (eigene Darstellung in Anlehnung an Jacobs et al. und Henzen et al.) [40, 41]

<i>Glucocorticoid</i>	<i>Relative glucocorticoide Wirkungsstärke</i>	<i>Äquivalenzdosis (mg)</i>
Cortisol (Hydrocortison)	1	20
Cortison	0,8	25
Prednison	4	5
Prednisolon	4	5
Methylprednisolon	5	4
Triamcinolon	5	4
Betamethason	25	0,6
Dexamethason	30	0,75

2.3.1.3 Block C: Informationen über Infektionen

In Block C wurden die Patienten nach allen stattgehabten Infektionen innerhalb der letzten 12 Monate vom Befragungszeitpunkt ausgehend befragt. Diese wurden in fünf Gruppen eingeteilt: respiratorische, gastrointestinale, urogenitale, dermale und andere Infektionen (wobei andere Infektionen alle Infektionen einschlossen, die sich nicht

eindeutig den ersten vier Gruppen zuordnen ließen). Es wurde nach notwendigen antiinfektiven Therapien (Antibiotika, Antimykotika, Virostatika) sowie Krankenhausaufenthalten im Rahmen dieser Infektionen gefragt. Es wurde außerdem überprüft, ob die von den Patienten angegebenen Infektionen in den Patientenakten ärztlicherseits festgehalten wurden und so bestätigt werden konnten.

2.3.1.4 Block D: Informationen über Glucocorticoid-induzierte Hautveränderungen

Im letzten Block wurden die Nebenwirkungen an der Haut bewertet. Diese wurden einerseits durch Einschätzung des Patienten und andererseits durch die klinische Untersuchung des Patienten erhoben. Die Patienten wurden gebeten, die Veränderungen jeweils in die vier Kategorien „nicht vorhanden“, „leicht“, „mittel“ oder „schwer“ einzustufen. Es wurden folgende Hautveränderungen erfragt und untersucht:

1. Cushingoide Stigmata

Zu den häufigsten klinischen Zeichen und Symptomen zählen die veränderte Körperfettverteilung mit Stammfettsucht und Stiernacken, das Mondgesicht und die proximale Muskelschwäche. [26, 42, 43] Nach der subjektiven Patienteneinschätzung wurde das Vorhandensein dieser Stigmata von der Untersucherin beurteilt und der cushingoide Habitus anhand der Tabelle 3 bewertet.

Tabelle 3: Einschätzung des cushingoiden Habitus anhand der cushingoiden Stigmata Fettumverteilung, Mondgesicht und proximale Muskelschwäche

<i>Cushingoider Habitus</i>	<i>Klinisch manifeste cushingoide Stigmata</i>
nicht vorhanden	keine <u>oder</u> Mondgesicht <u>oder</u> proximale Muskelschwäche
leicht	Fettumverteilung <u>oder</u> Mondgesicht und proximale Muskelschwäche
mittel	Fettumverteilung und Mondgesicht <u>oder</u> Fettumverteilung und proximale Muskelschwäche
schwer	Fettumverteilung und Mondgesicht und proximale Muskelschwäche

2. Hämatomneigung

Die Neigung zu Hämatomen ist definiert als eine Hämatombildung ohne vorausgehendes adäquates Trauma oder nach einem leichten Trauma, das früher kein Hämatom hervorgerufen hätte. [44] Die Unterscheidung zwischen normaler und klinisch relevanter Hämatombildung ist schwierig, da es nicht immer spezifische Zeichen und Symptome gibt. [45, 46] Um die Einschätzung für die Patienten leichter zu gestalten, wurden die verschiedenen Kategorien genauer definiert (s. Tabelle 4).

Tabelle 4: Einschätzung der Neigung zu Hämatomen

<i>Hämatomneigung</i>	<i>Vorausgehendes Trauma</i>	<i>Lokalisation der Hämatome</i>
Nicht vorhanden (normal)	Immer (starkes Trauma)	Einzelnes Hämatom, immer an üblichen exponierten Stellen
Leicht	Immer (leichtes Trauma)	Wenige Hämatome, immer an üblichen exponierten Stellen
Mittel	Manchmal	Meist an üblichen exponierten Stellen, an unüblichen Stellen möglich
Schwer	Selten (oft spontan)	Große Anzahl an Hämatomen, meist an unüblichen Stellen (Gesicht, Rücken)

3. Ekchymosen

Da sich die Hämatomneigung nicht objektivieren lässt, konnte der Patienteneinschätzung keine Untersuchereinschätzung gegenüber gestellt werden. Bei der klinischen Untersuchung erfolgte deshalb die Suche nach Ekchymosen. Ekchymosen sind ausgedehnte flächige purpuriforme Blutungen, die im Gegensatz zum Hämatom die Subkutis nicht mit einbeziehen. Je nach Ausdehnung und Anzahl dieser Ekchymosen wurde eine Gesamtpunktzahl errechnet, die die Einteilung in die oben genannten Kategorien zuließ (s. Tabelle 5). [47, 48]

Tabelle 5: Einschätzung der Ekchymosen

<i>Ausdehnung der Ekchymosen</i>	<i>Punkte pro Ekchymose</i>
1 – 10 mm	1
11-20 mm	2
> 20 mm	3
Punktwert: 0 Punkte (nicht vorhanden), 1-4 Punkte (leicht), 5-8 Punkte (mittel), >8 Punkte (schwer)	

4. Hautatrophie

Die Patienten wurden nach einer verstärkten oder neu aufgetretenen Hautatrophie seit Glucocorticoideinnahme befragt. Dabei wurde versucht, den subjektiven Eindruck des Patienten in Korrelation mit den Ergebnissen der Untersuchung zu setzen. Da es dafür aber keine Normalbefunde und keine üblichen objektiven Untersuchungsmethoden gibt und die Hautdicke auch stark vom Alter abhängig ist, basiert das Ergebnis hauptsächlich auf der subjektiven Einschätzung des Patienten. [2, 49-53]

5. Striae cutis distensae

Striae cutis distensae sind durch eine Überdehnung der Haut entstehende, typischerweise weniger als 1 cm breite, streifige Hautatrophien, die anfangs rötlich und später weißlich imponieren können. Typischerweise finden sich (pubertäre) Striae cutis distensae bei Frauen gluteal, an den Oberschenkeln oder Brüsten und bei Männern vor allem an den Oberschenkeln oder lumbosakral. Schwangerschaftsbedingte Striae treten zusätzlich am lateralen Abdomen auf. Striae cutis distensae, die durch Glucocorticoide hervorgerufen werden, treten entweder in unüblichen Regionen oder in den o.g. typischen Regionen auf, sind dann aber meist breiter und großflächiger. [26, 39] Die Einschätzung dieser Hautveränderungen erfolgte subjektiv durch den Patienten und objektiv bei der Untersuchung anhand der Tabelle 6.

Tabelle 6: Einschätzung der Striae distensae cutis

<i>Auftreten der Striae cutis distensae</i>	<i>Verteilung der Striae cutis distensae</i>
nicht vorhanden	keine
leicht	alte, weißliche Striae in 1 – 2 typischen Regionen
mittel	alte, weißliche Striae in > 2 typischen Regionen oder frische, rötliche Striae in einer Region
schwer	Striae in unüblichen Regionen, große Striae (>1cm) oder mehrere neue Striae

6. Wundheilungsstörung

Anschließend sollten die Patienten ihre Wundheilung einschätzen bzw. angeben, ob sie die Wundheilung als verlangsamt oder gestört empfinden. Dieser Punkt kann in einer retrospektiven Studie aufgrund mangelnder objektiver Untersuchungsmöglichkeiten wieder nur subjektiv vom Patienten eingeschätzt werden.

7. Steroidakne

Die Patienten mussten ihre Neigung zu Akne bzw. die eventuell stattgefundenen Akneschübe subjektiv einstufen. Die Untersucherin konnte dabei auf ein objektives Bewertungssystem (modifiziertes GAGS, s. Tabelle 7) zurückgreifen, in dem die verschiedenen Hauteffloreszenzen (Komedone, Papeln, Pusteln und Noduli) je nach Lokalisation (Stirn, Wangen, Nase, Kinn, Dekolleté und Rücken) unterschiedlich bewertet wurden und die Gesamtbewertung dann die Einteilung in die der vorliegenden Studie entsprechenden Klassen „nicht vorhanden“, „leicht“, „mittel“ und „schwer“ zuließ. [54, 55]

Tabelle 7: Akne-Bewertungssystem modifiziert nach Doshi et al. (Global Acne Grading System, GAGS [54])

<i>Lokalisation</i>	<i>Faktor x Akne-Grad (0 – 4)* = Lokaler Punktwert</i>
Stirn	2
Rechte Wange	2
Linke Wange	2
Nase	1
Kinn	1
Dekolleté und oberer Rücken	3
* Akne-Grad: 0: keine Läsionen; 1: ≥ ein Komedo; 2: ≥ eine Papel; 3: ≥ eine Pustel; 4: ≥ ein Nodulus	
<u>Globaler Punktwert</u> (durch Addition der lokalen Punktwerte): 0 Punkte (nicht vorhanden), 1-18 Punkte (leicht), 19-30 Punkte (mittel), >30 Punkte (schwer)	

8. Periorale Dermatitis

Es wurde außerdem das Auftreten einer perioralen Dermatitis seit Beginn der Glucocorticoidtherapie erfragt und die Patienten wurden auf die entsprechenden Hautveränderungen untersucht. [56, 57] Es wurde auf ein Bewertungssystem zurückgegriffen, das in der Tabelle 8 genauer erläutert wird und an den Perioral Dermatitis Severity Index (PODSI) angelehnt ist. [58]

Tabelle 8: Bewertungssystem der perioralen Dermatitis (modifiziert nach Wollenberg et al.) [58]

<i>Untersuchungsbefund</i>	<i>Bewertung</i>
keine Läsionen	nicht vorhanden
diskretes, blasses, perioral lokalisiertes Erythem mit wenigen, kleinen Papeln oder Papulovesikeln	leicht
deutliches, dunkleres Erythem mit perioral lokalisierten und evtl. disseminierten Papeln oder Papulovesikeln	mittel
dunkelrotes Erythem und zahlreiche erythematöse Papulovesikeln, die sich über die Nasolabialfalten hinaus und bis periorbital ausdehnen	schwer

9. Hirsutismus

Die Frage nach Hirsutismus wurde nur den weiblichen Patienten gestellt. Hirsutismus bedeutet übermäßiges Haarwachstum an Körper oder Gesicht mit männlichem Verteilungsmuster. [59] Die Patientinnen schätzten das Auftreten eines Hirsutismus subjektiv ein. Die Untersucherin konnte dies anhand des modifizierten Hirsutismus-Scores nach Ferriman und Gallwey beurteilen, bei dem der Körper in neun Regionen eingeteilt wird (Oberlippe, Kinn, Brust, oberer und unterer Rücken, oberes und unteres Abdomen, Arme, Beine), die je nach Ausprägung des Hirsutismus einen Punktwert von 0 bis 4 erreichen können. [60, 61] Anhand der erzielten Punktesumme erfolgte dann die Einordnung in die vier Schweregrade (0 Punkte: nicht vorhanden; ≤ 5 Punkte: leicht; 6 – 9 Punkte: mittel; > 9 Punkte: schwer).

10. Haarausfall

Die Patienten wurden gebeten, den Haarausfall - falls vorhanden - einzustufen. Die Untersucherin konnte die bestehende Alopezie mithilfe des Hamilton-Norwood-

Schemas bei den männlichen Patienten und mithilfe der Ludwig-Skala bei den weiblichen Patienten einschätzen. [62-65]

2.3.2 Patientenrekrutierung, Ablauf

Die Patientenrekrutierung lief folgendermaßen ab:

Die Kalender der Rheumatologischen Fachambulanz sowie des Medizinischen Versorgungszentrums wurden systematisch nach Terminen von Patienten mit gesicherter rheumatoider Arthritis durchsucht. Die Patienten wurden also im Rahmen ihrer jeweiligen Verlaufskontrollen befragt. Dies ermöglichte die vollständige Datenerhebung im Rahmen der rheumatologischen Routineversorgung. Im stationären oder teilstationären Bereich waren die Aufnahmen in der Regel nicht geplant. Die Patientenauswahl erfolgte daher zufällig je nach Einweisungssituation.

Die Patienten wurden durch den gesamten Fragebogen geführt und mussten diesen nicht selber ausfüllen. Nach dem Fragenteil fand die klinische Untersuchung statt, bei der die Patienten auch gebeten wurden, auf auffällige Veränderungen hinzuweisen.

2.3.3 Daten aus den computerisierten Patientenakten

Nach der direkten Patientenbefragung und -untersuchung wurden fehlende Daten in den computerisierten Patientenakten in den Programmen SAP, Turbomed und M1 gesucht (röntgenologischer Status, Laborwerte etc.) und die Patientenangaben verifiziert. Außerdem wurden die Patientenakten systematisch bzgl. der Glucocorticoiddosen ausgewertet, um die Durchschnittsdosis der letzten 12 Monate sowie die lebenslange Kumulativdosis genau berechnen zu können. Weiterhin wurde nach Aufzeichnungen zum Auftreten von eventuellen Infektionen gesucht.

2.4 Auswertungsverfahren (statistische Datenanalyse)

Die statistische Datenanalyse erfolgte mit IBM SPSS Statistics, Version 19.

Zur Überprüfung von Zusammenhängen zwischen kategorialen (nominalskalierten) Variablen wurden Kreuztabellen erstellt und der Chi-Quadrat-Test bzw. im Fall von 2x2-Kreuztabellen der exakte Fisher-Test durchgeführt. Kontinuierliche Variablen wurden mit Mittelwert und Standardabweichung bzw. Median und Interquartilbereich angegeben. Zur Überprüfung der Übereinstimmung von kontinuierlichen Variablen wurde bei Annahme einer Normalverteilung der t-Test, andernfalls bei zwei Gruppen der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test oder bei mehr als zwei Gruppen entsprechend der Kruskal-Wallis-Test angewendet.

Weiterhin wurde der Einfluss von Parametern auf dichotome Outcome-Variablen mittels logistischer Regression untersucht. Für die dokumentierten Nebenwirkungen wurde die Übereinstimmung zwischen Patienten- und Untersucherangaben untersucht (Interrater-Reliabilität). Als statistisches Übereinstimmungsmaß wurde Cohens Kappa berechnet. Hier bestand allerdings von vornherein der Unterschied, dass der Patient bzw. die Patientin nach „jemals-Auftreten“ befragt wurde, der Arzt jedoch nur zum Untersuchungszeitpunkt bestehende Hautveränderungen ermittelte. Insofern waren hier vor allem Unterschiede zwischen positiven Arzt-, aber negativen Patientenangaben von Interesse.

Alle statistischen Tests wurden zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ durchgeführt. P-Werte zwischen 0,05 und 0,1 wurden als Tendenz bewertet, um vor allem bei Infektionen und Nebenwirkungen auch schwache Signale zu verfolgen. Es wurden keine Adjustierungen für multiples Testen vorgenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Die demographischen und klinischen Charakteristika der Studienpopulation

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden 214 konsekutive Patienten rekrutiert. In Tabelle 9 sind die demographischen und klinischen Charakteristika dieser Patienten zusammengefasst.

Mit 79,4% (n = 170) bildeten die weiblichen Patienten den größten Anteil. Das Durchschnittsalter betrug zum Erhebungszeitpunkt $58,4 \pm 13,4$ Jahre. Die mediane Erkrankungsdauer betrug 8,0 Jahre und der IQR 4,0 – 15,0 Jahre. Zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Veröffentlichungen wurde auch die durchschnittliche Erkrankungsdauer bestimmt: Diese betrug $10,8 \pm 9,1$ Jahre, wobei eine große Streubreite auffällt (mit einer minimalen Erkrankungsdauer von 4 Monaten und einer maximalen von 62 Jahren).

Es wurde ein durchschnittlicher DAS28-CRP von $2,6 \pm 1,2$ für die gesamte Studienpopulation errechnet und ein durchschnittlicher DAS28-CRP von 2,2, 2,5, 2,9 und 3,3 für die einzelnen Glucocorticoidgruppen mit respektive 0 mg, < 5 mg, 5 - 7,5 mg und > 7,5 mg Prednisolonäquivalent pro Tag. Mit steigender Glucocorticoiddosis wurden also signifikant höhere DAS28-Werte ermittelt ($p < 0,001$). Über die Hälfte der Patienten (56,5%) befand sich zum Untersuchungszeitpunkt in Remission (DAS28 < 2,6) und 16,8% der Patienten wiesen eine leichte (DAS28 2,6 – 3,2), 22% eine moderate (DAS28 > 3,2 bis $\leq 5,1$) und 4,7% eine hohe (DAS28 > 5,1) Krankheitsaktivität auf.

Bei jeweils zwei Dritteln der Patienten wurden positive Rheumafaktoren (66,4%, n = 142) bzw. positive ACPA (63,6%, n = 136) laborchemisch nachgewiesen, und jeder zweite Patient (54,7%, n = 117) wies einen erosiven Krankheitsverlauf auf. Mit steigender Glucocorticoiddosis nahm der Anteil der Patienten mit positiven Rheumafaktoren signifikant zu (47,8%, 66,7%, 75,8% und 63,2% in den Gruppen mit respektive 0 mg/d, < 5 mg/d, 5 – 7,5 mg/d und > 7,5 mg/d, $p = 0,012$). Der Anteil der Patienten mit positiven ACPA nahm mit steigender Glucocorticoiddosis grenzwertig signifikant zu (47,8%, 64,8%, 68,4% und 73,7% in den Gruppen mit respektive 0 mg/d, < 5 mg/d, 5 -7,5 mg/d und > 7,5 mg/d; $p = 0,080$). Etwa gleich verteilt in allen

Glucocorticoiddosisgruppen war der Anteil der Patienten mit erosivem Krankheitsverlauf (52,2%, 59,3%, 52,6% und 57,9% in den Gruppen mit 0 mg/d, < 5 mg/d, 5 – 7,5 mg/d und > 7,5 mg/d), sodass hier kein signifikanter Zusammenhang mit der Dosis festgestellt werden konnte ($p = 0,846$). Auch zwischen der Glucocorticoiddosis und der Einstufung in die ARA-Klassen gab es keinen signifikanten Zusammenhang ($p = 0,237$). Eine Glucocorticoidtherapie erhielten in den letzten 12 Monaten vom Untersuchungszeitpunkt ausgehend 168 Patienten (78,5%). Insgesamt wurden 54 Patienten (25,2%) mit einer durchschnittlichen Glucocorticoiddosis von unter 5 mg/d behandelt, 95 Patienten (44,4%) mit einer durchschnittlichen Dosis von 5 bis 7,5 mg/d und 19 Patienten (8,9%) mit mehr als 7,5 mg/d (Glucocorticoiddosen in mg Prednisolonäquivalent pro Tag). Mit einem Anteil von 94,8% entfiel der Großteil dabei auf Prednisolon (Methylprednisolon 4,1%, andere 1,1%). Etwa ein Zehntel der Patienten (9,3%, $n = 20$) hatte seit Erkrankungsbeginn noch nie Glucocorticoide eingenommen (sog. Glucocorticoid-naive Patienten). Es konnte insgesamt eine durchschnittliche Dosis von $5,3 \pm 3,7$ mg Prednisolonäquivalent täglich für die gesamte Studienkohorte errechnet werden, bzw. eine durchschnittliche Dosis von $5,8 \pm 3,4$ mg/d unter Ausschluss der Glucocorticoid-naiven Patienten.

Behandelt wurden die Patienten zum Untersuchungszeitpunkt außerdem zu 70,1% ($n = 150$) mit konventionellen DMARDs (69,6%, 77,8%, 67,4% und 63,2% in den Glucocorticoidgruppen mit respektive 0 mg, < 5 mg, 5 - 7,5 mg und > 7,5 mg Prednisolonäquivalent täglich). Davon nahmen 133 Patienten (88,7%) ein DMARD und 17 Patienten (11,3%) zwei DMARDs in Kombination ein. Fast die Hälfte der Patienten (49,5%) bzw. 70,7% der DMARDs-einnehmenden Patienten ($n = 106$) erhielten hierbei Methotrexat (43,5%, 59,3%, 49,5% und 36,8% in den Glucocorticoidgruppen mit respektive 0 mg, < 5 mg, 5 - 7,5 mg und > 7,5 mg Prednisolonäquivalent täglich). Seltener wurden Leflunomid (14,5%, $n = 31$), Sulfasalazin (7,5%, $n = 16$), Hydroxychloroquin (4,7%, $n = 10$), Azathioprin und Mesalazin (je 0,9%, $n = 2$) eingenommen.

