

Z Rheumatol 2021 · 80:295–304
<https://doi.org/10.1007/s00393-021-00972-x>
Angenommen: 28. Dezember 2020
Online publiziert: 11. März 2021
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2021

Redaktion

C. Fiehn, Baden-Baden
J. Holle, Neumünster
F. Moosig, Neumünster



Gernot Keyßer

Bereich Rheumatologie, Department für Innere Medizin, Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Halle, Halle (Saale), Deutschland

Sicherheitsaspekte der Therapie mit Glukokortikoiden bei rheumatoider Arthritis

Glukokortikoide (GC) gehören zu den Medikamenten, mit deren Umgang viele ärztliche Fachdisziplinen vertraut sind. Sie sind nicht selten die ersten Medikamente, die bei einer entzündlichen Gelenkerkrankung verschrieben werden – häufig schon vom Hausarzt. Die enorme Vielfältigkeit und Potenz ihrer biologischen Effekte kann sowohl segensreich als auch hochgefährlich für die behandelten Patienten sein. Daher schwankte die Haltung von Ärzten und Patienten zu den GC lange zwischen Ablehnung und positiver Akzeptanz. Mittlerweile hat sich die Erkenntnis durchgesetzt, dass sehr niedrige Dosierungen unter 5 mg Prednisolon vertretbar sicher und effektiv sind [15], sodass dieser Dosisbereich sowohl für Skeptiker als auch Befürworter einer GC-Therapie akzeptabel ist [14].

Die Wirkungen von GC sind genetisch fixiert. Zahlreiche Gene weisen Promotorsequenzen auf, die für eine Hemmung oder Steigerung der Genexpression durch Steroide verantwortlich sind (sog. „steroid response elements“) [31]. Daher lassen sich in der konventionellen GC-Therapie erwünschter Effekt und Nebenwirkung schwer voneinander trennen, da sie oft 2 Seiten eines identischen Wirkmechanismus darstellen (■ Tab. 1).

Glukokortikoid-induzierte Toxizität: unterschiedliche Perspektive von Ärzten und Patienten

In einer Konsensuskonferenz der EULAR (European League Against Rheumatism) wurden von ärztlicher Seite Osteoporose,

Diabetes/Hyperglykämie, kardiovaskuläre Ereignisse und Infektion zu den 4 relevantesten Problemen der GC-Therapie gezählt [15]. Interessant ist, dass der Blick des Patienten andere Schwerpunkte setzt: Die als besorgniserregend empfundenen Nebenwirkungen von GC werden zwischen Rheumatologen und Patienten z. T. unterschiedlich gewichtet. Zwar stimmten beide Gruppen in der kritischen Bewertung von Osteoporose, Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen überein. Rheumatologen bewerteten jedoch Hypertonie, Infektionen und Arteriosklerose stärker als besorgniserregend, während der Blick von Patienten intensiver auf subjektive Faktoren gerichtet war: Fatigue, cushingoide Fazies, Schlaflosigkeit, Palpitationen [73]. Dies deckt sich mit Ergebnissen einer postalischen Umfrage, an der über 2400 Patienten teilnahmen, die unter einer GC-Medikation standen: Gewichtszunahme, Schlafstörungen und emotionale Instabilität wurden als wesentlich stärker beeinträchtigend empfunden als erhöhte Blutzucker- und Blutdruckwerte [22], dabei war eine klare Dosisabhängigkeit erkennbar. Dessen ungeachtet war in der Vorbibiologikaära die Compliance der Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) zu GC deutlich höher als zu NSAR (nichtsteroidale Antirheumatika) und Basistherapeutika [77].

Einflussfaktoren auf die steroidinduzierten Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen einer Steroidtherapie hängen von mehreren Faktoren ab. Dazu gehören:

1. Das eingesetzte Präparat: GC können durch Substitutionen (z. B. durch Halogenierung, Methylierung) eine längere Halbwertszeit, eine verminderte Mineralokortikoidwirkung und bessere Lipid- oder Wasserlöslichkeit entwickeln. In der Praxis werden einzelne Präparate anhand von Äquivalenzdosen miteinander verglichen, die die Potenz eines GC in Relation zu Kortisol setzen [5]. Allerdings sind diese Äquivalenzdosen in vitro ermittelt worden. Unterschiede in der Stärke der Rezeptorbindung und der biologischen Halbwertszeit können in der Praxis dazu führen, dass einzelne GC-Präparate eine höhere Nebenwirkungsrate – z. B. in Bezug auf die Hautatrophie – aufweisen, als nach der Äquivalenzdosis zu vermuten wäre [69]. Für rheumatologische Patienten sollte in der mittel- und langfristigen systemischen Therapie ausschließlich Prednis(ol)on verwendet werden.
2. Die Applikationsart: Lokal angewendete Steroide können eigene unerwünschte Effekte verursachen. Dermatologisch verwendete topische Präparate können zu örtlicher Hautatrophie, inhalativ verabreichte zu Schleimhautmykosen führen. Für Rheumatologen relevant sind

Tab. 1 Wirkungen und Nebenwirkungen von Glukokortikoiden

Biologischer Effekt	Therapeutische Wirkung	Unerwünschte Wirkung	Referenz
Glukoneogenese	Antwort auf Stressreaktionen, Energiebereitstellung	Verminderte Insulinsensitivität, steroidinduzierter Diabetes, Gewichtszunahme	[25, 58, 81]
Lipolyse	Bereitstellung freier Fettsäuren als Energielieferant	Hyperlipidämie, Fettumverteilung, Begünstigung einer Arteriosklerose	[16, 28, 63]
Eiweißkatabolie	Hemmung der Fibrogenese, Proliferationshemmung	Muskelschwund, Osteoporose, Wundheilungsstörungen, Hautatrophie, gastrointestinale Perforationen	[10, 69, 71]
Hemmung der Funktion und Proliferation von Lymphozyten	Immunsuppression, adjuvante Lymphomtherapie	Allgemeine Infektneigung, Förderung opportunistischer Infektionen, Mykosen und Tuberkulose	[36, 42]
Hemmung der Funktion und Proliferation von Eosinophilen	Antiasthmatische und antiallergene Wirkung	Infektneigung, opportunistische Infektionen	[21, 44, 51]
Hemmung der Transkription inflammatorischer Zytokine	Antiphlogistisch, antiödematös, schmerzlindernd, antiosiv	Infektneigung, Verschleierung von Infektionszeichen	[24, 43, 65]

