

Cornelia Schwabe

Dr. med.

**Langzeit- und Hochdosisglucocorticoidtherapie bei Patienten mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises: Einfluß auf Insulin-like growth factor-1, Insulin-like growth factor binding protein-3, Knochenstoffwechsel und Knochendichte**

Geboren am 15.11.1970 in Tübingen

Reifeprüfung am 5.5. 1989 in Karlsruhe

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1989 – WS 1996

Physikum am 4.9.1991 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Bruchsal und Paris

Staatsexamen am 7.11.1996 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. C. Wüster

In der vorliegenden Arbeit wurden in einer Querschnittsuntersuchung die Auswirkungen einer Langzeit- und Hochdosisglucocorticoidtherapie auf die Knochendichte, den Knochenstoffwechsel sowie das IGF-1 und das IGFBP-3 bei 74 Patienten mit rheumatischen Erkrankungen untersucht. Zur quantitativen Erfassung der Glucocorticoideinnahme wurden die kumulative Prednisolonäquivalenzdosis, die Glucocorticoidtherapiedauer und die Anzahl der Glucocorticoidstöße aus den Patientenakten und mit einem standardisierten Anamnesebogen bestimmt. Die Knochendichte wurde an LWS, OSH und GZK mittels Dual-Röntgenabsorptiometrie und am distalen Radius mittels peripherer quantitativer Computertomographie gemessen. Zur Beurteilung des Knochenstoffwechsels wurden Calcium, Phosphat, AP, iPTH, 25 (OH) Vit. D<sub>3</sub>, Osteocalcin, PICP, ICTP und Deoxypyridinoline erfaßt.

Die 74 Patienten mit rheumatoider Arthritis (19 %), systemischen Lupus erythematoses (18 %), Polymyalgia rheumatica (14 %), entzündlichen Augenerkrankungen (14 %), Mischkollagenosen (10 %) und anderen Autoimmunerkrankungen (25 %) wurden mit einer mittleren kumulativen Prednisolonäquivalenzdosis von  $12874 \pm 16378$  mg über einen Zeitraum von  $998 \pm 1009$  Tage behandelt. Ihre Knochendichte war im Vergleich zu einer Kontrollgruppe signifikant erniedrigt. Die Knochendichte an der LWS war signifikant niedriger als am OSH und am GZK, während sich zwischen GUA und LWS kein signifikanter Unterschied zeigte.

Je höher die kumulative Prednisolonäquivalenzdosis, je länger die Therapiedauer und je größer die Anzahl der Glucocorticoidstöße, um so niedriger lag die Knochendichte. Dies zeigte sich am OSH am deutlichsten. Der Knochenanbauparameter Osteocalcin, der die Aktivität der Osteoblasten direkt widerspiegelt, war mit 31 % der Werte unterhalb des Normbereiches deutlich erniedrigt, während die Knochenabbauparameter ICTP und Deoxypyridinoline mit 28 % und 41 % der Werte oberhalb des Normbereiches deutlich erhöht waren. Die Calcium-, Parathormon-, AP- und 25 (OH) Vit. D<sub>3</sub>-Werte lagen im Normbereich. Zwischen den Knochenstoffwechselfparametern (Osteocalcin, PICP, ICTP, Deoxypyridinoline, iPTH und 25 (OH) Vit. D<sub>3</sub>) und der kumulativen Glucocorticoiddosis fand sich kein Zusammenhang. Das IGF-1 war mit 31 % der Werte unter dem Normbereich deutlich erniedrigt, während die IGFBP-3-Spiegel im Normbereich lagen. Patienten mit langer Glucocorticoidtherapiedauer und hoher kumulativer Glucocorticoiddosis zeigten neben niedrigeren IGF-1- und IGFBP-3-Spiegeln auch an allen Meßorten eine deutlich niedrigere Knochendichte als Patienten mit kurzer Therapiedauer und niedriger Glucocorticoiddosis.

