

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

(Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Girndt)

Sektion Rheumatologie

(Leiter: apl. Prof. Dr. med. habil. Gernot Keyßer)

Auswirkungen einer Steroid- Bolustherapie auf kardiovaskuläre und metabolische Risikoparameter bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Marcus Storch

geboren am 19.09.1987 in Halle (Saale)

Gutachterin/Gutachter:

1. Apl. Prof. Dr. G. Keyßer
2. Prof. Dr. G. Riemekasten, Lübeck
3. Prof. Dr. P. Oelzner, Jena

20.09.2016

09.05.2017

Referat

Die vorliegende Arbeit untersucht den Effekt einer Steroid-Bolustherapie auf kardiovaskuläre und metabolische Risikoparameter bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis. Zu diesem Zweck wurden 47 Patienten mit rheumatoider Arthritis retrospektiv ausgewertet, welche im Zeitraum zwischen Oktober 2010 und Juli 2012 aufgrund eines entzündlichen Schubes eine orale oder parenterale Prednisolonstoßtherapie mit Tagesdosen zwischen 30 und 500 mg erhalten haben. Vor ($t=0$) und nach diesem Steroidstoß wurden serologische Parameter (BNP, Triglyceride, HDL, LDL, Gesamtcholesterin, Serumglukose, Insulin, HbA1c, Creatinin, CRP, Rheumafaktor, CCP-Ak) und klinische Parameter (DAS28, FFbH, Blutdruck) bestimmt. Die Nachuntersuchungen fanden kurz nach dem Stoß (1-3 Tage, $t=1$), sowie im Rahmen routinemäßiger ambulanter Verlaufskontrollen nach 2-4 Wochen ($t=2$) und nach 3-6 Monaten ($t=3$) statt. VAS und DAS 28 wurden durch die Bolusgabe signifikant gesenkt. Metabolische Risikoparameter wie Blutzucker, HbA1c, HOMA-Index und Blutfette wurden weder kurz-, noch langfristig signifikant durch die Stoßtherapie beeinflusst. Eine Ausnahme bildet hier das HDL, bei welchem mittelfristig ein signifikanter Anstieg festzustellen war ($(t=1)=1,38[1,23;1,53]$ mmol/l, $(t=2)=1,75 [1,54;1,96]$ mmol/l, $p=0,01$). Bei Betrachtung des Blutdruckverlaufes zeigte sich im Gesamtkollektiv keine signifikante Veränderung. Bei alleiniger Untersuchung der Hochdosisgruppe (≥ 250 mg/d) zeigte sich mittelfristig eine signifikante Steigerung der systolischen Druckwerte ($(t=1)=136,4 [128,7;144,1]$ mmHg, $(t=2)=153 [133;173]$ mmHg, $p=0,01$). Der BNP-Wert stieg kurzfristig im Mittel von 96,74 [132,27; 61,21] pg/ml auf 222,53 [284,53; 125,18] pg/ml. Langfristig konnte eine Normalisierung des BNP-Wertes beobachtet werden. In einer separaten Betrachtung des BNP-Anstiegs in Abhängigkeit von der applizierten Prednisolontagesdosis konnte ein signifikanter Anstieg nur bei Patienten mit einer Dosis von ≥ 100 mg/d nachgewiesen werden. Mit höherem Lebensalter verstärkt sich das Ausmaß des BNP-Anstiegs nach einem Prednisolonstoß bei RA-Patienten.

Die ausgewerteten Daten verweisen auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko durch einen Steroidstoß bei RA-Patienten. Die klinische Relevanz ist jedoch anhand der vorliegenden Daten nicht zu beurteilen.

Storch, Marcus: Auswirkungen einer Steroid-Bolustherapie auf kardiovaskuläre und metabolische Risikoparameter bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 60 Seiten, 2016

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung.....	1
1.1 Rheumatoide Arthritis (RA).....	2
1.1.1 Epidemiologie	2
1.1.2 Ätiologie.....	2
1.1.3 Klinik	3
1.1.4 Diagnostik	3
1.1.5 Therapie	5
1.2 Möglichkeiten zur Erfassung der Krankheitsaktivität bei RA - Patienten	6
1.2.1 Die visuelle Analogskala (VAS).....	6
1.2.2 Disease Activity Score 28 (DAS 28)	6
1.2.3 Funktionsfragebogen Hannover (FFbH)	8
1.3 Glukokortikoide	9
1.3.1 Aufbau und Physiologie des Cortisols	9
1.3.2 Prednisolon und Methylprednisolon	10
1.3.3 Nebenwirkungen von Steroiden.....	11
1.4 Komorbiditäten der RA und deren Zusammenhang mit Glukokortikoiden.....	11
1.5 B-Type Natriuretic Peptide (BNP).....	12
1.5.1 Biosynthese des BNP	12
1.5.2 Anwendungen und Nutzen.....	13
1.5.3 Grenzwerte	14
1.6 Eigenschaften und Aussagekraft der humanen Lipoproteine.....	15
1.7 Homeostasis Model Assessment–Index (HOMA-Index).....	16
2 Zielstellung	17
3 Material und Methodik	18
3.1 Auswahlkriterien für die Patientenauswertung	18
3.2 Durchführung	18
3.3 Statistische Methode	19
4 Ergebnisse.....	20
4.1 Beschreibung der untersuchten Patientengruppe	20
4.2 Verlauf des BNP unter Steroidtherapie	21
4.2.1 BNP- Verlauf in Abhängigkeit von der initialen Prednisolondosis	22
4.2.2 BNP-Änderung in Abhängigkeit vom Probandenalter.....	23
4.3 Verlauf des LDL unter Steroidtherapie.....	25
4.4 Verlauf des HDL unter Steroidtherapie	26
4.5 Verlauf der Triglyceride unter Steroidtherapie	27
4.6 Verlauf des Gesamtcholesterins unter Steroidtherapie	28
4.7 Verlauf des Blutdrucks unter Steroidtherapie	29

4.8	Verlauf des HOMA-Index unter Steroidtherapie	31
4.9	Betrachtung der klinischen Wirkung der Steroidtherapie	32
4.9.1	DAS 28.....	32
4.9.2	Anzahl der schmerzhaften Gelenke (TJC)	34
4.9.3	Anzahl der geschwollenen Gelenke (SJC)	35
4.9.4	Visuelle Analogskala (VAS).....	36
4.9.5	Sonstige Ergebnisse	37
5	Diskussion.....	38
5.1	BNP	38
5.1.1	Erhöhtes Ausgangsniveau	38
5.1.2	Einfluss von Prednisolon auf die Mortalität.....	39
5.1.3	BNP-Erhöhung nach Prednisolongabe.....	40
5.1.4	Dosis- und Altersabhängigkeit	42
5.2	Lipide und Lipoproteine.....	44
5.2.1	LDL	44
5.2.2	HDL	45
5.2.3	Triglyceride	45
5.2.4	Gesamtcholesterin	46
5.3	Blutdruck.....	46
5.4	HOMA-Index	48
5.5	Klinische Wirksamkeit des Prednisolons	49
5.6	Fehlerbetrachtung.....	49
6	Zusammenfassung	50
7	Literaturverzeichnis	51
8	Thesen	60
9	Selbstständigkeitserklärung	V
10	Erklärung über frühere Promotionsversuche	VI
11	Lebenslauf	VII
12	Danksagung	VIII

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abb.	Abbildung
ACR	American College of Rheumatology
ACS	akutes Koronarsyndrom
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
aHT	arterieller Hypertonus
Ak	Antikörper
ANP	atriales natriuretisches Peptid
AP	alkalische Phosphatase
AS	Aminosäure(n)
BMI	Body-Mass-Index
BNP	B-Type Natriuretic Peptide
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CCP-Ak	Antikörper gegen zyklisches citrulliniertes Peptid
CD	cluster of differentiation
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
CRP	C-reaktives Protein
DAS 28	Disease Activity Score 28
D.m.	Diabetes mellitus
DMARD	disease modifying anti-rheumatic drugs
et al.	et alii oder et aliae; lateinisch für: „und andere“
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
EULAR	European League Against Rheumatism
FFbH	Funktionsfragebogen Hannover
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HDL	High Density Lipoprotein
HLA	humanes Leukozytenantigen
HOMA-Index	Homeostasis Model Assessment-Index
IDL	Intermediate Density Lipoprotein
KI	Konfidenzintervall
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low Density Lipoprotein
LVD	linksventrikuläre Dysfunktion
LVDD	linksventrikuläre diastolische Dysfunktion
MCP	Metacarpophalangealgelenk
MTP	Metatarsophalangealgelenk
MTX	Methotrexat
NPR	natriuretic peptide receptor
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
NYHA	New York Heart Association
PIP	proximale(s) Interphalangealgelenk(e)
RA	Rheumatoide Arthritis
RF	Rheumafaktor
RR	Blutdruck, indirekt gemessen nach Riva-Rocci
SJC	Swollen joint count (Anzahl der geschwollenen Gelenke)
Tab.	Tabelle
TJC	Tender joint count (Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke)
TNF	Tumornekrosefaktor

VAS	Visuelle Analogskala
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
WHO	World Health Organisation

1 Einleitung

Der Begriff Rheuma leitet sich vom griechischen *rheumein* ab, was mit „Fließen“ oder „Strömen“ übersetzt werden kann und der antiken Vorstellung entspringt, dass vom Gehirn herabströmende Säfte diese Krankheit verursachen.

Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises begleiten die Medizin unter sich ändernden Bezeichnungen seit Jahrtausenden. Um den aktuellen Wissensstand und die Forschungsarbeit der letzten Jahrzehnte würdigen zu können, beginnt diese Dissertation mit einem Zitat aus dem Jahre 1919.

„Der Gelenkrheumatismus des Erwachsenen (fliegende Gicht) [zeigt] [...] eine deutliche Neigung des Organismus zu Wiederholungen der Erkrankung [...], wodurch es einigermaßen wahrscheinlich wird, daß neben der Einwanderung der unbekanntenen Infektionskeime auch ein günstiger Nährboden, etwa eine mangelhafte Blutbeschaffenheit, vorhanden sein muss.“ [1]

Der Verfasser erläutert das zeitgenössische Wissen und die allgemein üblichen Therapien bei rheumatischen Gelenkerkrankungen. Als mögliche Behandlung schlägt er eine Gabe „von mindestens 8 Gramm“ Salicylsäure pro Tag vor. Als einzige Ergänzung oder Alternative standen Wärmeanwendungen, in Form von Moor-, Schlamm-, Sand- oder Wasserbäder, sowie Bewegungstherapie zur Verfügung. Es ist davon auszugehen, dass dies in vielen Fällen unbefriedigende Ergebnisse hervorbrachte.

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts entwickelten sich die pathophysiologischen Kenntnisse der Entzündungen in Knorpel, Muskel, Gelenkkapsel und Sehnenscheide im Verlauf einer rheumatischen Erkrankung. In Anbetracht des damaligen immunologischen Wissensstandes ist der Ausdruck „mangelhafte Blutbeschaffenheit“ als möglicher Auslöser vereinbar mit unserer heutigen Vorstellung der Ätiologie einer Autoimmunerkrankung.

Ebenso wird die Theorie, dass der Beginn einer rheumatischen Erkrankung durch bestimmte Viren („unbekannte Infektionskeime“) ausgelöst werden kann, heutzutage diskutiert [2].

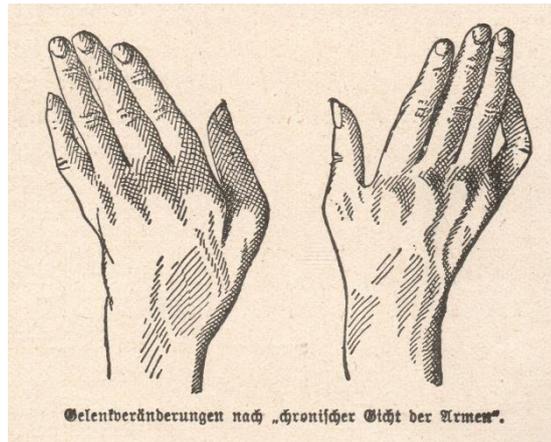


Abb. 1 Gelenkveränderungen nach „chronischer Gicht der Armen“ [originale Abbildungsbeschriftung];
Abbildung und Beschriftung aus: Müller A, *Der Weg zur Gesundheit – Ein getreuer und unentbehrlicher Ratgeber für Gesunde und Kranke*; Band 2; 7. Auflage; S. 271; Verlag von C. A. Müller; Berlin 1919

1.1 Rheumatoide Arthritis (RA)

1.1.1 Epidemiologie

Mit einer Inzidenz von 50 auf 100.000 Einwohner ist die Rheumatoide Arthritis (RA) häufig. Der Erkrankungsgipfel befindet sich im 4. bis 6. Lebensjahrzehnt. Frauen sind etwa viermal häufiger betroffen als Männer [3; 4].

1.1.2 Ätiologie

Wie bei vielen Autoimmunerkrankungen ist bei der RA keine alleinige Ursache auszumachen. Man geht von einem polyätiologischen Geschehen mit exogenen und endogenen Faktoren aus [5; 6].

Bei seropositiven Formen tritt eine familiäre Häufung der Erkrankung auf. Diskutiert wird unter anderem eine genetische Disposition mit einer Häufung des HLA-DR4 und -DR1-Gens [3; 6]. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ist es in etwa 70 % der Fälle positiv, bei gesunden Kontrollen sind in 30% ebenfalls positive Ergebnisse zu erwarten [6]. Einen exogenen Auslöser könnten virale Infekte darstellen. Hier steht vor allem eine Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus unter Verdacht einer möglichen Triggerfunktion [2]. Darüber hinaus ist sowohl die Genese, als auch die Progredienz einer RA sehr stark mit dem Rauchen assoziiert [7]. Ein moderater Ethanolkonsum kann die Erkrankungswahrscheinlichkeit hingegen senken [8]. Eine weitere interessante Beobachtung stellt die Tatsache dar, dass die Erkrankungshäufigkeit unter Einnahme oraler Kontrazeptiva sowie in der Schwangerschaft herabgesetzt ist. In der Menopause ist eine Häufung der Inzidenz festzustellen [5; 9].