intraartikuläre Steroidapplikationen, die eine wichtige Ergänzung zur systemischen GC- und zur DMARD („disease-modifying anti-rheumatic drug“)-Therapie darstellen [29]. Hier sind lokale Infektionen ein gefürchtetes Problem. Auch wenn die Häufigkeit dieser Ereignisse bei etwa 1:46.000 liegt (Übersicht in [33]), beschäftigen Klagen über Infektionen bei lokalen Steroidinjektionen immer wieder Gutachter und Gerichte [38], oft begünstigt durch mangelnde Asepsis, zu häufig aufeinanderfolgende Injektionen oder übersehene Infektzeichen [38]. Deutlich seltener, aber dennoch relevant sind nichtinfektiöse Komplikationen wie Haut- und Weichteilatrophie und Depigmentierung [38]. Darüber hinaus können topisch applizierte Steroide in Abhängigkeit von der eingesetzten Dosis durchaus systemische Effekte haben [32, 80].

- Die applizierte Dosis: Der Begriff der „Cushing-Schwelle“, die früher für Prednisolon bei zunächst 10 mg, später 7,5 mg täglicher Einnahme angesetzt wurde, sollte nach Auffassung des Autors nicht mehr verwendet werden. Der Begriff suggeriert, dass Dosierungen unterhalb dieser „Schwelle“ sicher seien. Dabei wird außer Acht gelassen, dass sich Cha-

rakteristika eines Cushing-Syndroms wie Osteoporose, Hypertonie und Diabetes durchaus bei Dosierungen unter 10 oder 7,5 mg pro Tag entwickeln können, auch wenn es nicht zu äußerlich sichtbaren Zeichen dieser Erkrankung kommt. Zudem bestehen offenbar individuelle Unterschiede in der GC-Toleranz, sodass einige Patienten auch bei höheren Dosen kaum Zeichen eines Hyperkortisolismus entwickeln. Es gibt Hinweise darauf, dass die Häufigkeit einiger GC-induzierter Nebenwirkungen (NW) mit der Dosis linear steigt (z. B. cushingoide Fazies, Schlafstörungen, Hautatrophie), während andere unerwünschte Wirkungen (wie Glaukom oder Depression) an spezifische Schwellendosen gekoppelt sind [41]. Letzteres trifft wahrscheinlich auch für die Steroidpsychose zu, die häufiger bei einer GC-Dosis oberhalb von 40 mg Prednisolon-Äquivalent auftritt (2 % vs. 18 % verglichen zwischen Dosierungen unterhalb und oberhalb 40 mg/Tag) (Übersicht in [83]).

Im Gegensatz zur oben genannten „Cushing-Schwelle“ hat sich die Verwendung des Begriffs „Low dose-Prednisolon-Therapie“ bewährt, die sich auf Dosierungen von maximal 5 mg – meist darunter – bezieht. Ältere, retrospektive Studien hatten

Probleme damit, den eigenständigen Beitrag der GC vom Einfluss der Grunderkrankung abzutrennen („confounding by indication“): War die höhere Rate an unerwünschten Ereignissen GC-bedingt oder erforderten kränkere Patienten einfach höhere GC-Dosen? Mittlerweile existieren jedoch mehrere größere Kohortenanalysen, die den Einfluss der Grunderkrankung durch stratifizierende Modelle ausschalten konnten [59, 66]. Diese Studien haben gezeigt, dass Prednisolon-Dosen unter 5 mg pro Tag ein akzeptables Risikoprofil aufweisen (s. unten). Auch eine prospektiv randomisierte Studie stützt diese Annahme: In der SEMIRA-Studie wurden 2 RA-Kollektive miteinander verglichen, die maximal 5 mg Prednisolon erhielten. Das stufenweise Ausschleichen dieser Steroide führte nicht zu einer geringeren Rate an unerwünschten Wirkungen – ein indirekter, aber relevanter Hinweis auf die gute Tolerabilität derartiger Dosierungen [11].

- Der Einfluss von Kofaktoren: Bei der Einschätzung einer möglichen GC-Toxizität müssen Kofaktoren berücksichtigt werden, die eine GC-Toxizität begünstigen [66]. Dazu gehören Alter, Geschlecht, vorbestehende arterielle Hypertonie, aber auch metabolisches Syndrom, Fettstoffwechselstörungen und die übrige Medikation [72]. Diese Kofaktoren können v. a. im Dosisbereich zwischen 5 und 10 mg Prednisolon maßgeblich zu unerwünschten GC-Effekten beitragen [72]. Auch die Inzidenz und die Schwere der GC-induzierten Osteoporose werden stark von Faktoren außerhalb der GC-Behandlung beeinflusst (s. unten).

Glukokortikoide und Diabetes

Der Terminus „steroidinduzierter Diabetes“ suggeriert eine enge Assoziation zwischen GC-Applikation und Diabetesrisiko. In der Tat erhöhen GC den Blutzuckerspiegel im Tagesverlauf [12] und können in hoher Dosierung zu einer diabetischen Stoffwechsellaage führen [50].

Hier steht eine Anzeige.



Allerdings ist dafür der bereits erwähnte Einfluss von Kofaktoren maßgeblich: Adipositas und höheres Lebensalter begünstigen eine diabetische Stoffwechsellage, eine gesunde, ballaststoffreiche Diät und die Komedikation mit Hydroxychloroquin senken die Wahrscheinlichkeit eines GC-assoziierten Diabetes [7, 19, 20, 72].

Der antiphlogistische Effekt der GC wirkt ihrer diabetogenen Potenz entgegen, denn auch eine chronische Entzündung verschlechtert die Glukosetoleranz. Kurzfristig höhere Dosierungen von 30 oder 60 mg Prednisolon pro Tag führen daher bei aktiver RA im Mittel nicht zu einer Beeinträchtigung der Glukosetoleranz oder zu einer Insulinresistenz [24]. Störungen der Glukosetoleranz bildeten sich nach Absetzen der GC häufig zurück [24]. Auch die Low-dose-GC-Therapie war bei einem Vergleich zwischen RA-Kollektiven mit und ohne GC sowie einer Kontrollgruppe nicht eindeutig mit der Diabetesentstehung assoziiert: RA-Patienten mit Typ-II-Diabetes hatten zwar höhere kumulative GC-Dosen erhalten als Patienten ohne Diabetes, der Unterschied verschwand jedoch, wenn nach der Krankheitsaktivität stratifiziert wurde [37]. Bei RA-Patienten mit manifestem oder latentem Diabetes mellitus ist daher die Gabe von Low-dose-GC gerechtfertigt, wenn sie zur Kontrolle der Entzündungsaktivität notwendig ist.