Weiterhin wurden 44,9% der Patienten ($n = 96$) mit einem Biologikum behandelt (37,0%, 44,4%, 46,3% und 58,0% in den Glucocorticoidgruppen mit respektive 0 mg, < 5 mg, 5 - 7,5 mg und > 7,5 mg Prednisolonäquivalent täglich). Die aktuelle Anwendung eines Biologikums war nicht signifikant mit der aktuellen Glucocorticoiddosis assoziiert ($p = 0,466$).

23,8% aller Patienten (n = 51) wurden mit einer Kombinationstherapie beider Medikamentenklassen behandelt (DMARD + Biologikum) und 9,8% (n = 21) erhielten zum Untersuchungszeitpunkt kein Basistherapeutikum.

Über die gesamte Erkrankungsdauer betrachtet erhielten die Patienten durchschnittlich $2,2 \pm 1,2$ verschiedene DMARDs und einschließlich der aktuellen Therapie (bzw. $2,3 \pm 1,2$ unter Ausschluss der DMARD-naiven Patienten). Nur 4 Patienten (1,9%) hatten seit Erkrankungsbeginn noch nie ein DMARD eingenommen. Die Biologika waren mit einem Durchschnitt von $1,0 \pm 1,3$ pro Patient und Erkrankungsdauer etwas schwächer vertreten und fast die Hälfte der Patienten (48,6%, n = 104) wurde noch nie mit einem Biologikum behandelt. Unter Ausschluss der Biologika-naiven Patienten war die Anzahl der durchschnittlich applizierten Biologika mit $2,0 \pm 1,3$ ähnlich hoch wie die der konventionellen DMARDs.

In der Gruppe ohne Glucocorticoidtherapie befanden sich zum Untersuchungszeitpunkt die meisten Biologika-naiven Patienten (56,5%). Der Anteil nahm mit steigender Glucocorticoiddosis ab (51,9% und 46,3% in den Glucocorticoidgruppen mit respektive < 5 mg/d und $5 - 7,5$ mg/d) und in der Gruppe mit $> 7,5$ mg/d wurde bei nur 31,6% der Patienten noch nie ein Biologikum angewandt. Dieser Zusammenhang war jedoch nicht signifikant ($p = 0,285$). Und auch die Anzahl der bisher eingenommenen Biologika war nicht signifikant mit der Glucocorticoiddosis assoziiert ($p = 0,111$).

Als relevante Begleitmedikation sind in absteigender Häufigkeit Vitamin D (57,9%), NSAIDs (27,1%), Acetylsalicylsäure (11,2%), Vitamin-K-Antagonisten (6,1%), Clopidogrel und Rivaroxaban (je 0,5%) zu nennen. Heparin wurde von keinem Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung angewandt.

52,3% der Patienten gaben Begleiterkrankungen an. Insbesondere waren 27 Patienten (12,6%) an einem Diabetes mellitus erkrankt, der bei 11 Diabetes-Patienten (40,7%) schon vor der Glucocorticoidtherapie bestand. 70 Patienten (32,7%) waren aktuell oder zu irgendeinem Zeitpunkt in der Vergangenheit adipös, und bei 25 dieser adipösen Patienten (35,7%) bestand die Adipositas schon vor der Glucocorticoideinnahme. Zum Untersuchungszeitpunkt konnte bei 50,0% der Patienten (n = 107) ein Übergewicht mit einem BMI von über 25 kg/m^2 und bei 21,5% (n = 46) eine manifeste Adipositas mit einem BMI von über 30 kg/m^2 festgestellt werden. Der durchschnittliche BMI betrug $26,4 \pm 5,7 \text{ kg/m}^2$. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den BMI-Werten der einzelnen Glucocorticoidgruppen festgestellt werden ($p = 0,716$).

75,3% der Frauen hatten zum Befragungszeitpunkt bereits Kinder geboren. Die Anzahl der Kinder pro Frau betrug $1,2 \pm 0,9$. Zum Untersuchungszeitpunkt bestand bei keiner Frau eine Schwangerschaft.

Tabelle 9: Demographische und klinische Charakteristika

Demographische Charakteristika	
Patientenzahl (<i>absolut</i>)	214
Weibliche Patienten (<i>in %</i>)	79,4
Alter in Jahren (<i>mean, SD</i>)	58,4 (13,4)
BMI (<i>in kg/m²</i>) (<i>mean, SD</i>)	26,4 (5,7)
Übergewicht (BMI > 25 kg/m ²) (<i>in %</i>)	50,0
Adipositas (BMI > 30 kg/m ²) (<i>in %</i>)	21,5
Diabetes mellitus (<i>in %</i>)	12,6
Schwanger- und Mutterschaft (<i>in % der weiblichen Pat.</i>)	75,3
Kinder pro Frau (<i>mean, SD</i>)	1,2 (0,9)
Klinische Charakteristika	
Erkrankungsdauer (<i>in Jahren</i>) (<i>Median, IQR</i>)	8,0 (4,0 – 15,0)
(<i>mean, SD</i>)	10,8 (9,1)
Aktueller DAS28-CRP (<i>mean, SD</i>)	2,6 (1,2)
ARA-Klassifikation (<i>in %</i>)	
Klasse 1	55,1
Klasse 2	35,0
Klasse 3	9,8
Klasse 4	0,0
Rheumafaktoren positiv (<i>in %</i>)	66,4
ACPA positiv (<i>in %</i>)	63,6
Erosiver Krankheitsverlauf (<i>in %</i>)	54,7
Momentan unter Therapie mit konventionellen DMARDs (<i>in %</i>)	70,1
Anzahl bisher eingenommener konventioneller DMARDs (<i>mean, SD</i>)	2,2 (1,2)
Momentan unter Therapie mit Biologikum (<i>in %</i>)	44,9
Anzahl bisher eingenommener Biologika (<i>mean, SD</i>)	1,0 (1,3)
Glucocorticoidtherapie in den letzten 12 Monaten (<i>in %</i>)	78,5
< 5 mg/d	25,2 (31,1)
5 – 7,5 mg/d	44,4 (56,6)
> 7,5 mg/d	8,9 (11,3)
(<i>in % aller Pat. und in % aller Pat. mit Glucocorticoidtherapie</i>)	
Keine Glucocorticoidtherapie (<i>in %</i>)	
in den letzten 12 Monaten	21,5
nie	9,3
Stoßtherapie (> 50 mg/d) (<i>in %</i>)	29,0
Durchschnittliche Dauer der Glucocorticoidtherapie (<i>in Jahren</i>) (<i>mean, SD</i>)	6,7 (7,0)
Durchschnittliche Glucocorticoiddosis (<i>in mg/d</i>) (<i>mean, SD</i>)	5,3 (3,7)

Alle Dosisangaben in mg Prednisolonäquivalent /d

3.2 Infektionen

3.2.1 Die Infektionsraten im Zusammenhang mit der durchschnittlich eingenommenen Glucocorticoiddosis

Es wurde untersucht, wie viele Patienten innerhalb der letzten 12 Monate an einer Infektion erkrankt waren. Insgesamt gaben 144 Patienten (67,3%) an, an mindestens einer Infektion erkrankt gewesen zu sein. Tabelle 10 zeigt die relativen und absoluten Häufigkeiten des Auftretens von Infektionen sowie der verschiedenen Infektionstypen und teilt diese anhand der verschiedenen Glucocorticoidgruppen bzw. der durchschnittlichen täglichen Dosierung ein. Die Tabelle erfasst mehrere mögliche Infektionstypen für einen Patienten. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Glucocorticoidgruppen in der relativen Erkrankungshäufigkeit festgestellt werden ($p = 0,966$). Von den 20 Glucocorticoid-naiven Patienten erkrankten 60,0% innerhalb der letzten 12 Monate an Infektionen und von den 26 Patienten, die zwar in den letzten 12 Monaten keine Glucocorticoide eingenommen haben, aber nicht Glucocorticoid-naiv waren, erkrankten 76,9%.

Im Durchschnitt erkrankten die Patienten an 1,7 Infektionen innerhalb der letzten 12 Monate (1,6, 1,5, 1,8 und 1,7 Infektionen in den Glucocorticoidgruppen mit respektive 0 mg, < 5 mg, 5 - 7,5 mg und > 7,5 mg Prednisolonäquivalent pro Tag).

Am häufigsten waren respiratorische Infektionen (52,3% aller untersuchten Patienten bzw. 77,8% der an Infektionen erkrankten Patienten gaben diese an). Auch hier fällt kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Glucocorticoidgruppen auf ($p = 0,941$).

Die relative Häufigkeit der urogenitalen Infektionen steigt von 6,5% in der Gruppe ohne Glucocorticoideinnahme auf 15,8% in der Gruppe mit der höchsten Dosierung an. Insbesondere fällt ein Sprung zwischen den zwei Glucocorticoidgruppen mit 0 mg/d bzw. < 5 mg/d auf (die Erkrankungshäufigkeit verdoppelt sich annähernd). Ein signifikanter Zusammenhang mit der eingenommenen Dosis konnte jedoch aufgrund der Seltenheit der Ereignisse nicht festgestellt werden ($p = 0,522$). Wenn man die urogenitalen Infektionsraten der Patienten mit Glucocorticoidtherapie denen ohne Glucocorticoidtherapie gegenüberstellt, wird der Zusammenhang von

Glucocorticoiddosis und urogenitalen Infektionen zwar wahrscheinlicher, ist aber weiterhin nicht signifikant ($p = 0,306$).

Die Häufigkeiten der Hautinfektionen und der gastrointestinalen Infektionen in den verschiedenen Glucocorticoidgruppen ähneln den errechneten Mittelwerten für alle Patienten. Es besteht kein signifikanter Zusammenhang mit der eingenommenen Glucocorticoiddosis ($p = 0,470$ für die Hautinfektionen, $p = 0,881$ für die gastrointestinalen Infektionen). Die anderen Infektionen scheinen mit zunehmender Glucocorticoiddosis zuzunehmen, in der Patientengruppe mit der höchsten Glucocorticoiddosis nimmt die Häufigkeit jedoch wieder ab und es besteht auch hier kein signifikanter Zusammenhang mit der Glucocorticoiddosis ($p = 0,654$).

Tabelle 10: Absolute und relative Häufigkeiten von Infektionen sowie der verschiedenen Infektionstypen in den verschiedenen Glucocorticoidgruppen innerhalb der letzten 12 Monate

	Durchschnittliche Glucocorticoiddosis in den letzten 12 Monaten (in mg Prednisolonäquivalent /d)				
	0	< 5	5 - 7,5	> 7,5	Total
Patienten ohne Infektionen	14 (30,4%)	18 (33,3%)	31 (32,6%)	7 (36,8%)	70 (32,7%)
Patienten mit Infektionen insgesamt und mit:	32 (69,6%)	36 (66,7%)	64 (67,4%)	12 (63,2%)	144 (67,3%)
respiratorischen Infektionen	23 (50,0%)	29 (53,7%)	51 (53,7%)	9 (47,4%)	112 (52,3%)
gastrointestinalen Infektionen	4 (8,7%)	6 (11,1%)	7 (7,4%)	2 (10,5%)	19 (8,9%)
urogenitalen Infektionen	3 (6,5%)	6 (11,1%)	14 (14,7%)	3 (15,8%)	26 (12,1%)
dermalen Infektionen	9 (19,6%)	5 (9,3%)	17 (17,9%)	3 (15,8%)	34 (15,9%)
anderen Infektionen	3 (6,5%)	4 (7,4%)	11 (11,6%)	1 (5,3%)	19 (8,9%)

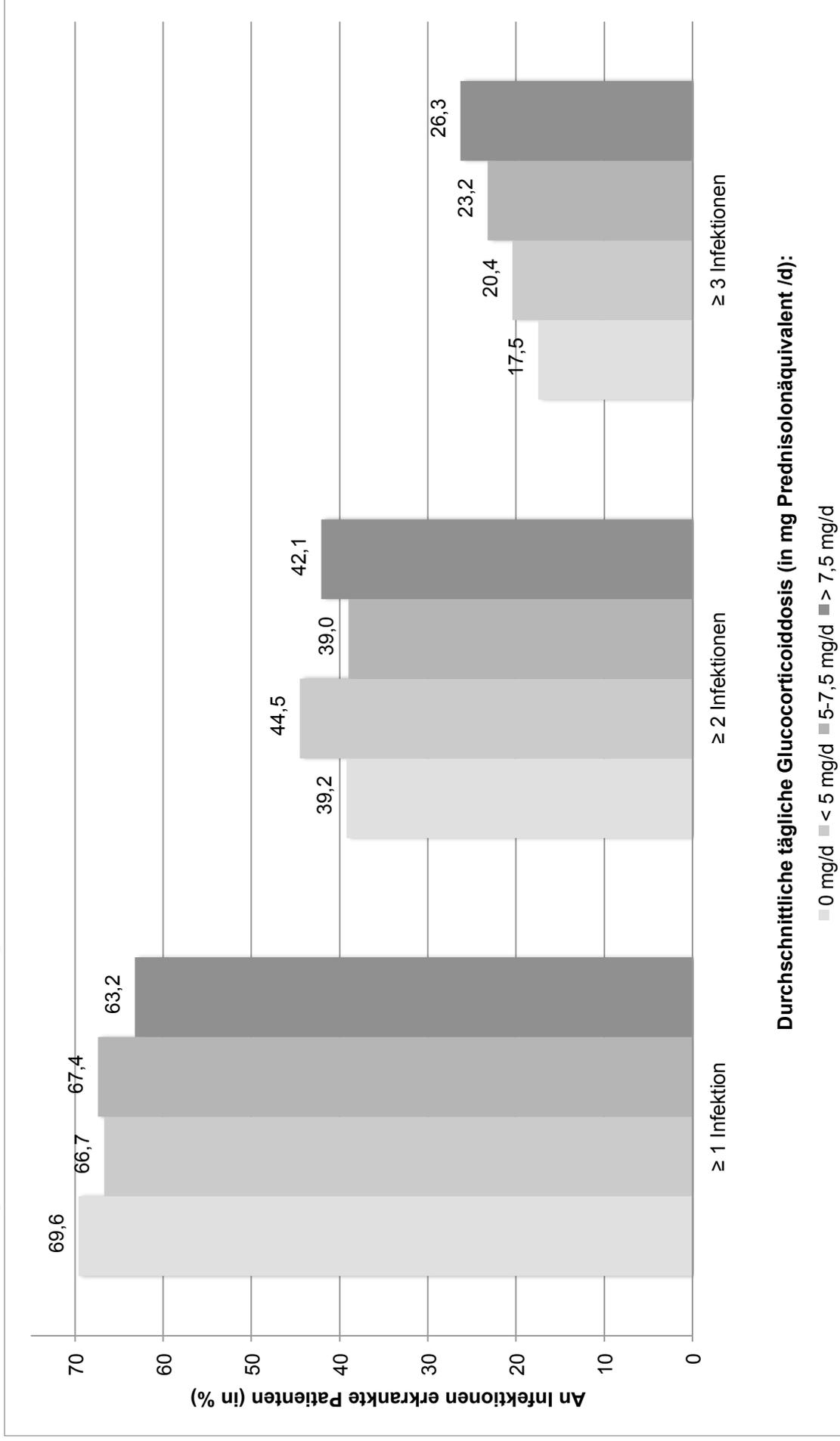
Mehrere Infektionstypen für einen einzelnen Patienten möglich

Alle Angaben absolut und in % aller Patienten einer Glucocorticoidgruppe

Die Abbildung 1 zeigt den Anteil der innerhalb der letzten 12 Monate an mindestens einer bzw. mindestens zwei oder mindestens drei Infektionen erkrankten Patienten in den verschiedenen Glucocorticoiddosisgruppen. Prozentual traten die meisten Infektionen in der Patientengruppe ohne Glucocorticoideinnahme innerhalb der letzten 12 Monate auf. Lediglich bei einer Anzahl von drei oder mehr Infektionen

innerhalb der letzten 12 Monate wird eine geringe Tendenz zur Korrelation mit der Glucocorticoiddosis sichtbar (von 17,5% der Patienten in der Gruppe mit 0 mg erhöht sich der Anteil auf 26,3% in der Gruppe mit > 7,5 mg Prednisolonäquivalent pro Tag). Es besteht jedoch statistisch kein signifikanter Zusammenhang zwischen Dosis und Anzahl ($p = 0,792$). Auch wenn man die Glucocorticoidgruppen mit einer Dosis bis zu 7,5 mg/d zusammenfasst und mit der Gruppe > 7,5 mg/d vergleicht, gibt es keine signifikanten Unterschiede in der Erkrankungshäufigkeit innerhalb der letzten 12 Monate ($p = 0,438$).

Abbildung 1: Anteil der innerhalb der letzten 12 Monate an Infektionen erkrankten Patienten in den verschiedenen Glucocorticoiddosisgruppen (Infektionen insgesamt, 2 oder mehr Infektionen und 3 oder mehr Infektionen)



3.2.2 Die Infektionsraten im Zusammenhang mit der Begleitmedikation

In der multivariaten Prüfung war die Biologika-Therapie signifikant mit der Infektionsrate (Odds-Ratio 1,917, 95%-Konfidenzintervall [1,061;3,464], $p = 0,031$) sowie mit dem Auftreten von respiratorischen Infektionen (Odds-Ratio 1,956, 95%-Konfidenzintervall [1,130;3,383], $p = 0,016$) assoziiert.

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Therapie mit konventionellen DMARDs (Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Azathioprin, Mesalazin) und den Infektionsraten festgestellt werden ($p = 0,664$ für Methotrexat, $p = 0,685$ für Leflunomid, $p = 0,165$ für Sulfasalazin; für Hydroxychloroquin, Azathioprin und Sulfasalazin war kein statistischer Test ohne Verletzung der Testvoraussetzungen durchführbar).

3.2.3 Der Schweregrad der Infektionen im Zusammenhang mit der durchschnittlich eingenommenen Glucocorticoiddosis

Infektionen, die durch einen Vermerk in der Patientenakte bestätigt wurden, eine antiinfektive Therapie (mit Antibiotika, Virostatika oder Antimykotika) oder eine Hospitalisierung nötig machten, wurden als schwere Infektionen gewertet.

Tabelle 11 zeigt die Anzahl der innerhalb der letzten 12 Monate an Infektionen erkrankten Patienten, den Anteil der davon durch Vermerk in der Patientenakte bestätigten Infektionen sowie den Anteil der Patienten, die mit einer antiinfektiven Therapie und / oder stationär behandelt wurden. In der Gruppe ohne Glucocorticoideinnahme innerhalb der letzten 12 Monate konnte ein Viertel der Infektionen bestätigt werden. Der Anteil der bestätigten Infektionen wird mit steigender Glucocorticoiddosis größer und erreicht in der Gruppe mit der höchsten Glucocorticoiddosis 66,7%. Der Zusammenhang von bestätigten Infektionen und Glucocorticoiddosis ist damit grenzwertig signifikant ($p = 0,071$). Außerdem zeigt sich ein tendenzieller Zusammenhang zwischen dem Anteil der antiinfektiv behandelten Patienten und der eingenommenen Glucocorticoiddosis ($p = 0,073$).

Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der eingenommenen Glucocorticoiddosis und der Hospitalisierungsrate innerhalb der letzten 12 Monate (p

= 0,192). Die meisten stationär behandelten Patienten befanden sich in der Glucocorticoidgruppe mit 5 bis 7,5 mg Prednisolonäquivalent pro Tag. In dieser Gruppe ist auch der Anteil der mit Biologika behandelten Patienten am größten (50,0%). Insgesamt wurden 81,3% der hospitalisierten Patienten mit Biologika behandelt.

