

Therapie mit Glukokortikoiden: Risiken und Nebenwirkungen

Christoph Henzen

Einleitung

Die Synthese des Kortisons durch Kendall und Reichstein und die erstmalige klinische Anwendung durch Hench in der Therapie der rheumatoiden Arthritis wurden 1950 mit dem Nobelpreis für Physiologie und Medizin honoriert. Dem vitalen Effekt der Kortisontherapie bei Erkrankungen wie M. Addison, Asthma, Anaphylaxie oder Vaskulitis stehen erhebliche Nebenwirkungen und fragliche Langzeitwirkung bei zahlreichen anderen Indikationen gegenüber. Die Wirkung der Glukokortikoide, so genannt wegen des Effekts auf den Glukosestoffwechsel, wird durch die Aktivierung eines praktisch ubiquitären intrazellulären Steroidrezeptors vermittelt. Der entstehende Glukokortikoid-Rezeptor-Komplex bindet sich an die nukleäre DNA und startet die Synthese von mRNA und damit eines stimulierenden oder inhibierenden Proteins (Abb. 1). Die Potenz der synthetischen Glukokortikoide wird durch die Affinität zum Steroidrezeptor und die Wirkungsdauer bestimmt (Tab. 1) [1]. Damit korrelieren allerdings die zahlreichen metabolischen und biochemischen Nebenwirkungen schlecht und können deshalb aufgrund der Dosis und Dauer der Glukokortikoidtherapie nicht zuverlässig vorausgesagt oder ausgeschlossen werden.

Epidemiologische Daten zur Therapie mit Glukokortikoiden

Orale Glukokortikoide werden im klinischen Alltag häufig angewendet – gemäss einer englischen Studie bei rund 0,5% der Gesamtpopulation und bei 1,7% der über 55jährigen Frauen, wobei rund zwei Drittel der Indikationen rheumatoide Arthritis, Polymyalgia rheumatica und obstruktive Lungenkrankheiten ausmachen [2]. Obwohl die mittlere Therapiedauer drei Jahre betrug, erhielten lediglich 14% der Patienten eine Osteoporoseprophylaxe.

Physiologische Wirkung der Glukokortikoide

Glukokortikoide haben eine vitale Funktion bei der Regulation des Gefässtonus, der endothelialen Integrität und der Kapillarpermeabilität. Insbesondere in Stresssituationen sind Glukokortikoide essentiell für die Katecholamin-vermittelte Vasokonstriktion und Myokardkontraktilität sowie für den Erhalt einer ganzen Reihe von homöostatischen Systemen (Gewebeoxygenierung, Blut-pH und Körpertemperatur). Ebenso ist eine intakte Hypothalamus-Hy-

Korrespondenz:
Dr. med. Christoph Henzen
Leitender Arzt Endokrinologie-
Diabetologie
Medizinische Klinik
Kantonsspital
CH-6000 Luzern

Christoph.Henzen@ksl.ch

Abbildung 1.
Zellulärer Wirkungsmechanismus der Glukokortikoide.