Auswirkungen der Glukokortikoidtherapie auf das Muskel- und Skelettsystem

Eine GC-Therapie kann die Gefahr osteoporotischer Frakturen deutlich steigern. Das Risiko einer Osteoporose wächst bei hoher Tages- und kumulativer GC-Dosis (Übersicht in [10]). Auch Steroidpulstherapien oder eine inhalative Langzeittherapie mit Fluticason tragen zum Osteoporoserisiko bei, wenn auch in geringerem Maße als eine systemische Dauertherapie (Übersicht in [10]). Bei höheren GC-Dosen kann es zu einem raschen, z. T. dramatischen Verlust an Knochensubstanz kommen, der in den ersten 6 bis 12 Monaten der Therapie bis zu 20 % der Ausgangsmasse erreichen kann [6]. Diskutiert wird, ob auch niedri-

Z Rheumatol 2021 · 80:295–304 <https://doi.org/10.1007/s00393-021-00972-x>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

G. Keyßer

Sicherheitsaspekte der Therapie mit Glukokortikoiden bei rheumatoider Arthritis

Zusammenfassung

Glukokortikoide (GC) werden für die initiale Therapie der RA nach wie vor empfohlen – zeitlich befristet und in geringstmöglicher Dosierung. Ihre komplexe Wirkweise geht mit Nebenwirkungen einher, die v. a. in der Dauertherapie oberhalb von 5 mg Prednisolon pro Tag eine Rolle spielen. In diesem Dosisbereich begünstigen sie Osteoporose, Diabetes/Hyperglykämie, kardiovaskuläre Ereignisse und Infektionen und tragen damit zu einer vermehrten Frühsterblichkeit bei. Dabei sind die Risiken der GC-Therapie von patientenbezogenen Faktoren abhängig wie Alter, Komorbidität und Begleitmedikation. Ein negativer Einfluss sehr niedriger Steroiddosen auf das

Gesamtüberleben ist möglicherweise bei hoher kumulativer Dosis nachweisbar, die Datenlage ist hier jedoch widersprüchlich. Das Monitoring einer GC-vermittelten Toxizität mithilfe eines validierten Index sollte in Zukunft dazu beitragen, die Vorteile einer steroidsparenden Behandlungsstrategie besser zu beschreiben. Selektiver wirkende Substanzen könnten in Zukunft eine Abkopplung der erwünschten Wirkungen von den Nebenwirkungen ermöglichen.

Schlüsselwörter

Kardiovaskuläres Risiko · Osteoporose · Prognose · Infektionen · Nebenwirkungen

Safety aspects of the treatment with glucocorticoids for rheumatoid arthritis

Abstract

Glucocorticoids (GC) are still the recommended initial treatment for rheumatoid arthritis, although the treatment should be temporary and confined to the administration of low doses. The complex mechanism of action is accompanied by side effects that particularly occur in long-term treatment exceeding 5 mg prednisolone per day. In this dosage range they promote osteoporosis, diabetes and hyperglycemia as well as cardiovascular events and infections, thereby contributing to an excess mortality. The risks of GC treatment are dependent on patient-related parameters, such as age, comorbidity and additional medication. A negative influence

of very low steroid doses on overall survival is possibly due to high cumulative steroid doses; however, the data in this respect are contradictory. Recently, a validated index was developed to monitor GC-related toxicity. In the future, this index should help to describe the advantages of steroid-sparing treatment strategies. In the future, more selectively acting substances could achieve an uncoupling of desired and adverse effects.

Keywords

Cardiovascular risk · Osteoporosis · Prognosis · Infections · Side effects

ge Prednisolon-Gaben in der Dauertherapie das Frakturrisiko erhöhen. Ältere Studien berichteten, dass schon 2,5 mg pro Tag zu einer messbar erhöhten Rate an Wirbelfrakturen führen, im Dosisbereich zwischen 5 und 7,5 mg nahm auch die Gefahr von Schenkelhalsfrakturen deutlich zu [76]. Allerdings konnte eine Metaanalyse von 7 Studien gerade in der Frühphase einer RA keine Unterschiede in der Knochendichte zwischen Patienten mit und ohne GC-Therapie feststellen [8]. Bei einer Metaanalyse von 13 Studien an chinesischen Patienten mit SLE

(systemischer Lupus Erythematodes) war das Vorhandensein einer Osteoporose v. a. mit der kumulativen GC-Dosis und der Dauer der Behandlung verknüpft und nicht mit der Tagesdosis [35]. Interessanterweise scheinen sowohl TNF(Tumornekrosefaktor)-Inhibitoren als auch eine GC-Therapie die gelenknahe Osteoporose bei entzündlichen Gelenkerkrankungen abzuschwächen, wie eine Metaanalyse von 11 Studien zur RA und 2 Studien zur ankyloisierenden Spondylitis (AS) zeigt [70]. Allerdings verminderten GC die Kno-

chendichte an der Lendenwirbelsäule (LWS), nicht jedoch die des proximalen Femurs [70]. Die Bezeichnung „GC-induzierte Osteoporose“ kann im konkreten Fall irreführend sein, da v. a. bei älteren Patienten die Osteoporose auch mit anderen Medikamenten assoziiert sein kann wie Serotoninwiederaufnahmemhemmern und Opiaten [60]. Selbst Methotrexat kann offenbar in Einzelfällen die Knochendichte vermindern [56].

» Das Risiko einer Osteoporose wächst bei hoher Tages- und kumulativer GC-Dosis

Eine schlecht kontrollierte Entzündungsaktivität bei RA stellt bekanntermaßen einen eigenständigen Risikofaktor für eine Osteoporose dar, sodass GC durch Entzündungshemmung und Mobilisation auch osteoprotektive Effekte haben können [64]. Daher haben Studien, die den Zusammenhang zwischen GC-Einnahme und Osteoporose untersuchten, bei Stratifizierung nach der Krankheitsaktivität keine eindeutige Korrelation zwischen Low-dose-Prednisolon-Therapie und Osteoporoseentwicklung nachgewiesen (Übersicht in [27]).

