

Susanne Keßler  
Dr. med.

## **Untersuchungen zu Nutzen und Risiken von intraartikulären und systemischen Glukokortikoidgaben bei aktiver rheumatoider Arthritis**

Geboren am 30.04.1964 in Illingen/Saar  
Staatsexamen an der Universität des Saarlandes

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Fiehn

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, neue Erkenntnisse zum Einsatz von Glukokortikoiden (GC) in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) zu gewinnen. Die Arbeit gliedert sich in zwei Teile. In Teil A wurde anhand einer prospektiven Interventionsstudie die Wirksamkeit intraartikulärer (i.a.) Injektionen von GC auf das Outcome von Patienten mit aktiver RA untersucht, nachdem die Indikationsstellung erweitert und damit auch die Injektionsrate deutlich erhöht wurde. In Teil B erfolgte im gleichen Patientenkollektiv eine retrospektive Analyse der prädiktiven Faktoren für das Ansprechen auf eine neue oder dosiserhöhte orale GC-Therapie sowie der Vorhersagefaktoren, die mit einem erhöhten Risiko für unerwünschte Wirkungen dieser Therapieform einhergehen. Im Rahmen des Qualitätsprojektes outcome benchmarking in der rheumatologischen Akutversorgung (obra) wurden am Rheumazentrum Baden-Baden in zwei definierten Messperioden in den Jahren 2004 und 2005 die Daten von insgesamt 260 konsekutiv stationär aufgenommenen Patienten mit der Diagnose RA erfasst, die als Grundlage für die vorliegende Arbeit dienten.

In die prospektive Interventionsstudie (Teil A) wurden in 2004, also vor Intervention, 74 Patienten mit aktiver RA und mehr als zwei druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken eingeschlossen, in 2005 waren es nach Intervention 71 Patienten. Zwischen den beiden Messperioden erfolgte eine Erweiterung des Standards für die i.a.- GC-Injektion, der zur Erhöhung der Injektionsrate mit Triamcinolonhexacetonid von 5,4 % auf 31,0 % führte. Die Erfassung der Messparameter erfolgte zum Zeitpunkt der Aufnahme (T1), der Entlassung (T2) und 3 Monate nach Entlassung (T3). Als Messparameter dienten für die Krankheitsaktivität der DAS28-CRP (T1, T2) und der RADA I (T1, T2 und T3), für den Schmerz eine numerische Ratingskala (T1, T2 und T3), für die Funktionskapazität der FFbH (T1, T3) und eine visuelle Analogskala für die subjektive Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes (T1, T2 und T3). In beiden Messperioden besserten sich zum Zeitpunkt T2 und T3 die mittlere Krankheitsaktivität, die mittlere Schmerzstärke und der allgemeine Gesundheitszustand, zum Zeitpunkt T3 zusätzlich auch noch die Funktionskapazität. Auch wenn ein Trend zu einer Verbesserung im Jahre 2005 nachzuweisen war, so blieben die Unterschiede jedoch in dem direkten Vergleich zwischen den beiden Messperioden nicht signifikant. Bei Auswertung der Rate der Patienten, die die definierten Zielkriterien zum Entlassungszeitpunkt T2 erreichten, war in beiden Messperioden 2004 und 2005 kein signifikanter Unterschied erkennbar. Betrachtet man allerdings den Zeitpunkt T3, also 3 Monate nach Entlassung, so erreichten in 2005 signifikant mehr Patienten eine Verbesserung des RADA I  $> 1$  als Zielkriterium für die Krankheitsaktivität als in 2004 ( $p < 0,05$ ). Das Zielkriterium Verbesserung des Schmerzes  $> 1,7$  wurde in 2005 zu T3 ebenfalls häufiger erreicht, die Signifikanzgrenze wurde aber mit einem p-Wert von 0,06 knapp verpasst. Zusammenfassend weisen die Ergebnisse daraufhin, dass durch eine Erhöhung der Rate i.a. GC-Injektionen in einer Patientengruppe mit aktiver RA vermutlich eine Verbesserung von Krankheitsaktivität und wahrscheinlich auch Schmerz nach 3 Monaten erreicht werden kann.

und damit auch die Nachhaltigkeit der Verbesserung, die durch die antirheumatische Therapie erreicht wird, positiv beeinflusst werden kann.