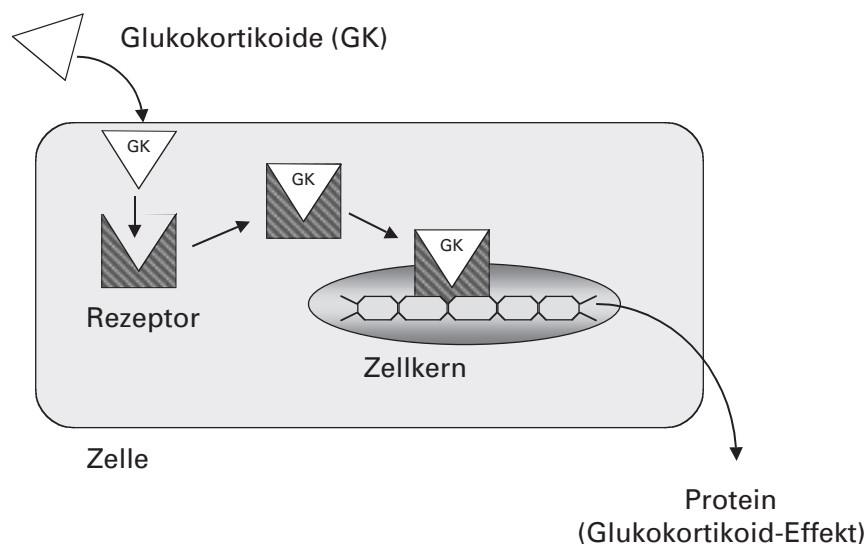


Tabelle 1.
Wirkungsdauer und -stärke verschiedener Glukokortikoide (Produktenamen®).

		Wirkungsstärke	Äquivalenzdosis (mg)	Mineralokortikoide Aktivität
Kurze HWZ	Kortisol (Hydrocortison) (Hydrocortone®, Solu-Cortef®)	1	30	ja
	Kortison (Cortison CIBA®)	0,8	37,5	ja
	Prednison (Prednison Streuli®)	4	7,5	nein
	Prednisolon (Spiricort®, Ultracorten-H®)	4	7,5	nein
	Methylprednisolon (Urbason®, Solu-Medrol®)	5	6	nein
Mittlere HWZ	Triamcinolon (Kenacort®, Ledercort®)	5	6	nein
Lange HWZ	Betamethason (Celestone®, Diprophos®)	25	1,2	nein
	Dexamethason (Fortecortin®, Decadron®)	30	1	nein

HWZ = Halbwertszeit.

Tabelle 2.
Akute und chronische Nebenwirkungen der Glukokortikoidtherapie.

Akute Komplikationen

Glukokortikoid-induzierter Diabetes mellitus bzw. Entgleisung eines vorbestehenden Diabetes

Hypertonie (NaCl- und Wasserretention)

Euphorie/Dysphorie und Insomnie bis akute Psychose

Suppression der HHNR-Achse («Addison»)

Amenorrhoe

Akne

Chronische Komplikationen

Osteoporose

Suppression der HHNR-Achse

Gewichtszunahme

Katarakt/Glaukom

Immunsuppression

pophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNR) notwendig, damit der Organismus die sogenannte Allostase schafft, d.h. die ständige Adaptation an die Umwelt (z.B. Tag-Nacht-Rhythmus, Temperaturwechsel, Lärm, Aggression, Infektionen etc.) [3].

Die tägliche Kortisolproduktion beträgt rund 6 mg/m² Körperoberfläche und folgt einem zirkadianen Rhythmus mit einem Peak um 7.00 Uhr und dem Minimum um Mitternacht. In Stresssituationen dagegen führt die Stimulation der HHNR-Achse zu einer bis 10fach gesteigerten Kortisolsekretion [4].

Metabolische Effekte: Glukokortikoide fördern die Glukoneogenese in der Leber, reduzieren die Glukoseaufnahme in der Peripherie und führen damit zum Anstieg des Blutzuckers. Durch Lipolyse und Proteolyse entsteht der katabole Effekt.

Immunologische Rolle: Glukokortikoide beeinflussen immunologische und inflammatorische Prozesse auf vielfältige Weise: Die Zahl der zirkulierenden Granulozyten steigt an, da sie vermehrt aus dem Knochenmark mobilisiert und am Gefässaustritt gehindert werden, jene der T-Lymphozyten und Eosinophilen dagegen fällt ab. Die Produktion von Prostaglandinen, Bradykinin, Histamin und Interleukinen wird blockiert; umgekehrt aktiviert beispielsweise Interleukin-1 die HHNR-Achse.

Kalzium- und Knochenstoffwechsel: Glukokortikoide senken das Serumkalzium durch Hemmung der intestinalen Kalziumabsorption und der renalen Reabsorption von Kalzium und Phosphat. Dieser Effekt bewirkt den kompensatorischen Anstieg des Parathormons, weshalb das Serumkalzium nicht unter den Normbereich abfällt. Durch die Hemmung der Osteoblasten resultiert ein Verlust an Knochenmasse.