Zu den osteoporotischen Frakturen tragen neben der verminderten Knochendichte weitere GC-vermittelte Mechanismen bei. Dazu gehört das erhöhte Sturzrisiko, das Folge einer GC-induzierten Myopathie sein kann. Die Steroidmyopathie ist bei Dosierungen über 10 mg Prednisolon und bei Verwendung fluorierter GC-Präparate besonders ausgeprägt [62]. Darüber hinaus fördern GC eine Sarkopenie durch Eiweißkatabolie und Hypogonadismus [10].

Dass osteoporotische Frakturen erheblich zur Komorbidität beitragen, liegt auf der Hand. Darüber hinaus erhöhen einige Begleiterkrankungen wie die Niereninsuffizienz und chronisch entzündliche Darmerkrankungen das Risiko für GC-induzierte Knochennekrosen, die wiederum dosisabhängig sind und v. a. bei Hochdosisbolustherapie gehäuft auftreten können [79].

Infektionen unter Glukokortikoiden

Die infektbegünstigenden Effekte der GC sind von ihren erwünschten immunsuppressiven Eigenschaften nicht zu trennen. Ihre Hemmung von Lymphozytenproliferation und -aktivierung, die antieosinophile Wirkung und die starke Unterdrückung der Produktion inflammatorischer Zytokine führen zwangsläufig zu einer vermehrten Infektneigung. Diese übertrifft bei Dosierungen über 10 mg/Tag die Auswirkungen der üblichen Basistherapeutika und Biologika auf das Infektionsrisiko [82]. Allerdings erhöhen auch niedrige GC-Dosen dieses Risiko, sogar, wenn sie deutlich vor dem eigentlichen Infektereignis gegeben worden sind [26]. Wichtig ist hier die kumulative Dosis: Eine Prednisolon-Therapie von 5 mg pro Tag erhöhte das Risiko schwerer Infektionen um 30, 46 oder 100 %, wenn das GC kontinuierlich über 3, 6 oder 36 Monate gegeben worden war [26]. Allerdings prädisponiert auch eine aktive RA per se für mikrobielle Erkrankungen [3]. In der Diskussion um das Tuberkuloserisiko unter TNF-Inhibitoren muss berücksichtigt werden, dass auch GC die Inzidenz dieser Erkrankung erhöhen [42]. Es ist zudem bekannt, dass Kortikosteroide das Risiko einer Herpeszoster-Reaktivierung durch Januskinaseninhibitoren steigern [47, 49].

Situationen mit besonderer Infektionsgefahr stellen operative Eingriffe dar. GC tragen in erheblichem Maße zur Rate perioperativer Infektionen und zur perioperativen Mortalität bei [54, 57]. Daher sollten RA-Patienten vor einer elektiven Operation die niedrigstmögliche Prednisolon-Dosis erhalten.

» GC tragen erheblich zur Rate perioperativer Infektionen und zur perioperativen Mortalität bei

Allerdings können GC bei einigen Infektionskrankheiten positive Wirkungen ausüben, da sie überschießende inflammatorische Reaktionen auf Erreger oder deren Bestandteile dämpfen. Dexamethason findet Anwendung bei schwerer

pulmonaler Beteiligung einer COVID-19-Erkrankung [34]. Ein weiteres Beispiel ist die Jarisch-Herxheimer-Reaktion. Dieses durch Blutdruckabfall, hohes Fieber und Exantheme gekennzeichnete Phänomen wird z. B. bei Spirochäteninfektion wie der Lyme-Borreliose durch massiven Erregerzerfall bei Antibiotikatherapie ausgelöst [13]. Auch wenn die Evidenz dafür sehr schwach ist, werden GC zur Beherrschung dieser Situation eingesetzt [13], ebenso bei hyperinflammatorischen Komplikationen des Immunrekonstitutionssyndroms von HIV („human immunodeficiency virus“-) Patienten [46].

Auswirkungen der Glukokortikoidtherapie auf das kardiovaskuläre Risiko

GC können in Bezug auf das Gefäßsystem schädigende und protektive Effekte ausüben [39]. Auf der Haben-Seite stehen die Entzündungshemmung, die Hemmung der Gefäßkalzifizierung und der mobilisierende Effekt auf den Patienten [53]. Dafür schlagen eine mögliche Begünstigung einer Hyperglykämie und einer arteriellen Hypertonie [61] negativ zu Buche.

Niedrig dosierte GC erhöhen zwar das Gesamtcholesterin, verbessern jedoch in einigen Studien an RA-Patienten das Lipidprofil [9, 30]. Kohortenanalysen haben eine Assoziation zwischen der Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse mit der Einnahme mittlerer (maximal 7,5 mg/Tag) und hoher (über 7,5 mg/Tag) GC-Dosen nachgewiesen. Bei hoher Dosis lag das Risiko bei 2,56 im Vergleich zu Personen ohne Prednisolon-Medikation [78]. Im Einzelnen betrug das relative Risiko für eine Herzinsuffizienz 3,7, für einen Herzinfarkt 3,3 und für einen Schlaganfall 1,7. Allerdings konnte auch diese Analyse nicht überzeugend den Einfluss der Grunderkrankung auf das kardiovaskuläre Risiko herausfiltern. In der randomisierten BARFOT-Studie erhielten Patienten mit RA Methotrexat entweder gemeinsam mit Placebo oder mit einer Prednisolon-Therapie von 7,5 mg/Tag über 2 Jahre. Die Langzeitergebnisse offenbarten, dass im 10-Jahres-Zeitraum

in der GC-Gruppe Schlaganfälle signifikant häufiger auftraten [1], dagegen war die Inzidenz von Herzinfarkten vergleichbar. Langzeitdaten der CAMERA-Studie [4, 68] zeigten ebenfalls numerisch höhere Fallzahlen für kardiovaskuläre Ereignisse bei RA-Patienten, die initial 10 mg Prednisolon erhielten, verglichen mit Placebo-behandelten Studienteilnehmern.

Zusätzlich zum Arterioskleroserisiko muss bei GC die Begünstigung thromboembolischer Ereignisse beachtet werden. Dosisabhängig steigt dieses Risiko an und ist sowohl bei kurzfristiger, hoch dosierter, aber auch längerfristiger Gabe im Niedrigdosisbereich nachweisbar [40]. Daher sollte bei Steroidbolustherapie eine Thromboseprophylaxe erfolgen.