Tabelle 11: Anzahl der an Infektionen erkrankten Patienten und Anteil der davon durch Vermerk in der Patientenakte bestätigten Infektionen sowie Anteil der Infektionen, die eine medikamentöse Therapie oder stationäre Behandlung nötig machten

	Durchschnittliche Glucocorticoiddosis in den letzten 12 Monaten (in mg Prednisolonäquivalent /d)				Total
	0	< 5	5 - 7,5	> 7,5	
An Infektionen erkrankte Patienten (<i>absolut</i>)	32	36	64	12	144
davon:					
Bestätigte Infektionen	8 (25,0)	14 (38,9)	21 (32,8)	8 (66,7)	51 (35,4)
Antiinfektiv behandelte Patienten	16 (50,0)	18 (50,0)	38 (59,4)	9 (75,0)	81 (56,3)
Stationär behandelte Patienten	3 (9,4)	1 (2,8)	11 (17,2)	1 (8,3)	16 (11,1)

Alle Angaben absolut und in % der erkrankten Patienten einer Glucocorticoiddosisgruppe

Die Abbildungen 2 – 4 zeigen den Anteil der Patienten, die mindestens ein-, mindestens zwei- bzw. mindestens dreimalig mit Antibiotika, Virostatika und / oder Antimykotika wegen einer Infektion behandelt wurden. Daraus geht hervor, dass der Anteil der antiinfektiv behandelten Patienten und die Behandlungshäufigkeit in den Gruppen mit höheren Glucocorticoiddosen größer sind (vgl. Tabelle 11). Dies spiegelt sich auch in der durchschnittlichen Anzahl der eingenommenen Antiinfektiva wider: Diese steigt kontinuierlich von 0,4 in der Gruppe mit 0 mg auf 1,1 in der Gruppe mit > 7,5 mg Prednisolonäquivalent pro Tag (Daten nicht gezeigt). Der Zusammenhang zwischen der Anzahl der eingenommenen Antiinfektiva und der Glucocorticoiddosis ist grenzwertig signifikant ($p = 0,059$). Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der eingenommenen Glucocorticoiddosis und der Anzahl der Hospitalisierungen pro Patient innerhalb der letzten 12 Monate ($p = 0,166$).

Abbildung 2: Anteil der mindestens einmalig antiinfektiv behandelten Patienten innerhalb der letzten 12 Monate in den verschiedenen Glucocorticoidgruppen

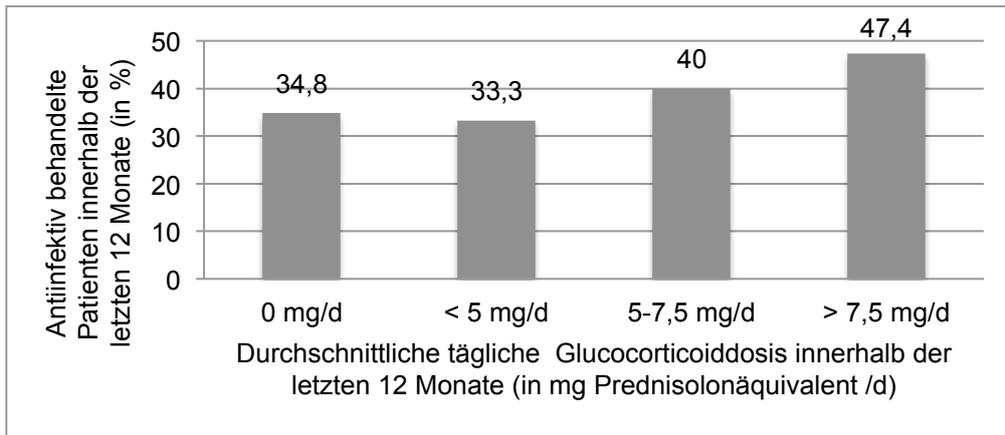


Abbildung 3: Anteil der mindestens zweimalig antiinfektiv behandelten Patienten innerhalb der letzten 12 Monate in den verschiedenen Glucocorticoidgruppen

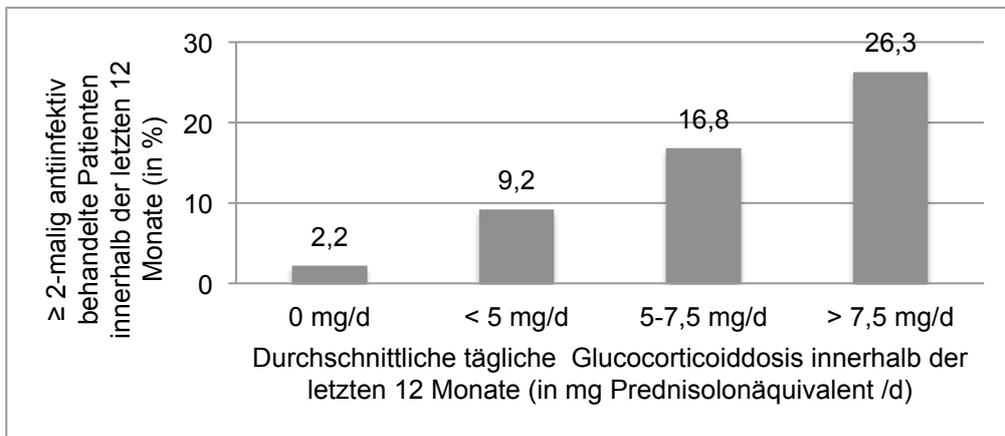
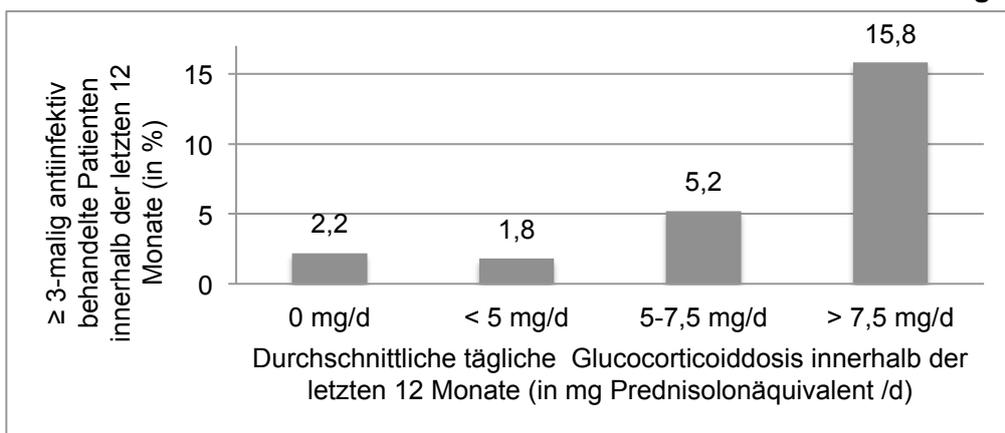


Abbildung 4: Anteil der mindestens dreimalig antiinfektiv behandelten Patienten innerhalb der letzten 12 Monate in den verschiedenen Glucocorticoidgruppen



3.2.4 Die Infektionsraten im Zusammenhang mit der Krankheitsaktivität

Es wurde auch versucht, den DAS28-Wert mit den Infektionsraten zu korrelieren. Für die mindestens einmalig an einer Infektion erkrankten Patienten konnte ein durchschnittlicher DAS28-Wert von 2.62 errechnet werden (im Vergleich betrug der durchschnittliche DAS28 der Patienten ohne Infektionen 2.68). Der DAS28 betrug 2.78 bzw. 2.62 bei den Patienten mit mindestens zwei bzw. drei Infektionen. Die Infektionsraten lagen bei 67,8%, 63,9%, 70,2% und 60% bei den Patienten mit einem DAS28-Score von respektive < 2.6 (Remission), 2.6-3.2 (leichte Krankheitsaktivität), 3.2-5.1 (moderate Krankheitsaktivität) und > 5.1 (hohe Krankheitsaktivität). Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem errechneten DAS28-Wert und dem Auftreten von Infektionen gefunden werden ($p = 0,970$) und auch nicht zwischen dem DAS28-Wert und den verschiedenen Infektionstypen (Daten nicht gezeigt). Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die Infektionsraten in der vorliegenden Studienpopulation nicht mit dem (aktuellen) DAS28-Wert korreliert sind und damit nicht messbar von der Krankheitsaktivität beeinflusst wurden.

3.3 Die unerwünschte Arzneimittelwirkungen an der Haut

Die Patienten wurden im Rahmen der vorliegenden Studie gebeten, mögliche Nebenwirkungen der Glucocorticoide an ihrer Haut einzuschätzen. Außerdem wurde ihre Haut auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Glucocorticoide untersucht und bewertet. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Patientenselbsteinschätzung sowie die Ergebnisse der klinischen Untersuchung im Zusammenhang mit der durchschnittlich eingenommenen Glucocorticoiddosis, der kumulativen Glucocorticoiddosis sowie mit weiteren klinischen und demographischen Faktoren dargestellt. Die Kategorien „nicht vorhanden“ und „leicht“ sowie die Kategorien „mittel“ und „schwer“ wurden jeweils zusammengefasst untersucht.

3.3.1 Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen an der Haut im Zusammenhang mit der durchschnittlich eingenommenen Glucocorticoiddosis

3.3.1.1 Patientenselbsteinschätzung

Abbildung 5 zeigt die Ergebnisse der Patientenbefragung zum Auftreten der unerwünschten Arzneimittelwirkungen an der Haut im Zusammenhang mit der durchschnittlichen täglichen Glucocorticoiddosis. Mit steigender Glucocorticoiddosis traten die folgenden Nebenwirkungen signifikant häufiger auf: Cushing-Syndrom ($p = 0,001$), Hautatrophie ($p = 0,001$) und gestörte Wundheilung ($p = 0,001$). Eine Hämatomneigung gaben in der Gruppe ohne Glucocorticoideinnahme nur 6,5% der Patienten an, in der Glucocorticoidgruppe mit < 5 mg Prednisolonäquivalent pro Tag dagegen 37,0% der Patienten. Die Häufigkeit nahm dann mit steigender Glucocorticoiddosis signifikant ab ($p = 0,003$). Der Haarausfall nahm mit steigender Glucocorticoiddosis leicht zu und ist in der Glucocorticoidgruppe mit 5 mg/d am höchsten (30,5%), jedoch besteht keine Signifikanz ($p = 0,229$).

Tabelle 12 zeigt die relativen Häufigkeiten der unerwünschten Arzneimittelwirkungen an der Haut im Zusammenhang mit der eingenommenen Glucocorticoiddosis (Patientenselbsteinschätzung). Zusätzlich zu den in Abbildung 5 gezeigten Ergebnissen konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Glucocorticoideinnahme und dem Auftreten einer Akne festgestellt werden ($p = 0,045$). Kein signifikanter Zusammenhang bestand zwischen Glucocorticoideinnahme und Striae distensae cutis ($p = 0,719$), perioraler Dermatitis ($p = 0,930$) und Hirsutismus ($p = 0,666$). Die in diesem Absatz genannten p-Werte, die anhand des Chi-Quadrat-Test ermittelt wurden, sind jedoch alle unter Vorbehalt zu interpretieren, da die Studienpopulation zu klein bzw. einzelne Felder der Kreuztabelle zu schwach belegt waren und dadurch die statistischen Testvoraussetzungen nicht erfüllt wurden.

Abbildung 5: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen an der Haut (Patientenselbsteinschätzung)

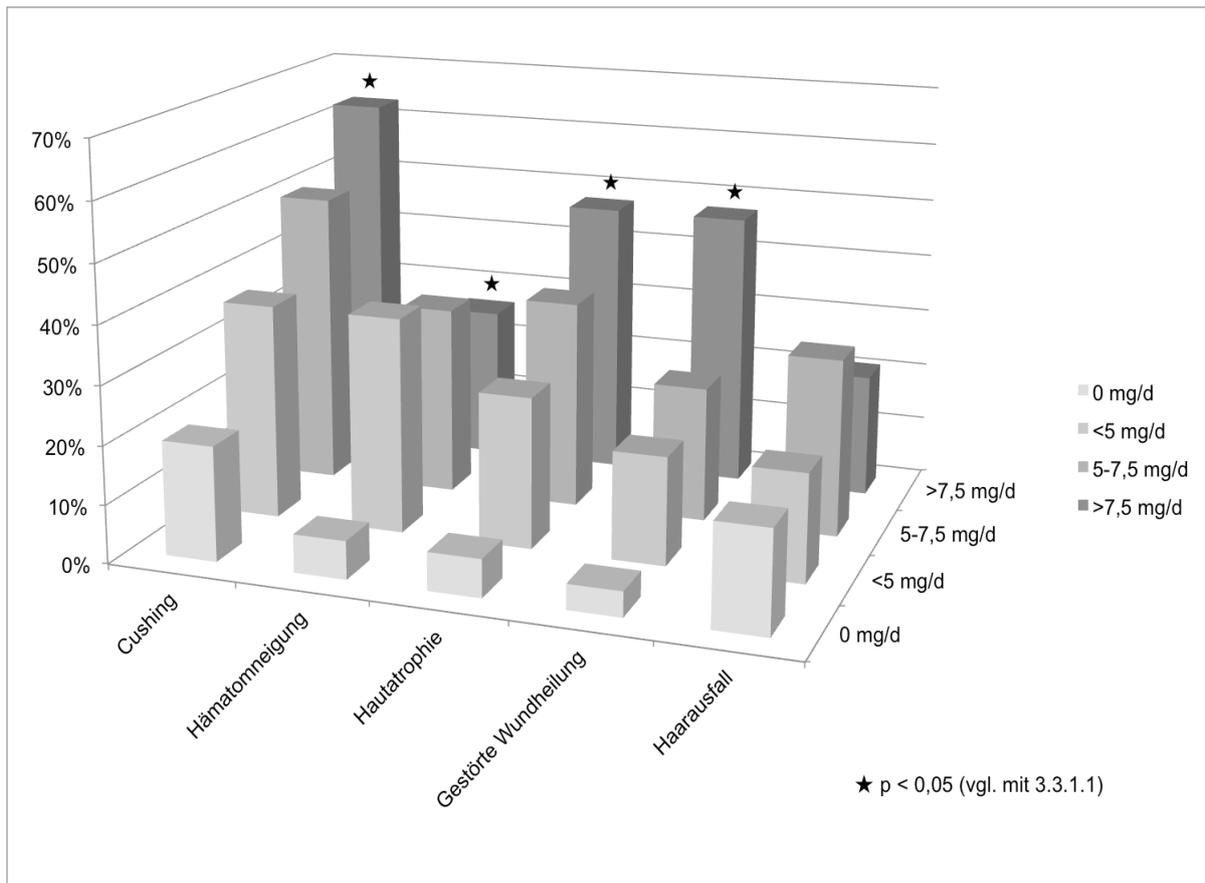


Tabelle 12: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen an der Haut (Patientenselbsteinschätzung)

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Patient)	Glucocorticoiddosis innerhalb der letzten 12 Monate (in mg Prednisolonäquivalent /d)			
	0 mg/d	< 5 mg/d	5 - 7,5 mg/d	> 7,5 mg/d
Cushing	9 (19,6%)	20 (37,0%)	48 (50,5%)	12 (63,2%)
Hämatomneigung	3 (6,5%)	20 (37,0%)	31 (32,6%)	5 (26,3%)
Hautatrophie	3 (6,5%)	14 (25,9%)	34 (35,8%)	9 (47,4%)
Striae cutis distensae	0 (0,0%)	1 (1,9%)	2 (2,1%)	0 (0,0%)
Gestörte Wundheilung	2 (4,3%)	10 (18,5%)	22 (23,2%)	9 (47,4%)
Akne	0 (0,0%)	0 (0,0%)	6 (6,3%)	2 (10,5%)
Periorale Dermatitis	1 (2,2%)	2 (3,7%)	3 (3,2%)	1 (5,3%)
Hirsutismus	1 (2,4%)	1 (2,2%)	4 (5,5%)	0 (0,0%)
Haarausfall	8 (17,4%)	10 (18,5%)	29 (30,5%)	4 (21,1%)

Alle Angaben absolut und in % der Patienten einer Glucocorticoiddosisgruppe

Zusätzlich zu den Ergebnissen in Tabelle 12 ist anzumerken, dass nur 3 Patienten (1,4%) eine moderate Striae-Entstehung und kein Patient eine schwere angaben.

3.3.1.2 Untersuchereinschätzung

Abbildung 6 zeigt die Ergebnisse der klinischen Untersuchung auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen an der Haut im Zusammenhang mit der durchschnittlichen täglichen Glucocorticoiddosis. Das Cushing-Syndrom bzw. der cushingoide Phänotyp trat mit steigender Glucocorticoiddosis signifikant häufiger auf ($p < 0,001$). Ebenfalls signifikant häufiger bei höheren Dosierungen waren Ekchymosen ($p = 0,024$; dieser p-Wert ist jedoch unter Vorbehalt zu interpretieren, da die statistischen Testvoraussetzungen nicht erfüllt waren). Der Haarausfall trat mit steigender Glucocorticoiddosis etwas häufiger auf und ist in der Glucocorticoidgruppe mit 5 mg/d am ausgeprägtesten (27,4%). Es besteht jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen Haarausfall und Glucocorticoideinnahme ($p = 0,453$).

Tabelle 13 zeigt die relativen Häufigkeiten der unerwünschten Arzneimittelwirkungen an der Haut im Zusammenhang mit der eingenommenen Glucocorticoiddosis (Untersuchereinschätzung). Zusätzlich zu den in Abbildung 6 gezeigten Ergebnissen konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Striae distensae cutis ($p = 0,269$), Akne ($p = 0,470$), perioraler Dermatitis ($p = 0,413$) und Hirsutismus ($p = 0,784$) hergestellt werden. Die entsprechenden p-Werte, die anhand des Chi-Quadrat-Test ermittelt wurden, sind auch hier nur zurückhaltend zu interpretieren, da die statistischen Testvoraussetzungen verletzt wurden.

Zusätzlich zu den Ergebnissen in Tabelle 13 ist anzumerken, dass die Striae-Ausprägung bei nur 9 Patienten (4,2%) als moderat und bei nur einem Patient (0,5%) als schwer eingestuft wurde.