Renale Wirkung: Glukokortikoide beeinflussen den Wasserhaushalt über die renalen Glukokortikoid-Rezeptoren durch Steigerung der freien Wasser-Clearance und fördern über die Mineralokortikoid-Rezeptoren die Natriumrückresorption und Kaliumausscheidung. Zudem wird die Wirkung des ADH gehemmt.

Zentralnervöse Wirkung: Glukokortikoide beeinflussen sowohl Verhalten wie kognitive

Funktionen in entscheidender Weise. Sie verursachen Appetit und Insomnie und hemmen Libido, TSH und Gonadotropinsynthese. Glukokortikoide durchdringen die Blut-Hirn-Schranke und haben direkt abschwellende Wirkung beim Hirnödem, können jedoch auch den Hirndruck erhöhen (Pseudotumor cerebri).

Wachstum und Entwicklung: Glukokortikoide sind notwendig für normales Wachstum und Reifung, beispielsweise des Surfactant in der fetalen Lunge; andererseits führen pharmakologische Dosen bei Kindern zu einer Hemmung des Längenwachstums und der Knochenreife.

Effekt auf Bindegewebe: Durch Glukokortikoide werden die Fibroblasten und damit die Kollagensynthese, sowie die Bildung von Granulationsgewebe gehemmt.

Nebenwirkungen der Glukokortikoide bei pharmakologischer Dosierung

Die Suppression der HHNR-Achse

Unter den zahlreichen Nebenwirkungen der Therapie mit Glukokortikoiden ist die Suppression der HHNR-Achse eine der wichtigsten und am wenigsten vorhersehbar, da keine Korrelation zwischen der Dosis oder Dauer der Glukokortikoidtherapie und der Funktion der HHNR-Achse besteht. Nach kurzzeitiger und hochdosierter Gabe von Glukokortikoiden, d.h. während 5 bis 30 Tagen mindestens 25 mg Prednison täglich, ist bei 40% der Patienten die adrenale Kortisolproduktion während rund zwei Wochen supprimiert und in Stresssituation besteht die Gefahr einer Addison-Krise [5]. Bei einem Teil dieser Patienten und vor allem nach jahrelanger Glukokortikoidtherapie kann es bis zur Erholung der HHNR-Achse länger als 12 Monate dauern, was auch durch das sogenannte Ausschleichen der Glukokortikoiddosis nicht beschleunigt wird. Dagegen scheint durch die alternierende Gabe jeden zweiten Tag die Funktion der HHNR-Achse weniger suppri-

miert zu werden. Hochdosierte topische Steroide können ebenfalls, besonders bei Kindern, zu einer klinisch relevanten Suppression der HHNR-Achse führen.

Massnahmen: Auch nach kurzzeitiger Glukokortikoidtherapie ist an die Möglichkeit einer (partiellen) Nebennierenrinden-Insuffizienz zu denken, die vor allem in Stresssituationen zur fatalen Addison-Krise werden kann (Anorexie, Nausea, unklares Abdomen, Fieber, Hypoglykämie, Hypotonie und Schock). Beim geringsten Verdacht ist die sofortige Gabe von Hydrokortison indiziert (bei ausgeprägter Symptomatik Solu-Cortef[®], 100 mg i.v. und 200–300 mg als Dauerinfusion über 24 Stunden). Zur Diagnose muss ein Stimulationstest der Nebennierenrinde durchgeführt werden, da ein einzelner Plasma-Kortisolwert für die Funktion der HHNR-Achse nicht zuverlässig genug ist. Der «low-dose»-ACTH-Test (1 µg) ist einfach durchzuführen und sensitiver als der konventionelle und «supraphysiologische» Synacthen[®]-Test mit 250 µg ACTH. Die HHNR-Achse ist intakt, wenn das Plasmakortisol 30 Minuten nach Injektion des ACTH über 550 nmol/l angestiegen ist [5].