Glukokortikoide und die Prognose quoad vitam

Die RA ist mit einer Frühsterblichkeit verbunden, deren Ausmaß eine Funktion der Krankheitsaktivität ist. Daher können Patienten in Remission ein normales Lebensalter erreichen [45]. Es war lange Zeit strittig, ob ein eigenständiger negativer Einfluss niedrig dosierter GC auf das Überleben existiert oder ob dieser an die Krankheitsaktivität gekoppelt ist. Im deutschen RABBIT-Register erfolgte eine Stratifizierung der Patienten nach der Krankheitsaktivität. Dabei fand sich, dass die Einnahme von Prednisolon in Dosierungen über 5 mg unabhängig von der Aktivität der RA mit einer erhöhten Sterbewahrscheinlichkeit assoziiert war [48]. Die Hazard Ratio (HR) für das Versterben in der Gruppe, die in den letzten 12 Monaten 1–5 mg Prednisolon eingenommen hatte, unterschied sich mit 1,05 (Konfidenzintervall 0,8–1,4) nicht signifikant von Patienten ohne GC-Behandlung [48]. Bei einer Prednisolon-Dosis von 5–10 mg/Tag stieg die HR jedoch auf 1,5 (1,1–2,0), bei über 15 mg auf 3,6 (2,1–6,1).

Übereinstimmend damit zeigte sich in einer Kohorte von 16.762 RA-Patienten, dass eine Dosis unter 5 mg nicht mit vermehrter Mortalität assoziiert war, höhere Dosen steigerten die Sterblichkeit jedoch dosisabhängig [59]. Eine prospektive Kohortenstudie von 602 Patienten

mit früher RA, von denen 386 im Mittel 3,1 mg Prednisolon pro Tag erhielten, ergab ebenfalls keine Unterschiede in der Inzidenz von Todesfällen, kardiovaskulären Ereignissen, Infektionen oder osteoporotischen Frakturen zwischen Patienten mit oder ohne GC [66]. Allerdings ist eine strikte Sparsamkeit für GC auch im Niedrigdosisbereich angebracht, da auch die kumulative Dosis von GC Einfluss auf die Sterblichkeit hat. Ein erhöhtes Mortalitätsrisiko besteht ab einer kumulativen Dosis von mindestens 40 g (HR 1,78, Konfidenzintervall 1,2–2,6) [23]. Derartige Dosen können mit einer Low-dose-Therapie nach Jahrzehnten erreicht werden.

Erfassung von Glukokortikoid-assoziierten unerwünschten Arzneimittelwirkungen mit dem Glukokortikoid-Toxizitäts-Index

In zahlreichen klinischen Studien zu synthetischen und biologischen DMARD wurden die Auswirkungen einer Komedikation mit GC auf Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung unzureichend dokumentiert und ausgewertet [2], sodass erst spätere Sichtungen der Datensätze positive oder negative Effekte von GC zutage fördern [67]. Bereits 2010 wurde vonseiten der EULAR auf den Mangel an wissenschaftlicher Evidenz verwiesen, der in diesem Punkt herrscht [74]. Zugleich wurden Anstrengungen unternommen, um die GC-Toxizität in der Praxis und in klinischen Studien systematisch zu erfassen und daraus Handlungsempfehlungen abzuleiten. Für die Low-dose-Therapie in der klinischen Praxis empfahl die EULAR-Initiative die Ausweitung des Monitorings auf die Osteoporoseüberwachung, die Dokumentation von Risikofaktoren für ein Glaukom sowie ein Screening auf erhöhte Blutdruck- und Blutzuckerwerte sowie das Vorhandensein von Knöchelödem [74]. Für klinische Studien wurde vorgeschlagen, mit einem Monitoringprogramm gezielt nach GC-bedingten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) zu fahnden. Nachfolgend wurde daher der GC-Toxizitäts-Index (GTI) entwickelt. Dieser zusammengesetzte Index enthält 9 Parameter, die unter

anderem Veränderungen in BMI (Body-Mass-Index), Blutdruck, Lipiden und Knochendichte, aber auch Infektionen erfassen [55]. Diese Parameter werden durch eine Liste ergänzt, die spezifische Toxizitätsaspekte der GC berücksichtigt wie Glaukomentwicklung, avaskuläre Knochennekrosen oder Sehnenrisse. Der GTI quantifiziert spezifische Einflüsse einer Steroidtherapie, erlaubt aber auch die Einschätzung des Wertes einer GC-sparenden Therapie [55]. Dieser Index ist bereits Bestandteil von aktuell laufenden klinischen Studien zur RA [75], zur ANCA(antineutrophile zytoplasmatische Antikörper)-assoziierten Vaskulitis [52] und zum Asthma [51].

Schlussfolgerung und Ausblick

RA-Patienten profitieren von einer GC-Therapie, wenn deren Gefahrenpotenzial ausreichend Berücksichtigung findet, die Dosis engmaschig an die aktuelle Krankheitsaktivität angepasst und die Anwendung möglichst befristet wird. Dabei dient die aktuelle S2e-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie als Richtschnur [29]. Diese Leitlinie empfiehlt, bei Erreichen einer stabilen Remission GC als erste Präparate zu reduzieren und die Therapiedauer auf 3 bis 6 Monate zu begrenzen. Die relevantesten UAW von GC – Osteoporose, Diabetes/Hyperglykämie, kardiovaskuläre Ereignisse und Infektion – sind im Low-dose-Bereich unter 5 mg Prednisolon beherrschbar. Ein negativer Einfluss sehr niedriger Tagesdosen auf das Gesamtüberleben wurde bei hoher kumulativer Dosis in einer Kohortenstudie beschrieben. Die Datenlage ist aber hier als nicht eindeutig zu bezeichnen, da mehrere Analysen großer Patientenkollektive keinen Zusammenhang zwischen niedrig dosierter Prednisolon-Behandlung und Überleben feststellen konnten (s. oben). Das Monitoring einer GC-vermittelten Toxizität mithilfe eines validierten Index sollte in Zukunft dazu beitragen, die Vorteile einer steroidsparenden Behandlung besser zu beschreiben.