1.1.3 Klinik

Die RA ist eine in Schüben verlaufende Gelenkentzündung [3; 4]. Die häufigste Manifestation stellt die symmetrische Synovialitis vor allem der Metacarpophalangealgelenke (MCP), sowie der proximalen Interphalangealgelenke (PIP) und der Handgelenke dar. Die Fußgelenke können ebenfalls betroffen sein. Im Erkrankungsverlauf können Knie-, Sprung-, Ellenbogen- und Schultergelenke involviert sein [3; 4]. Diese Synovialitiden äußern sich klassisch durch Schwellung, Gelenkerguss, Schmerz, Überwärmung, evtl. Rötung und in Folge dessen auch Funktionseinbußen. Dieses Vollbild ist vor allem in einer akuten Phase der Erkrankung zu beobachten [4]. In einigen Fällen geht die RA mit extraartikulären Manifestationen, wie Tendovaginitiden, paraartikulären Weichteil- und Organschädigungen einher.

Unbehandelt kommt es im weiteren Verlauf zu Gelenkdestruktionen, Deformitäten und Schädigungen des Bandapparates. Als typische Befunde sind zu nennen: Schwanenhals- und Knopflochdeformitäten, Krallen- und Hammerzehen sowie die Ulnardeviation der Fingergrundgelenke [10].

An den Streckseiten der Gelenke finden sich bei ca. 20% der RA-Erkrankten sog. Rheumaknötchen. Diese sind derb und verschieblich und stellen histologisch hauptsächlich entzündliches Granulationsgewebe dar [5].

1.1.4 Diagnostik

Rheumatische Erkrankungen, insbesondere die rheumatoiden Arthritiden, bleiben oft monatelang unerkannt und werden nicht selten fehldiagnostiziert. Dies liegt nicht zuletzt an den teilweise sehr variablen klinischen Verläufen und möglichen Manifestationen der Erkrankung. Das American College of Rheumatology (ACR) hat in Zusammenarbeit mit der European League Against Rheumatism (EULAR) 2010 neue Klassifikationskriterien für die Diagnose einer RA zusammengestellt (siehe Tab. 1). Für die Anzahl der betroffenen Gelenke, den Antikörperstatus, die Erhöhung von CRP oder BSG sowie für die Symptombdauer werden Punkte vergeben. Sind 6 oder mehr Punkte der 10 möglichen erreicht, gilt eine RA als sicher

Tab. 1 ACR/EULAR-Klassifikationskriterien der RA von 2010. Als große Gelenke (*) zählen Schulter-, Ellenbogen-, Knie-, Hüft- und Fußknöchelgelenke. Als kleine Gelenke (**) zählen Handwurzel-, MCP-, PIP- und MTP-Gelenke.[16]

A	Gelenkbeteiligung	Score:
	1 großes Gelenk*	0
	2-10 große Gelenke*	1
	1-3 kleine Gelenke**	2
	4-10 kleine Gelenke**	3
	>10 kleine Gelenke**	5
B	Serologie	
	negativer RF und negative CCP-Ak	0
	schwach-positiver RF <u>oder</u> schwach-positive CCP-Ak	2
	hoch-positiver RF <u>oder</u> hoch-positive CCP-Ak	3
C	Akut-Phase-Reaktion	
	normales CRP und normale BSG	0
	erhöhtes CRP <u>oder</u> erhöhte BSG	1
D	Symptombdauer	
	< 6 Wochen	0
	≥ 6 Wochen	1

Der wichtigste serologische Marker zur RA-Diagnostik ist der Antikörper gegen das zyklische citrullinierte Peptid (CCP-Ak). Er erreicht eine Sensitivität von 98% und eine Spezifität von 85% [11]. Unter Citrullinierung versteht man eine posttranslationale Modifikation der Aminosäure Arginin. Dieser Vorgang führt zu einer veränderten Tertiärstruktur des jeweiligen Proteins. Die Citrullinierung selbst ist auch Bestandteil physiologischer Prozesse. Die Antikörperbildung ist jedoch pathologisch [12].

Der Rheumafaktor stellt bei entsprechender Klinik einen weiteren, wichtigen Hinweis zur Diagnosestellung dar. Pathophysiologisch ist er ein Ig-M-Antikörper, welcher gegen den Fc-Teil autologer Immunglobuline gerichtet ist. Man kann ihn bei 70 – 80% der RA-Patienten nachweisen (seropositive Form) [6].

Weitere Hinweise bieten akute Entzündungsparameter, wie das CRP und eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit, auch wenn diese nicht RA-spezifisch sind [4; 5].

Die radiologische Diagnostik beschränkt sich in der klinischen Praxis hauptsächlich auf das konventionelle Röntgenbild und seltener auf das Kontrastmittel-MRT mit Gadolinium. Hier lassen sich Weichteilschwellungen, Gelenkspaltverschmälerung, Entzündungsprozesse, Erosionen, gelenknahe Demineralisierungen und Deformitäten identifizieren.

Die Ultraschalluntersuchung hat, dank ihrer nicht vorhandenen Strahlenbelastung und wiederholbaren, kostengünstigen Durchführbarkeit, ebenfalls praktische Bedeutung.

1.1.5 Therapie

Eine kausale Therapie der RA ist zurzeit nicht möglich. Eine klinische Remission, eine Verhinderung der Gelenkdestruktionen sowie die Schmerzbehandlung stehen im Vordergrund [3]. Für eine optimale Prognose ist eine frühzeitige Therapie und somit eine frühzeitige und korrekte Diagnosestellung von elementarer Bedeutung.

Die Behandlung der RA erfolgt stufenweise an die Krankheitsaktivität des Patienten angepasst. In vielen Fällen kann durch eine frühe und ausreichend intensive Therapie das Fortschreiten bzw. Auftreten der Arthritiden und ihre Folgeschäden gänzlich verhindert werden [13; 14].

Grundlage einer jeden RA-Therapie stellen die Basistherapien in Form der sog. Disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) dar. Methotrexat (MTX), in Dosen zwischen 7,5mg und 30mg/Woche, stellt die first-line-Therapie der RA dar. Bei bestehender Kontraindikation oder Unwirksamkeit werden allerdings weiterhin andere klassische DMARD, wie z.B. Leflunomid oder Sulfasalzin, eingesetzt [15]. Die DMARD können kombiniert werden. Als zusätzliche Kombinationspräparate stehen Chloroquin, bzw. Hydroxychloroquin, Ciclosporin A, sowie Azathioprin zur Verfügung.

Bei Unwirksamkeit von Mono- und Kombinationstherapien der DMARD, sollte nach wenigen Monaten Therapie der Einsatz von sog. Biologika erwogen werden. Darunter versteht man monoklonale Antikörper mit unterschiedlichen Angriffspunkten, wie Anti-TNF-, TNF-Rezeptor- oder CD-20-Antikörpern [4]. Rituximab (Anti-CD20-Ak), Etanercept (Anti-TNF α -Ak), Infliximab (Anti-TNF α -Ak) und Adalimumab (Anti-TNF α -Ak) stellen nur einige Beispiele aus einem inzwischen verfügbaren Medikamentenpool dar. Es sind Monotherapien und Kombinationen mit DMARD üblich und ermöglichen so eine individuelle und möglichst nebenwirkungsarme Therapie des Patienten.

Additiv kommen häufig niedrig dosierte Glukokortikoide zum Einsatz. Sie können dauerhaft zusammen mit einer Basistherapie oder intermittierend zur Therapieüberbrückung eingesetzt werden [14]. Glukokortikoide verbessern die Klinik und verlangsamen die Progredienz von Gelenkdestruktionen. Die Therapieindikation sollte streng gestellt werden, da die

Nebenwirkungen, vor allem in Form des iatrogenen Morbus Cushing, immense Ausmaße annehmen können. Eine Dosis von 7,5 mg Prednisolonäquivalent je Tag sollte nicht überschritten werden. [15].

Während eines akuten Krankheitsschubes eignen sich Glukokortikoide kurzzeitig auch in höheren Dosen um Dauer und Intensität des Schubes positiv zu beeinflussen. Die verabreichten Dosen reichen, je nach Schweregrad, von 20 mg bis hin zu systemisch verabreichten 500 mg Prednisolon bzw. Methyprednisolon.

Physio- und physikalische Therapien sind unerlässlich und sollten zusammen mit Bewegungs- und Ergotherapie ein stetes Element in der Therapieplanung sein [3; 10].

In Ausnahmefällen können chirurgische Maßnahmen, hauptsächlich Synovektomien und Deformitätsbehandlungen, indiziert sein.

1.2 Möglichkeiten zur Erfassung der Krankheitsaktivität bei RA - Patienten

Zur Validierung der klinischen Untersuchung wurden Instrumente entwickelt, welche dem Arzt eine Aktivitätsbeurteilung, Prognoseeinschätzung, Therapiekontrolle und Stadieneinteilung ermöglichen. Im Folgenden werden die in der klinischen Praxis geläufigen Scores und Fragebögen erläutert.

1.2.1 Die visuelle Analogskala (VAS)

Hierbei handelt es sich um eine simple Methode, den subjektiven Eindruck des Patienten von seiner aktuellen Krankheitsintensität zu erfassen. Der Patient wird aufgefordert, die Intensität seiner Schmerzen oder seiner allgemeinen Krankheitsaktivität auf einer in zehn Schritten eingeteilten Linie zu markieren.

1.2.2 Disease Activity Score 28 (DAS 28)

Der DAS 28 stellt eine komplexere Möglichkeit der Aktivitätserfassung bei RA-Patienten dar. Er wird multifaktoriell berechnet, was systematische Fehler in der Erhebung einzelner Werte relativiert.

Zunächst wird der Patient auf geschwollene (SJC) und druckschmerzhafte (TJC) Gelenke untersucht. Berücksichtigt werden hierbei 28 Gelenke: Schulter-, Ellenbogen-, Hand-, Knie-,

sowie sämtliche MCP- und PIP-Gelenke. Keine Berücksichtigung finden die Sprung- und Zehengelenke.

Der zweite Faktor ist die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) in mm/h nach Westergren nach einer Stunde. Das dritte Element stellt die VAS in Bezug auf die letzten sieben Tage dar.

Der DAS 28 berechnet sich wie folgt:

$$DAS\ 28 = \sqrt{SJC} + \sqrt{TJC} + (0,7 * \ln(BSG)) + (0,014 * (VAS * 10))$$

Bei einem DAS-Wert < 2,6 kann von einer Remission der RA ausgegangen werden. Von einer niedrigen Aktivität spricht man bei Werten zwischen 2,6 und 3,2. Eine mittlere Aktivität ist in einem Bereich von > 3,2 bis 5,1 wahrscheinlich. Überschreitet der DAS 28 die Schwelle von 5,1 muss von einer hochaktiven Arthritis ausgegangen werden [16].

1.2.3 Funktionsfragebogen Hannover (FFbH)

Dieser Fragebogen besteht aus 18 Fragen zu den Möglichkeiten der alltäglichen Verrichtungen.

Tab. 2 Funktionsfragebogen Hannover; nach: Kuipers/Zeidler/Köhler: *Medal Rheumatologie*, 2. Auflage, wiskom Verlag

Frage	Ja	Ja, aber mit Mühe	Nein, oder nur mit fremder Hilfe
1. Können Sie Brot streichen?	2	1	0
2. Können Sie aus einem normal hohen Bett aufstehen?	2	1	0
3. Können Sie mit der Hand schreiben? (mind. eine Postkarte)	2	1	0
4. Können sie Wasserhähne auf- und zudrehen?	2	1	0
5. Können Sie sich strecken, um z.B. ein Buch von einem hohen Regal oder Schrank zu holen?	2	1	0
6. Können Sie einen mindestens 10kg schweren Gegenstand (z.B. einen Wassereimer oder Koffer) hochheben und 10 Meter weit tragen?	2	1	0
7. Können Sie sich von Kopf bis Fuß waschen und abtrocknen?	2	1	0
8. Können Sie sich bücken und einen leichten Gegenstand (z.B. ein Geldstück oder zerknülltes Papier) vom Fußboden aufheben?	2	1	0
9. Können Sie sich über einem Waschbecken die Haare waschen?	2	1	0
10. Können Sie eine Stunde auf einem ungepolsterten Stuhl sitzen?	2	1	0
11. Können Sie 30 Minuten ohne Unterbrechung stehen?	2	1	0
12. Können Sie sich im Bett aus Rückenlage aufsetzen?	2	1	0
13. Können Sie Strümpfe an- und ausziehen?	2	1	0
14. Können Sie im Sitzen einen kleinen heruntergefallenen Gegenstand (z.B. eine Münze) neben Ihrem Stuhl aufheben?	2	1	0
15. Können Sie einen schweren Gegenstand (z.B. einen gefüllten Kasten Mineralwasser) vom Boden auf den Tisch stellen?	2	1	0
16. Können Sie sich einen Wintermantel an- und ausziehen?	2	1	0
17. Können Sie ca. 100 Meter schnell laufen (nicht gehen), etwa um einen Bus zu erreichen?	2	1	0
18. Können Sie öffentliche Verkehrsmittel (Bus, Bahn usw.) benutzen?	2	1	0

Die erreichte Punktzahl wird in % angegeben.

$$\text{Funktionskapazität} = \frac{\text{Erreichte Punktzahl} * 100}{2 * \text{Anzahl der gültigen Antworten}}$$

Der FFbH erlaubt zusätzlich zur Einteilung der Krankheitsaktivität durch den DAS 28, eine Einschätzung des bereits eingetretenen Gelenkschadens und der verbleibenden Gelenkfunktion.