Abbildung 6: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen an der Haut (Untersuchereinschätzung)

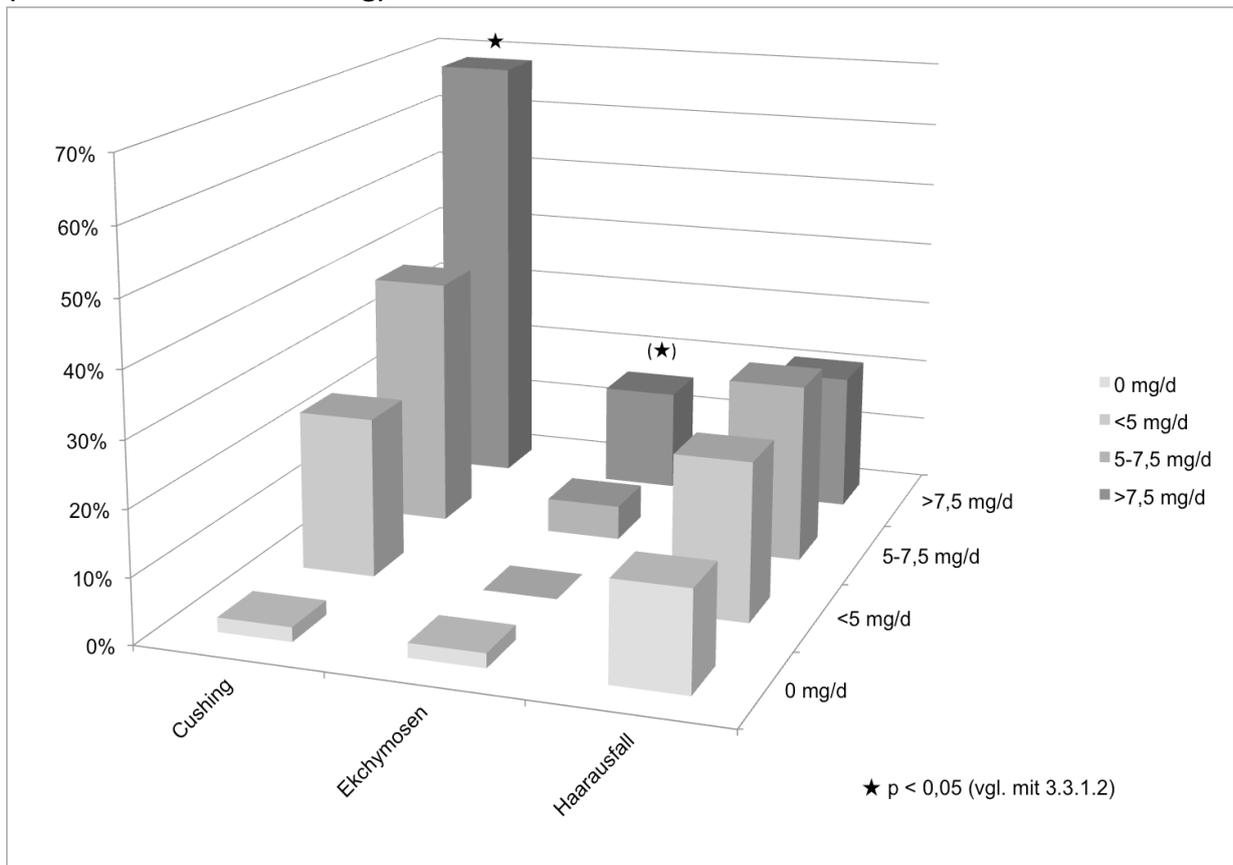


Tabelle 13: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen an der Haut (Untersuchereinschätzung)

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Untersucher)	Glucocorticoiddosis innerhalb der letzten 12 Monate (in mg Prednisolonäquivalent /d)			
	0 mg/d	< 5 mg/d	5 - 7,5 mg/d	> 7,5 mg/d
Cushing	1 (2,2%)	13 (24,5%)	35 (38,5%)	13 (68,4%)
Ekchymosen	1 (2,2%)	0 (0,0%)	5 (5,3%)	3 (15,8%)
Striae cutis distensae	0 (0,0%)	2 (3,7%)	7 (7,4%)	1 (5,3%)
Akne	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (2,1%)	0 (0,0%)
Periorale Dermatitis	0 (0,0%)	1 (1,9%)	1 (1,1%)	1 (5,3%)
Hirsutismus	1 (2,4%)	2 (4,3%)	4 (5,5%)	0 (0,0%)
Haarausfall	7 (15,2%)	13 (24,1%)	26 (27,4%)	4 (21,1%)

Alle Angaben absolut in % der Patienten einer Glucocorticoiddosisgruppe

3.3.1.3 Beurteilerübereinstimmung (Interrater-Reliabilität)

Die Beurteilerübereinstimmung der Patienten- und Untersuchereinschätzung (Interrater-Reliabilität) wurde mittels Cohens Kappa ermittelt und zeigt in folgenden Fällen eine hohe Übereinstimmung: Cushing-Syndrom ($\kappa = 0,637$) und Hirsutismus ($\kappa = 0,760$); eine mittlere Übereinstimmung für die periorale Dermatitis ($\kappa = 0,592$) und Striae distensae cutis ($\kappa = 0,450$). Die übrigen Nebenwirkungen zeigten nur eine schwache bis mäßige Beurteilerübereinstimmung: Hämatomneigung und Ekchymosen ($\kappa = 0,175$), Akne ($\kappa = 0,391$), Haarausfall ($\kappa = 0,391$). Der Kappa-Koeffizient war in allen Fällen statistisch signifikant von dem Wert Null verschieden ($p < 0,001$).

3.3.2 Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen an der Haut im Zusammenhang mit der kumulativen Glucocorticoiddosis

Es wurde auch der Einfluss der kumulativen Glucocorticoiddosis in 1000 mg-Schritten auf die Hautveränderungen untersucht.

Für die Patientenselbsteinschätzung ergaben sich folgende Zusammenhänge in der multivariaten Prüfung: Das Cushing-Syndrom (Odds-Ratio 1,051, 95%-Konfidenzintervall [1,022;1,081], $p < 0,001$), die Hämatomneigung (Odds-Ratio 1,034, 95%-Konfidenzintervall [1,010;1,059], $p = 0,006$), die Hautatrophie (Odds-Ratio 1,176, 95%-Konfidenzintervall [1,115;1,241], $p < 0,001$) und die gestörte Wundheilung (Odds-Ratio 1,028, 95%-Konfidenzintervall [1,009;1,048], $p = 0,004$) waren signifikant mit der kumulativen Dosis assoziiert. Grenzwertig signifikant mit der kumulativen Glucocorticoiddosis assoziiert waren: Hirsutismus (Odds-Ratio 1,018, 95%-Konfidenzintervall [1,000;1,037], $p = 0,053$) und Haarausfall (Odds-Ratio 1,017, 95%-Konfidenzintervall [1,000;1,035], $p = 0,057$). Striae, Akne und periorale Dermatitis waren in der multivariaten Prüfung nicht signifikant mit der Kumulativdosis assoziiert.

Für die Untersuchereinschätzung ergaben sich folgende Zusammenhänge in der multivariaten Prüfung: Nur der Haarausfall war signifikant mit der kumulativen Dosis assoziiert (Odds-Ratio 1,022, 95%-Konfidenzintervall [1,002;1,042], $p = 0,029$).

Grenzwertig signifikant mit der kumulativen Glucocorticoiddosis assoziiert waren hingegen: Cushing-Syndrom (Odds-Ratio 1,017, 95%-Konfidenzintervall [0,999;1,034], $p = 0,063$), Hirsutismus (Odds-Ratio 1,018, 95%-Konfidenzintervall [1,000;1,037], $p = 0,056$) und Akne (Odds-Ratio 0,931, 95%-Konfidenzintervall [0,861;1,007], $p = 0,074$). Ekchymosen, Striae und periorale Dermatitis waren in der multivariaten Prüfung nicht signifikant mit der Kumulativdosis assoziiert.

Weiterhin waren folgende Hautveränderungen in der Patienteneinschätzung im Kruskal-Wallis-Test signifikant mit der Dauer der Glucocorticoidtherapie assoziiert: cushingoider Phänotyp ($p < 0,001$), Hämatomneigung ($p = 0,009$), Hautatrophie ($p < 0,001$) und Wundheilungsstörung ($p = 0,001$). Das Auftreten von Akne seit Therapiebeginn war grenzwertig signifikant mit der Therapiedauer assoziiert ($p = 0,085$). Bzgl. der Untersuchereinschätzung war nur der cushingoid Phänotyp im Kruskal-Wallis-Test signifikant mit der Dauer der Glucocorticoidtherapie assoziiert ($p = 0,002$). Für das Auftreten von Ekchymosen wurde ein tendenzieller Zusammenhang mit der Therapiedauer festgestellt ($p = 0,069$).

3.3.3 Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen an der Haut im Zusammenhang mit anderen demographischen und klinischen Charakteristika

Neben den oben genannten Zusammenhängen von Glucocorticoideinnahme und Nebenwirkungen an der Haut wurde nach weiteren Faktoren gesucht, die die Ausprägung der untersuchten Nebenwirkungen beeinflussen oder sogar hervorrufen könnten. Folgende Einflussfaktoren konnten aufgedeckt werden:

Es wurde der Zusammenhang zwischen der Ausprägung des cushingoiden Phänotyps und dem BMI untersucht: Umso ausgeprägter das cushingoid Aussehen von der Untersucherin eingeschätzt wurde, desto höher lag auch der gemessene BMI (24,7 kg/m² in der Gruppe ohne bzw. mit leichtem Cushing vs. 29,8 kg/m² in der Gruppe mit moderatem bzw. schwerem Cushing). Der Zusammenhang zwischen BMI und der Ausprägung des cushingoiden Phänotyps war sowohl in der Patientenselbsteinschätzung als auch in der Untersuchereinschätzung signifikant (für

beide $p < 0,001$). Die BMI-Werte waren nicht mit der eingenommenen Glucocorticoiddosis korreliert (vgl. Kapitel 3.1).

Des Weiteren war das Auftreten von Ekchymosen signifikant mit der Einnahme von Acetylsalicylsäure assoziiert ($p = 0,011$). Außerdem konnte ein signifikanter Zusammenhang von Hämatomneigung und Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten festgestellt werden ($p = 0,049$). Die entsprechenden p-Werte sind in diesen zwei Fällen aber nur unter Vorbehalt zu interpretieren, da die statistischen Testvoraussetzungen nicht erfüllt waren. Jedoch war die Hämatomneigung zusätzlich signifikant assoziiert mit der Einnahme von Acetylsalicylsäure ($p = 0,014$). Mit der Einnahme von Clopidogrel korrelierte weder die Hämatomneigung, noch das Auftreten von Ekchymosen ($p = 1,000$ in beiden Fällen). Für das Auftreten von Ekchymosen konnte zudem ein signifikanter Zusammenhang mit dem Alter ermittelt werden ($p < 0,001$). Die Neigung zur Hämatombildung war grenzwertig signifikant mit einem Alter über 70 Jahren assoziiert ($p = 0,076$), wobei in dieser Altersgruppe gleichzeitig signifikant mehr Patienten Vitamin-K-Antagonisten und Acetylsalicylsäure einnahmen ($p = 0,024$ bzw. $p < 0,001$).

Die Hautatrophie war mit folgenden Variablen signifikant assoziiert: Alter ($p < 0,001$), Hämatomneigung ($p = 0,040$), Ekchymosen ($p = 0,016$) und Wundheilungsstörung ($p = 0,013$).

Die Patienten mit vorhandenen Striae cutis distensae in der Untersuchereinschätzung wiesen einen signifikant höheren BMI auf ($p = 0,042$) und waren grenzwertig signifikant häufiger adipös ($p = 0,057$) (für diese Berechnungen wurden die Kategorien „leicht, mittel und schwer“ versus „nicht vorhanden“ untersucht, um größere Ereignis-Fallzahlen zu erreichen). Es wurde ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Striae cutis distensae und Schwangerschaften vermutet. Die Striae waren zwar scheinbar signifikant mit vorausgegangenen Schwangerschaften assoziiert ($p = 0,016$), die Testvoraussetzungen waren aber aufgrund zu kleiner Fallzahlen verletzt. Dieses Ergebnis ist daher nur unter Vorbehalt zu betrachten.

Der Haarausfall und Hirsutismus wurden im Zusammenhang mit dem Patientenalter untersucht: Es konnte lediglich ein signifikanter Zusammenhang zwischen verstärktem Haarausfall in der Untersuchereinschätzung und dem Alter gefunden werden ($p < 0,001$). Außerdem waren Männer signifikant häufiger vom Haarausfall betroffen als Frauen ($p < 0,001$). Es wurde statistisch kein signifikanter

Zusammenhang zwischen Haarausfall und der Einnahme von Methotrexat gefunden ($p = 0,903$ in der Patienteneinschätzung, $p = 0,899$ in der Untersuchereinschätzung). Auch die Einnahme von Leflunomid war nicht mit dem Haarausfall assoziiert ($p = 0,465$ in der Patienteneinschätzung, $p = 0,683$ in der Untersuchereinschätzung).

4 Diskussion

4.1 Die Repräsentativität der vorliegenden Studie

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung einer zufällig gewählten Stichprobe, d.h. konsekutiv in unserer Einrichtung behandelte Patienten mit rheumatoider Arthritis. Um anhand dieser Stichprobe gültige Aussagen über die Population (Patienten mit rheumatoider Arthritis) treffen zu können, muss sie repräsentativ, d. h. in ihrer Zusammensetzung der Population möglichst ähnlich, sein. [66] Zur Sicherung der Repräsentativität soll die Studienpopulation daher im Folgenden zunächst anhand ihrer demographischen und klinischen Charakteristika mit der Kerndokumentation der Rheumazentren verglichen werden. Diese liefert jährliche Daten über Diagnosen, Behandlungen und klinischen Zustand rheumatologisch betreuter Patienten. Huscher et al. veröffentlichten Teildaten der Kerndokumentation von 2003. [7] Außerdem lag ein interner Report der Kerndokumentationen von 2012 als Referenz vor. [67] Um fehlende Daten zu ergänzen, wurde auf die Studien von Au et al., Dougados et al. (COMORA-Studie) und Saag et al. zurückgegriffen. [68-70]

4.1.1 Demographische Kriterien

In die vorliegende Studie wurden 214 Patienten eingeschlossen, von denen 79,4% weiblich waren. Das Durchschnittsalter betrug zum Erhebungszeitpunkt $58,4 \pm 13,4$ Jahre (vgl. Tabelle 9). Dazu der Vergleich mit der Kerndokumentation: Huscher et al. verwiesen auf die Daten von 2003, in die 12289 Patienten mit rheumatoider Arthritis eingeschlossen waren: 77% dieser Patienten waren weiblich und das Durchschnittsalter lag bei $59,6 \pm 12,9$ Jahren. [7] Die Daten von 2012 sind sehr ähnlich: Von den 7968 Patienten waren 75% weiblich und das Durchschnittsalter betrug 61 Jahre. [67] Auch mit den internationalen Daten von Au et al. und Dougados et al. (COMORA-Studie) ist die Studienpopulation hinsichtlich ihrer demographischen Charakteristika vergleichbar: 74,5% der 6246 Patienten von Au et al. bzw. 81,7% der

3920 Patienten von Dougados et al. waren Frauen und das Durchschnittsalter lag bei $60,2 \pm 13,1$ bzw. 56 ± 13 Jahren. [68] [69]

Im Vergleich mit den Daten von Au et al. war unsere Studienpopulation etwas schlanker (der durchschnittliche BMI betrug $26,4 \pm 5,7 \text{ kg/m}^2$ in der vorliegenden Studie und $28,9 \pm 7 \text{ kg/m}^2$ bei Au et al.), aber der Anteil der übergewichtigen oder adipösen Patienten entsprach dem Anteil an Patienten wie bei Dougados et al. beschrieben (50,0% versus 50,7%). [68, 69]

Der Anteil der Patienten mit relevanten Komorbiditäten lag mit 52,3% unter dem der Kerndokumentation von 2012 (79%). [67] Dies lässt sich am ehesten damit erklären, dass die Patienten in der Befragung nicht alle Komorbiditäten angaben bzw. diese nicht vollständig in den Patientenakten vermerkt waren. Die Häufigkeitsverteilung des Diabetes mellitus war jedoch sehr ähnlich: 11% in der Kerndokumentation von 2012 versus 12,6% in der vorliegenden Studie.

Es kann also bestätigt werden, dass die ausgewählte Studienpopulation aufgrund ihrer demographischen Charakteristika repräsentativ ist.

4.1.2 Klinische Kriterien

Im Weiteren soll nun gezielt auf die klinischen Charakteristika bzw. auf die für die rheumatoide Arthritis spezifischen Kriterien eingegangen werden:

Die durchschnittliche Erkrankungsdauer betrug in der Studienpopulation $10,8 \pm 9,1$ Jahre. Diese ist mit der Erkrankungsdauer der Kerndokumentation von 2003 ($10,7 \pm 9,7$ Jahre) sowie den internationalen Daten von Au et al. ($11,5 \pm 9,9$ Jahre) und Dougados et al. (COMORA-Studie: $9,6 \pm 8,7$ Jahre) vergleichbar. [68, 69]

Für die Population wurde ein durchschnittlicher DAS28-CRP von $2,6 \pm 1,2$ berechnet. Zum Vergleich lag nur der durchschnittliche DAS28-BSG aus der Kerndokumentation von 2012 vor: Mit 3,25 lag dieser leicht über dem Wert in unserer Studie. [67] Beide Werte sind jedoch der DAS28-Kategorie „geringe Krankheitsaktivität“ zuzuordnen, wobei – wie bereits in Kapitel 2.3.1.1 erwähnt – der hier verwendete DAS28-CRP dazu neigt, die Krankheitsaktivität zu unterschätzen. In der vorliegenden Studie wurden bei 66,4% der Patienten positive Rheumafaktoren nachgewiesen und 54,7% zeigten einen radiologisch nachweisbaren erosiven Krankheitsverlauf. Saag et al.

fanden sehr ähnliche Werte: Bei durchschnittlich 67,9% der Patienten konnten Rheumafaktoren und bei 58,1% ein erosiver Krankheitsverlauf nachgewiesen werden. [70] Auch die Klassifikation der Patienten anhand ihrer funktionellen Kapazität (ARA-Klassifikation) fiel ähnlich aus wie bei Au et al. [68]

Bezüglich der DMARD-Therapie ist die vorliegende Studienpopulation ebenfalls mit den Patienten der Kerndokumentationen vergleichbar: Es wurden zum Untersuchungszeitpunkt 70,1% der Patienten mit konventionellen DMARDs behandelt, in der Kerndokumentation aus dem Jahr 2003 waren es 82% und im Jahr 2012 waren es 64%. [7, 67] Fast die Hälfte der Patienten (49,5%) erhielten hierbei Methotrexat. Seltener wurden Leflunomid (14,5%), Sulfasalazin (7,5%), Hydroxychloroquin (4,7%), Azathioprin und Mesalazin (je 0,9%) eingenommen. Im Vergleich dazu erhielten laut der Kerndokumentation von 2012 61% der Patienten Methotrexat, 14% Leflunomid, 6% Sulfasalazin und 3% parenterales Gold. [67] Der Anteil der Biologika-therapierten Patienten in der vorliegenden Studienpopulation (44,9%) ist mit der Studie von Au et al. vergleichbar (45,3%), fällt aber im Vergleich mit der Kerndokumentation von 2012 (25%) deutlich höher aus. [67, 68] Dies lässt sich damit begründen, dass die vorliegende Studienpopulation vor allem in der an die Universitätsklinik angeschlossenen Fachambulanz rekrutiert wurde und dass in ambulanten Praxen deutlich weniger Biologika verschrieben werden als im stationären oder universitären Bereich (15,7% versus 32,9%). [67] 9,8% der Patienten erhielten kein Basistherapeutikum (im Vergleich zu 11% der Patienten aus der Kerndokumentation von 2012). [67]

Glucocorticoide nahmen innerhalb des Untersuchungszeitraumes in der vorliegenden Studienpopulation 78,5% der Patienten ein. Dies liegt deutlich über dem Durchschnitt der Kerndokumentation von 2012 (51%) und über dem Durchschnitt der COMORA-Studie (54,3%) und lässt sich wiederum am ehesten damit erklären, dass die Studienpopulation im stationären oder universitären ambulanten Bereich rekrutiert wurde. [67, 69] Die Verteilung in den verschiedenen Dosisgruppen (69,6% \leq 7,5 mg/d und 8,9% $>$ 7,5 mg/d) fällt wie bei Huscher et al. (45,9% \leq 7,5 mg/d und 10,4% $>$ 7,5 mg/d) und in der Kerndokumentation von 2012 (45% \leq 7,5 mg/d und 6% $>$ 7,5 mg/d) zugunsten der „Low-Dose-Therapie“ mit einer täglichen Glucocorticoiddosis von \leq 7,5 mg Prednisolonäquivalent aus. [7, 18, 67] In der Kerndokumentation von 2012 betrug die mittlere aktuelle Prednisolondosis 5-6 mg/d nach einem Jahr Erkrankungsdauer und in Abhängigkeit vom Einrichtungstyp. [67] Das ist mit der

durchschnittlichen Glucocorticoiddosis von $5,3 \pm 3,7$ mg/d für die gesamte Studienpopulation bzw. $5,8 \pm 3,4$ mg/d unter Ausschluss der Glucocorticoid-naiven Patienten in der vorliegenden Studienpopulation vergleichbar.

Als relevante Begleitmedikation sind Vitamin D (57,9%) und NSAIDs (27,1%) zu nennen. Zum Vergleich wurden 37% der Patienten der Kerndokumentation aus dem Jahr 2012 mit NSAIDs und 48% mit Osteoporosemitteln (einschließlich Vitamin D) behandelt. [67]

Diese Daten zeigen, dass die Studienpopulation auch aufgrund der meisten klinischen Charakteristika repräsentativ ist. Es fallen lediglich einige therapeutische Besonderheiten auf, die sich damit erklären lassen, dass die Studienpopulation im universitären Rahmen rekrutiert wurde.

4.1.3 Zusammenfassung

Die Repräsentativität der vorliegenden Studienpopulation konnte durch den Vergleich ihrer demographischen und klinischen Charakteristika mit den jährlichen Kerndokumentationen der Rheumazentren von 2003 (Huscher et al.) und 2012 (interner Report) sowie mit internationalen Studien (vgl. Kapitel 4.1) gesichert werden. Es ist daher möglich, anhand dieser Stichprobe gültige Aussagen über Patienten mit rheumatoider Arthritis zu treffen.