Es bleibt abzuwarten, inwieweit neuere pharmakologische Entwicklungen eine bessere Trennung von erwünschten und unerwünschten GC-Wirkungen

Hier steht eine Anzeige.



ermöglichen können. Dazu gehören innovative Substanzen, die selektiver auf die transrepressiven Effekte der GC (Unterdrückung der Aktivierung proinflammatorischer Zytokingene) einwirken als auf die transaktivierenden GC-Wirkungen (Förderung der Genexpression). Letztere werden für unerwünschte metabolische GC-Effekte, insbesondere in Bezug auf den Glukosemetabolismus verantwortlich gemacht [17]. Diese sog. selektiven GC-Rezeptor-Agonisten (SEGRA) bzw. dissoziierten Agonisten des GC-Rezeptors (DAGRs) werden aktuell in klinischen Studien getestet [18].

Fazit für die Praxis

- Glukokortikoide (GC) werden für die initiale Therapie der RA nach wie vor empfohlen – zeitlich befristet und in geringstmöglicher Dosierung.
- Die relevantesten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) von GC – Osteoporose, Diabetes/Hyperglykämie, kardiovaskuläre Ereignisse und Infektion – sind im Low-dose-Bereich unter 5 mg Prednisolon beherrschbar
- Das Monitoring einer GC-vermittelten Toxizität mithilfe eines validierten Index sollte in Zukunft dazu beitragen, die Vorteile einer steroidsparenden Behandlungsstrategie besser zu beschreiben.

Korrespondenzadresse

apl. Prof. Dr. med. habil. Gernot Keyßer
Bereich Rheumatologie, Department für Innere Medizin, Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Halle
Ernst-Grube-Str. 40, 06097 Halle (Saale), Deutschland
gernot.keyser@uk-halle.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. G. Keyßer weist auf folgende Beziehungen hin: Honorare für Referententätigkeiten von Abbvie, Biogen, BMS, Pfizer, Lilly, Medac, Novartis, Roche. Honorare für Beratung von Hexal und Fresenius.

Für diesen Beitrag wurden vom Autor keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufge-

führten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Ajeganova S, Svensson B, Hafstrom I (2014) Low-dose prednisolone treatment of early rheumatoid arthritis and late cardiovascular outcome and survival: 10-year follow-up of a 2-year randomised trial. *BMJ Open* 4:e4259
2. Alten RH (2011) Clinical trials: insufficient data on glucocorticoid use in RA trials. *Nat Rev Rheumatol* 7:318–319
3. Au K, Reed G, Curtis JR et al (2011) High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 70:785–791
4. Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM et al (2012) Low-dose prednisolone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 156:329–339
5. Ballard PL, Carter JP, Graham BS et al (1975) A radioreceptor assay for evaluation of the plasma glucocorticoid activity of natural and synthetic steroids in man. *J Clin Endocrinol Metab* 41:290–304
6. Bartl R, Bartl C, Gradinger R (2010) Drug-induced osteopathies. Drugs, pathogenesis, forms, diagnosis, prevention and therapy. *Z Rheumatol* 69:135–150 (quiz 151)
7. Bili A, Sartorius JA, Kirchner HL et al (2011) Hydroxychloroquine use and decreased risk of diabetes in rheumatoid arthritis patients. *J Clin Rheumatol* 17:115–120
8. Blavnsfeldt AG, de Thurah A, Thomsen MD et al (2018) The effect of glucocorticoids on bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Bone* 114:172–180
9. Boers M, Nurmohamed MT, Doelman CJ et al (2003) Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 62:842–845
10. Buckley L, Humphrey MB (2018) Glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 379:2547–2556
11. Burmester GR, Buttgerit F, Bernasconi C et al (2020) Continuing versus tapering glucocorticoids after achievement of low disease activity or remission in rheumatoid arthritis (SEMIRA): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 396:267–276
12. Burt MG, Willenberg VM, Petersons CJ et al (2012) Screening for diabetes in patients with inflammatory rheumatological disease administered long-term prednisolone: a cross-sectional study. *Rheumatology (Oxford)* 51:1112–1119
13. Butler T (2017) The Jarisch-Herxheimer reaction after antibiotic treatment of spirochetal infections: a review of recent cases and our understanding of pathogenesis. *Am J Trop Med Hyg* 96:46–52
14. Buttgerit F (2020) Views on glucocorticoid therapy in rheumatology: the age of convergence. *Nat Rev Rheumatol* 16:239–246
15. Buttgerit F, Bijlsma JW (2017) Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: the picture is shaping up. *Ann Rheum Dis* 76:1785–1787
16. Buttgerit F, Burmester GR, Lipworth BJ (2009) Inflammation, glucocorticoids and risk of cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Rheumatol* 5:18–19
17. Buttgerit F, Burmester GR, Lipworth BJ (2005) Optimised glucocorticoid therapy: the sharpening of an old spear. *Lancet* 365:801–803
18. Buttgerit F, Strand V, Lee EB et al (2019) Fosdagrocorat (PF-04171327) versus prednisone or placebo in rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, multicentre, phase IIb study. *RMD Open* 5:e889
19. Chen TH, Lai TY, Wang YH et al (2019) Hydroxychloroquine was associated with reduced risk of new-onset diabetes mellitus in patients with Sjogren syndrome. *QJM* 112:757–762
20. Chen YM, Lin CH, Lan TH et al (2015) Hydroxychloroquine reduces risk of incident diabetes mellitus in lupus patients in a dose-dependent manner: a population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 54:1244–1249
21. Cooper V, Metcalf L, Versnel J et al (2015) Patient-reported side effects, concerns and adherence to corticosteroid treatment for asthma, and comparison with physician estimates of side-effect prevalence: a UK-wide, cross-sectional study. *NPJ Prim Care Respir Med* 25:15026
22. Curtis JR, Westfall AO, Allison J et al (2006) Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum* 55:420–426
23. del Rincon I, Battafarano DF, Restrepo JF et al (2014) Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 66:264–272
24. den Uyl D, van Raalte DH, Nurmohamed MT et al (2012) Metabolic effects of high-dose prednisolone treatment in early rheumatoid arthritis: balance between diabetogenic effects and inflammation reduction. *Arthritis Rheum* 64:639–646
25. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE et al (2004) Glucocorticoids and insulin sensitivity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 31:867–874
26. Dixon WG, Abrahamowicz M, Beauchamp ME et al (2012) 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* 71:1128–1133
27. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW et al (2013) EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 72:1905–1913
28. Fardet L, Cabane J, Lebbe C et al (2007) Incidence and risk factors for corticosteroid-induced lipodystrophy: a prospective study. *J Am Acad Dermatol* 57:604–609
29. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C et al (2018) S2e guideline: treatment of rheumatoid arthritis with disease-modifying drugs. *Z Rheumatol* 77:35–53
30. Georgiadis AN, Papavasiliou EC, Lourida ES et al (2006) Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of patients with early rheumatoid arthritis: effect of early treatment—a prospective, controlled study. *Arthritis Res Ther* 8:R82
31. Geserick C, Meyer HA, Haendler B (2005) The role of DNA response elements as allosteric modulators of steroid receptor function. *Mol Cell Endocrinol* 236:1–7
32. Goldzweig O, Carrasco R, Hashkes PJ (2013) Systemic adverse events following intraarticular corticosteroid injections for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: two patients with dermatologic adverse events and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 43:71–76