1.3 Glukokortikoide

Eine experimentelle Studie hat gezeigt, dass Mäuse, bei denen die Rezeptoren für Glukokortikoide blockiert sind, nicht lebensfähig sind. Sie können keine Glukoneogenese betreiben, leiden an diversen Organdefekten und sterben bereits kurz nach ihrer Geburt [17].

1.3.1 Aufbau und Physiologie des Cortisols

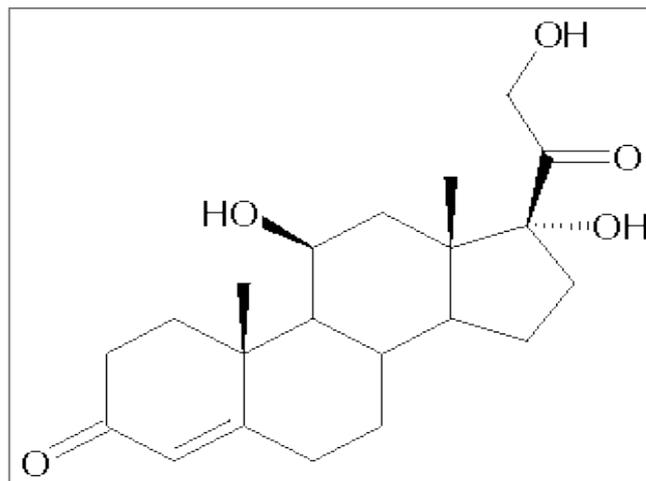


Abb. 2 chemische Struktur von Cortisol

Cortisol wird in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde produziert [18]. Es entsteht, wie alle Glukokortikoide, in mehreren Schritten aus Cholesterol und enthält die Grundstruktur eines Steran-Ringsystems [19]. Die Ausschüttung unterliegt einem zirkadianen Rhythmus. Die Biosynthese wird durch das adrenocorticotrope Hormon (ACTH) induziert, welches in der Adenohypophyse synthetisiert wird und selbst wiederum einem Steuerungsmechanismus durch das Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) unterliegt. CRH wird im Hypothalamus gebildet und ist für die zeitliche Schwankung des Cortisolspiegels verantwortlich [17; 20]. Steigt der Cortisolspiegel an, hemmt es seine eigene Biosynthese über negative Rückkopplung.

Die physiologische Funktion des Cortisols besteht in der Aktivierung eines katabolen Stoffwechsels, vor allem der Glukoneogenese, und ist damit essentiell für die Energiebereitstellung in Stresssituationen oder während einer Nahrungskarenz. Es besteht ein enger Synergismus in Bezug auf die Wirkungen von Glukagon und Katecholaminen.

Eine weitere physiologische Wirkung ist die Regulation des Immunsystems. Hierbei besteht seine Funktion in erster Linie darin, eine überschießende Immunreaktion zu verhindern. Seine entzündungshemmende Wirkung erzielt Cortisol vor allem durch die Stimulation entzündungshemmender Proteine, so z.B. Lipokortine, welche eine Hemmung der

Phospholipase A2 verursachen. Dies resultiert schließlich in einer gebremsten Bildung proinflammatorischer Zytokine, wie Interleukin 1 oder TNF- α . Darüber hinaus wird die Synthese von Kollagenase und Elastase in den Makrophagen inhibiert [5; 20]. In höheren Dosen wirkt Cortisol nicht nur antiphlogistisch, sondern auch immunsuppressiv. Hierbei spielen veränderte Expressionen und Translationen proinflammatorischer Gene in aktivierten T-Lymphozyten eine Schlüsselrolle. Darüber hinaus wird die Anzahl und Funktion der T-Lymphozyten u.a. durch eine Hemmung ihrer Proliferation und Zerstörung ihrer Vorstufen negativ beeinflusst [5].

1.3.2 Prednisolon und Methylprednisolon

Diese synthetisch hergestellten Glukokortikoide sind die in der Rheumatologie am häufigsten eingesetzten Steroide. Ihre Wirkung ist stärker als die des physiologisch vorkommenden Cortisons und ihre biologische Halbwertszeit ist mit 12 – 36 Stunden etwa doppelt so lang, wie die des körpereigenen Pendant.

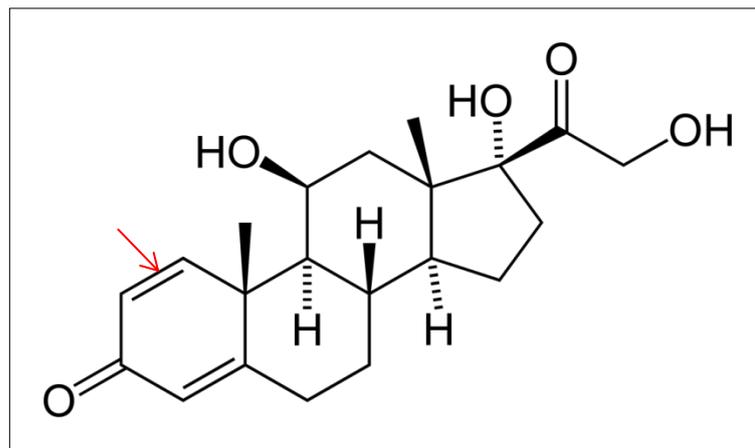


Abb. 3 chemische Struktur von Prednisolon; lediglich eine Doppelbindung unterscheidet Prednisolon vom Cortisol; diese wurde mit einem roten Pfeil markiert

Die Wirkungsweise ist äquivalent der des Cortisols (siehe Kapitel 1.3.1).

Auf Grund seiner guten Steuerbarkeit wird Prednisolon bevorzugt in der Rheumatologie eingesetzt. Es besitzt eine orale Bioverfügbarkeit von 80-90% und erreicht nach 1 bis 2 Stunden seine maximale Plasmakonzentration. In der Leber erfolgt eine Konjugation mit Glucuronsäure und wird schließlich renal ausgeschieden [5].

1.3.3 Nebenwirkungen von Steroiden

Nebenwirkungen treten häufiger bei langzeitiger und hochdosierter Gabe auf. Eine bekannte, unerwünschte Wirkung ist die Stammfettsucht, sowie Fetтанlagerung im Gesicht (Facies lunata) und Nacken [21]. Darüber hinaus können Bluthochdruck, Heißhunger, Blutzuckersteigerungen mit nachfolgender Insulinresistenz, bis hin zum Diabetes mellitus auftreten [22]. Hautveränderungen in Form einer Akne oder kleineren Blutungen gehören ebenso zum Nebenwirkungsspektrum wie psychische Reaktionen, meist Euphorie, in einigen Fällen aber auch Depressionen. Hinzu können Muskelschwäche und Hypogonadismus kommen [21; 22]. Durch den katabolen Stoffwechsel kommt es bei Daueranwendung zum Abbau der Knochensubstanz. Um einer cortisoninduzierten Osteoporose vorzubeugen, empfiehlt sich daher stets eine prophylaktische Begleittherapie mittels Calcium und Vitamin D [21]. Eine wichtige Nebenwirkung ist die Magen- und Darmschleimhautentzündung, bis hin zu Ulcera. Besonders in Kombination mit einer oralen NSAR-Einnahme ist hiermit zu rechnen [22]. Die Kombination der o.g. Cortisonnebenwirkungen wird unter dem Begriff Cushing-Syndrom zusammengefasst, benannt nach dem amerikanischen Neurologen und Chirurgen Harvey Williams Cushing. Darüber hinaus besteht, durch die immunsuppressive Wirkung (siehe Kapitel 1.3.1), eine gesteigerte Infektneigung durch Glukokortikoidtherapie [23].

1.4 Komorbiditäten der RA und deren Zusammenhang mit Glukokortikoiden

RA-Erkrankte haben eine hohe Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen. Dieser Effekt steigt proportional mit der Erkrankungsdauer und –intensität [24]. Dieses Risiko beinhaltet u.a. Myokardinfarkte, plötzliche Herztode, Vorhofflimmern und Schlaganfälle. Die Risikoerhöhung ist bei RA-Kranken in vergleichbarer Weise erhöht wie bei einem manifesten Diabetes mellitus Typ-II [25].

Die genaue Ursache ist unklar. Es wird vermutet, dass eine pathologische Entzündungsaktivität, welche mit einer RA einhergeht, das Endothel der Arterien frühzeitig schädigt [26; 27]. Hinzu kommt, dass RA-Patienten ein signifikant erhöhtes Risiko haben, an einem metabolischen Syndrom zu leiden [25].

Eine weitere, mit RA assoziierte Erkrankung stellt die Osteoporose dar. Zum einen wird ein Abbau der Knochensubstanz durch die Entzündungsvorgänge begünstigt, zum anderen verstärkt der Mangel an Bewegung aufgrund von Schmerzen den Knochenschwund zusätzlich [28]. Die Gabe von hochdosierten Glukokortikoiden führt zu einer Verstärkung dieses Effektes (siehe Kapitel 1.3.3).

Welchen Einfluss eine Glukokortikoidtherapie bei den o.g. Risiken spielt, ist Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen. Bekannt ist, dass eine dauerhafte Glukokortikoidgabe das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung signifikant erhöht [29; 30]. Listing J et al. konnten 2013 zeigen, dass eine Dosisabhängigkeit in Bezug auf die Erhöhung der Mortalität durch Prednisolon existiert und bereits bei Tagesdosen zwischen 5 und 10mg eine signifikante Mortalitätssteigerung zu verzeichnen ist [24]. Dieser Effekt nimmt mit Dosissteigerung weiter zu und erreicht bei Tagesdosen > 15 mg ein relatives Risiko von 6,68 [4,06; 11,0] an einer kardiovaskulären Erkrankung zu sterben [24]. In einer Untersuchung von Ajeganova S et al. wurde gezeigt, dass eine Therapie mit 7,5 mg/d keine wesentliche Mortalitätssteigerung bewirkt [31]. Eine Ausnahme scheinen hier cerebrovaskuläre Ereignisse zu bilden. Hier konnte bereits bei der o.g. Dosis eine signifikante Risikoerhöhung gezeigt werden.

Bei niedrigen Prednisolontagesdosen scheint der Benefit für die Patienten, in Form einer Verringerung der Krankheitsaktivität und der radiologischen Progression, die Risiken einer kardiovaskulären Erkrankung, bzw. eines kardiovaskulären Todes zu übertreffen [31]. Dieser Benefit relativiert sich jedoch bei höheren Dosen (ab >7,5 mg/d) [24].

1.5 B-Type Natriuretic Peptide (BNP)

Das Herz ist ein endokrines Organ. Nachdem Kangawa et al. und Bold et al. 1984 das atriale natriuretische Peptid (ANP) nachgewiesen haben, wurde 1991 von Mukoyama et al. ein weiteres natriuretisches Peptid entdeckt. Da es zuerst in einem Schweinegehirn nachgewiesen wurde, nannte man es Brain Natriuretic Peptide. Kurz darauf wurde jedoch festgestellt, dass es beim Menschen hauptsächlich von Ventrikelmuskulaturzellen sezerniert wird und man änderte den Namen in B-Type Natriuretic Peptide (BNP) [32]. Seine Funktion ist der des ANP sehr ähnlich. Auf einen Dehnungsreiz hin wird es ausgeschüttet und führt über eine periphere Vasodilatation und eine gesteigerten Diurese zu einer Verminderung der Vor- und Nachlast des Herzens.

1.5.1 Biosynthese des BNP

Im Myokard wird zunächst das Pre – proBNP (134 Aminosäuren; AS) gebildet, welches auf entsprechenden Reiz hin (siehe Abb. 4) in ein Signalpeptid (26 AS) und die direkte Vorstufe proBNP (108 AS) gespalten wird. Durch eine weitere Modifikation wird hieraus NT-proBNP (1-76 AS) und BNP (77-108 AS) hergestellt und schließlich sezerniert [33]. Seine biologische Wirkung erzielt BNP durch die Aktivierung von natriuretischen Peptidrezeptoren (NPR). Es sind aktuell drei Subtypen bekannt: A, B und C. Die A- und B-Rezeptoren sind hierbei vor

allein für eine Vasodilatation verantwortlich, während der Typ-C-Rezeptor die Diurese vermittelt [32].

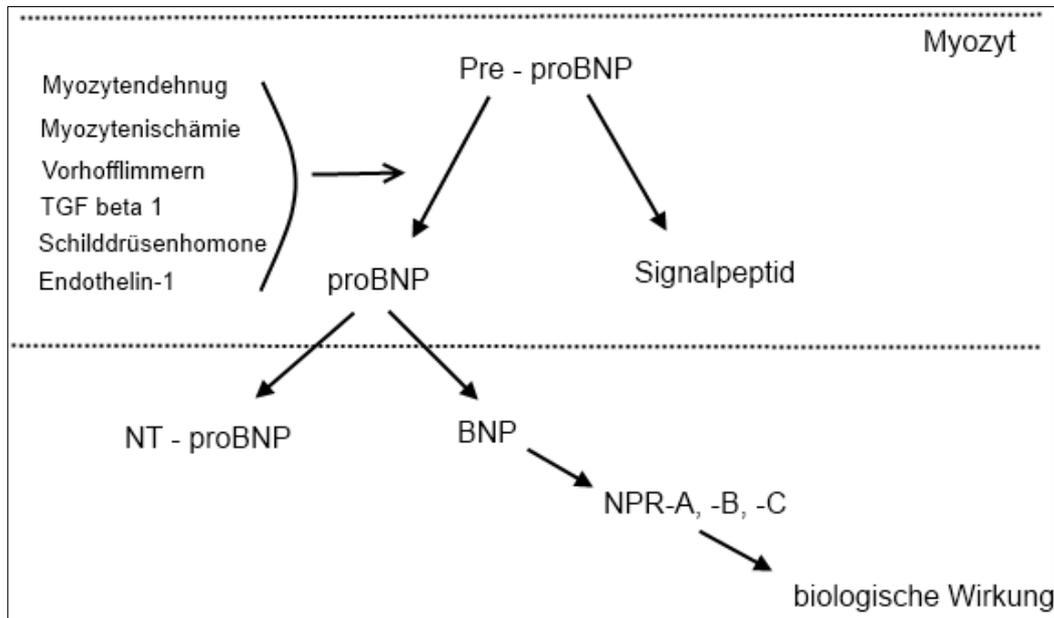


Abb. 4 vereinfachte Darstellung der Syntheschritte des BNP; NPR: natriuretic peptide receptor; in Anlehnung an eine Abbildung aus: *Li N et al.* Brain natriuretic peptide and optimal management of heart failure. *6B(9): 877-884, J Zhejiang Univ SCI : s.n., 2005.*

1.5.2 Anwendungen und Nutzen

BNP ist als Biomarker für die Diagnose, Prognose, Hospitalisierungsrate und Mortalität einer Herzinsuffizienz geeignet [34]. Eine Erhöhung ist vor allem bei linksventrikulärer Dysfunktion (LVD), kardiale Volumenbelastung, Herzfehler und einem akuten Koronarsyndrom (ACS) zu erwarten [34; 35]. In neueren Studien wurde gezeigt, dass eine BNP-Erhöhung auch bei nicht kardialen Erkrankungen zu beobachten ist. So ist bei nicht-kardialen Intensivpatienten in 60% der Fälle ein BNP-Anstieg zu erwarten und korreliert signifikant mit dem Langzeitüberleben [36]. Bei einer Lungenembolie hat sich die Bestimmung von BNP als Diagnose- und Prognosekriterium bewährt [37].