4.2 Der Zusammenhang einer systemischen Glucocorticoidtherapie mit dem Infektionsrisiko bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

Infektionen stellen einen der Hauptgründe von Morbidität und Mortalität bei Patienten mit rheumatoider Arthritis dar: In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass diese Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein doppelt so hohes Infektionsrisiko haben. Diese erhöhte Infektionsanfälligkeit könnte an der Erkrankung selbst oder auch an den immunsuppressiven Effekten der antirheumatischen Therapie liegen. [24, 68, 71, 72]

Besonders die Glucocorticoide, die bei rheumatoider Arthritis therapeutisch weiterhin häufig eingesetzt werden, werden oft mit einem erhöhten Infektionsrisiko in Zusammenhang gebracht. [19] Im Gegensatz zu vielen anderen Nebenwirkungen der Glucocorticoide ist jedoch nicht eindeutig geklärt, in welchem Ausmaß sie tatsächlich zu dem beobachteten erhöhten Infektionsrisiko bei rheumatoider Arthritis beitragen. In einer Metaanalyse von Daten in diesem Zusammenhang von Dixon et al. wurden sogar widersprüchliche Ergebnisse je nach Studiendesign aufgezeigt (während Beobachtungsstudien auf ein erhöhtes Infektionsrisiko hinwiesen, konnte dies in randomisierten kontrollierten Studien nicht bestätigt werden). [71] Auch die Annahme, dass wahrscheinlich nur mittel- bis hochdosierte Glucocorticoide zu einer Erhöhung des Infektionsrisikos führen, konnte in den meisten Studien bisher nicht bestätigt werden. [24]

Das erhöhte Infektionsrisiko darf jedoch nicht nur im Zusammenhang mit der Erkrankung selbst und einer Glucocorticoidtherapie gesehen werden. Auch eine Therapie mit DMARDs und besonders Biologika kann eine Erhöhung des Infektionsrisikos bei Patienten mit rheumatoider Arthritis bewirken. [73]

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das Infektionsrisiko von Patienten mit rheumatoider Arthritis zu untersuchen und einen möglichen Zusammenhang mit einer systemischen Glucocorticoidtherapie aufzudecken. Es wurde untersucht, ob bei Einnahme von Glucocorticoiden ein erhöhtes Infektionsrisiko besteht und ob dieses mit der eingenommenen Dosis korreliert werden kann. Weiterhin wurde der Einfluss der DMARDs und Biologika auf das Infektionsrisiko im Zusammenhang mit einer Glucocorticoidtherapie untersucht. Die verschiedenen Infektionstypen wurden einzeln betrachtet und in Zusammenhang mit der Glucocorticoidtherapie gebracht. Im Folgenden sollen also die verschiedenen Faktoren im Zusammenhang mit dem Infektionsrisiko genauer erläutert werden.

4.2.1 Der Einfluss einer systemischen Glucocorticoidtherapie auf das Infektionsrisiko bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

Insgesamt gaben 67,3% der befragten Patienten an, an mindestens einer Infektion innerhalb der letzten 12 Monate erkrankt gewesen zu sein. Es scheint eine leichte

Abnahme der Infektionshäufigkeit mit steigender Glucocorticoiddosis zu geben. Ein signifikanter Unterschied in der relativen Erkrankungshäufigkeit zwischen den einzelnen Glucocorticoidgruppen konnte jedoch nicht festgestellt werden ($p = 0,966$). Auch von den Glucocorticoid-naiven Patienten berichteten immerhin 60% von Infektionskrankheiten innerhalb der letzten 12 Monate. Die nur leicht erhöhte Häufigkeit in der Glucocorticoidgruppe stimmt mit den Ergebnissen epidemiologischer Studien überein, wonach eine „Low-Dose-Glucocorticoidtherapie“ mit weniger als 7,5 bis 10 mg Prednisolonäquivalent pro Tag nur eine sehr leichte oder sogar keine Erhöhung des Infektionsrisikos verursacht. [33, 40]

In der Gruppe ohne Glucocorticoideinnahme innerhalb der letzten 12 Monate erkrankten im Vergleich sogar die meisten Patienten (69,6%) und in der Glucocorticoidgruppe mit einer täglichen Dosis von $> 7,5$ mg Prednisolonäquivalent gaben die wenigsten Patienten eine Infektion an (63,2%). Interessanterweise ändert sich dieses Verhältnis jedoch, wenn man die Anzahl der Infektionen pro Jahr betrachtet: Bei einer Anzahl von mindestens drei Infektionen innerhalb der letzten 12 Monate zeigt sich ein annähernd linearer (aber nicht signifikanter) Anstieg der Infektionshäufigkeit mit steigender Glucocorticoiddosis (von 17,5% der Patienten in der Gruppe mit 0 mg/d auf 26,3% in der Gruppe mit $> 7,5$ mg/d) (vgl. Abbildung 1).

Daraus lässt sich ableiten, dass unter einer Glucocorticoidtherapie sogar etwas weniger Patienten an Infektionen leiden, dass die erkrankten Patienten aber möglicherweise mit steigender Dosis häufiger an mehreren Infektionen pro Jahr erkranken. Diese Beobachtung passt zu den Ergebnissen von Au et al., die in Übereinstimmung mit anderen Studien zeigten, dass eine vorausgehende positive Infektionsanamnese signifikant mit einer erhöhten Infektionsrate einherging (sowohl für ambulant als auch für stationär behandelte Infektionen). [68] Auch Ni Mhuircheartaigh et al. konnten zeigen, dass Patienten mit rheumatoider Arthritis, die in der Vergangenheit wegen einer schweren Infektion hospitalisiert werden mussten, im weiteren Krankheitsverlauf häufiger erneut schwere Infektionen hatten. [74]

Ebenso zeigte sich in der vorliegenden Studienpopulation eine statistisch grenzwertig signifikante Zunahme des Anteils der antiinfektiv behandelten Patienten sowie der Anzahl der eingenommenen Antiinfektiva pro Patient mit steigender Glucocorticoiddosis ($p = 0,073$ bzw. $p = 0,059$) (vgl. Abbildung 4). Die Patienten mit höheren Glucocorticoiddosen wurden auch häufiger stationär behandelt. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht signifikant: Die meisten stationären Behandlungen

wurden nicht in der Gruppe mit der höchsten Glucocorticoiddosis, sondern in der Gruppe mit einer täglichen Dosis von 5 - 7,5 mg Prednisolonäquivalent durchgeführt. Die mit steigender Glucocorticoiddosis ebenfalls steigenden Anzahlen der bestätigten Infektionen sowie der antiinfektiv behandelten Patienten und die (nicht-signifikant) höhere Hospitalisierungsrate lassen vermuten, dass die Patienten mit höherer Glucocorticoiddosis häufiger an schwereren Infektionen erkranken (die entweder vom Patienten als berichtenswert oder vom Arzt für dokumentationswürdig gehalten wurden oder sogar eine spezielle Therapie notwendig machten). Es könnte aber auch sein, dass die behandelnden Ärzte dazu neigen, ihren Patienten mit höheren Glucocorticoiddosen eher Antibiotika zu verschreiben als ähnlichen Patienten ohne entsprechende Therapie. [75]

Die höchste Hospitalisierungsrate wurde in der Gruppe mit 5 – 7,5 mg Prednisolonäquivalent täglich gefunden. Dies stimmt nicht mit den Ergebnissen von Au et al. und anderen Studien überein: Diese zeigten, dass erst eine tägliche Glucocorticoiddosis von 7,5 mg oder mehr mit einer Zunahme der stationär behandelten Infektionen einherging. [68] Insgesamt wurden in der vorliegenden Studie aber nur 16 Patienten aufgrund von Infektionskrankheiten stationär aufgenommen, sodass diese Wertung als Schwermerkmal in der Studie statistisch nicht sehr aussagekräftig ist und nur eine Scheinbarkeit ausdrückt, die sich nur mit einer deutlich größeren Population verifizieren lässt.

Es ist außerdem noch nicht klar, inwiefern das Infektionsrisiko von einer bereits beendeten Glucocorticoidtherapie oder der lebenslangen Kumulativdosis beeinflusst wird. [71] Dies könnte auch die überdurchschnittlich hohe Erkrankungshäufigkeit unter den nicht-Glucocorticoid-naiven Patienten zeigen, die in den letzten 12 Monaten aber keine Glucocorticoide eingenommen hatten (76,9%). Dazu gibt es noch widersprüchliche Meinungen: Einige Studien zeigten, dass zwar einerseits das Infektionsrisiko mit der Glucocorticoiddosis und der Therapiedauer steigt, dass es aber andererseits bei Patienten mit niedrig dosierter Glucocorticoidtherapie niedrig bleibt, auch wenn diese sehr hohe Kumulativdosen aufweisen. [1] Andere Studien fanden wiederum heraus, dass die aktuell eingenommenen Glucocorticoiddosen zwar den größten Einfluss auf das Infektionsrisiko ausüben, dass aber die in den letzten zwei bis drei Jahren eingenommenen Glucocorticoide ebenfalls eine, wenn auch schwächere, kumulative Wirkung auf das Infektionsrisiko haben. [27, 70]

Schwächen der vorliegenden Studie sind die kleinen Fallzahlen in der Gruppe mit der höchsten Glucocorticoiddosis (die Studienpopulation war zu klein, um einen möglichen statistischen Zusammenhang nachzuweisen oder mit hinreichender Sicherheit auszuschließen) und die Schwierigkeit, anhand einer retrospektiven Studie einen kausalen Zusammenhang zwischen einem so häufigen und weit verbreiteten Ereignis wie Infektionen und einer Glucocorticoidtherapie herzustellen.

4.2.2 Der Einfluss der Krankheitsaktivität auf das Infektionsrisiko bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

Die Patienten mit höheren Glucocorticoiddosen sind häufiger auch diejenigen mit höherer Krankheitsaktivität, die durch die Grunderkrankung bedingt auch eher zu unerwünschten Nebenwirkungen und insbesondere zu Infektionen neigen. [33] Stuck et al. haben in ihrem Review gezeigt, dass die Infektionsrate sowohl bei Patienten unter Glucocorticoidtherapie als auch bei Patienten unter Placebo durch Erhöhung der jeweiligen Dosen zunahm. Dies deutet daraufhin, dass sich nicht nur die Glucocorticoide, sondern vor allem auch der zugrunde liegende Krankheitszustand auf das Infektionsrisiko auswirken. [76] Die Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis, die unter anderem anhand des DAS28-Scores bestimmt werden kann, war in der Studie von Au et al. signifikant mit der Infektionsrate assoziiert. Dies betraf sowohl leichte, ambulant behandelbare als auch schwere, mit einer Hospitalisierung verbundene Infektionen. Der Zusammenhang zwischen DAS28 und ambulanten Infektionen konnte sogar linear dargestellt werden. [68]

In der vorliegenden Studie wurden mit steigender Glucocorticoiddosis zwar signifikant höhere DAS28-Werte errechnet ($p < 0,001$), jedoch wurde keine Signifikanz zwischen steigendem DAS28-Wert und dem Auftreten von Infektionen gefunden ($p = 0,970$). Im Durchschnitt wiesen die Patienten ohne Infektionen sogar einen etwas höheren DAS28-Wert auf als diejenigen mit Infektionen, und es bestand auch kein signifikanter Unterschied in der Infektionshäufigkeit zwischen den einzelnen DAS28-Klassen. Im Vergleich zu der Studie von Au et al., in der das Infektionsrisiko im Zusammenhang mit dem DAS28-BSG untersucht wurde, wurde in der vorliegenden Studie der DAS28-CRP berechnet. Dieser neigt dazu, die

Krankheitsaktivität zu unterschätzen (vgl. Kapitel 2.3.1.1). [35] Das könnte die unterschiedlichen Ergebnisse erklären.

In der vorliegenden Studie nahmen die Patienten mit hoher Krankheitsaktivität signifikant höhere Glucocorticoiddosen ein, wiesen aber nicht signifikant höhere Infektionsraten auf. Das könnte wiederum darauf hinweisen, dass Glucocorticoide (vor allem in niedriger Dosierung) durch die Kontrolle der Krankheitsaktivität das Infektionsrisiko sogar senken könnten. [40, 71]

4.2.3 Die Rolle der DMARDs und Biologika im Zusammenhang mit dem Infektionsrisiko bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

Die Therapie der rheumatoiden Arthritis basiert nicht nur auf Glucocorticoiden, sondern auch auf weiteren Arzneimitteln wie den konventionellen DMARDs und den Biologika.

Die Daten zum Infektionsrisiko unter konventionellen DMARDs sind zum Teil noch sehr widersprüchlich. Die Therapie mit Leflunomid, Sulfasalazin oder Hydroxychloroquin führt verglichen mit Methotrexat zu keiner Erhöhung der Infektionsrate und kann diesbezüglich als sicher angesehen werden. [33, 77] Während die Datenlage zu diesen DMARDs klar ist, gibt es noch keine eindeutige Aussage zum Infektionsrisiko unter Therapie mit Methotrexat. [78] In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass Methotrexat zu einer signifikanten Erhöhung des Infektionsrisikos führt. [68, 79] Lacaille et al. widerlegten diese Ergebnisse und zeigten, dass die Einnahme von konventionellen DMARDs, einschließlich Methotrexat, kein erhöhtes Infektionsrisiko nach sich zog. [78]

In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen konventionellen DMARDs (Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin) und den Infektionsraten gefunden werden. Insbesondere das am meisten verordnete Methotrexat war nicht mit einer erhöhten Infektionsrate assoziiert ($p = 0,664$). Die niedrigeren Infektionsraten in den Gruppen mit höheren Glucocorticoiddosen könnten zwar durch den geringeren Anteil an mit Methotrexat-Behandelten erklärt werden. Diese Vermutung kann statistisch jedoch nicht belegt werden und sollte Anlass zu weiteren Untersuchungen geben. Methotrexat könnte

auch ähnlich wie eine Glucocorticoidtherapie (vgl. Kapitel 4.2.2) einerseits zu einer Erhöhung des Infektionsrisikos führen; seine positiven Effekte auf die Krankheitsaktivität könnten aber andererseits auch überwiegen und damit sogar zu einer Reduktion des Risikos führen. [80]

Verglichen mit den konventionellen DMARDs können auch die Biologika (oder TNF- α -Inhibitoren) mit einer Erhöhung des Infektionsrisikos einhergehen, besonders zu Beginn der Therapie. [81] Die Ergebnisse von Au et al. zeigten, dass TNF- α -Inhibitoren das Risiko für leichte, ambulant behandelbare Infektionen erhöhen und dass die Biologika-Therapie insbesondere mit einer erhöhten Rate an respiratorischen Infektionen assoziiert ist. [68] Neben den respiratorischen Infektionen treten unter Biologika-Therapie häufig auch Harnwegsinfektionen oder Infektionen der Haut und Weichteilgewebe auf. [81, 82] Greenberg et al. fanden ähnliche Ergebnisse und wiesen außerdem darauf hin, dass Biologika das Risiko für opportunistische Infektionen erhöhen. [79]

In der vorliegenden Studie war die Biologika-Therapie in der multivariaten Prüfung signifikant mit der Infektionsrate (Odds-Ratio 1,917, 95%-Konfidenzintervall [1,061;3,464], $p = 0,031$) und insbesondere mit dem Auftreten von respiratorischen Infektionen assoziiert (Odds-Ratio 1,956, 95%-Konfidenzintervall [1,130;3,383], $p = 0,016$). Daraus lässt sich in Übereinstimmung mit den oben genannten Studien schließen, dass eine Biologika-Therapie zu einer Erhöhung des allgemeinen Infektionsrisikos führt und dass die entsprechenden Patienten vor allem unter Infektionen des Respirationstraktes leiden.

Entgegen vieler geläufiger Meinungen konnte in der vorliegenden Studie kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Glucocorticoidtherapie und Infektionsrisiko gefunden werden. Hinsichtlich dieses Ergebnisses darf jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass diese starke Assoziation von Biologika und Infektionsrate eventuell einen statistischen Störfaktor für die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Glucocorticoidtherapie und Infektionsrisiko und so auch eine Schwäche der Studie darstellen kann.

4.2.4 Die verschiedenen Infektionsarten bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

Patienten mit rheumatoider Arthritis scheinen besonders anfällig für respiratorische Infektionen zu sein, gefolgt von Infektionen der Haut oder Weichteilgewebe sowie Harnwegsinfektionen. [68, 81, 82] Dies kann mit der vorliegenden Studie bestätigt werden: durchschnittlich 52,3% der Patienten berichteten von respiratorischen Infektionen, 15,9% erlitten Hautinfektionen und 12,1% gaben urogenitale Infektionen an. Für keine der verschiedenen Infektionsarten konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Glucocorticoidgruppen festgestellt werden; das Auftreten der verschiedenen Infektionsarten war also nicht mit der Glucocorticoiddosis korreliert.

Lediglich die urogenitalen Infektionen ließen eine Abhängigkeit von der eingenommenen Glucocorticoiddosis erahnen. Es fiel insbesondere ein deutlicher Sprung zwischen der Gruppe ohne Glucocorticoideinnahme und der Gruppe mit der niedrigsten Glucocorticoiddosis auf: In Analogie zu Huscher et al. kann hier ein sog. „threshold pattern“ mit einer Stufe bei einer täglich eingenommenen Glucocorticoiddosis von 5 mg Prednisolonäquivalent definiert werden. [7] Diese Ergebnisse stimmen auch mit denen von Puntis et al. überein: Puntis et. al zeigten, dass Patienten mit rheumatoider Arthritis eine im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung höhere Inzidenz von Harnwegsinfektionen sowie eine höhere Hospitalisierungsrate aufgrund von Harnwegsinfektionen aufweisen. Neben ursächlichen Faktoren wie Alter, Geschlecht und Krankheitsdauer war die erhöhte Inzidenz signifikant mit einer Langzeit-Glucocorticoidtherapie und einer fehlenden DMARD-Therapie assoziiert. [83] In der vorliegenden Studie war dieser Zusammenhang jedoch nicht signifikant ($p = 0,522$). Wenn man die verschiedenen Glucocorticoidgruppen zusammenfasst und der Patientengruppe ohne Glucocorticoidtherapie gegenüberstellt, wird der Zusammenhang von Glucocorticoiddosis und urogenitalen Infektionen zwar wahrscheinlicher, aber auch nicht signifikant ($p = 0,306$).

Patienten mit rheumatoider Arthritis können wie weiter oben erwähnt aufgrund ihrer Erkrankung zu einer erhöhten Infektionsrate neigen. Unter eine „Low-Dose-Therapie“ mit Glucocorticoiden wurden in der vorliegenden Studie jedoch keine höheren Infektionsraten beobachtet und es gibt keine statistisch signifikante Assoziation mit einem bestimmten Infektionstyp. Dies stimmt auch mit den Ergebnissen von van

Everdingen et al. überein, die eine Glucocorticoid- mit einer Placebothherapie bezüglich des Infektionsrisikos verglichen und dabei ermittelten, dass in beiden Patientengruppen Infektionen auftraten und die Anzahl der respiratorischen, gastrointestinalen und urogenitalen Infektionen annähernd gleich waren. [3]

4.2.5 Zusammenfassung

Patienten mit rheumatoider Arthritis haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Infektionsrisiko. Es ist unklar, ob dies an der Erkrankung selbst, an der antirheumatischen Therapie und insbesondere den Glucocorticoiden oder an beiden liegt (vgl. Kapitel 4.2).

In der vorliegenden Studie wurde kein statistisch signifikant erhöhtes Infektionsrisiko unter Glucocorticoidtherapie gefunden, und die Infektionsraten waren von der eingenommenen Glucocorticoiddosis unabhängig. Die Anzahl der ärztlich bestätigten Infektionen und die Anzahl der eingenommenen Antiinfektiva, die beide als Schweremerkmal einer Infektion gewertet wurden, waren hingegen in der vorliegenden Studie grenzwertig signifikant mit der eingenommenen Glucocorticoiddosis assoziiert. Dies spricht dafür, dass Infektionen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis unter einer Glucocorticoidtherapie zwar nicht häufiger auftreten, dafür aber schwerer verlaufen. Andererseits nahmen die Patienten mit höherer Krankheitsaktivität (DAS28-Wert) signifikant höhere Glucocorticoiddosen ein. Die Krankheitsaktivität konnte aber nicht mit der Infektionsrate korreliert werden. Das unterstützt die Annahme, dass Glucocorticoide (in geringer Dosierung) durch die Kontrolle der Krankheitsaktivität sogar Patienten mit rheumatoider Arthritis vor Infektionen schützen können.