Glukokortikoid-induzierte Osteoporose

Rund die Hälfte der Patienten mit M. Cushing oder unter oraler Glukokortikoidtherapie erleidet eine osteoporotische Fraktur. Wegen des viel höheren Knochenumbaus ist vor allem der trabekuläre Knochen der Wirbelkörper betroffen, wo das relative Fraktur-Risiko fast dreifach erhöht ist. Bereits ab einer Prednison-Tagesdosis von 5 mg steigt der Knochenverlust und die Frakturhäufigkeit in den ersten drei bis sechs Behandlungsmonaten steil an [6]. Dabei korreliert eine hohe Tagesdosis viel stärker mit dem Fraktur-Risiko als die kumulative Dosis und scheint alle Alters- und Bevölkerungsgruppen in gleicher Weise zu betreffen – ganz besonders wenn gleichzeitig ein Hypogonadismus vorliegt. Ebenso hat die mit Glukokortikoiden therapierte Grundkrankheit wenig Einfluss auf die Entwicklung osteoporotischer Frakturen: Kohortenstudien bei Patienten mit Asthma ergaben bei 11% pro Jahr eine osteoporotische Wirbelkörperfraktur, bei Patienten nach Organtransplantation bei 27% in zwei Jahren und bei rheumatoider Arthritis bei 34% in fünf Jahren. Mit dem Absetzen der Glukokortikoidtherapie normalisiert sich die Knochendichte und die Frakturrate gleicht sich nach einem Jahr wieder der Kontrollpopulation an.

Für topische Steroide ist eine Hemmung der Osteoblastenaktivität und eine Verminderung der Knochendichte nachgewiesen.

Eine weitere ossäre Komplikation der Glukokortikoidtherapie ist die Osteonekrose, die vorwiegend den Femurkopf befällt, aber auch den Humeruskopf oder den distalen Femur betref-

Tabelle 3. Empfohlene Kontrolluntersuchungen bei Patienten mit Glukokortikoidtherapie.

	Bei Therapiebeginn	monatlich	alle 6 Monate
Blutdruck	×	×	–
Blutzucker	×	×	–
Gewicht	×	×	–
Intraokulärer Druck	×	–	×
Spaltlampe	×	–	–
Osteodensitometrie	(×)*	–	–

* Langzeit-Therapie mit Glukokortikoiden = Indikation für Bisphosphonate.

Tabelle 4. Empfohlene präventive und therapeutische Massnahmen bei Patienten mit Glukokortikoidtherapie.

Diabetes mellitus	Therapie mit oralen Antidiabetika oder Insulin, abhängig vom Blutzucker-Tagesprofil
Hypertonie	Salzarme Diät, antihypertensive Therapie (mit Diuretika)
Gewichtszunahme	Körperliche Aktivität, kalorienreduzierte Diät
Osteoporose	Bisphosphonate, Vitamin D und Kalzium; isometrisches Training
«Addison»	In Stresssituationen und nach Absetzen daran denken! Hydro-Substitution und/oder ACTH-Test
Depression	Antidepressive Therapie
Psychose	Glukokortikoide absetzen! Neuroleptikatherapie
Amenorrhoe/Akne	Hormonsubstitution
Immunsuppression	Impfungen vor Therapiebeginn, bei Risikopopulation Thorax-Röntgenbild

fen kann. Bereits eine kurzzeitige Glukokortikoidtherapie kann zur Osteonekrose führen: nach Dexamethason als Antiemetikum im Rahmen einer Chemotherapie bei Männern mit Hodenkrebs in über 6% nach drei Jahren, bei Kindern mit ALL in über 9% nach drei Jahren. Bei belastungsabhängigen Gelenkschmerzen ist die Osteonekrose eine wichtige Differentialdiagnose in dieser Patientengruppe, da der Verlauf häufig progredient ist und eine Hüft-Totalprothese benötigt [7].

Eine enge Korrelation besteht zwischen Glukokortikoid-induzierter Osteoporose und Myopathie, die vor allem den Beckengürtel betrifft. Es gibt Hinweise, dass regelmässiges (isometrisches) Muskeltraining vorbeugend wirkt.