BNP wird als Marker zur Therapiekontrolle bei Herzerkrankungen verwendet. Bei einer Neueinstellung eines Patienten mit Beta-Blockern sind die Effekte unmittelbar mittels BNP nachzuvollziehen [37]. In einer neuen Studie wurde darüber hinaus gezeigt, dass die BNP-Bestimmung als Screening-Methode bei klinisch unauffälligen Personen die Häufigkeit von kardiovaskulären Ereignissen voraussagen kann [38]. Maisel A et al. haben in mehreren Studien bewiesen, dass es eine Korrelation zwischen klinischem NYHA-Stadium und dem BNP-Wert gibt [39].

In Bezug auf die Korrelation zwischen BNP und RA existieren ebenfalls aktuelle Studien. So wurde bei aktiven RA-Patienten ohne kardiologische Krankheiten nachgewiesen, dass der BNP-Wert grundsätzlich erhöht ist [40].

1.5.3 Grenzwerte

Der in der gängigen Literatur angegebene Grenzwert für BNP beträgt 100 pg/ml [41]. Dieser Cut-Off wurde zur Diagnosestellung einer akuten Herzinsuffizienz gewählt und liefert eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 76% [42]. Der empfohlene Grenzwert variiert je nach Erkrankung. Für die diastolische Dysfunktion ist bereits ein Wert ab 65 pg/ml als pathologisch einzustufen [43]. Silver MA et al. haben nach mehreren, umfangreichen Studien postuliert, dass der BNP-Normwert bei einer Person, unter Berücksichtigung seiner klinischen Symptome, als ca. die Hälfte seines chronologischen Alters angenommen werden kann [44].

Bei der Interpretation müssen einige Faktoren berücksichtigt werden, welche eine Erhöhung oder Erniedrigung relativieren können. Ein wichtiger Faktor ist das Geschlecht. So ist das BNP bei Frauen im Durchschnitt höher, der empfohlene Grenzwert liegt bei 150 pg/ml [45]. Mit zunehmendem Alter steigt das BNP, auch bei herzgesunden Menschen. Da BNP hauptsächlich über die Niere ausgeschieden wird, droht bei eingeschränkter Nierenfunktion eine Überschätzung. Ein einheitlicher Schwellenwert des Kreatinins, ab dem der BNP-Wert definitiv beeinflusst wird, existiert jedoch nicht. Allerdings wird er in einigen Quellen mit Kreatinin $\geq 200 \mu\text{mol/l}$ angegeben [46]. Darüber hinaus wurden falsch hohe Werte bei Hyperthyreose und Malignomen beobachtet [41]. Antihypertensive Pharmaka, wie ACE-Hemmer, AT-Rezeptorantagonisten bewirken eine Senkung des BNP [41]. Betarezeptorblocker können einen steigernden Effekt auf den BNP-Spiegel haben [41]. Neuste Untersuchung deuten zudem darauf hin, dass auch sportliche Aktivität den BNP-Wert erhöhen kann [47]. Ein scheinbar falsch niedriger oder falsch normaler BNP-Wert ist selten und lediglich bei stark übergewichtigen Patienten zu erwarten [48]. In Tabelle 3 sind einige ausgewählte Erkrankungen mit ihren durchschnittlich zu erwartenden BNP-Werten aufgelistet (siehe Tab. 3).

Tab. 3 durchschnittliche BNP-Level bei einigen ausgewählten Erkrankungen. In Anlehnung an Raizada A et al. 2007 [49; 50]

Erkrankung	BNP-Level in pg/ml
Essentielle Hypertonie [51]	100-300
Tachykardie [52]	300-600
Herzfehler allgemein [53]	600-900
Isolierte diastolische Dysfunktion [54]	600-900
Mitralklappenstenose [55]	600-900
Aortenklappenstenose [56]	600-900
Dilatative Kardiomyopathie [57]	>900
Hypertrophe Kardiomyopathie [58]	
a. nicht-obstruktiv	600-900
b. obstruktiv	>900
Myokardinfarkt [59]	
a. bei Einweisung	600-900
b. Erholungsphase	>900
Chronische Niereninsuffizienz [60]	
a. nicht-dialysepflichtig	300-600
b. dialysepflichtig	600-900

1.6 Eigenschaften und Aussagekraft der humanen Lipoproteine

Die Lipide sind lebenswichtige Bestandteile unseres Körpers. Die Hauptvertreter stellen die Triglyceride und das Cholesterin, bzw. die Cholesterinester dar. Wir benötigen sie als Energielieferant und als Grundbausteine unserer Zellmembranen. Cholesterin ist zudem Ausgangssubstanz für die Synthese diverser Hormone, wie Östradiol, Testosteron, Progesteron, Aldosteron und des Cortisols (siehe Kapitel 1.3.1) [20].

Im Körper werden diese Substanzen mit Hilfe von Lipoproteinen transportiert. Hierbei handelt es sich Proteine, welche sich kovalent mit Lipiden verknüpfen. Sie bilden globuläre, micellenähnliche Partikel mit einem unpolaren Kern, in dem sich die Triglyceride und das Cholesterol befinden [61].

Lipoproteine werden üblicherweise nach ihrer Dichte eingeteilt, welche sich aus der Zusammensetzung der beinhaltenden Lipide ergibt. Die Triglyceride, die mit der Nahrung aufgenommen werden, werden mittels Chylomikronen über die Lymphbahnen abtransportiert. Die Very Low Density-Lipoproteine (VLDL), Intermediate Density-Lipoproteine (IDL) und die

Low Density-Lipoproteine (LDL) sind hauptsächlich für den Transport der in der Leber gebildeten Lipide in die Gewebe zuständig. Die letzte Gruppe stellen die High Density-Lipoproteine (HDL) dar. Diese extrahieren endogenes Cholesterol aus den Geweben und transportieren es zur Leber [61]. Das Gesamtcholesterol steigt mit zunehmendem Alter an und eignet sich zur Vorhersage von kardiovaskulären Sterbefällen. Je nach Alter und Ausgangscholesterolwert kann diese Mortalität im besten Falle halbiert werden, wenn der Gesamtcholesterolspiegel um 1 mmol/L gesenkt wird (physiologischer Referenzbereich: < 6,2 mmol/l) [62]. Darüber hinaus besteht eine Korrelation des Cholesterols mit der Wahrscheinlichkeit eines Apoplexes, sowie mit der Höhe des Blutdruckes [62]. In Bezug auf das HDL-Cholesterol besteht eine negative Korrelation mit den o.g. Risiken. Die höchste Genauigkeit zur Vorhersage kardiovaskulärer Ereignisse und Tode kardiovaskulärer Genese bietet das Verhältnis von Gesamtcholesterin zu HDL-Cholesterol [62]. Im Gegensatz zu den anderen Cholesterinwerten ist beim HDL ein hoher Serumspiegel prognostisch günstig (Referenzbereich: > 1,5mmol/L).

Der Lipidstoffwechsel wird durch eine exogene Zufuhr von Cortison negativ beeinflusst. Eine dauerhafte low-dose-Therapie mit Prednisolon bei RA-Patienten bewirkt eine im Durchschnitt 14,7 % erniedrigte HDL-Konzentration [63].

1.7 Homeostasis Model Assessment–Index (HOMA-Index)

Der HOMA-Index ist eine Methode zur Bestimmung der Insulinresistenz, welche 1985 von Matthews DR et al. [64] entwickelt wurde. Insulinresistenz ist Teil des Metabolischen Syndroms. Der HOMA-Index wird folgendermaßen berechnet [65]:

$$HOMA - Index = \frac{(Serumglukose \text{ in } \frac{mmol}{l} \times Seruminsulin \text{ in } \frac{mU}{l})}{22,5}$$

2 Zielstellung

Die in der Praxis eingesetzte Prednisolon-„Stoßtherapie“ bei RA-Patienten ist, hinsichtlich metabolischer Auswirkungen und klinischer Effektivität, wenig wissenschaftlich untersucht.

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, in welchem Ausmaß eine Steroid-Bolustherapie kardiovaskuläre Risikoparameter bei Patienten mit RA beeinflusst. Anhand einer retrospektiven Auswertung von Patientendaten soll bei RA-Patienten der Verlauf des BNP, Blutdruck, Triglyceride, Cholesterin, High Density Lipoprotein (HDL), Low Density Lipoprotein (LDL) und Blutglucosegehalt unter und nach einer Steroid-Bolustherapie erfasst werden.

Darüber hinaus soll der klinische Therapieerfolg der Prednisolongabe statistisch ausgewertet werden.

3 Material und Methodik

3.1 Auswahlkriterien für die Patientenauswertung

Erfasst wurden Daten von 47 Personen, welche im Universitätsklinikum Halle-Kröllwitz zwischen Oktober 2010 und Juli 2012 mit einer mittel- und hochdosierten Prednisolon- oder Methylprednisolon-Bolustherapie behandelt wurden. Dabei handelte es sich ausschließlich um Patienten mit einer gesicherten RA, bei denen mindestens ein geschwollenes und schmerzhaftes Gelenk im Bereich der Handgelenke und Finger vorlag. Die RA befand sich zum Zeitpunkt der Prednisolonapplikation in einem aktiven Stadium. Dies wurde definiert als ein DAS28 von $\geq 3,2$. Alle Patienten hatten eine vier Wochen vor Studienbeginn konstante Prednisolondosis, keine Gelenkinjektionen in den letzten vier Wochen, einen fehlenden oder seit drei Monaten stabil eingestellten arteriellen Hypertonus (aHT) oder Diabetes mellitus (D.m.). Die Mehrzahl der Patienten war nach der Stoßtherapie in ambulanter Nachsorge in der universitären Sprechstunde der Klinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums Halle (OA Dr. Schäfer).

Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Auswertung der anamnestischen, klinischen und serologischen Daten. Die Datenanalyse wurde durch die Ethik-Kommission des UKH genehmigt (Ethik-Antrag vom August 2010, abschließendes Votum Nr. 2011-65).

3.2 Durchführung

Im Rahmen ihres stationären Aufenthaltes erhielten alle Patienten im Arbeitsbereich Rheumatologie eine Bestimmung von BNP, gesamt Cholesterin, HDL, LDL, Triglyceride, Glukose, Insulin, HbA1c, C-reaktives Protein (CRP), alkalische Phosphatase (AP), Kreatinin, Rheumafaktor, CCP-Antikörper, kleines Blutbild und Urinstatus. Die Labordaten wurden ebenso den Krankenakten entnommen, wie die anamnestischen Angaben zu kardiologische Vorerkrankungen, Familienanamnese, Medikamenteneinnahme und aktueller sowie stattgehabter Rheumatherapie. Darüber hinaus wurde die visuelle Analogskala (VAS), der Funktionsfragebogen Hannover (FFbH), der Disease Activity Score 28 (DAS 28), Pulsfrequenz und der Blutdruck nach Riva-Rocci erfasst.

Zusätzlich wurden Daten nachfolgender klinischer und serologischer Untersuchungen erfasst und ihren Bestimmungszeiträumen entsprechend in drei weitere Gruppen eingeteilt: 1 – 3 Tage ($t=1$), 3 – 6 Wochen ($t=2$) und 3 – 6 Monate ($t=3$). Der genaue Zeitpunkt der ersten

Folgeuntersuchung variierte je nach Anzahl der Gaben der Initialdosis. In der Regel wurde die Initialdosis über zwei bis drei Tage verabreicht, danach erfolgte üblicherweise die erste Nachuntersuchung (t=1). Anschließend erfolgte eine stufenweise Absenkung der Dosis, die individuell festgelegt wurde. Die Schwankungen der anderen Untersuchungszeitpunkte ((t=2) und (t=3)) wurden durch die Unregelmäßigkeiten des stationären und ambulanten Alltags verursacht. Aus den Krankenakten wurden für die genannten Zeiträume erneut BNP, Gesamtcholesterin, HDL, LDL, Triglyceride, Glucose und HbA1c entnommen. Wieder wurden DAS 28, VAS, FFbH, Pulsfrequenz und Blutdruck erfasst. Etwaige Therapieänderungen wurden ebenfalls festgehalten.

3.3 Statistische Methode

Die erhobenen Daten wurden zunächst tabellarisch erfasst und aufgearbeitet. Hierzu wurden die Programme IBM SPSS Statistics Version 20.0 sowie Microsoft Excel 2010 verwendet.