Am häufigsten traten in der vorliegenden Studie respiratorische Infektionen auf. Weniger häufig erlitten die Patienten Haut- oder Weichteilinfektionen und urogenitale Infektionen und noch seltener traten gastrointestinale und andere, nicht-klassifizierbare Infektionen auf. Die verschiedenen Infektionsarten traten unabhängig von der eingenommenen Glucocorticoiddosis auf. Lediglich die urogenitalen Infektionen ließen eine Dosisabhängigkeit erahnen, die jedoch statistisch nicht belegt werden konnte.

Des Weiteren konnte kein Zusammenhang zwischen der Einnahme von konventionellen DMARDs (einschließlich Methotrexat) und dem Infektionsrisiko gefunden werden. Dagegen wiesen Patienten unter Biologika-Therapie ein statistisch signifikant erhöhtes Infektionsrisiko auf. Damit konnten die Biologika als entscheidender Risikofaktor für Infektionen und insbesondere respiratorische Infektionen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis identifiziert werden.

4.3 Der Zusammenhang einer systemischen Glucocorticoidtherapie mit dem Auftreten unerwünschter Hautveränderungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

Die unerwünschten Hautveränderungen zählen zwar nicht zu den schwersten Nebenwirkungen der Glucocorticoide, sie treten aber je nach Dosierung relativ häufig auf und stellen für die betroffenen Patienten subjektiv sehr unangenehme Nebenwirkungen dar. Besonders die deutlich sichtbaren Nebenwirkungen wie der cushingoide Habitus mit der einhergehenden Gewichtszunahme und Fettverteilungsstörung sowie das Auftreten von Ekchymosen und die Hautatrophie werden als besonders störend empfunden und können hohen Leidensdruck erzeugen. [4, 25]

Es ist bekannt, dass eine längerfristige und besonders hochdosierte Glucocorticoidtherapie fast immer mit Nebenwirkungen einhergeht und dass sich diese unerwünschten Arzneimittelwirkungen umso stärker bemerkbar machen, je länger die Glucocorticoide eingenommen werden. [14, 23, 24] Im Gegensatz zu den gut untersuchten Nebenwirkungen einer hoch dosierten Glucocorticoidtherapie ist das Ausmaß, mit welchem eine niedrig dosierte Glucocorticoidtherapie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis zum Auftreten der unerwünschten Hautveränderungen führt, noch nicht eindeutig geklärt. Außerdem werden die Nebenwirkungen der Glucocorticoide oft von den höheren Dosen auf die geringeren Dosen extrapoliert und dadurch möglicherweise überschätzt. [1]

Die derzeitige Datenlage zur genauen Erfassung des Nebenwirkungspotentials bezüglich des Auftretens von Hauterscheinungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ist bislang unbefriedigend, da die meisten Daten bisher nur durch

Patientenselbsteinschätzungen oder Registerstudien erhoben wurden und es an klinischen Studien mangelt. [25]

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das Auftreten von unerwünschten Hautveränderungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis zu untersuchen und einen möglichen Zusammenhang mit einer systemischen Glucocorticoidtherapie herzustellen. Es wurde untersucht, ob die Hautveränderungen mit der aktuellen eingenommenen Glucocorticoiddosis oder mit der lebenslangen Kumulativdosis korreliert werden konnten. Außerdem wurde nach weiteren demographischen oder klinischen Einflussfaktoren gesucht.

4.3.1 Der Zusammenhang zwischen einer systemischen Glucocorticoidtherapie und dem Auftreten eines cushingoiden Phänotyps bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

Die Ausbildung eines cushingoiden Phänotyps (als sichtbares Korrelat des iatrogenen Cushing-Syndroms) zählt zu den weniger gravierenden Nebenwirkungen an der Haut, tritt aber nahezu bei jeder hoch dosierten Glucocorticoidtherapie und damit sehr häufig auf, und wird von den Patienten oft als besonders unangenehm empfunden. [25, 42] Einige Studien haben gezeigt, dass auch sehr kurzfristige und niedrig dosierte Glucocorticoideinnahmen zu Vollmondgesicht und cushingoidem Phänotyp führen. [7] Das Cushing-Syndrom kennzeichnet sich vor allem durch eine Gewichtszunahme mit einhergehender Fettverteilungsstörung aus (Stammfettsucht, Vollmondgesicht und Stiernacken mit gleichzeitiger Fettrarefizierung im Bereich der Extremitäten). Des Weiteren treten eine Muskelatrophie mit proximal betonter Muskelschwäche auf und die Haut kann unterschiedlich stark betroffen sein (Hautatrophie, Striae an typischen Stellen, Hämatomneigung). [26]

In der vorliegenden Studie konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Glucocorticoidtherapie und dem Auftreten eines cushingoiden Phänotyps bei Patienten mit rheumatoider Arthritis hergestellt werden. Sowohl in der Patienteneinschätzung als auch in der Untersuchereinschätzung zeigte sich ein annähernd linearer Zusammenhang zwischen der eingenommenen Glucocorticoiddosis und der Ausprägung des Cushing-Syndroms. Diese Ergebnisse

stimmen mit denen von Huscher et al. überein, die das Auftreten des cushingoiden Phänotyps anhand einer Patientenselbsteinschätzung erhoben hatten: Für das Cushing-Syndrom identifizierten sie eine lineare Zunahme der Häufigkeit mit zunehmender Glucocorticoiddosis und bestätigten den Einfluss der Glucocorticoiddosis auf dessen Inzidenz in einem multivariaten logistischen Regressionsmodell. [7]

Wenn man die Anzahl der Patienten mit cushingoidem Phänotyp in der Patientenselbsteinschätzung mit den Ergebnissen von Huscher et al. vergleicht, fällt aber auf, dass diese in der vorliegenden Studie deutlich höher ausfielen. Ein wichtiger in diesem Zusammenhang zu nennender Punkt ist die unterschiedliche Erhebungsart: Im Gegensatz zur Untersuchereinschätzung, die das momentane Vorhandensein eines cushingoiden Phänotyps erfasst hat, sollten die Patienten in der Selbsteinschätzung ein jemals aufgetretenes Cushing-Syndrom seit Glucocorticoideinnahme angeben. Dies erklärt auch das hohe Vorkommen des cushingoiden Phänotyps in der Gruppe ohne aktuelle Glucocorticoideinnahme in der Patienteneinschätzung. Aufgrund dieser unterschiedlichen Erhebungsmethoden lässt sich die Untersuchereinschätzung der vorliegenden Studie besser mit den Daten von Huscher et al. vergleichen, da die dort befragten Patienten ebenfalls das momentane Vorhandensein eines cushingoiden Phänotyps angegeben hatten. Interessanterweise ist die relative Zunahme in der Untersuchereinschätzung und bei Huscher et al. trotz der verschiedenen absoluten Anzahlen sehr ähnlich (lediglich die Gruppe mit einer Glucocorticoiddosis < 5 mg/d fällt in der vorliegenden Studie deutlich höher aus). [7]

Da außerdem die Beurteilerübereinstimmung der Patienten- und Untersuchereinschätzung (Interrater-Reliabilität) in der vorliegenden Studie eine statistisch signifikante starke Übereinstimmung zeigt ($\kappa = 0,637$), können sowohl die Werte der Patienteneinschätzung als auch die der Untersuchereinschätzung im Vergleich mit den Daten von Huscher et al. als sehr hoch angesehen werden. Der cushingoiden Phänotyp wurde in der vorliegenden Studie anhand der oben genannten typischen Merkmale klassifiziert. Diese Merkmale sind sehr subjektive Merkmale und der Schwellenwert, ab dem ein Prüfer eines dieser Merkmale als pathologisch einstuft, ist wahrscheinlich individuell sehr unterschiedlich. Als Störfaktoren sind hier jedoch das Übergewicht bzw. die Adipositas zu nennen: Der BMI war signifikant mit der Ausprägung des cushingoiden Habitus assoziiert (vgl. Kapitel 3.3). Dieses

Übergewicht kann zwar einerseits die Folge des Cushing-Syndroms sein, kann aber auch andererseits zu einer Fehlinterpretation geführt haben. [7]

Des Weiteren darf die Wirkung der kumulativen Glucocorticoiddosis nicht unterschätzt werden: In der multivariaten Prüfung war das Cushing-Syndrom in der vorliegenden Studie in der Patientenselbsteinschätzung signifikant (Odds-Ratio 1,051, 95%-Konfidenzintervall [1,022;1,081], $p = 0,000$) und in der Untersuchereinschätzung grenzwertig signifikant (Odds-Ratio 1,017, 95%-Konfidenzintervall [0,999;1,034], $p = 0,063$) mit der kumulativen Glucocorticoiddosis assoziiert. Dies stimmt mit den Ergebnissen von Saag et al. überein, die in ihrer Studie die kumulative Prednisolondosis als Risikofaktor für das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen identifiziert haben. Zwar stellt die Kumulativdosis einen schwächeren Risikofaktor dar als die aktuell eingenommene Durchschnittsdosis, sie kann aber auch die Erklärung für die Inzidenz des cushingoiden Phänotyps in der Gruppe ohne Glucocorticoideinnahme liefern. [70]

Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer systemischen Glucocorticoidtherapie und dem Auftreten eines Cushing-Syndroms gibt. Sowohl die aktuell eingenommene Glucocorticoiddosis als auch die Kumulativdosis spielen hier eine entscheidende Rolle. Diese Ergebnisse sind trotz der in dieser Studie wahrscheinlich subjektiv zu hoch gemessenen Anzahlen mit den Daten von Huscher et al. vergleichbar. [7] Auffallend ist, dass sich der cushingoide Phänotyp in der vorliegenden Studie und auch bei Huscher et al. schon unterhalb der früher als Cushing-Schwelle definierten Dosis von 7,5 mg Prednisolonäquivalent täglich bemerkbar gemacht hat. Einerseits unterstützt das die Annahme, dass selbst sehr geringe Glucocorticoiddosen den physiologischen Schwellenwert bereits überschreiten und zu Nebenwirkungen führen können und dass man eher von einem individuellen Schwellenwert ausgehen sollte. [4] Andererseits unterstreicht das auch den Einfluss der kumulativen Glucocorticoiddosis auf die unerwünschten Nebenwirkungen.

4.3.2 Der Zusammenhang zwischen einer systemischen Glucocorticoidtherapie und der Hämatomneigung sowie dem Auftreten von Ekchymosen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

Weitere unerwünschte Nebenwirkungen der Glucocorticoide sind die verstärkte Neigung zur Hämatombildung sowie das Auftreten von Ekchymosen. Als Ursache dafür werden eine durch die Glucocorticoide hervorgerufene Hautatrophie und der damit einhergehende Verlust des Bindegewebes sowie der vaskulären Integrität angesehen. [1, 26, 84] Dieser Erklärungsansatz konnte in der vorliegenden Studie bestätigt werden: Die Patienten mit Hautatrophie litten signifikant häufiger an einer verstärkten Hämatomneigung oder wiesen signifikant häufiger Ekchymosen auf. Auf die Hautatrophie soll in Kapitel 4.3.3 ausführlicher eingegangen werden.

Die Neigung zu Hämatomen ist definiert als eine Hämatombildung ohne vorausgehendes adäquates Trauma oder nach einem nur sehr leichten Trauma, das früher kein Hämatom hervorgerufen hätte. [44] Die Hämatomneigung stellt eine der häufigeren Nebenwirkungen einer Glucocorticoidtherapie an der Haut dar. Überraschenderweise gaben aber in der vorliegenden Studie die meisten Patienten in der Gruppe mit einer täglichen Dosis von < 5 mg Prednisolonäquivalent pro Tag eine Hämatomneigung an und mit steigender Glucocorticoiddosis nahm die Neigung zu Hämatomen signifikant ab ($p = 0,003$). Dieses Ergebnis widerspricht der bisherigen Forschungsmeinung: Die Auswertung der Registerdaten der „National Data Bank for Rheumatic Diseases“ hat gezeigt, dass Patienten mit rheumatoider Arthritis häufiger eine verstärkte Hämatomneigung aufweisen als Patienten mit nicht-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen und dass das Risiko durch eine Glucocorticoideinnahme noch erhöht wird. [84] In der Studie von Douglas et al. wurden ähnliche Ergebnisse gefunden. [85] Wahrscheinlich lässt sich das abweichende Ergebnis der vorliegenden Studie durch folgende mögliche Störfaktoren erklären, die signifikant mit dem Auftreten der Hämatomneigung assoziiert waren:

- die Einnahme von Acetylsalicylsäure, die auch in anderen Studien schon unabhängig von der rheumatoiden Arthritis mit einer gesteigerten Hämatomneigung assoziiert wurde [84]
- die Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten, die als häufigste und wichtigste Nebenwirkung eine Blutungsneigung verursacht [86] und

- ein Alter über 70 Jahren, das auch mit den Ergebnissen von Beauregard und Gilchrest übereinstimmt, die zeigten, dass Hautprobleme und im Besonderen auch die Hämatomneigung bei älteren Patienten weit verbreitet sind. [87]

Gleichzeitig fiel in der vorliegenden Studie auf, dass ältere Patienten signifikant häufiger mit Vitamin-K-Antagonisten und Acetylsalicylsäure behandelt wurden. Das bedeutet, dass diese Patienten nicht nur durch ihr Alter ein höheres Risiko aufwiesen, sondern dass dieses Risiko durch die Einnahme der genannten Medikamente noch verstärkt wurde.

In der multivariaten Prüfung war die Neigung zur Hämatombildung in der vorliegenden Studie hingegen signifikant mit der kumulativen Dosis assoziiert (Odds-Ratio 1,034, 95%-Konfidenzintervall [1,010;1,059], $p = 0,006$). Es bestand außerdem ein signifikanter Zusammenhang mit der Dauer der Glucocorticoidtherapie ($p = 0,009$). Das stimmt mit den Ergebnissen von Curtis et al. überein: Curtis et al. zeigten in ihrer Studie, dass Patienten unter einer „Low-Dose-Therapie“ mit zunehmender Therapiedauer signifikant häufiger Hämatome aufwiesen. [11] Daraus lässt sich also schließen, dass selbst unter einer niedrig dosierten Glucocorticoidtherapie die Therapiedauer und damit die Kumulativdosis eine entscheidende Rolle für die Entstehung der Hämatomneigung spielen. Gleichzeitig haben andere Studien auch gezeigt, dass diese Hämatomneigung im Gegensatz zu anderen Hautveränderungen nicht vermeidbar ist. [4] Dies ist nicht mit dem weiter oben zuerst beschriebenen Ergebnis der abnehmenden Hämatomneigung ab einer Dosis von 5 mg/d vereinbar und gibt Hinweise darauf, dass wahrscheinlich auch die aktuelle Glucocorticoidtherapie zu einer verstärkten Hämatomneigung führt und das Risiko nicht vermindert. Die Studienpopulation war wahrscheinlich zu vielen Störfaktoren ausgesetzt, um einen möglichen statistischen Zusammenhang mit hinreichender Sicherheit nachzuweisen oder auszuschließen.

Im Gegensatz zur Hämatomneigung, die von den Patienten selbst eingeschätzt wurde, beurteilte die Untersucherin die zum Untersuchungszeitpunkt vorhandenen Ekchymosen. Ekchymosen sind ausgedehnte flächige purpuriforme Blutungen, die im Gegensatz zum Hämatom die Subkutis nicht mit einbeziehen (vgl. Kapitel 2.3.1.4). Das Auftreten von Ekchymosen nahm mit steigender Glucocorticoiddosis signifikant zu ($p = 0,024$). Es war insbesondere eine deutliche Zunahme der Häufigkeit in der Gruppe mit der höchsten Glucocorticoiddosis zu vermerken. Aufgrund zu kleiner Fallzahlen konnte aber kein statistischer Test ohne Verletzung

der Testvoraussetzungen durchgeführt werden. Das Ergebnis ist daher zurückhaltend zu interpretieren. Die Untersuchungen von Huscher et al. ergaben aber sehr ähnliche Ergebnisse und zeigten, dass Ekchymosen bereits unter einer „Low-Dose-Therapie“ mit Glucocorticoiden auftraten. Es konnte eine lineare Zunahme der Häufigkeit mit zunehmender Glucocorticoiddosis identifiziert und der Einfluss der Glucocorticoiddosis auf dessen Inzidenz in einem multivariaten logistischen Regressionsmodell bestätigt werden. [7]

In der vorliegenden Studie war das Auftreten von Ekchymosen außerdem signifikant mit der Einnahme von Acetylsalicylsäure assoziiert. Dieser Zusammenhang wurde auch von Bertrand et al. bereits beschrieben. Es konnte jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Ekchymosen und der Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten wie bei Bertrand et al. gefunden werden. [88] Des Weiteren fiel auf, dass bei älteren Patienten und wie weiter oben erwähnt bei bestehender Hautatrophie signifikant häufiger Ekchymosen gefunden wurden. Diese Assoziation mit dem Alter wurde auch in der Studie von Sabo et al. nachgewiesen. [89]

Aus den Ergebnissen lässt sich also ableiten, dass die Glucocorticoideinnahme zu einem gehäuften Auftreten von Ekchymosen führen kann, dass das Auftreten von Ekchymosen aber auch von der Begleitmedikation mit Acetylsalicylsäure abhängt und im Alter und bei bereits bestehender Hautatrophie häufiger in Erscheinung tritt. In der multivariaten Prüfung waren die Ekchymosen in der vorliegenden Studie überraschenderweise nicht signifikant mit der Kumulativdosis assoziiert. Daraus lässt sich schließen, dass die aktuelle Glucocorticoiddosis als Risikofaktor für das Auftreten von Ekchymosen angesehen werden kann und dass die kumulative Glucocorticoiddosis keinen weiteren Einfluss ausübt. Dies würde wiederum bedeuten, dass sich das Risiko für Ekchymosen nach Absetzen einer Glucocorticoidtherapie dem Alter und der Begleitmedikation entsprechend normalisiert. Diese Vermutung steht jedoch im Widerspruch mit dem Entstehungsmechanismus: Ursächlich für die Ekchymosen ist die Hautatrophie anzusehen, die ihrerseits nur partiell reversibel ist und auch nach Absetzen einer Glucocorticoidtherapie persistieren kann (vgl. Kapitel 4.3.3). Es erscheint daher nicht plausibel, dass sich das Risiko für Ekchymosen nach Beenden einer Glucocorticoidtherapie normalisiert, und es legt die Vermutung nahe, dass die untersuchte Studienpopulation zu klein war, um den Zusammenhang statistisch hinreichend zu verifizieren.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die gesteigerte Hämatomneigung und das Auftreten von Ekchymosen als multifaktorielle Geschehen anzusehen sind, die durch eine Glucocorticoidtherapie und insbesondere bei bestehender Hautatrophie weiter begünstigt werden.

4.3.3 Der Zusammenhang zwischen einer systemischen Glucocorticoidtherapie und dem Auftreten einer Hautatrophie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

Einige Hautveränderungen persistieren auch Jahre nach einer systemischen Glucocorticoidtherapie. Zu diesen Nebenwirkungen zählt typischerweise die sogenannte „Pergamentpapierhaut“, die durch die Hautatrophie entsteht. Diese Hautatrophie resultiert wiederum aus der katabolen Wirkung der Glucocorticoide auf die Keratinozyten und Fibroblasten, die normalerweise für die Epithelialisierung bzw. Kollagensynthese sorgen. [1, 90] Sie zählt mit der Wundheilungsstörung, die in Kapitel 4.3.4 genauer beschrieben werden soll, zu den wichtigsten Nebenwirkungen einer Glucocorticoidtherapie. [9]

In der vorliegenden Studie trat die Hautatrophie bereits bei Patienten unter „Low-Dose-Therapie“ und mit steigender Glucocorticoiddosis signifikant häufiger auf ($p = 0,001$). Es konnte ein nahezu linearer Zusammenhang mit der Glucocorticoiddosis nachgewiesen werden (vgl. Abbildung 5). Huscher et al. konnten für die Hautatrophie ebenfalls eine lineare Zunahme der Häufigkeit mit zunehmender Glucocorticoiddosis feststellen und bestätigten den Einfluss der Glucocorticoiddosis auf deren Inzidenz in einem multivariaten logistischen Regressionsmodell. [7] Im Vergleich zu den Ergebnissen von Huscher et al. gaben in der vorliegenden Studie deutlich mehr Patienten eine Hautatrophie an. Gleichzeitig fiel auf, dass die Hautatrophie in der vorliegenden Studie signifikant mit dem Alter assoziiert war. Im höheren Alter können ähnliche atrophische Hautveränderungen wie unter einer Glucocorticoidtherapie auftreten, und das Alter beeinflusst auch das Ausmaß der Hautatrophie. [90, 91] Da die Hautatrophie von den Patienten subjektiv eingeschätzt wurde, kann der Zusammenhang mit einer Glucocorticoidtherapie jedoch möglicherweise durch die Korrelation mit dem Alter fehlinterpretiert und zu hoch eingeschätzt worden sein.