In Teil B wurden die 75 Patienten der beiden Messperioden eingeschlossen, bei denen während des stationären Aufenthaltes eine orale Steroidtherapie durchgeführt wurde, definiert als Neubeginn mit mindestens 10 mg/d Prednisolonäquivalent oder Dosiserhöhung einer bestehenden Steroidtherapie um mindestens 10 mg/d Prednisolonäquivalent. Zur Ermittlung möglicher Prädiktoren für ein gutes Therapieansprechen, definiert als Verbesserung des DAS28-CRP um mindestens 1,2, wurden mittels logistischer Regressionsmodelle folgende Faktoren analysiert: Alter, Krankheitsdauer, Nachweis von RF und Anti-CCP, CRP-Wert bei Aufnahme, Dauer der Morgensteifigkeit, Ausgangswert der Prednisondosis, Prednisonabenddosis, maximale Prednisondosis und Neuverordnung von Biologica. Den größten Vorhersagewert für eine DAS28-CRP-Verbesserung  $\geq 1,2$  hatte eine Morgensteifigkeit von mehr als 60 min mit einem p-Wert  $< 0,05$ . Hinsichtlich einer maximalen Steroiddosis  $\geq 25$  mg war mit  $p = 0,06$  eine Tendenz zu einem guten Ansprechen erkennbar, die weiteren Variablen erreichten nicht das Signifikanzniveau.

Im gleichen Patientenkollektiv traten während des stationären Aufenthaltes 22 unerwünschte Nebenwirkungen auf. Bei 8 Patienten trat eine relevante Blutzuckererhöhung auf, bei allen war ein Diabetes mellitus bekannt. 4 Patienten hatten einen relevanten Blutdruckanstieg, bei 9 Patienten kam es zu einer Infektion, die den Einsatz eines Antibiotikums notwendig machte. Bei einer Patientin wurde eine Antrumgastritis diagnostiziert. Mit dem Ziel der Identifikation prädiktiver Faktoren für das Auftreten von Nebenwirkungen gingen folgende Faktoren in die logistische Regressionsanalyse mit ein: Alter, Nachweis von RF und Anti-CCP, Steinbrockerstadium  $\geq 3$ , Komorbidität, bekannter Diabetes, HbA1  $> 6,5$  %, Begleitmedikation  $> 8$ , Kortisondosis vor Aufnahme, Prednisonabenddosis, maximale Prednisondosis während des stationären Aufenthaltes  $\geq 25$  mg/d. Von den beschriebenen Variablen erreichten die Faktoren Diabetes mellitus bekannt ( $p < 0,05$ ) und Begleitmedikation  $> 8$  ( $p < 0,05$ ) das Signifikanzniveau. Der Faktor Komorbidität verpasste mit einem p-Wert von 0,056 knapp das Signifikanzniveau.

Zusammenfassend weisen die Ergebnisse daraufhin, dass in einem Patientenkollektiv mit langjähriger, fortgeschrittener RA eine Morgensteifigkeit von mehr als einer Stunde Dauer einen signifikanten Vorhersagewert hat für ein kurzfristiges gutes Therapieansprechen auf eine neue oder dosiserhöhte Steroidtherapie. Als Prädiktoren für Komplikationen dieser Therapieform wurden ein bestehender Diabetes mellitus und eine Begleittherapie mit mehr als 8 Medikamenten identifiziert, bei Patienten mit mehr als einer weiteren Erkrankung im Sinne einer Komorbidität wird ein Trend zu einer höheren Komplikationsrate gesehen. Beide Teilprojekte ergänzen das Wissen um die systemische und lokale Glukokortikoidtherapie bei der RA und haben potentielle Implikationen für die Therapie dieser Erkrankung.