Diese Daten wurden im Folgenden mittels deskriptiver statistischer Methoden veranschaulicht. Hierzu dienten neben der einfachen Darstellung der Daten, beispielsweise durch Angabe absolute Häufigkeiten, vor allem Mittelwert- und Konfidenzintervallangaben. Zur Visualisierung der Daten wurden Liniendiagramme und Tabellen verwendet. Eine Ausnahme bildete die Betrachtung 3.2.2 Hierbei wurden zur besseren Veranschaulichung die jeweiligen Datenpunkte in einem Diagramm dargestellt (Punktwolke) und anschließend eine lineare Regression durchgeführt, um hier eventuell vorhandene Effekte darzustellen. An geeigneten Stellen wurde die deskriptive Statistik durch induktive Statistik in Form des abhängigen (gepaarten) T-Tests ergänzt, um hier eine Aussage zur Signifikanz dargestellter Unterschiede treffen zu können. Angegebene 95%-Konfidenzintervalle sind in eckigen Klammern dargestellt. Signifikante Unterschiede werden ab einem p-Wert $\leq 0,05$ angenommen.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung der untersuchten Patientengruppe

Tab. 4 Übersicht Patientenkollektiv

Patientengruppe	n	% von n=47
insgesamt	47	100
weibliche Patienten	35	74,5
männliche Patienten	12	25,5
Alter \bar{x} [σ]	57,4 Jahre [14,9]	
Parameter der Stoßtherapie		
intravenöse Stoßtherapie	40	85,1
orale Stoßtherapie	7	14,9
≤50mg/d (\bar{x} 36,25mg/d)	8	17,0
100mg/d	27	57,4
≥250mg/d (\bar{x} 270,83mg/d)	12	25,5
medikamentöse Dauertherapie bei (t=0)		
mit Prednisolon behandelt	30	63,8
Tagesdosis Prednisolon \bar{x}	8,15 mg/d	
Kumulative Prednisolondosen ≥10g	12	25,5
MTX	19	40,4
NSAR	18	38,3
Biologika	12	25,5
sonstige Antirheumatika	18	38,3
Vorerkrankungen		
Hypertonus	24	51,1
Diabetes mellitus II	11	23,4
KHK	5	10,6
Apoplex	3	6,4
milde Herzinsuffizienz (NYHA I o. II)	4	8,5
Klappenvitium	7	14,9
Dyslipoproteinämie/ Dyslipidämie	5	10,6
aktive Raucher	13	27,7
geleg./ regelm. Alkoholkonsum	12	25,5
BMI \bar{x}	26,13 kg/m ²	

4.2 Verlauf des BNP unter Steroidtherapie

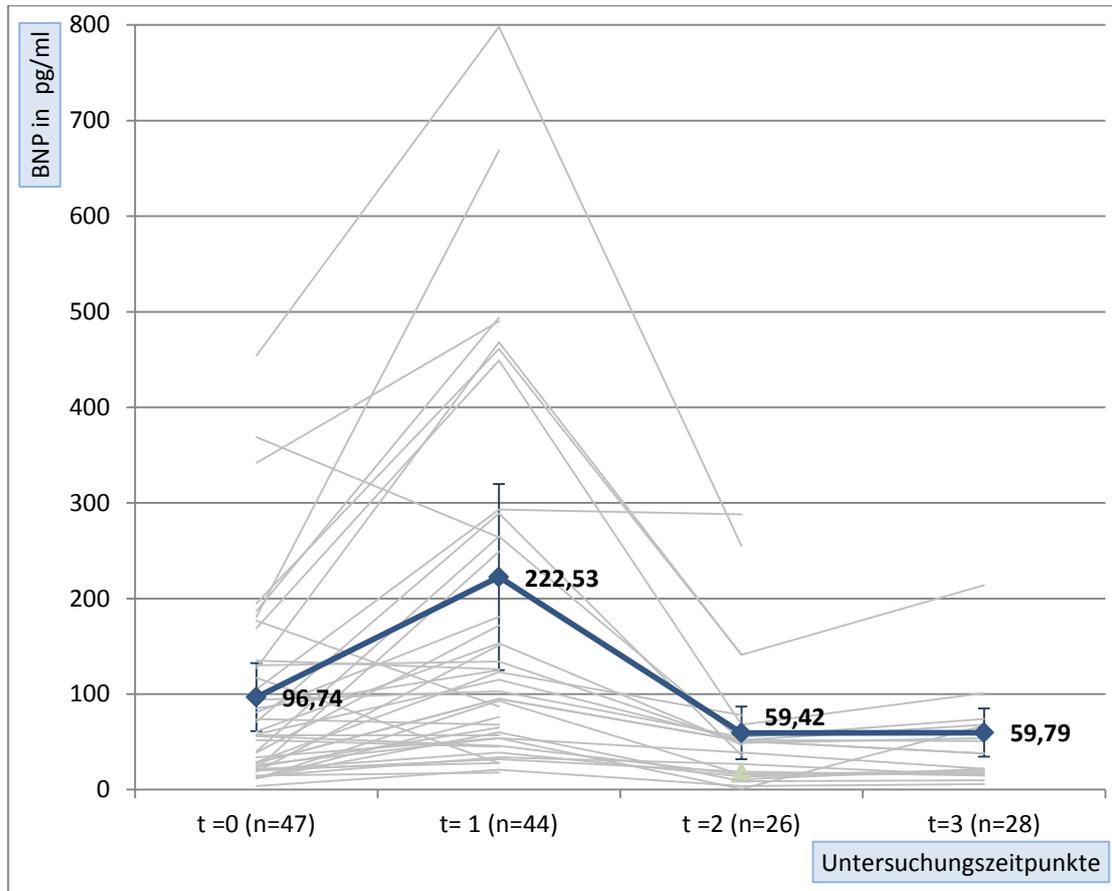


Abb. 5 BNP-Verlauf über den Untersuchungszeitraum. Die Einzelverläufe der Probanden wurden grau hinterlegt. Dargestellt sind außerdem der Mittelwert zu den Untersuchungszeitpunkten (blau) mit KI ($p=0,05$).

Es ist ein signifikanter ($p=0,001$) Anstieg des BNP kurz nach der Prednisolongabe zu verzeichnen. Im Mittel ist hier eine Verdopplung festzustellen. Nach 3-6 Wochen ($t=2$) fällt der BNP-Wert auf deutlich unterhalb des Ausgangswertes ($p=0,0007$) um langfristig auf diesem Niveau zu stagnieren ($p=0,14$).

4.2.1 BNP- Verlauf in Abhängigkeit von der initialen Prednisolondosis

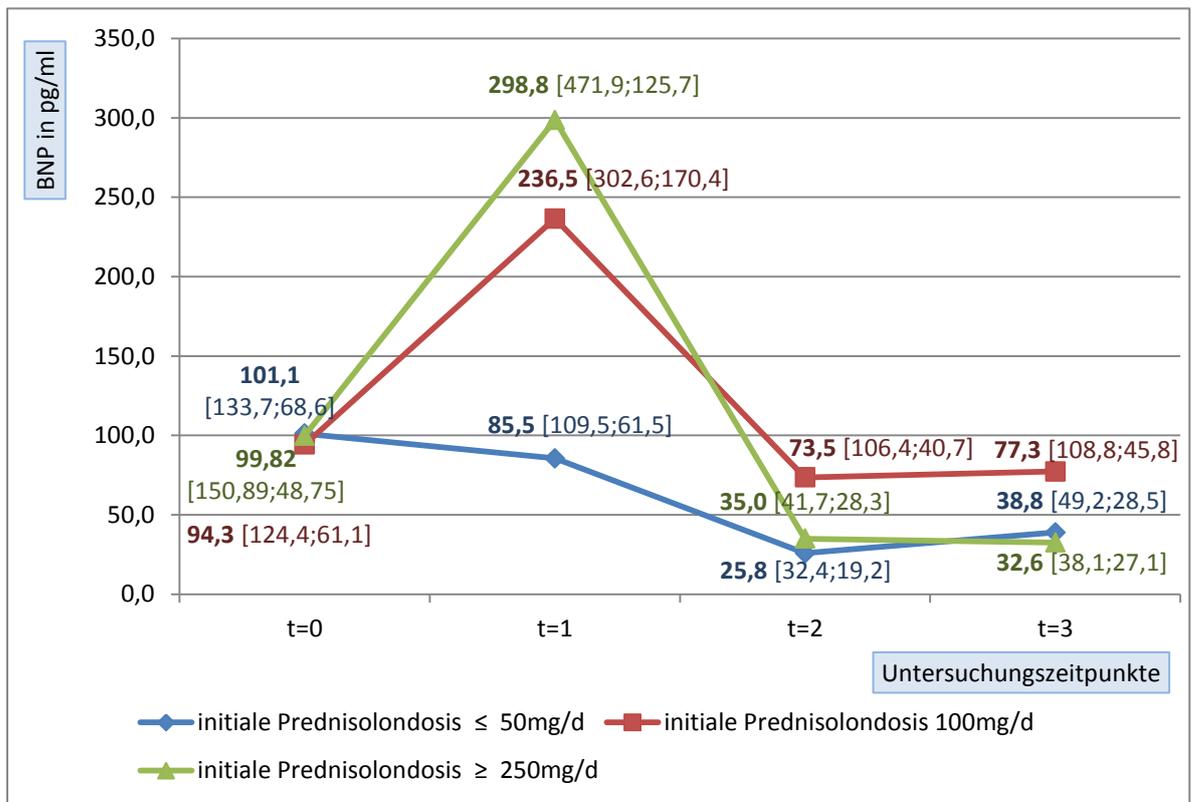


Abb. 6 BNP-Verlauf über den Untersuchungszeitraum unter Berücksichtigung der verabreichten Initialdosis.

Da die verabreichten, initialen Prednisolondosen individuell sehr unterschiedlich sind, wird der BNP-Verlauf in Abhängigkeit von der verabreichten Initialdosis betrachtet (Abb. 6). Es zeigt sich, dass bei einer Anfangsdosis von ≤ 50 mg kein BNP-Anstieg festzustellen ist (Vergleich Kapitel 3.2). Der kurzfristige Verlauf (t=1) beschreibt einen negativen Trend (p=0,27). Mittelfristig (t=2) ist eine signifikante Reduktion darstellbar (p=0,047).

Erst bei höheren Prednisolondosen (≥ 100 mg) tritt ein kurzfristiger BNP-Anstieg auf (p<0,001). Auch hier ist langfristig ((t=2) und (t=3)) ein Absinken des BNP auf bzw. unter das Ausgangsniveau festzustellen (p=0,004).

Ein signifikanter Unterschied zwischen den BNP-Anstiegen der Hochdosisgruppen, zwischen 100mg und 250mg zum Zeitpunkt t=1 lässt sich nicht feststellen (p=0,6435).

Auffällig sind die sehr ähnlichen Mittelwerte mit vergleichbaren KI zum Zeitpunkt (t=0) der drei Gruppen.

4.2.2 BNP-Änderung in Abhängigkeit vom Probandenalter

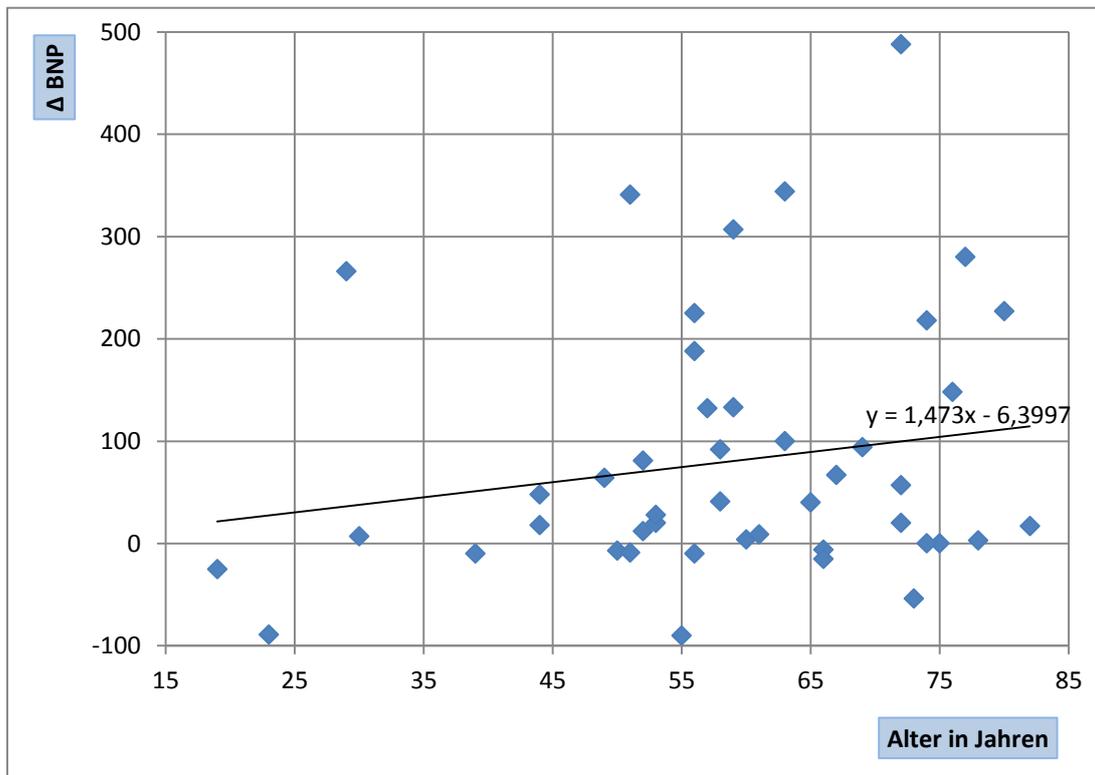


Abb. 7 Darstellung der BNP-Anstiege (Δ BNP) in Abhängigkeit vom Alter der Patienten. Zusätzlich ist eine lineare Regressionsgerade (schwarz) eingezeichnet.