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen eine Erniedrigung der Knochendichte unter Glucocorticoidtherapie, wie sie seit dem ersten therapeutischen Einsatz der Glucocorticoide von zahlreichen Autoren festgestellt wurde. Diese Erniedrigung betrifft die LWS stärker als den OSH und den GZK, da diese den höchsten Anteil an trabekulären Knochen aufweist. Der distale Radius eignet sich vermutlich weniger zur Beurteilung des glucocorticoid-induzierten Knochenmassenverlustes in einer Gruppe mit einem hohen Anteil an Patienten mit rheumatoider Arthritis, da hier lokale Einflüsse der Erkrankung zu den Glucocorticoidwirkungen hinzukommen.

Die immer wieder in Frage gestellte Abhängigkeit des glucocorticoid-induzierten Knochenmassenverlustes von der Glucocorticoiddosis, der Therapiedauer und der Anzahl der Glucocorticoidstöße konnte in dieser Arbeit eindeutig bestätigt werden. Die Knochendichte am OSH spiegelte den Einfluß der drei Faktoren am deutlichsten wider, da der Spongiosaanteil hier wesentlich höher als am GZK und am GUA ist und möglicherweise bestehende Veränderungen wie Osteophyten und Bauchaortenverkalkungen im Bereich der LWS, diesen Zusammenhang nicht überlagern.

Bei der Klärung der Entstehung der Steroidosteoporose sind die erniedrigten Osteocalcin-Werte und die erhöhten Deoxypyridinolin- und ICTP-Spiegel in der vorliegenden Arbeit ein weiterer Hinweis für eine Unterdrückung des Knochenanbaus und eine gleichzeitige Steigerung des Knochenabbaus. Ein sekundärer Hyperparathyreoidismus als Folge einer verminderten enteralen Calciumabsorption, wie von vielen Autoren vermutet, scheint in Anbetracht der normalen Calcium- und Parathormon-Spiegel aber nicht die Ursache der gesteigerten Knochenresorption zu sein. Eine Mitbeteiligung des IGF-1 und des IGFBP-3 bei der Entstehung der Steroidosteoporose kann vermutet werden, da sich bei langer Therapiedauer und

hoher Glucocorticoiddosis neben niedrigeren IGF-1- und IGFBP-3-Werten auch an allen Meßorten eine deutlich niedrigere Knochendichte als bei kurzer Therapiedauer und niedriger Glucocorticoiddosis zeigte.

Zusammenfassend lassen sich folgende Schlußfolgerungen ziehen:

- Patienten unter Langzeit- und Hochdosisglucocorticoidtherapie haben eine erniedrigte Knochendichte, wobei die Lendenwirbelsäule aufgrund ihres hohen Anteil an trabekulären Knochens am stärksten betroffen ist.
- Je höher die kumulative Glucocorticoiddosis, die Therapiedauer und die Anzahl der Glucocorticoidstöße ist, um so niedriger ist die Knochendichte.
- Der Knochenanbau ist unter Langzeit- und Hochdosisglucocorticoidtherapie vermindert, während der Knochenabbau gesteigert ist. Ein Hyperparathyreoidismus als Ursache für die gesteigerte Knochenresorption ist unwahrscheinlich.
- Bei langer Therapiedauer und hoher kumulativer Glucocorticoiddosis zeigt sich neben niedrigeren IGF-1- und IGFBP-3-Werten auch eine deutlich niedrigere Knochendichte als bei kurzer Therapiedauer und niedriger kumulativer Glucocorticoiddosis, sodaß eine Mitbeteiligung des IGF-1 und des IGFBP-3 bei der Entstehung der Steroidosteoporose vermutet werden kann.

Da alle untersuchten Parameter (Knochendichte, Knochenstoffwechselfparameter, IGF-1 und IGFBP-3) durch multiple Faktoren beeinflusst werden, sind ihre Veränderungen nicht mit Sicherheit allein auf die Glucocorticoide zurückzuführen. Auch eine Veränderung der untersuchten Parameter bereits vor Beginn der Glucocorticoidtherapie kann nicht ausgeschlossen werden. Um die Ergebnisse dieser Arbeit weiter zu sichern, müßten Longitudinalstudien durchgeführt werden, die IGF-1, IGFBP-3, Knochendichte und Knochenstoffwechselfparameter vor und im Verlauf einer Langzeit- und Hochdosisglucocorticoidtherapie beobachten.