33. Gray RG, Tenenbaum J, Gottlieb NL (1981) Local corticosteroid injection treatment in rheumatic disorders. *Semin Arthritis Rheum* 10:231–254
34. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS et al (2020) Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19—preliminary report. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
35. Gu C, Zhao R, Zhang X et al (2019) A meta-analysis of secondary osteoporosis in systemic lupus erythematosus: prevalence and risk factors. *Arch Osteoporos* 15:1
36. Hirano T, Tsuboi N, Homma M et al (2000) Comparative study of lymphocyte-suppressive potency between prednisolone and methylprednisolone in rheumatoid arthritis. *Immunopharmacology* 49:411–417
37. Hoes JN, van der Goes MC, van Raalte DH et al (2011) Glucose tolerance, insulin sensitivity and beta-cell function in patients with rheumatoid arthritis treated with or without low-to-medium dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis* 70:1887–1894
38. Holland C, Jaeger L, Smentkowski U et al (2012) Septic and aseptic complications of corticosteroid injections: an assessment of 278 cases reviewed by expert commissions and mediation boards from 2005 to 2009. *Dtsch Arztebl Int* 109:425–430
39. Hua C, Buttgerit F, Combe B (2020) Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: current status and future studies. *RMD Open* 6(1):e536. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2017-000536>
40. Huerta C, Johansson S, Wallander MA et al (2007) Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in the United Kingdom. *Arch Intern Med* 167:935–943
41. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E et al (2009) Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis* 68:1119–1124
42. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU et al (2006) Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum* 55:19–26
43. Kaur K, Hardy R, Ahasan MM et al (2010) Synergistic induction of local glucocorticoid generation by inflammatory cytokines and glucocorticoids: implications for inflammation associated bone loss. *Ann Rheum Dis* 69:1185–1190
44. Kos-Kudla B, Ciesielska-Kopacz N, Ostrowska Z et al (2003) Adrenal cortex function in asthmatic patients following the discontinuation of chronic therapy with systemic glucocorticosteroids. *J Clin Pharm Ther* 28:103–108
45. Kroot EJ, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH et al (2000) No increased mortality in patients with rheumatoid arthritis: up to 10 years of follow up from disease onset. *Ann Rheum Dis* 59:954–958
46. Lesho E (2006) Evidence base for using corticosteroids to treat HIV-associated immune reconstitution syndrome. *Expert Rev Anti Infect Ther* 4:469–478
47. Liao TL, Chen YM, Liu HJ et al (2017) Risk and severity of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis receiving different immunosuppressive medications: a case-control study in Asia. *BMJ Open* 7:e14032
48. Listing J, Kekow J, Manger B et al (2015) Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF α inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis* 74:415–421
49. Machado MAA, Moura CS, Guerra SF et al (2018) Effectiveness and safety of tofacitinib in rheumatoid arthritis: a cohort study. *Arthritis Res Ther* 20:60
50. Matsumoto K, Yamasaki H, Akazawa S et al (1996) High-dose but not low-dose dexamethasone impairs glucose tolerance by inducing compensatory failure of pancreatic beta-cells in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 81:2621–2626
51. McDowell PJ, Stone JH, Zhang Y et al (2021) Quantification of glucocorticoid-associated morbidity in severe asthma using the glucocorticoid toxicity index. *J Allergy Clin Immunol Pract* 9(1):365–372.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.032>
52. Merkel PA, Jayne DR, Wang C et al (2020) Evaluation of the safety and efficacy of avacopan, a C5a receptor inhibitor, in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated concomitantly with rituximab or cyclophosphamide/azathioprine: protocol for a randomized, double-blind, active-controlled, phase 3 trial. *JMIR Res Protoc* 9:e16664
53. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Veldhuijzen Van Zanten JJ et al (2008) Rheumatoid arthritis, cardiovascular disease and physical exercise: a systematic review. *Rheumatology* 47:239–248
54. Miller AO, Brause BD (2013) Perioperative infection in the patient with rheumatic disease. *Curr Rheumatol Rep* 15:379
55. Miloslavsky EM, Naden RP, Bijlsma JW et al (2017) Development of a glucocorticoid toxicity index (GTI) using multicriteria decision analysis. *Ann Rheum Dis* 76:543–546
56. Mönig H, Ullrich S (2020) Does MTX-induced osteoporosis exist? *Z Rheumatol* 79:898–901
57. Morrison TA, Figgie M, Miller AO et al (2013) Periprosthetic joint infection in patients with inflammatory joint disease: a review of risk factors and current approaches to diagnosis and management. *HSS J* 9:183–194
58. Movahedi M, Beauchamp ME, Abrahamowicz M et al (2016) Risk of incident diabetes mellitus associated with the dosage and duration of oral glucocorticoid therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 68:1089–1098
59. Movahedi M, Costello R, Lunt M et al (2016) Oral glucocorticoid therapy and all-cause and cause-specific mortality in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study. *Eur J Epidemiol* 31:1045–1055
60. Ozen G, Pedro S, Wolfe F et al (2019) Medications associated with fracture risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 78:1041–1047
61. Panoulas VF, Douglas KM, Stavropoulos-Kalinoglou A et al (2008) Long-term exposure to medium-dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 47:72–75
62. Pereira RM, Freire de Carvalho J (2011) Glucocorticoid-induced myopathy. *Joint Bone Spine* 78:41–44
63. Radhakutty A, Mangelsdorf BL, Drake SM et al (2016) Effects of prednisolone on energy and fat metabolism in patients with rheumatoid arthritis: tissue-specific insulin resistance with commonly used prednisolone doses. *Clin Endocrinol (Oxf)* 85:741–747
64. Raterman HG, Bultink IE, Lems WF (2020) Osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: an update in epidemiology, pathogenesis, and fracture prevention. *Expert Opin Pharmacother* 21:1725–1737
65. Rau R, Wassenberg S, Zeidler H et al (2000) Low dose prednisolone therapy (LDPT) retards radiographically detectable destruction in early rheumatoid arthritis—preliminary results of a multicenter, randomized, parallel, double blind study. *Z Rheumatol* 59(2):90–96
66. Roubille C, Rincheval N, Dougados M et al (2017) Seven-year tolerability profile of glucocorticoids use in early rheumatoid arthritis: data from the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis* 76:1797–1802
67. Safy-Khan M, Jacobs JWG, de Hair MJH et al (2020) Effect on efficacy and safety trial outcomes of also enrolling patients on ongoing glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis clinical trials of tocilizumab or adalimumab or methotrexate monotherapy. *Ann Rheum Dis* 79:460–463
68. Safy M, Jacobs J, Nd IJ et al (2017) Long-term outcome is better when a methotrexate-based treatment strategy is combined with 10 mg prednisone daily: follow-up after the second computer-assisted management in early rheumatoid arthritis trial. *Ann Rheum Dis* 76:1432–1435
69. Schoepe S, Schacke H, May E et al (2006) Glucocorticoid therapy-induced skin atrophy. *Exp Dermatol* 15:406–420
70. Siu S, Haraoui B, Bissonnette R et al (2015) Meta-analysis of tumor necrosis factor inhibitors and glucocorticoids on bone density in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 67:754–764
71. Spoenldin J, Meier C, Jick SS et al (2015) Oral and inhaled glucocorticoid use and risk of Achilles or biceps tendon rupture: a population-based case-control study. *Ann Med* 47:492–498
72. Strehl C, Bijlsma JW, de Wit M et al (2016) Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. *Ann Rheum Dis* 75:952–957
73. van der Goes MC, Jacobs JW, Boers M et al (2010) Patient and rheumatologist perspectives on glucocorticoids: an exercise to improve the implementation of the European league against rheumatism (EULAR) recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 69:1015–1021
74. van der Goes MC, Jacobs JW, Boers M et al (2010) Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice. *Ann Rheum Dis* 69:1913–1919
75. van der Leeuw MS, Welsing PMJ, de Hair MJH et al (2020) Effectiveness of Tocilizumab in comparison to prednisone in rheumatoid arthritis patients with insufficient response to disease-modifying antirheumatic drugs (TOPIRA): study protocol for a pragmatic trial. *Trials* 21:313
76. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L et al (2000) Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 15:993–1000
77. Viller F, Guillemin F, Briancon S et al (1999) Compliance to drug treatment of patients with rheumatoid arthritis: a 3 year longitudinal study. *J Rheumatol* 26:2114–2122
78. Wei L, Macdonald TM, Walker BR (2004) Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 141:764–770
79. Weinstein RS (2012) Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 41:595–611
80. Weitoft T, Ronnblom L (2006) Glucocorticoid resorption and influence on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis after intra-articular treatment of the knee in resting and mobile patients. *Ann Rheum Dis* 65:955–957
81. Wilson JC, Sarsour K, Gale S et al (2019) Incidence and risk of glucocorticoid-associated adverse