Eine weitere Untersuchung stellt die Abhängigkeit des BNP-Anstieges (Δ BNP) vom Alter der Probanden dar. Diese Korrelation ist in Abb. 7 dargestellt. Hierbei berechnet sich Δ BNP eines Probanden als Differenz aus dem BNP-Maximalwert zu ($t=1$) und dem Mittelwert des Vor- ($t=0$) und Nachwertes ($t=2$).

$$\Delta \text{BNP} = \text{BNP}(t = 1) - \frac{\text{BNP}(t = 0) + \text{BNP}(t = 2)}{2}$$

Es liegt ein Pearson-Korrelationskoeffizient (r) von 0,33 zwischen Δ BNP und Alter vor ($p=0,01$).

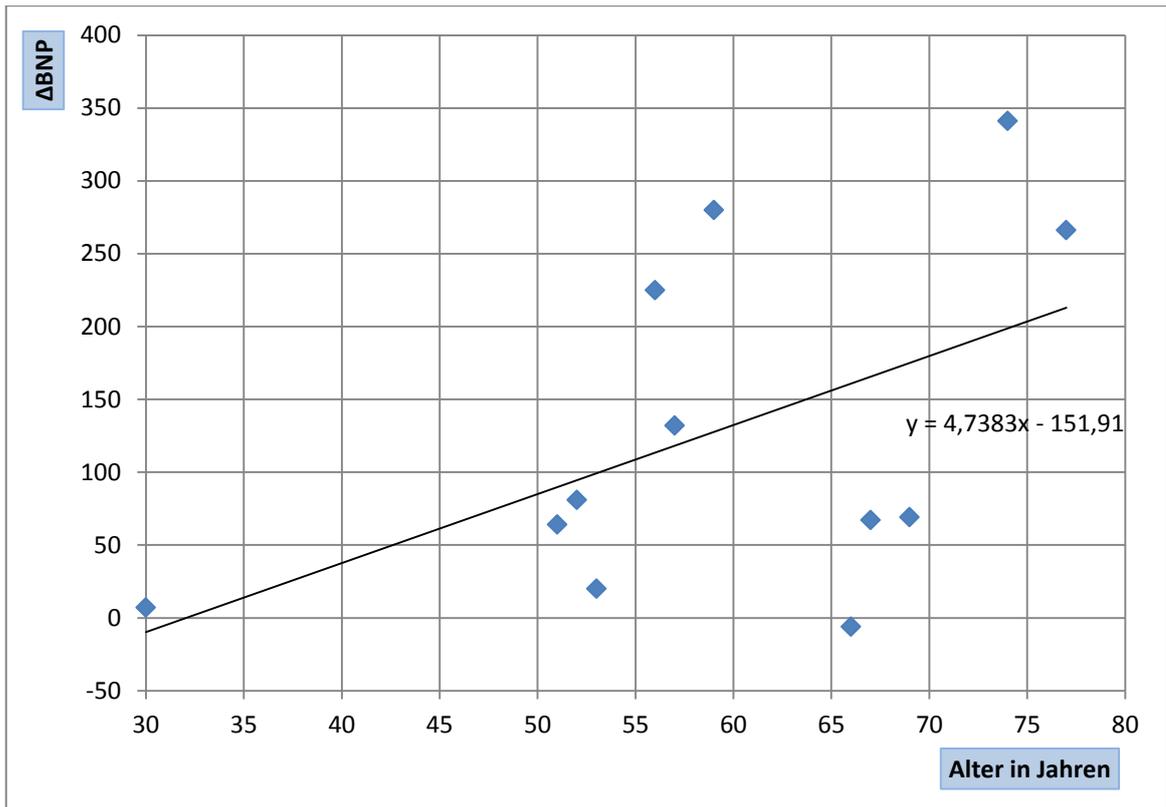


Abb. 8 Darstellung der BNP-Anstiege (Δ BNP) in Abhängigkeit vom Alter des Patienten. Berücksichtigt wurden hierbei ausschließlich Patienten, welche initial mit einer Prednisolondosis von 250mg behandelt wurden. Zusätzlich ist eine lineare Regressionsgerade (schwarz) eingezeichnet.

Der Anstieg des BNP (Δ BNP) ist umso ausgeprägter, je älter der Patient ist. Dieser Effekt wird noch deutlicher, wenn man ausschließlich die Hochdosisgruppe (≥ 250 mg/d) betrachtet (siehe Abb. 8). Durch die Verkleinerung der Stichprobe ($n=12$) ist die Korrelation gerade nicht mehr signifikant, beschreibt jedoch einen Trend (Pearson-Korrelationskoeffizient (r)= 0,46; $p=0,065$).

4.3 Verlauf des LDL unter Steroidtherapie

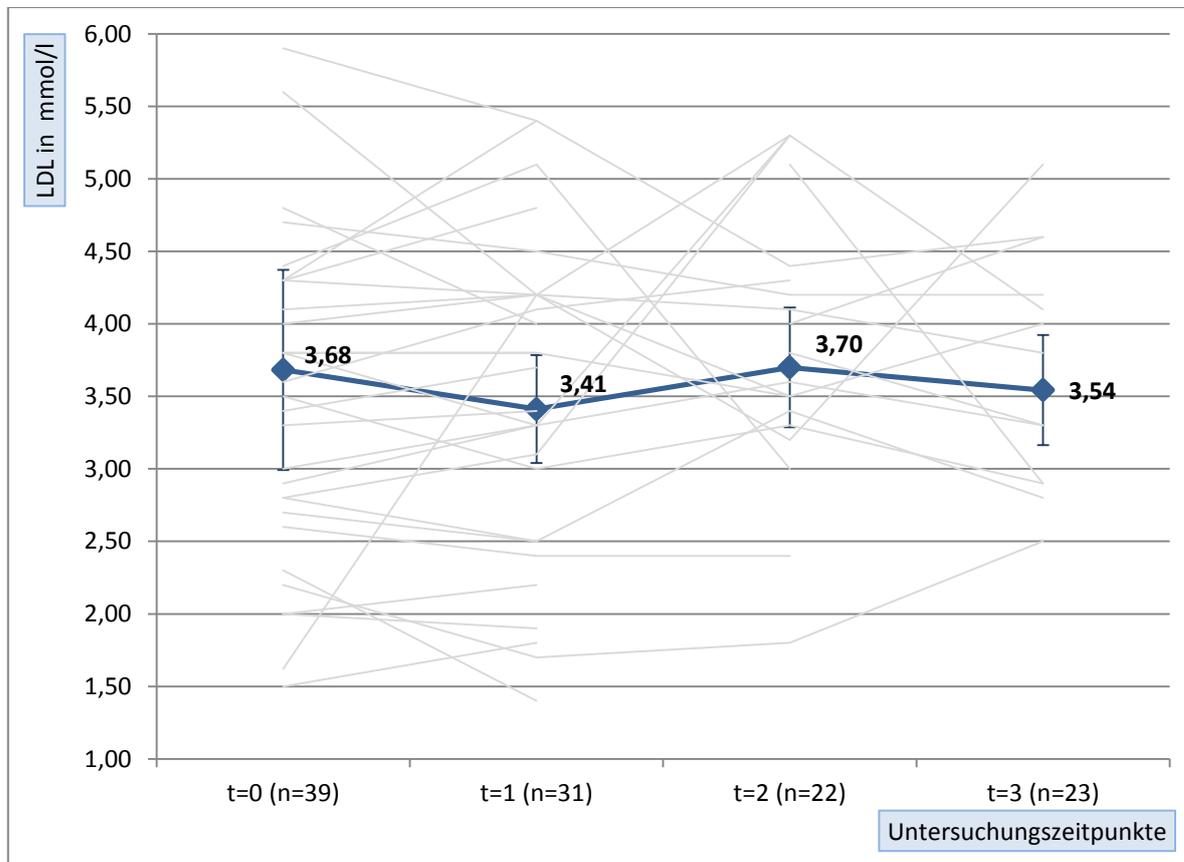


Abb. 9 Darstellung des LDL-Verlaufs über den Untersuchungszeitraum. Die Einzelverläufe aller Patienten wurden grau hinterlegt.

Der LDL-Spiegel der untersuchten Patienten bleibt über den Untersuchungszeitraum hinweg ohne signifikante Veränderung (siehe Abb. 9; $p=0,82$; $0,72$; $0,74$). Diese Beobachtung trifft auch auf eine separate Betrachtung der Hochdosisgruppe ($\geq 250\text{mg/d}$) zu (Mittelwerte: $(t=0)=3,57$ [$4,97;2,17$]; $(t=1)=3,59$ [$4,22;2,96$]; $(t=2)=4,2$ [$4,3;4,4$]; $(t=3)=3,8$ [$4,48;3,12$] und Signifikanzniveaus von $p(t0;1)=0,46$; $p(t1;2)=0,8$; $p(t2;3)=0,36$). Es sind erhebliche Unterschiede zwischen den individuellen Verläufen der einzelnen Patienten festzustellen (Abb. 9; graue Hinterlegung).

4.4 Verlauf des HDL unter Steroidtherapie

Betrachtet wird zunächst das Gesamtkollektiv (siehe Abb. 10). Kurz nach dem Stoß (t=1) zeigt sich ein nicht-signifikanter, negativer Trend des HDL ($p=0,32$). Bei den Folgeuntersuchungen (t=2) kommt es zu einem signifikanten Anstieg ($p=0,01$). Langfristig (t=3) bleibt das HDL-Niveau konstant. Eine separate Untersuchung der Hochdosisgruppe ($\geq 250\text{mg/d}$) führt zu annähernd gleichen Ergebnissen (Mittelwerte: (t=0)= 1,57 [1,1;2,04], (t=1)=1,35 [1,07;1,63]; (t=2)=1,75 [1,59;1,91], (t=3)=1,7 [1,4;2] und Signifikanzniveaus von $p(t_0;1)=0,48$; $p(t_1;2)<0,001$; $p(t_2;3)=0,18$).

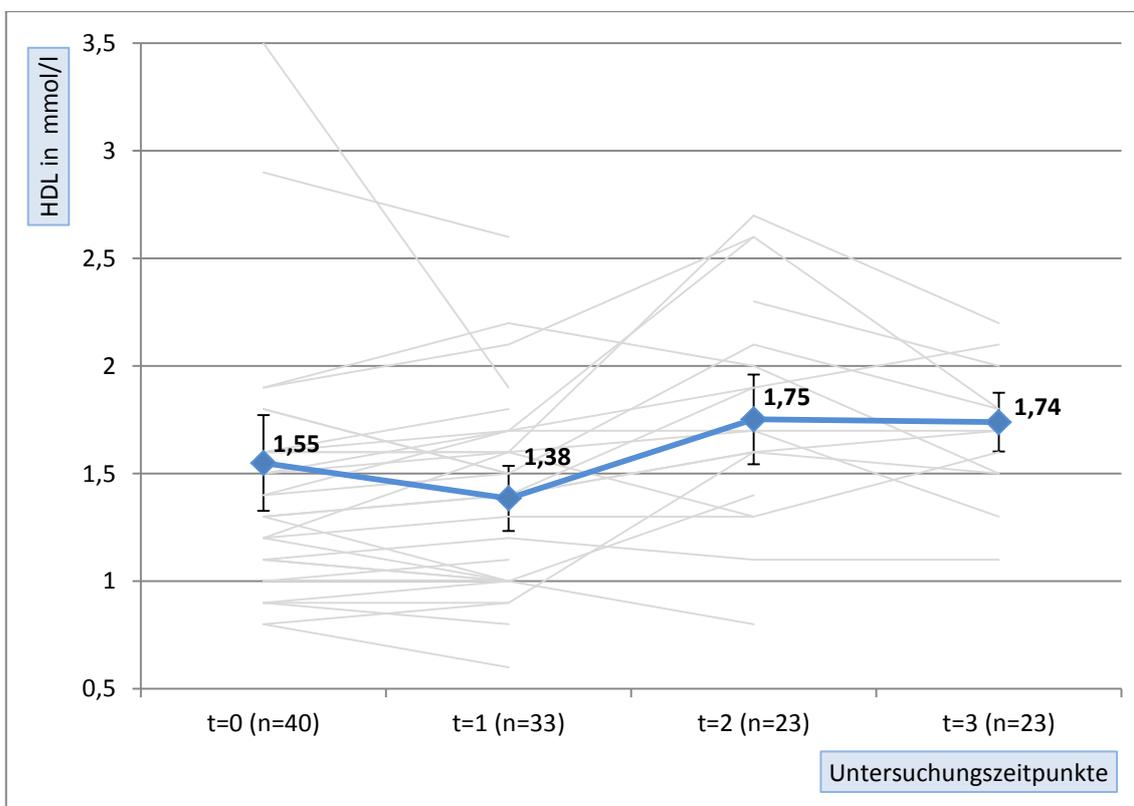


Abb. 10 Darstellung des HDL-Verlaufs über den Untersuchungszeitraum. Die Einzelverläufe der Patienten wurden grau hinterlegt.

4.5 Verlauf der Triglyceride unter Steroidtherapie

Kurz nach Prednisolongabe zeigt sich beim Gesamtkollektiv ein Erhöhungstrend der Triglyceride, welcher mit einem $p=0,06$ das Signifikanzniveau knapp verfehlt (siehe Abb. 11). Im weiteren Untersuchungszeitraum ($t=2$ und $t=3$) kommt es zu einem abfallenden Trend, signifikante Veränderungen lassen sich nicht feststellen ($p= 0,85$ und $0,3$). Eine separate Betrachtung der Hochdosisgruppe (250mg/d) kommt zu einem vergleichbaren Ergebnis (Mittelwerte: ($t=0$)=1,88 [0,98;2,88]; ($t=1$)=2,7 [2,53;2,87]; ($t=2$)=2 [1,37;2,63]; ($t=3$)=2,6 [2,05;3,15]; Signifikanzniveaus: $p(t0;1)=0,29$; $p(t1;2)=0,57$; $p(t2;3)=0,5$).