In der vorliegenden Studie war die Hautatrophie in der multivariaten Prüfung außerdem signifikant mit der kumulativen Glucocorticoiddosis assoziiert (Odds-Ratio 1,176, 95%-Konfidenzintervall [1,115;1,241], $p < 0,001$), und es bestand ein signifikanter Zusammenhang mit der Therapiedauer ($p = 0,002$). Daraus lässt sich schließen, dass die Hautatrophie nicht nur wie weiter oben beschrieben dosisabhängig in Erscheinung tritt, sondern insbesondere auch eine Nebenwirkung einer längerfristigen und möglicherweise niedrigdosierten Glucocorticoidtherapie darstellt. Da Silva et al. berichteten in ihrem Review, dass sie bereits bei über 5% der Patienten auftrat, die über ein Jahr eine tägliche Prednisolondosis von ≥ 5 mg/d einnahmen. [1] Dies zeigt einerseits, dass diese Nebenwirkung auch schon nach kurzer Therapiedauer eine Rolle spielt und es bestätigt andererseits die Vermutung, dass die Hautatrophie auch als Folge einer „Low-Dose-Therapie“ entsteht. Bestätigt wird dies auch durch die in der vorliegenden Studie hohe Anzahl betroffener Patienten: 28,0% der Patienten (und sogar 30,9% der Patienten unter Ausschluss der Glucocorticoid-naiven Patienten) mit einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von $10,8 \pm 9,1$ Jahren gaben eine moderate bis schwere Hautatrophie an. Damit zählt die Hautatrophie zu den häufigeren Nebenwirkungen einer „Low-Dose-Glucocorticoidtherapie“ bei Patienten mit rheumatoider Arthritis.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine systemische Glucocorticoidtherapie bereits als kurzfristige „Low-Dose-Therapie“ zu einer Hautatrophie führen kann, und dass das Risiko dosisabhängig und mit der Therapiedauer noch zunimmt. Wie bereits in Kapitel 4.3.2 besprochen, kann die Hautatrophie dann zu einer gesteigerten Hämatomneigung und zum gehäuften Auftreten von Ekchymosen führen. Des Weiteren wird die Haut verletzlicher und Verletzungen oder Wunden heilen schlechter. [91] Auf die gestörte Wundheilung unter systemischer Glucocorticoidtherapie soll im folgenden Abschnitt eingegangen werden.

4.3.4 Der Zusammenhang zwischen einer systemischen Glucocorticoidtherapie und dem Auftreten einer gestörten Wundheilung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

Die Wundheilungsstörung wird wie die Hautatrophie durch die katabolen Effekte der Glucocorticoide an der Haut ausgelöst. Sie scheint bei einer niedrig dosierten Glucocorticoidtherapie selten aufzutreten. Es gibt aber bisher keine genauen Daten über ihre tatsächliche Prävalenz, und von einigen Autoren wird sie mit der Hautatrophie zu den häufigsten Nebenwirkungen der Glucocorticoide an der Haut gezählt. [1, 9]

In der vorliegenden Studie konnte der Zusammenhang zwischen der Glucocorticoideinnahme und einer gestörten Wundheilung statistisch signifikant bestätigt werden ($p = 0,001$). Die Wundheilungsstörung trat dosisabhängig auf: Der Anteil der betroffenen Patienten verdreifachte sich insbesondere zwischen der Gruppe ohne Glucocorticoideinnahme und der Gruppe mit einer „Low-Dose-Therapie“. Er verdoppelte sich erneut zwischen der Gruppe mit „Low-Dose-Therapie“ und „Medium-Dose-Therapie“. Als „Medium-Dose“ wurde von Buttgeriet et al. eine tägliche Glucocorticoiddosis von $> 7,5$ mg Prednisolonäquivalent definiert. [18] Dies entspricht also der Gruppe mit der höchsten Glucocorticoiddosis in der vorliegenden Studie.

In Analogie zu Huscher et al. kann hier ein sog. „threshold pattern“ definiert werden. [7] Es fallen allerdings zwei Stufen auf: eine erste Stufe bei einer täglich eingenommenen Glucocorticoiddosis von < 5 mg Prednisolonäquivalent („Low-Dose-Therapie“) und eine zweite Stufe bei einer täglich eingenommenen Glucocorticoiddosis von $> 7,5$ mg Prednisolonäquivalent („Medium-Dose-Therapie“). Das spricht dafür, dass bereits eine „Low-Dose-Therapie“ zu einer gestörten Wundheilung führt, dass das Risiko aber durch eine „Medium-Dose-Therapie“ mit einer täglichen Dosis von $> 7,5$ mg/d noch deutlich weiter gesteigert wird. In der Patientengruppe mit der höchsten Glucocorticoiddosis gab fast jeder zweite Patient (47,4%) eine moderate bis schwere Wundheilungsstörung an. Das unterstreicht einerseits den deutlichen Effekt höherer Glucocorticoiddosen und andererseits die beachtliche Prävalenz dieser Nebenwirkung.

Das Auftreten der Wundheilungsstörung war außerdem signifikant mit der kumulativen Glucocorticoiddosis assoziiert (Odds-Ratio 1,028, 95%-

Konfidenzintervall [1,009;1,048], $p = 0,004$), und es konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der Therapiedauer gefunden werden ($p = 0,001$). Diese Beobachtung verdeutlicht, dass das Ausmaß der Wundheilungsstörung nicht nur durch die aktuelle Glucocorticoiddosis bestimmt wird, sondern dass die katabolen Effekte der Glucocorticoide auch unter einer langfristigen „Low-Dose-Therapie“ kumulieren und so zu der gestörten Wundheilung führen.

Die Wundheilungsstörung war zudem signifikant mit der Hautatrophie assoziiert ($p = 0,013$). Das bedeutet einerseits, dass Patienten mit bestehender Hautatrophie ein höheres Risiko für die Wundheilungsstörung aufweisen, da die durch die Hautatrophie vorgeschädigte Haut schlechter heilt. [9] Andererseits dient dieser Zusammenhang auch als Erklärungsansatz für die Wundheilungsstörung selbst, die – wie die Hautatrophie auch – durch die Inhibierung der Funktion von Keratinozyten und Fibroblasten und der damit einhergehenden mangelhaften Reepithelialisierung bzw. Kollagensynthese bei Verletzungen oder nach Operationen entsteht. [5, 28, 90] Zusammenfassend hat die vorliegende Studie gezeigt, dass eine Glucocorticoidtherapie und insbesondere auch eine „Low-Dose-Therapie“ mit Glucocorticoiden dosisabhängig zu einer gestörten Wundheilung führen. Einerseits entsteht diese durch die gleichen Mechanismen wie die Hautatrophie und andererseits wird sie durch die Hautatrophie noch gefördert. Auch die kumulativen Effekte einer längerfristigen Glucocorticoidtherapie spielen hier eine entscheidende Rolle.

4.3.5 Der Zusammenhang zwischen einer systemischen Glucocorticoidtherapie und dem Auftreten von Striae cutis distensae bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

Eine weitere häufige Nebenwirkung einer systemischen Glucocorticoidtherapie ist die Entstehung von Striae cutis distensae, die auch zu dem klinischen Erscheinungsbild des (iatrogenen) Cushing-Syndroms zählen. Ihre Entstehung wird einerseits durch die schnelle Gewichtszunahme und andererseits durch die katabolen Effekte der Glucocorticoide an der Haut bedingt. [2, 26] Viele Hautveränderungen bilden sich nach einer beendeten Glucocorticoidtherapie zurück. Da die Striae histologisch

Narbengewebe darstellen, bleiben sie meist jedoch bestehen und lassen sich so klinisch sehr gut untersuchen. [9, 51, 90] Wie bei den anderen Hautveränderungen auch ist die Entstehung der Striae cutis distensae unter einer hoch dosierten Glucocorticoidtherapie und im Rahmen einer topischen Glucocorticoidtherapie gut untersucht, und der Entstehungsmechanismus ist weitestgehend bekannt. Es gibt jedoch keine verlässlichen Daten zur Prävalenz unter einer „Low-Dose-Therapie“ bei rheumatoider Arthritis.

In der vorliegenden Studie konnte weder in der Patientenselbsteinschätzung, noch in der Untersuchereinschätzung ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer systemischen Glucocorticoidtherapie und Striae cutis distensae bei Patienten mit rheumatoider Arthritis gefunden werden ($p = 0,719$ bzw. $p = 0,269$). Außerdem waren die Striae in der multivariaten Prüfung nicht signifikant mit der Kumulativdosis assoziiert, und es konnte kein signifikanter Zusammenhang mit der Therapiedauer hergestellt werden. Insbesondere fiel auch auf, dass die Striae-Entstehung bei keinem der Patienten in der Patientenselbsteinschätzung und bei nur einem Patienten in der Untersuchereinschätzung als schwer eingestuft wurde. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass eine „Low-Dose-Therapie“ mit Glucocorticoiden bei Patienten mit rheumatoider Arthritis sehr selten zu Striae cutis distensae führt. Eine Schwäche der vorliegenden Studie ist jedoch die relativ kleine Studienpopulation, die es nicht hinreichend ermöglicht, eine eventuelle Assoziation zwischen der (niedrig dosierten) Glucocorticoidtherapie und einer anscheinend eher seltenen Nebenwirkung wie die Striae statistisch nachzuweisen oder auszuschließen.

Die Ergebnisse lassen weitergehend vermuten, dass die Striae cutis distensae erst bei Einnahmen sehr hoher Glucocorticoiddosen durch die auch meist damit einhergehende manchmal sehr deutlich ausgeprägte Gewichtszunahme entstehen. Übergewicht geht bekanntermaßen mit einem breiten Spektrum von Hautveränderungen und insbesondere mit Striae cutis distensae einher. [92] Dass Striae vor allem durch eine starke Gewichtszunahme entstehen, konnte in der vorliegenden Studie auch bestätigt werden: Die Patienten, bei denen in der Untersuchung Striae cutis distensae festgestellt wurden, wiesen einen signifikant höheren BMI auf ($p = 0,042$) und waren auch tendenziell häufiger adipös ($p = 0,057$). Striae entstehen aber nicht nur im Rahmen eines Cushing-Syndroms oder bei adipösen Patienten, sondern können auch z.B. physiologisch in der Pubertät, bei Schwangerschaften oder als Folge einer topischen Glucocorticoidtherapie auftreten.

[90, 92] Da keiner der untersuchten Patienten in der vorliegenden Studie eine topische Glucocorticoidtherapie anwendete, konnte diese als Störfaktor ausgeschlossen werden. Striae gravidarum können hingegen bei bis zu 90% der schwangeren Frauen entstehen. [39] In der vorliegenden Studie waren die Striae tatsächlich auch signifikant mit vorausgegangenen Schwangerschaften assoziiert ($p = 0,016$). Es konnte aber aufgrund zu kleiner Fallzahlen kein statistischer Test ohne Verletzung der Testvoraussetzungen durchgeführt werden. Der folgende Sachverhalt erklärt, warum dieses scheinbar signifikante Ergebnis auch nur unter Vorbehalt zu betrachten ist: 40,0% der Frauen mit Striae gaben zwar an, in der Vergangenheit schwanger gewesen zu sein, aber nur 3,1% der Frauen, die in der Vergangenheit schwanger waren, wiesen auch Striae auf – also deutlich weniger als die oben angegebenen 90%. Wie aber bereits erwähnt, sind jedoch die Fallzahlen zu klein, um verlässliche Schlüsse daraus ziehen zu können.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine niedrig dosierte Glucocorticoidtherapie nur sehr selten zu Striae cutis distensae führt. Sowohl in der Patientenbefragung, als auch in der Untersuchereinschätzung konnte kein signifikanter Zusammenhang mit der Glucocorticoideinnahme hergestellt werden. Die Kumulativdosis und die Therapiedauer üben ebenfalls keinen Einfluss auf die Entstehung von Striae aus. Hingegen wurden das Übergewicht und die Schwangerschaften als mögliche Auslöser identifiziert. Daraus lässt sich schließen, dass wahrscheinlich nur eine höher dosierte Glucocorticoidtherapie Striae cutis distensae verursacht und dass bei einer „Low-Dose-Therapie“ eher andere Faktoren, wie das Übergewicht und Schwangerschaften, eine Rolle spielen.

4.3.6 Der Zusammenhang zwischen einer systemischen Glucocorticoidtherapie und Steroidakne sowie perioraler Dermatitis bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

Als zwei weitere dermatologische Komplikationen einer systemischen Glucocorticoidtherapie sind die Steroidakne und die periorale Dermatitis zu nennen. Besonders die Steroidakne wird oft auch schon unter einer „Low-Dose-Therapie“ mit Glucocorticoiden beobachtet. [2, 5] Sie tritt meist wenige Woche nach

Therapiebeginn im Gesicht auf, breitet sich danach auf den Stamm aus und wird nach Monaten häufig therapieresistent bzw. lässt sich dann nur noch durch ein Absetzen der auslösenden Glucocorticoidtherapie behandeln. [91] Die periorale Dermatitis tritt vor allem als eine der wichtigsten Nebenwirkungen einer topischen Glucocorticoidtherapie im Gesicht und häufiger bei Frauen auf, sie wird aber auch bei einer systemischen Glucocorticoidtherapie beobachtet. [90]

In der vorliegenden Studie gaben die Patienten mit höheren Glucocorticoiddosen signifikant häufiger an, seit Beginn ihrer Glucocorticoidtherapie an mindestens einem Akneschub gelitten zu haben ($p = 0,045$). Dieser Zusammenhang ist jedoch zurückhaltend zu interpretieren, da die Studienpopulation zu klein war und die statistischen Testvoraussetzungen nicht erfüllt wurden. Bei Dosen von < 5 mg/d wurde keine moderate bis schwere Akne beobachtet. Im Gegensatz zu der Patientenselbsteinschätzung konnte in der Untersuchung kein signifikanter Zusammenhang zwischen Glucocorticoiddosis und Akne gefunden werden ($p = 0,470$). Insgesamt gaben aber nur acht Patienten an, jemals an einer moderaten oder schweren Akne gelitten zu haben, und in der Untersuchung konnte nur bei zwei Patienten zum Untersuchungszeitpunkt eine Akne diagnostiziert werden. Diese Ergebnisse sprechen einerseits dafür, dass die Steroidakne insgesamt eine sehr seltene Nebenwirkung ist und andererseits möglicherweise erst bei viel höheren täglichen Glucocorticoiddosen in Erscheinung tritt. Außerdem wurde der Zusammenhang zwischen Akne und der Kumulativdosis bzw. Therapiedauer untersucht: Dabei konnte keine signifikante Risikoerhöhung durch die Kumulativdosis nachgewiesen werden. Die Therapiedauer war auch nicht mit dem Auftreten einer Akne assoziiert. Dies stimmt nicht mit den Ergebnissen von Curtis et al. überein, die in ihrer Studie gezeigt haben, dass bei Patienten mit „Low-Dose-Therapie“ das Auftreten von Akne signifikant mit der Therapiedauer assoziiert war. Curtis et al. konnten zwar deutlich mehr Studienteilnehmer gewinnen, die Nebenwirkungen wurden aber nur durch Patientenselbsteinschätzungen erhoben und nicht ärztlicherseits bestätigt. [11] Dies kann im Vergleich zu unserer Studie möglicherweise zu einer Überschätzung durch falsche „Selbstdiagnosen“ geführt haben.

Die periorale Dermatitis war in der vorliegenden Studie weder in der Patientenselbsteinschätzung, noch in der Untersuchung statistisch signifikant mit der eingenommenen Glucocorticoiddosis assoziiert ($p = 0,930$ bzw. $p = 0,413$). In der

multivariaten Prüfung waren sie auch nicht signifikant mit der Kumulativdosis assoziiert, und es konnte kein Zusammenhang mit der Therapiedauer gefunden werden. Insgesamt gaben nur sieben Patienten in der Selbsteinschätzung an, jemals an einer mittelschweren bis schweren perioralen Dermatitis gelitten zu haben. Bei zwei dieser Patienten konnte zum Untersuchungszeitpunkt eine mittelschwere periorale Dermatitis diagnostiziert werden. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die periorale Dermatitis wahrscheinlich nur eine sehr seltene Nebenwirkung einer „Low-Dose-Therapie“ mit Glucocorticoiden ist.

Typischerweise entsteht die periorale Dermatitis auch nach Anwendung topischer Glucocorticoide oder Kosmetika im Gesicht bei jungen Frauen zwischen 16 und 45 Jahren. [90, 93] Verschiedene Fallberichte weisen auch darauf hin, dass Patienten unter sehr hohen Prednisolondosen von ≥ 100 mg/d über mehrere Wochen eine periorale Dermatitis entwickeln. [1, 93] Sie stellt dann für den Patienten oft ein ernsthaftes kosmetisches Problem dar; die Ergebnisse der vorliegenden Studie und die aktuelle Datenlage weisen aber daraufhin, dass sie unter einer niedrig dosierten Glucocorticoidtherapie sehr selten auftritt und daher von eher geringer klinischer Bedeutung ist. [1]

Eine Schwäche der vorliegenden Studie ist die kleine Studienpopulation, die es nicht möglich macht, einen Zusammenhang zwischen diesen eher seltenen Nebenwirkungen mit einer Glucocorticoidtherapie statistisch hinreichend auszuschließen oder nachzuweisen. Da die Steroidakne häufig auch kurz nach Therapiebeginn auftritt, konnte sie von der Untersucherin in der Studienpopulation außerdem schlecht detektiert werden.

Daher lässt sich zusammenfassend nur sagen, dass sowohl die Steroidakne, als auch die periorale Dermatitis als Nebenwirkung einer systemischen Glucocorticoideinnahme auftreten können, dass diese unter einer „Low-Dose-Therapie“ und in schwerer klinischer Ausprägung aber eher selten beobachtet werden. Klinische Bedeutung erlangen sie wahrscheinlich erst bei Einnahme sehr hoch dosierter Glucocorticoide oder bei topischer Glucocorticoidanwendung.