- effects in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 71:498–511
82. Winthrop KL (2012) Infections and biologic therapy in rheumatoid arthritis: our changing understanding of risk and prevention. *Rheum Dis Clin North Am* 38:727–745
83. Wolkowitz OM, Burke H, Epel ES et al (2009) Glucocorticoids, Mood, memory, and mechanisms. *Ann NY Acad Sci* 1179:19–40

M. Schiltenswolf, D. F. Hollo, P. W. Gaidzik
Begutachtung der Haltungs- und Bewegungsorgane

Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2021, 7. Auflage, 840 S., 183 Abb., (ISBN: 978-3-13-240296-6), 199,99 EUR



Begutachtung der Haltungs- und Bewegungsorgane ist mittlerweile in der 7. Auflage erschienen. Zeitgemäß enthält dieses Buch einen online Zugang zum eBook.

hervorgehoben. Eindrückliche Illustrationen unterstützen die Vermittlung der Inhalte. „*Begutachtung der Haltungs- und Bewegungsorgane*“ ist ein „Standardwerk“ und stellt auch in der 7. Auflage aufgrund der Themenabhandlung und Vollständigkeit ein Meilenstein dar. Dieses Werk sollte in der Bibliothek jedes Gutachters stehen. Es dient als Nachschlagewerk und ist unverzichtbar für die Gutachtenerstellung.

C. Spies, Bad Rappenau

Die Herausgeber sind ausgewiesene Fachkundige. Das Layout ist erfrischend und zeitgemäß. Das Werk ist in 4 Abschnitte unterteilt. Zunächst werden die spezifischen Aspekte aus dem juristischen Blickwinkel abgehandelt. Wobei die auf den ersten Blick für den Mediziner eher „trocken“ klingende Themen erfreulich kurzweilig vorgestellt werden. Insbesondere die Sektion „Rechtsstellung des Gutachters“ ist für den Einstieg in die Thematik sehr gelungen dargelegt. Der zweite Abschnitt befasst sich mit den medizinischen Aspekten der Begutachtung. Es werden nicht nur allgemein zu erwartende Themen der klinischen Untersuchung, sondern auch Details vorgestellt, die für den Gutachter auch von äußerster Wichtigkeit sein können. Beispielfhaft können die Kapitel „Schwielen in der Begutachtung“ und „Fotografische Dokumentation“ angeführt werden. Abschnitt C befasst sich mit Klassifikationen zur Funktion bzw. Einteilung der Behinderung und Teil D handelt die Begutachtung innerhalb der einzelnen Rechtsgebiete ab. Hierzu sei beispielhaft das Kapitel „Schulsportbefreiung“ hervorzuheben. Dieses Thema kann im klinischen Alltag zahlreiche Fragen im Umgang mit schulpflichtigen Patient*innen aufwerfen. Abschnitt E befasst sich im Anschluss mit den einzelnen medizinischen Fragestellungen, die von der technischen Orthopädie bis auch zur Osteoporose reichen. Wesentliche Aspekte bezüglich Gutachtenerstellung und -abrechnung, sowie Qualitätssicherung werden im Abschnitt F zusammengefasst. Abschließend vervollständigt der Abschnitt über die Empfehlungen zur Bemessung von Unfallfolgen dieses didaktisch sehr gelungene Werk.

Die Kapitel sind logisch aufgebaut und wichtige Informationen werden farblich prägnant