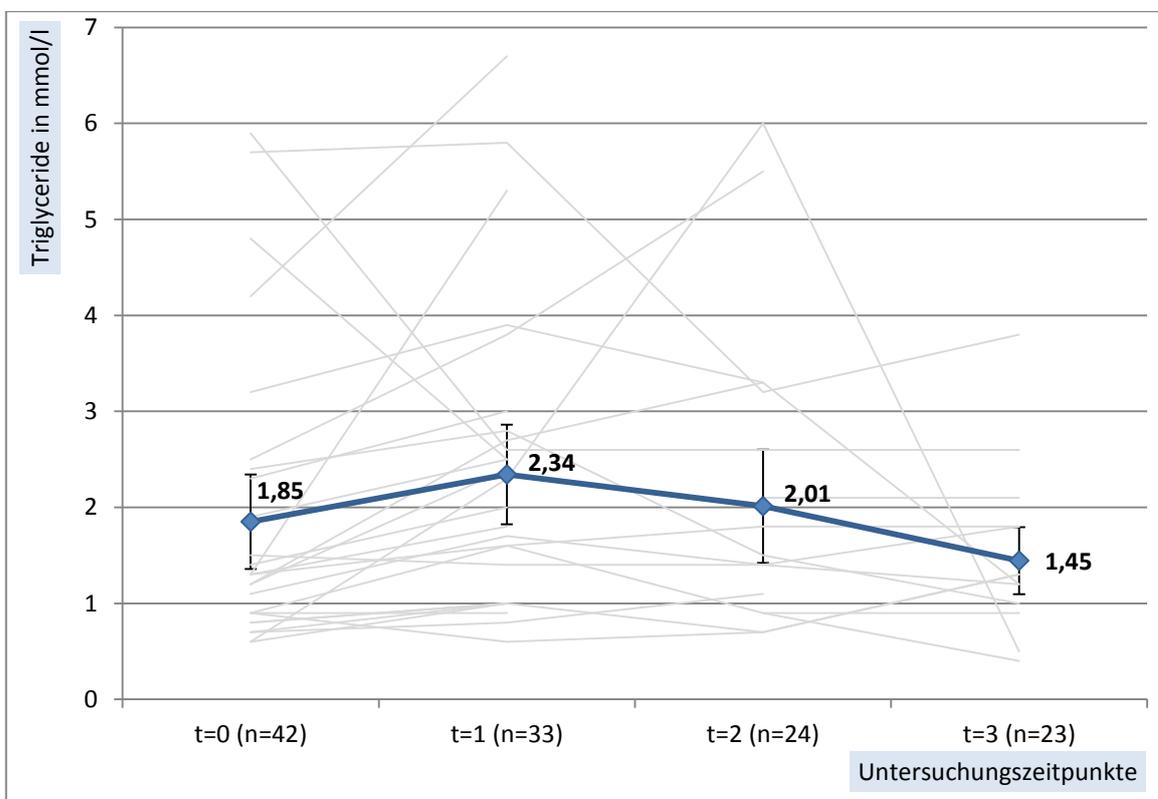


Abb .11 Darstellung des Triglycerid-Verlaufs über den Untersuchungszeitraum. Die Einzelverläufe der Patienten wurden grau hinterlegt.

4.6 Verlauf des Gesamtcholesterins unter Steroidtherapie

Eine signifikante Veränderung des Cholesterinspiegels findet im Untersuchungszeitraum nicht statt ($p(t_0;1)=0,92$; $p(t_1;2)=0,92$; $p(t_2;3)=0,65$). Der Wert bleibt im Mittel vergleichbar mit dem Ausgangsniveau (siehe Abb. 12). Es zeigt sich keine wesentliche Veränderung bei einer alleinigen Betrachtung des Hochdosisgruppe ($\geq 250\text{mg/d}$) (Mittelwerte: $(t=0)=5,9$ [5,1;6,7]; $(t=1)=5,73$ [4,91;6,55], $(t=2)=6,4$ [6,2;6,6]; $(t=3)=6,2$ [5,2;7,2]; Signifikanzniveaus $p(t_0;1)=0,74$; $p(t_1;2)=0,87$; $p(t_2;3)=0,75$).

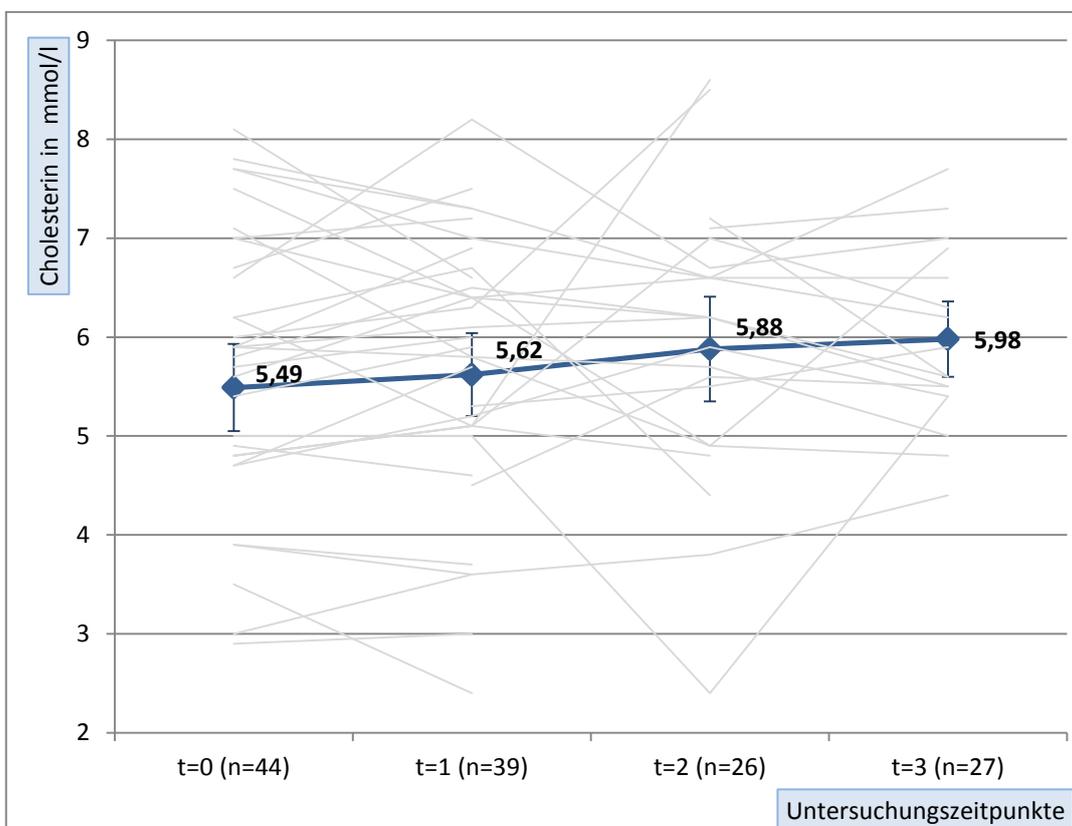


Abb. 12 Darstellung des Gesamtcholesterin-Verlaufs über den Untersuchungszeitraum. Die Einzelverläufe der Patienten wurden grau hinterlegt.

Hieraus ergeben sich folgende Mittelwertverhältnisse von Gesamtcholesterin zu HDL (siehe Kapitel 1.6) zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten:

	t=0	t=1	t=2	t=3
<u>Gesamtcholesterin</u>	3,54	4,01	3,36	3,44
<u>HDL</u>				

4.7 Verlauf des Blutdrucks unter Steroidtherapie

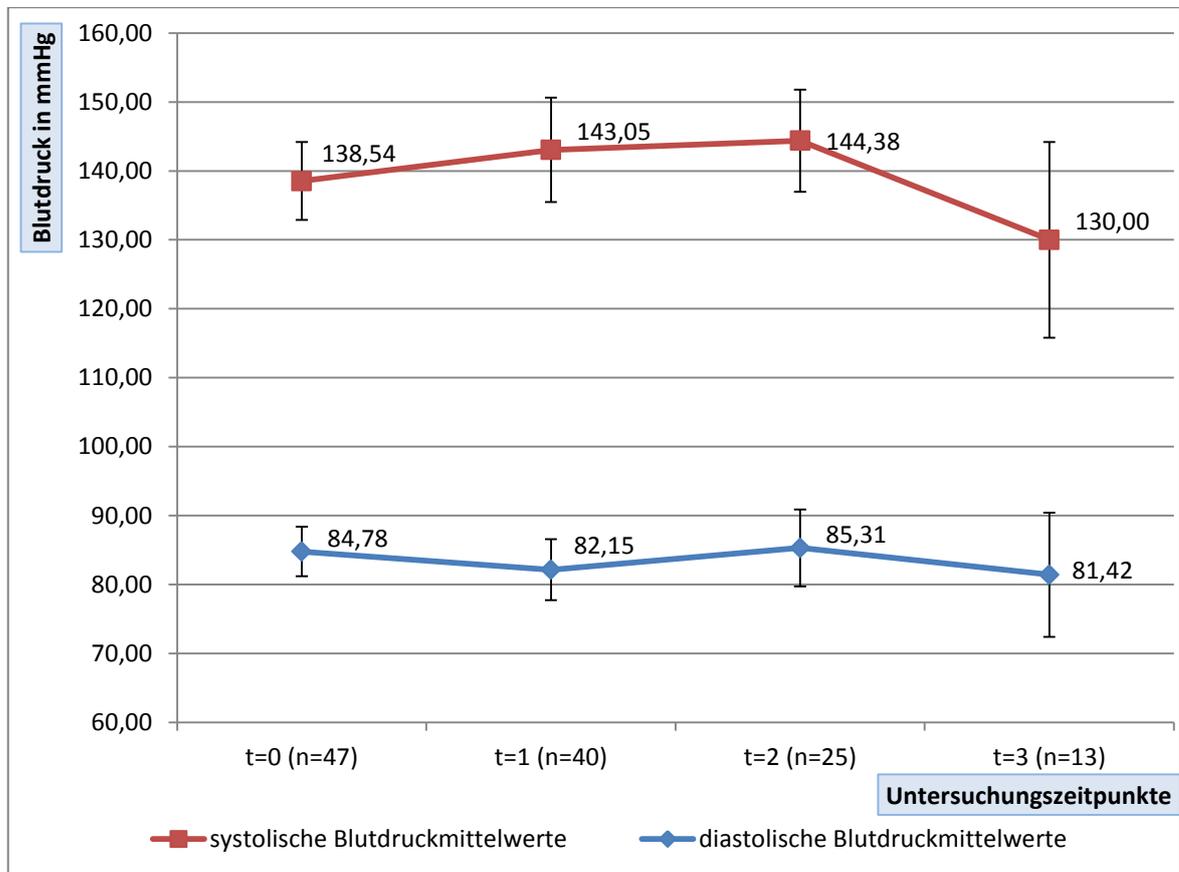


Abb. 13 Darstellung der durchschnittlichen Blutdruckentwicklung über den gesamten Untersuchungszeitraum.

Im Gesamtkollektiv lässt sich kein signifikanter Effekt durch die Intervention im Untersuchungszeitraum feststellen (siehe Abb. 13). Kurzfristig zeigt der systolische Blutdruckwert kurz nach der Prednisolongabe (t=1) einen aufsteigenden Trend ($p=0,24$), langfristig (t=3) fällt er tendenziell wieder ab ($p=0,13$).

Tabelle 5 zeigt eine genaue Analyse des Verlaufs der Blutdruckwerte in Abhängigkeit von der verabreichten Initialdosis. Größtenteils zeigt sich kein wesentlicher Unterschied zur Untersuchung des Gesamtkollektivs. Eine Ausnahme bildet der Verlauf des systolischen Blutdruckes in der Hochdosisgruppe (250mg). Hier zeigt sich mittelfristig (t=2) ein signifikanter ($p=0,01$) Anstieg, welcher langfristig (t=3) wieder einem absteigenden Trend folgt ($p=0,11$).