Massnahmen: Aufgrund der besonderen Kinetik der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose wurden kürzlich folgende Richtlinien vorgeschlagen ab einer *Therapiedauer von mehr als 3 Monaten mit mindestens 5 mg Prednison täglich*:

- Tägliche Kalziumeinnahme von mindestens 1500 mg plus 800 E Vitamin D.
- Substitution eines Hypogonadismus (Östrogen bei der postmenopausalen Frau, Testosteron-Substitution beim Mann).
- Einleitung einer Bisphosphonat-Therapie (bei Unverträglichkeit Kalzitonin als Alternative) [8].

Metabolische Auswirkungen

Das Resultat der Interaktion der Glukokortikoide mit dem Glukose-, Protein- und Fettstoffwechsel ist vielfältig. Durch die gesteigerte hepatische Glukoneogenese und verminderte periphere Glukoseaufnahme entsteht der Glukokortikoid-induzierte Diabetes mellitus bzw. verschlechtert sich ein vorbestehender Diabetes. Typischerweise sind die Blutzuckerwerte am Morgen häufig normal und steigen in der zweiten Tageshälfte stark an. Falls die Blut-

zucker-Tagesprofile nicht über 12 mmol/l ansteigen, genügt häufig die Therapie mit oralen Antidiabetika; bis 15 mmol/l hat sich die einmalige morgendliche Gabe des Insulins Semilente s.c. in den Oberschenkel bewährt; bei Blutzuckeranstieg über 15 mmol/l ist in der Regel ein Zwei-Spritzen-Schema mit Mischinsulin bzw. eine Basis-Bolus-Insulintherapie zur Kontrolle der Hyperglykämie notwendig.

Der katabole Effekt der Glukokortikoide auf den Eiweissstoffwechsel setzt Aminosäuren frei, die zur Glukoneogenese verwendet werden, und verhindert gleichzeitig den Muskelaufbau. Der Effekt auf das Fettgewebe ist einerseits charakterisiert durch Lipolyse mit dem Anstieg freier Fettsäuren und Fettabbau an den Extremitäten, andererseits durch zentripetale Fettverteilung, die zum typischen Bild der Stammfettsucht, Büffelnacken und Mondgesicht führt. In dieser Situation ist der tägliche Proteinbedarf erhöht (1,2–1,5 g/kg Körpergewicht).

Ein weiterer wichtiger Effekt einer systemischen Glukokortikoidtherapie ist der Wachstumsstillstand bei Kindern, der nach dem Absetzen wieder weitgehend aufgeholt wird. Topische Steroide dagegen scheinen keinen negativen Einfluss auf die Erwachsenengrösse zu haben [9].

Neuropsychiatrische Komplikationen

Es ist seit langem bekannt, dass Dysregulationen der HHNR-Achse mit erhöhter endogener Kortisolproduktion Depressionen verursachen. Umgekehrt finden sich (reversible) Störungen der Lernfähigkeit, Gemüts- und Schlafstörungen bei rund drei Vierteln der Patienten unter Glukokortikoid-Therapie. Depressionen werden bei 20 bis 50% und Psychosen bei rund 3% beschrieben. Obwohl der genaue pathogenetische Mechanismus bei letzteren nicht geklärt ist, scheint eine (irreversible) Schädigung hippocampaler Neurone eine wichtige Rolle zu spielen. Neben dem Absetzen der Glukokortikoidtherapie werden je nach Symptomatik Antidepressiva oder SSRI eingesetzt.

Ophthalmologische Nebenwirkungen

Das Risiko einer (posterioren subkapsulären) Katarakt ist nach Langzeittherapie mit Glukokortikoiden 2,5- bis 18fach erhöht und wird bei Kindern in rund 10% beschrieben. Sehr viel seltener sind Keratitis sowie die Erhöhung des intraokulären Druckes und Weitwinkelglaukom, dennoch ist eine regelmässige Kontrolle besonders bei über 65jährigen Patienten empfohlen.

Steroid-Ulkus – ein Mythos?