4.3.7 Der Zusammenhang zwischen einer systemischen Glucocorticoidtherapie und Haarausfall sowie Hirsutismus bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

Weitere Nebenwirkungen der Glucocorticoide betreffen die Haare und insbesondere das Haarwachstum. Hier sind einerseits der Haarausfall und andererseits der Hirsutismus zu nennen. Genaue Daten zu deren Inzidenz unter einer Glucocorticoidtherapie gibt es bisher nicht: Vermutet wird bisher jedoch, dass diese Nebenwirkungen meist erst bei Einnahme mittlerer bis hoher Glucocorticoiddosen wie z.B. nach Organtransplantationen auftreten, sie können sich aber wahrscheinlich – wenn auch selten – schon bei niedrigen Glucocorticoiddosen bemerkbar machen. [1, 5]

In der vorliegenden Studie konnte weder durch die Patientenselbsteinschätzung, noch durch die Untersuchung ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der systemischen Glucocorticoidtherapie und dem Haarausfall gefunden werden ($p = 0,229$ bzw. $p = 0,666$). Das gleiche gilt für den Hirsutismus ($p = 0,453$ bzw. $p = 0,784$). Hingegen war der Haarausfall in der Untersuchereinschätzung signifikant und in der Patientenselbsteinschätzung grenzwertig signifikant und der Hirsutismus in beiden Erhebungen grenzwertig signifikant mit der Kumulativdosis assoziiert. Es bestand jedoch kein Zusammenhang mit der Therapiedauer. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass eine systemische „Low-Dose-Therapie“ mit Glucocorticoiden nicht direkt zu einem gesteigerten Haarausfall oder vermehrtem Hirsutismus bei Frauen führt, dass eine hohe Kumulativdosis aber das Risiko dafür erhöht. Mit der vorliegenden Studie kann also die bisherige Auffassung bestätigt werden, dass die Nebenwirkungen auf die Haare wahrscheinlich erst unter höheren aktuellen Glucocorticoiddosen oder höheren Kumulativdosen auftreten. [1]

Die Nebenwirkungen der Glucocorticoide sind manchmal schwer von denen der Erkrankung selbst oder von anderen Medikamenten zu unterscheiden. [1] Auch genetische Faktoren und das Alter spielen eine entscheidende Rolle: In diesem Zusammenhang konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass Männer signifikant häufiger von Haarausfall betroffen waren als Frauen und dass die betroffenen Patienten signifikant älter waren ($p < 0,001$ in beiden Fällen). Diesen Zusammenhang haben Hamilton und Norwood für den männlichen Haarausfall und Ludwig für den weiblichen Haarausfall bereits in ihren Studien belegt. [62-64]

Auch der Hirsutismus ist diesen Einflüssen unterworfen. Der Hirsutismus ist als übermäßiges Haarwachstum im Gesicht oder am Körper mit männlichem Verteilungsmuster bei Frauen definiert. [59] Er wird einerseits – wenn auch seltener – zum Symptomenkomplex des Cushing-Syndroms gezählt, kann aber andererseits auch bei bis zu 30% der Frauen im höheren Alter häufiger auftreten. [9, 87] Der Zusammenhang zwischen Hirsutismus und Alter konnte in der vorliegenden Studie aber statistisch nicht belegt werden.

Auch eine Therapie mit Methotrexat kann zu verstärktem Haarausfall führen. Diese Nebenwirkung wird unter niedriger Dosierung und unter Zugabe von Folsäure bei Patienten mit rheumatoider Arthritis zwar seltener gesehen als unter hoher Dosierung wie bei Tumorerkrankungen, sie sollte in der vorliegenden Studie dennoch als möglicher Störfaktor betrachtet werden. [17, 94] Des Weiteren wurde auch von Haarausfall unter Leflunomid berichtet. [17, 95] Der Haarausfall war statistisch gesehen aber in der vorliegenden Studie weder mit der Applikation von Methotrexat, noch mit der Einnahme von Leflunomid assoziiert. Daraus lässt sich schließen, dass die (niedrig dosierte) Therapie mit Methotrexat oder Leflunomid bei Patienten mit rheumatoider Arthritis nicht oder nur sehr selten zum Haarausfall führt.

In der Studie wurde das Auftreten von Hirsutismus untersucht, da dieser aus dem durch die Glucocorticoideinnahme entstehenden Androgenüberschuss bei Frauen resultiert. Es gibt jedoch Hinweise dafür, dass die Therapie mit Glucocorticoiden eher eine androgenunabhängige Hypertrichose hervorruft, die zu einer Vermehrung der Gesichtsbehaarung ohne männliches Verteilungsmuster führt. [43] Diese Unklarheit über die tatsächlich hervorgerufene Nebenwirkung könnte auch der Grund dafür sein, warum kein Zusammenhang mit der Glucocorticoidtherapie gefunden wurde. Außerdem ist die Hypertrichose normalerweise reversibel und kann nach Absetzen der Glucocorticoidtherapie wieder verschwinden. [9] Möglicherweise reicht sogar eine Senkung der Glucocorticoiddosis. Die Reversibilität kann wiederum die klinische Untersuchung erschweren.

Zusammenfassend hat die vorliegende Studie ergeben, dass eine „Low-Dose-Therapie“ mit Glucocorticoiden bei Patienten mit rheumatoider Arthritis weder zu einem verstärkten Haarausfall, noch zu einem Hirsutismus bei Frauen führt. Es ist aber wahrscheinlich, dass eine hohe Kumulativdosis das Risiko für Haarausfall und Hirsutismus erhöht. Der in der Studienpopulation beobachtete Haarausfall war außerdem mit dem männlichen Geschlecht und dem Alter assoziiert.

4.3.8 Zusammenfassung

Die vorliegende Studie hat gezeigt, dass eine Glucocorticoidtherapie verschiedene unerwünschte Hautveränderungen hervorruft. Viele dieser Nebenwirkungen werden aber unter einer „Low-Dose-Therapie“ bei Patienten mit rheumatoider Arthritis relativ selten gesehen.

Hervorzuheben sind der cushingoide Phänotyp, die Hautatrophie und die Wundheilungsstörung: In der vorliegenden Studie traten diese Nebenwirkungen einerseits bereits im Rahmen einer „Low-Dose-Therapie“ häufiger auf, und andererseits waren sie auch mit der Kumulativdosis assoziiert. Das erklärt, warum sie auch nach Beenden einer Glucocorticoidtherapie teilweise persistieren können. Glucocorticoide begünstigen außerdem multifaktorielle Geschehen wie die Entstehung von Ekchymosen.

Auffallend ist hierbei, dass diese unerwünschten Hautveränderungen in der vorliegenden Studie schon unterhalb einer Dosis von 7,5 mg Prednisolonäquivalent täglich beobachtet wurden. Das spricht dafür, dass selbst sehr geringe Glucocorticoiddosen den physiologischen Schwellenwert bereits überschreiten und zu Nebenwirkungen führen können und dass man heute eher von einem individuellen Schwellenwert ausgehen sollte.

Selten wurden hingegen die Entstehung von Striae cutis distensae, Steroidakne, periorale Dermatitis, Haarausfall und Hirsutismus beobachtet. Es konnte statistisch kein signifikanter Zusammenhang zwischen diesen Nebenwirkungen und einer „Low-Dose-Therapie“ mit Glucocorticoiden ermittelt werden. Insbesondere waren die Striae in der vorliegenden Studie eher mit dem Übergewicht und Schwangerschaften und der Haarausfall mit dem männlichen Geschlecht und dem Alter assoziiert.

Widersprüchliche Ergebnisse wurden für die Hämatomneigung gefunden. Vermutet wurde eine dosisabhängige Zunahme der Hämatomneigung unter einer Glucocorticoidtherapie. Diese konnte aber wahrscheinlich aufgrund verschiedener Störfaktoren nicht bestätigt werden.

Literaturverzeichnis

1. Da Silva JA, Jacobs JW, Kirwan JR, et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(3):285-93.
2. Caldwell JR, Furst DE. The efficacy and safety of low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1991;21(1):1-11.
3. van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz Van Reesema DR, Bijlsma JW. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 2002;136(1):1-12.
4. Bijlsma JW, Boers M, Saag KG, Furst DE. Glucocorticoids in the treatment of early and late RA. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(11):1033-7.
5. Saag KG, Buttgerit F. Systemic glucocorticoids in rheumatology. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology (Oxford)*. 6th ed. Philadelphia, USA: Mosby (an imprint of Elsevier Ltd.), 2014:54/1-11.
6. Dixon WG, Bansback N. Understanding the side effects of glucocorticoid therapy: shining a light on a drug everyone thinks they know. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(11):1761-4.
7. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1119-24.
8. Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333(3):142-6.
9. Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther.* 2002;96(1):23-43.
10. Buttgerit F. A Fresh Look at Glucocorticoids. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2012;70 Suppl 1:26-9.
11. Curtis JR, Westfall AO, Allison J, et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum.* 2006;55(3):420-6.
12. McDonough AK, Curtis JR, Saag KG. The epidemiology of glucocorticoid-associated adverse events. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20(2):131-7.

13. Buttgereit F, Straub RH, Wehling M, Burmester GR. Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: an update on the mechanisms of action. *Arthritis Rheum.* 2004;50(11):3408-17.
14. Karow T, Lang-Roth R. Glukokortikoide, Steroide. In: Karow T, ed. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie.* 20th ed. Pulheim, Deutschland: Karow, 2012:672–84.
15. Thiele K, Buttgereit F, Huscher D, Zink A, German Collaborative Arthritis C. Current use of glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis in Germany. *Arthritis Rheum.* 2005;53(5):740-7.
16. Bax M, Heemst J, Huizinga TWJ, Toes REM. Genetics of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Immunogenetics.* 2011;63(8):459-66.
17. Guidelines ACoRSoRA. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum.* 2002;46(2):328-46.
18. Buttgereit F, da Silva JA, Boers M, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(8):718-22.
19. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(12):1560-7.
20. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):964-75.
21. Jacobs J, Bijlsma JW. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: lessons from the Utrecht study. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(5 Suppl 68):S59-62.
22. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids - new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1711-23.
23. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M. Hormonsystem. In: Lüllmann H, Mohr K, Wehling M, eds. *Pharmakologie und Toxikologie.* 17th ed. Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag, 2010:395–451.
24. Ruysse-Witrand A, Fautrel B, Saraux A, Le-Loet X, Pham T. Infections induced by low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Joint Bone Spine.* 2010;77(3):246-51.
25. Saag KG. Short-term and Long-term Safety of Glucocorticoids in Rheumatoid Arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2012;70(Suppl 1):S21-5.

26. Carroll TB, Findling JW. The diagnosis of Cushing's syndrome. *Rev Endocr Metab Disord.* 2010;11(2):147-53.
27. Dixon WG, Abrahamowicz M, Beauchamp ME, et al. Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control analysis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(7):1128-33.
28. Davis GF. Adverse effects of corticosteroids: II. Systemic. *Clin Dermatol.* 1986;4(1):161-9.
29. Kirwan J. Adverse effects of low-dose glucocorticoids and DMARD therapy in patients with RA: a complex relationship? *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008;4(11):568-9.
30. Toms TE, Panoulas VF, Douglas KM, Griffiths HR, Kitis GD. Lack of association between glucocorticoid use and presence of the metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(6):R145.
31. Hwang Y, Saag KG. The safety of low-dose glucocorticoids in rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(5 Suppl 68):S104-12.
32. Spies CM, Strehl C, van der Goes MC, Bijlsma JWW, Buttgereit F. Glucocorticoids. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25(6):891-900.
33. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):529-35.
34. National Institutes of Health. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults - The Evidence Report. *Obes Res.* 1998;6 suppl 2:51S-209S.
35. Matsui T, Kuga Y, Nishino J, Kaneko A, Eto Y, Tohma S. Comparison of composite disease activity indices for rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2011;21(2):134-43.
36. Wells G, Becker JC, Teng J, et al. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):954-60.

37. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel P. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1):44-8.
38. Hensor EM, Emery P, Bingham SJ, Conaghan PG, Consortium Y. Discrepancies in categorizing rheumatoid arthritis patients by DAS-28(ESR) and DAS-28(CRP): can they be reduced? *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(8):1521-9.
39. Trozak DJ, Tennenhouse DJ, Russell JJ. Striae distensae. In: Trozak DJ, Tennenhouse DJ, Russell JJ, eds. *Current Clinical Practice: Dermatology Skills for Primary Care: An Illustrated Guide.* 1st ed. Totowa, New Jersey: Humana Press Inc., 2006:223-9.
40. Jacobs JWJ, Spies CM, Bijlsma JWJ, Buttgerit F. Glucocorticoids. In: Watts RA, Conaghan PG, Denton C, Foster H, Isaacs J, Müller-Ladner U, eds. *Oxford Textbook of Rheumatology.* 4th ed. Oxford, England: Oxford University Press, 2013:607-18.
41. Henzen C. Therapie mit Glukokortikoiden: Risiken und Nebenwirkungen. *Schweiz Med Forum.* 2003;19(7):442-6.
42. Nieman LK. Diagnostic tests for Cushing's syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;970:112-8.
43. Findling JW, Raff H. Screening and diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34(2):385-402, ix-x.
44. Kraut EH. Easy bruising [cited 2014 July 23]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/easy-bruising>.
45. Garvey B. Easy bruising in women. *Can Fam Physician.* 1984;30:1841-4.
46. Valente MJ, Abramson N. Easy bruisability. *South Med J.* 2006;99(4):366-70.
47. Radtke M, Augustin M. Hämorrhagien. In: Moll I, ed. *Dermatologie.* 7th ed. Stuttgart, Deutschland: Thieme, 2010:122-4.
48. Gurlek A, Fariz A, Aydogan H, Ersoz-Ozturk A, Eren AT. Effects of different corticosteroids on edema and ecchymosis in open rhinoplasty. *Aesthetic Plast Surg.* 2006;30(2):150-4.
49. Dykes PJ, Francis AJ, Marks R. Measurement of dermal thickness with the Harpenden skinfold caliper. *Arch Dermatol Res.* 1976;256(3):261-3.
50. Dykes PJ, Marks R. An appraisal of the methods used in the assessment of atrophy from topical corticosteroids. *Br J Dermatol.* 1979;101(5):599-609.

51. Kirby JD, Munro DD. Steroid induced atrophy in an animal and human model. *Br J Dermatol.* 1976;94 suppl 12:111-9.
52. Lubach D, Bensmann A, Bornemann U. Steroid-induced dermal atrophy. Investigations on discontinuous application. *Dermatologica.* 1989;179(2):67–72.
53. Coßmann M. Messung von Hautatrophie unter vierwöchiger topischer Anwendung verschiedener Glukokortikosteroide mit Optischer Kohärenztomographie, Ultraschall und Profilometrie [univ. Diss]: Universität zu Lübeck; 2005.
54. Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. *Int J Dermatol.* 1997;36(6):416-8.
55. Witkowski JA, Parish LC. The assessment of acne: an evaluation of grading and lesion counting in the measurement of acne. *Clin Dermatol.* 2004;22(5):394-7.
56. Hafee ZH. Perioral dermatitis: an update. *Int J Dermatol.* 2003;42(7):514-7.
57. Wollenberg A, Bieber T, Dirschka T, et al. Perioral dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9(5):422-7.
58. Wollenberg A, Oppel T. Scoring of skin lesions with the perioral dermatitis severity index (PODSI). *Acta Derm Venereol.* 2006;86(3):251-2.
59. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update.* 2010;16(1):51-64.
60. Ferriman G, Gallwey JD. Clinical Assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961;21:1440-7.
61. Yildiz BO. Assessment, diagnosis and treatment of a patient with hirsutism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4(5):294-300.
62. Hamilton JB. Patterned loss of hair in man; types and incidence. *Ann N Y Acad Sci.* 1951;53(3):708-28.
63. Norwood OT. Male pattern baldness: classification and incidence. *South Med J.* 1975;68(11):1359-65.
64. Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br J Dermatol.* 1977;97(3):247-54.
65. Guarrera M, Cardo P, Arrigo P, Rebora A. Reliability of Hamilton-Norwood Classification. *Int J Trichology.* 2009;1(2):120–2.
66. Bortz J, Döring N. Populationsbeschreibende Untersuchungen. In: Bortz J, Döring N, eds. *Forschungsmethoden und Evaluation für Human- und Sozialwissenschaftler.* 4th ed. Heidelberg, Germany: Springer, 2006:393-487.

67. Bischoff S, Förster G, Huscher D, Pfäfflin A, Thiele K, Zink A. Daten der Kerndokumentation 2012. Interner Report des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums Berlin. 2012.
68. Au K, Reed G, Curtis JR, et al. High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):785-91.
69. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):62-8.
70. Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med*. 1994;96(2):115-23.
71. Dixon WG, Suissa S, Hudson M. The association between systemic glucocorticoid therapy and the risk of infection in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analyses. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(4):R139.
72. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2002;46(9):2287-93.
73. Blumentals WA, Arreglado A, Napalkov P, Toovey S. Rheumatoid arthritis and the incidence of influenza and influenza-related complications: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:158.
74. Ni Mhuircheartaigh OM, Matteson EL, Green AB, Crowson CS. Trends in serious infections in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40(5):611-6.
75. Schneeweiss S, Setoguchi S, Weinblatt ME, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(6):1754-64.
76. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis*. 1989;11(6):954-63.
77. Grijalva CG, Kaltenbach L, Arbogast PG, Mitchel EF, Jr., Griffin MR. Initiation of rheumatoid arthritis treatments and the risk of serious infections. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(1):82-90.
78. Lacaille D, Guh DP, Abrahamowicz M, Anis AH, Esdaile JM. Use of nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs and risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(8):1074-81.

79. Greenberg JD, Reed G, Kremer JM, et al. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):380-6.
80. Caporali R, Caprioli M, Bobbio-Pallavicini F, Montecucco C. DMARDs and infections in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2008;8(2):139-43.
81. Furst DE. The risk of infections with biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39(5):327-46.
82. Dao KH, Herbert M, Habal N, Cush JJ. Nonserious Infections: should there be cause for serious concerns? *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(4):707-25.
83. Puntis D, Malik S, Saravanan V, et al. Urinary tract infections in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2013;32(3):355-60.
84. Michaud K, Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21(5):885-906.
85. Douglas KM, Ladoyanni E, Treharne GJ, Hale ED, Erb N, Kitis GD. Cutaneous abnormalities in rheumatoid arthritis compared with non-inflammatory rheumatic conditions. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(10):1341-5.
86. Krüger T, Floege J. Vitamin K antagonists: beyond bleeding. *Semin Dial*. 2014;27(1):37-41.
87. Beauregard S, Gilchrist BA. A Survey of Skin Problems and Skin Care Regimens in the Elderly. *Arch Dermatol*. 1987;123(12):1638-43.
88. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, et al. Randomized Multicenter Comparison of Conventional Anticoagulation Versus Antiplatelet Therapy in Unplanned and Elective Coronary Stenting : The Full Anticoagulation Versus Aspirin and Ticlopidine (FANTASTIC) Study. *Circulation*. 1998;98(16):1597-603.
89. Sabo J, Chlan LL, Savik K. Relationships among patient characteristics, comorbidities, and vascular complications post-percutaneous coronary intervention. *Heart Lung*. 2008;37(3):190-5.
90. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(1):1-15.
91. Guillot B. [Glucocorticoid-induced cutaneous adverse events]. *Rev Med Interne*. 2013;34(5):310-4.
92. Yosipovitch G, DeVore A, Dawn A. Obesity and the skin: skin physiology and skin manifestations of obesity. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(6):901-16.

93. Goss JM, Nord KM, Olarte MR, Grossman ME. Perioral dermatitis in a patient with myasthenia gravis following systemic corticosteroid treatment. *Br J Dermatol.* 2007;156(3):582.
94. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39(6):655-65.
95. Strand V, Cohen S, Schiff M, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arch Intern Med.* 1999;159(21):2542-50.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Friederike Marie Caroline Breitenfeldt, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Untersuchungen zum Zusammenhang einer systemischen Glucocorticoidtherapie mit dem Infektionsrisiko sowie dem Auftreten unerwünschter Hautveränderungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, den 05.03.2015

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Frank Buttgereit für die Überlassung des Themas, sowie für die produktive und angenehme Zusammenarbeit und seine jederzeit freundlich gewährte Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit.

Besonders danke ich auch Frau Dr. med. Jonna Amann, die maßgeblich zur Entstehung des Fragebogens beigetragen hat und bei allen auftretenden Problemen immer einen Lösungsansatz parat hatte.

Weiterhin danke ich Frau Dörte Huscher herzlich für die Hilfe bei der statistischen Datenanalyse, sowie deren Erklärung in vielen anregenden Gesprächen. Ohne ihre Hilfe wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Dank gilt natürlich auch den untersuchten Patienten, die mir ihre Zeit freundlicherweise ohne Gegenleistung geopfert haben. Ich bedanke mich auch bei dem Personal der Rheumatologischen Fachambulanz, der Rheumatologischen Tagesstation und der Rheumatologisch-klinischen Station der Charité Universitätsmedizin Berlin sowie bei dem der Rheumatologischen Fachambulanz angeschlossenen Medizinischen Versorgungszentrum mit Schwerpunkt Rheumatologie für die Hilfe und Unterstützung bei der Patientenrekrutierung.

Schließlich gilt auch meiner Familie und Jonas Breme besonderer Dank, die mich stets in meinen Bestrebungen unterstützt haben und mir jederzeit helfend zur Seite standen.