Die Assoziation Steroide und peptisches Ulkus stammt von anekdotischen Fallberichten. Tatsächlich sind Glukokortikoide wichtig für die Bildung des protektiven Mukus der Magenwand, scheinen jedoch bei vorhandener Läsion

die Regeneration zu hemmen. Seit rund 30 Jahren versuchen Meta-Analysen einen allfälligen Zusammenhang einer pharmakologischen Glukokortikoid-Gabe und der Ulkus-Entstehung zu erhellen: 1994 wurden bei je über 3000 Patienten mit (im Mittel 35 mg Prednison während 64 Tagen) und ohne Glukokortikoidtherapie keine Unterschiede in der Ulkus-Häufigkeit gefunden (0,4% vs. 0,3%) [10]. Das Risiko steigt jedoch bis 15fach, wenn gleichzeitig NSAID verschrieben werden. Daraus folgt die Empfehlung, dass bei einer Therapie mit Glukokortikoiden allein, im Gegensatz zur Kombination mit NSAID, keine präventive Mukoprotektion indiziert ist.

Quintessenz

- Die Nebenwirkungen einer Therapie mit Glukokortikoiden können nicht aufgrund der Dosis und Dauer der Glukokortikoidtherapie vorausgesagt oder ausgeschlossen werden.
- Akute und chronische Komplikationen sind häufig bei einer Therapie mit Glukokortikoiden und können bei rund der Hälfte der so Behandelten auftreten.
- Im Vordergrund stehen metabolische (Diabetes und Hypertonie), endokrine (Osteoporose und Addison), neuropsychiatrische, ophthalmologische und immunologische Effekte.
- Bei Einleitung einer Glukokortikoidtherapie sind daher (regelmässige) Kontrolluntersuchungen sowie präventive und therapeutische Massnahmen indiziert.

Infektneigung

Hochdosierte Glukokortikoide (≥ 40 mg Prednison) hemmen die zelluläre und die humorale Immunabwehr. Bei einer Therapiedauer unter 14 Tagen sind gefürchtete bakterielle und fungale Infekte allerdings selten – wie auch die (Reaktivierung der) Tuberkulose. Während dieser Zeit sollten Impfungen jedoch verschoben werden, um mindestens zwei Wochen vor oder drei Monate nach der Glukokortikoidtherapie.

Weitere Glukokortikoid-Nebenwirkungen

Die arterielle Hypertonie ist gehäuft bei Glukokortikoidtherapie, allerdings ist die Beziehung zu Dosis und Dauer nicht klar. Eine vorbestehende Hypertonie scheint ein Risikofaktor zu sein, ebenso ein hoher Salzkonsum, weshalb therapeutisch in erster Linie Thiazid-Diuretika empfohlen sind.

Weitere Nebenwirkungen, die bereits nach kurzzeitiger Glukokortikoidtherapie auftreten können sind Ödeme, die Steroid-Akne und Amenorrhoe.

Danksagung

Herzlichen Dank an meinen praktizierenden Kollegen, Herrn Dr. Christian Studer, für die kritische Durchsicht des Manuskripts und die wertvollen Anregungen.

Literatur

- 1 Axelrod L. Corticosteroid therapy. In: Becker LB. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. 3rd Edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 751–62.
- 2 Walsh LJ, Wong CA, Pringle M, Tattersfield AE. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *BMJ* 1996;313:344–6.
- 3 McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med* 1998;338:171–9.
- 4 Lamberts SWJ, Bruining HA, de Jong FH. Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med* 1997;337:1285–92.
- 5 Henzen C, Suter A, Lerch E, Urbinelli R, Schorno XH, Briner VA. Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. *Lancet* 2000;355:542–5.
- 6 Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777–87.
- 7 Lane NE, Lukert B. The science and therapy of glucocorticoid-induced bone loss. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:465–80.
- 8 Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: summary of a workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5681–5.
- 9 Agertoft L, Pedersen S. Effect of Long-Term Treatment with Inhaled Budesonide on Adult Height in Children with Asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1064–9.
- 10 Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J Intern Med* 1994;236:619–32.