Tab. 5 Untersuchung des Blutdruckverlaufes je nach Initialdosis des Prednisolon. Die angegebenen p-Werte beziehen sich jeweils auf den direkten Vorwert.

	t=0		t=1		t=2		t=3	
	sys.	dia.	sys.	dia.	sys.	dia.	sys.	dia.
Gesamtkollektiv (n=47)								
MW	139	85	143	82	144	85	130	81
KI	5,66	3,59	7,57	4,42	7,41	5,58	14,18	9,02
p =			0,24	0,29	0,86	0,98	0,13	1
≤50mg/d (n=7)								
MW	139	89	142	89	136	84	133	74
KI	12,14	7,52	9,78	31,36	21,18	13,18	2,94	11,75
p =			0,78	0,44	0,46	0,26	0,844	0,44
100mg/d (n=27)								
MW	142	86	148	83	147	85	135	86
KI	8,15	5,29	10,94	6,44	10,23	7,7	30,74	20,91
p =			0,23	0,36	0,28	0,22	0,96	0,39
250mg/d (n=12)								
MW	133	80	136	86	153	80	120	78
KI	10,96	7,98	7,73	6,19	19,63	18,67	8,49	11,08
p =			0,68	0,22	0,013	0,616	0,11	0,07

MW: arithmetischer Mittelwert; KI: 95%-Konfidenzintervall; sys.: systolische Blutdruck; dia.:diastolischer Blutdruck; p: Signifikanzwert

4.8 Verlauf des HOMA-Index unter Steroidtherapie

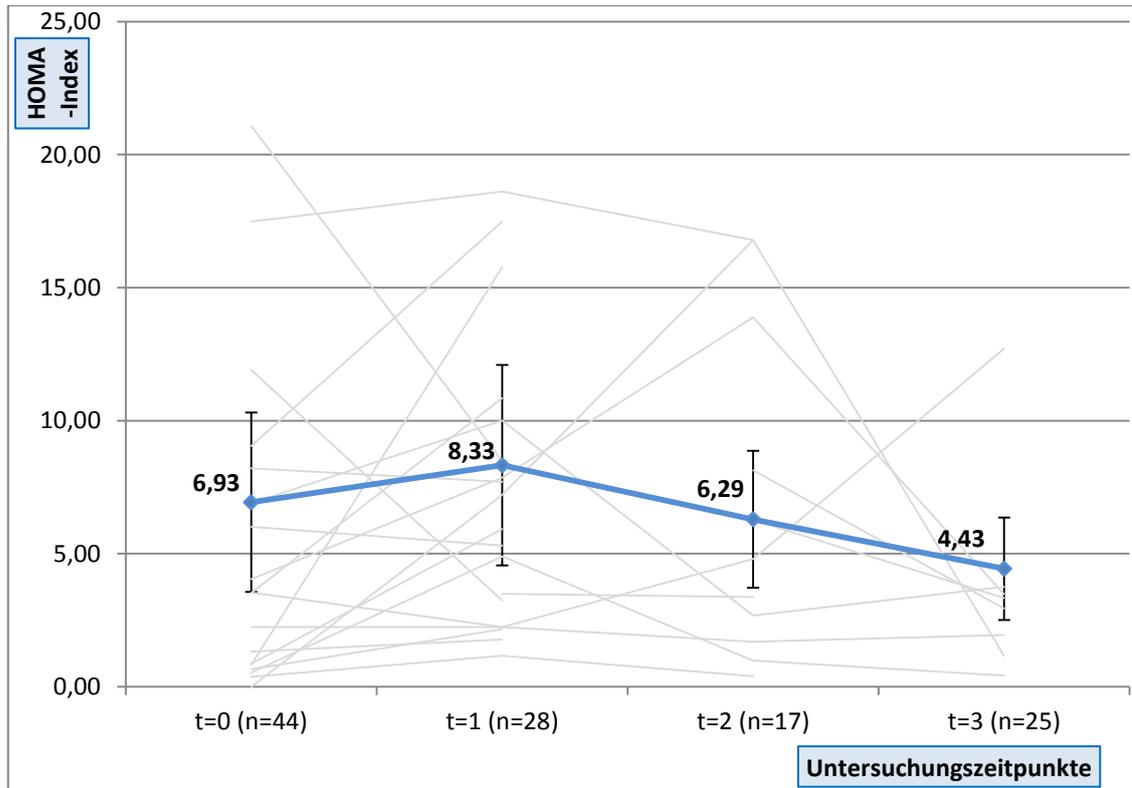


Abb. 14 Darstellung des HOMA-Index über den gesamten Untersuchungszeitraum.

Der HOMA-Index zeigt einen interindividuell sehr heterogenen Verlauf. Eine signifikante Entwicklung ließ sich nicht zeigen. Tendenziell kommt es auch hier zu einer kurzfristigen Erhöhung (t=1) mit einer anschließenden mittel- (t=2) und langfristigen (t=3) Reduktion ($p(t_0;1)=0,17$; $p(t_1;2)=0,4$; $p(t_2;3)=0,5$). Eine separate Betrachtung der Hochdosisgruppe ($\geq 250\text{mg/d}$) zeigt ein deutlich höheres Ausgangsniveau, jedoch ebenfalls ohne signifikante Veränderung im Verlauf. (Mittelwerte: (t=0)=9,13 [3,2;15,06], (t=1)=10,41 [6,16;14,66], (t=2)=7,45 [2,48;12,41], (t=3)=2,86 [1,89;3,83] mit $p(t_0;1)=0,6$; $p(t_1;2)=0,39$ und $p(t_2;3)=0,23$)

4.9 Betrachtung der klinischen Wirkung der Steroidtherapie

4.9.1 DAS 28

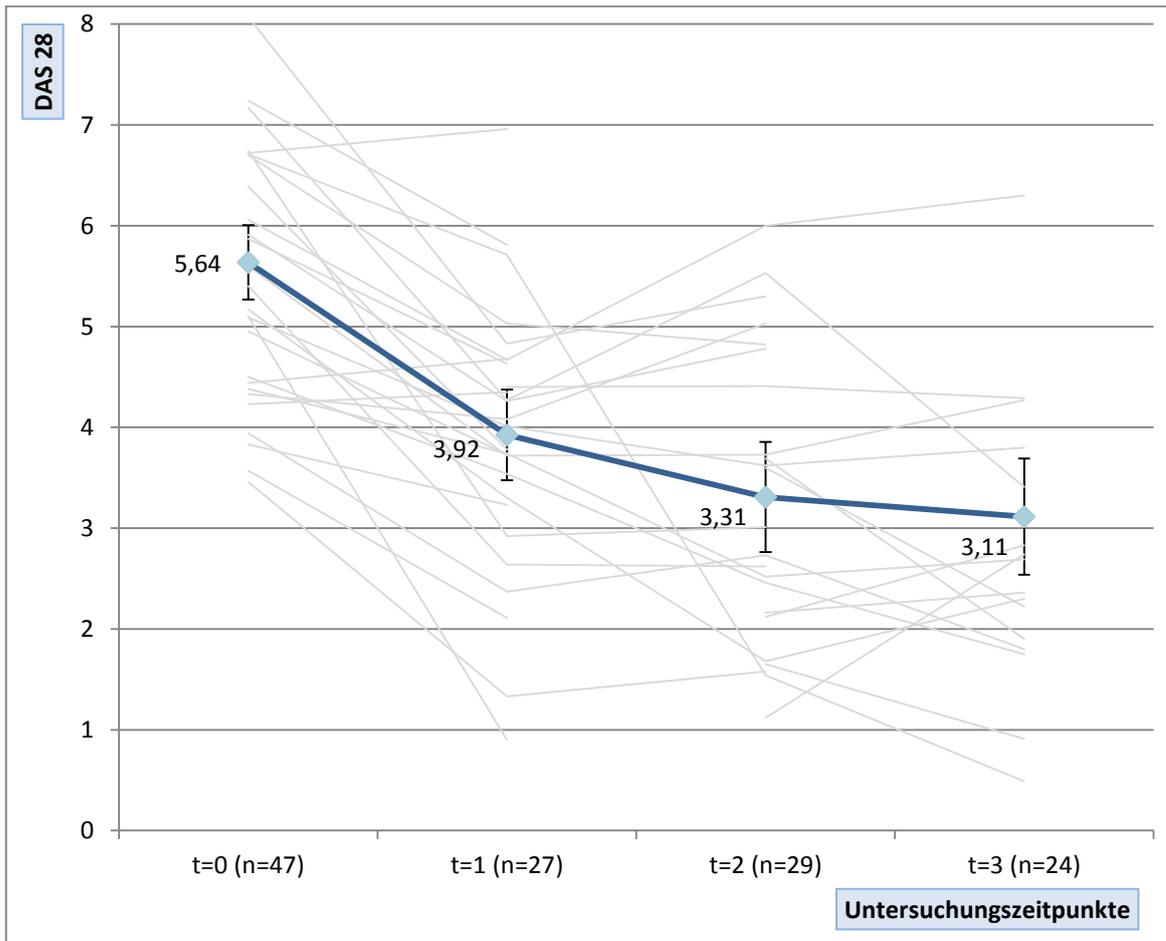


Abb. 15 Darstellung des DAS 28-Verlaufs über den Untersuchungszeitraum. Die Einzelverläufe der Probanden wurden grau hinterlegt.

Im Gesamtkollektiv zeigt sich eine signifikante Abnahme des DAS 28 direkt nach der Prednisolongabe ($p < 0,001$). Es schließt sich ein nicht-signifikanter, weiter abnehmender Trend des DAS 28 über den weiteren Untersuchungszeitraum an (siehe Abb. 15 und Tab. 6).

Tab. 6 Untersuchung des DAS 28 in Abhängigkeit von der initialen Prednisolondosis

Gesamtkollektiv (n=47)				
	t=0	t=1	t=2	t=3
MW	5,54	3,92	3,31	3,11
SA	1,17	1,32	1,31	1,41
KI	0,37	0,45	0,55	0,58
p		<0,001	0,53	0,23
Initialdosis ≤50mg (n=8)				
	t=0	t=1	t=2	t=3
MW	4,75	2,97	2,67	2,3
SA	0,91	0,85	0,63	1,24
KI	0,6	0,75	0,5	1,22
p		0,01	0,42	0,34
Initialdosis 100mg (n=27)				
	t=0	t=1	t=2	t=3
MW	5,8	4,5	3,5	3,41
SA	1,19	1,3	1,26	1,64
KI	0,45	0,68	0,64	0,93
p		<0,001	0,5	0,32
Initialdosis 250mg (n=12)				
	t=0	t=1	t=2	t=3
MW	5,93	3,53	3,44	3,08
SA	1,13	1,22	1,72	1,08
KI	0,6	0,85	1,2	0,75
p		0,002	0,67	0,7

MW: arithmetischer Mittelwert; SA: Standardabweichung; KI: 95% Konfidenzintervall; p: Signifikanzwert

In Tab. 6 erfolgt die Darstellung der Verläufe in Abhängigkeit der Prednisolondosen. Der Verlauf stellt sich in allen Gruppen simultan dar. In den beiden Hochdosisgruppen (100mg/d und 250mg/d) ist ein deutlich höheres Ausgangsniveau der gemessenen Krankheitsaktivität festzustellen. In der mittleren Gruppe (100mg/d) fällt eine, im Vergleich zur Hochdosisgruppe (≥ 250 mg/d), langsamere Reduktion des DAS 28 durch die Prednisolontherapie auf. In den Nachuntersuchungen (t=2) und (t=3) gleichen sich die Werte an die Hochdosisgruppe (250mg/d) an.

4.9.2 Anzahl der schmerzhaften Gelenke (TJC)

Tab.7 Untersuchung der Anzahl der schmerzhaften Gelenke in Abhängigkeit der initialen Prednisolondosis.

Gesamtkollektiv (n=47)				
	t=0	t=1	t=2	t=3
MW	7	3,7	2,1	3
SA	7,44	5,11	2,84	4,72
KI	1,85	1,83	1,05	1,93
P=		<0,001	0,87	0,75
Initialdosis (n=8)		≤50mg		
	t=0	t=1	t=2	t=3
MW	6,2	1,4	0,3	1,3
SA	4,52	1,34	0,52	1,26
KI	2,95	1,17	0,42	1,23
P=		0,22	0,42	0,18
Initialdosis (n=27)		100mg		
	t=0	t=1	t=2	t=3
MW	11	5,4	1,9	3,3
SA	7,4	6,24	2,45	3,8
KI	2,49	2,3	1,24	2,25
P=		<0,001	0,72	0,57
Initialdosis (n=12)		250mg		
	t=0	t=1	t=2	t=3
MW	12,8	1,4	3	3,5
SA	8,14	1,06	4,07	6,82
KI	3,99	0,73	2,82	4,71
P=		0,02	0,27	0,31

MW: arithmetischer Mittelwert; SA: Standardabweichung; KI: 95% Konfidenzintervall; p: Signifikanzwert

Eine alleinige Betrachtung der Wirkung auf die Anzahl der schmerzhaften Gelenke zeigt eine durchgehende Reduktion in allen Dosisgruppen. In der Gruppe ≤50mg/d konnte diesbezüglich keine Signifikanz nachgewiesen werden (p=0,22). Auffällig sind die unterschiedlichen Ausgangswerte und die Stärke des jeweiligen Reduktionseffektes (siehe Tab. 7).

4.9.3 Anzahl der geschwollenen Gelenke (SJC)

Tab. 8 Untersuchung der Anzahl der geschwollenen Gelenke in Abhängigkeit der initialen Prednisolondosis

Gesamtkollektiv (n=47)				
	t=0	t=1	t=2	t=3
MW	9,7	4,9	3,8	3,1
SA	5,95	3,52	4,53	4,5
KI	1,56	1,25	1,64	1,84
P=		0,0035	0,96	0,677
Initialdosis (n=8)		≤50mg		
	t=0	t=1	t=2	t=3
MW	8,6	3,4	2,2	1,25
SA	4,33	1,67	2,48	1,26
KI	2,81	1,46	2	1,23
P=		0,041	0,31	0,43
Initialdosis (n=27)		100mg		
	t=0	t=1	t=2	t=3
MW	8,8	5,1	3,1	4,5
SA	5,81	3,26	4,1	5,7
KI	2,04	1,55	2,07	3,37
P=		0,211	0,468	0,559
Initialdosis (n=12)		250mg		
	t=0	t=1	t=2	t=3
MW	12,1	3,7	6,1	2,1
SA	6,6	4,84	5,89	3,09
KI	3,23	3,35	4,09	2,15
P=		0,042	0,276	0,336

MW: arithmetischer Mittelwert; SA: Standardabweichung; KI: 95% Konfidenzintervall; p: Signifikanzwert

Analog zum Kapitel 3.9.1 zeigt die Betrachtung der Anzahl der geschwollenen Gelenke eine Reduktion nach der Prednisolongabe in allen Dosisgruppen, auch wenn für die Gruppe 100mg/d keine Signifikanz nachgewiesen werden konnte. Es zeigt sich ein anhaltender, negativer Trend in den weiteren Nachuntersuchungen. Eine Ausnahme bildet hier die Untersuchung (t=2) in der Hochdosisgruppe (250mg/d).

4.9.4 Visuelle Analogskala (VAS)

Die VAS-Werte werden im Folgenden auf einer Skala von 0 bis 100 dargestellt. (Vergleich Kapitel 1.2.1)

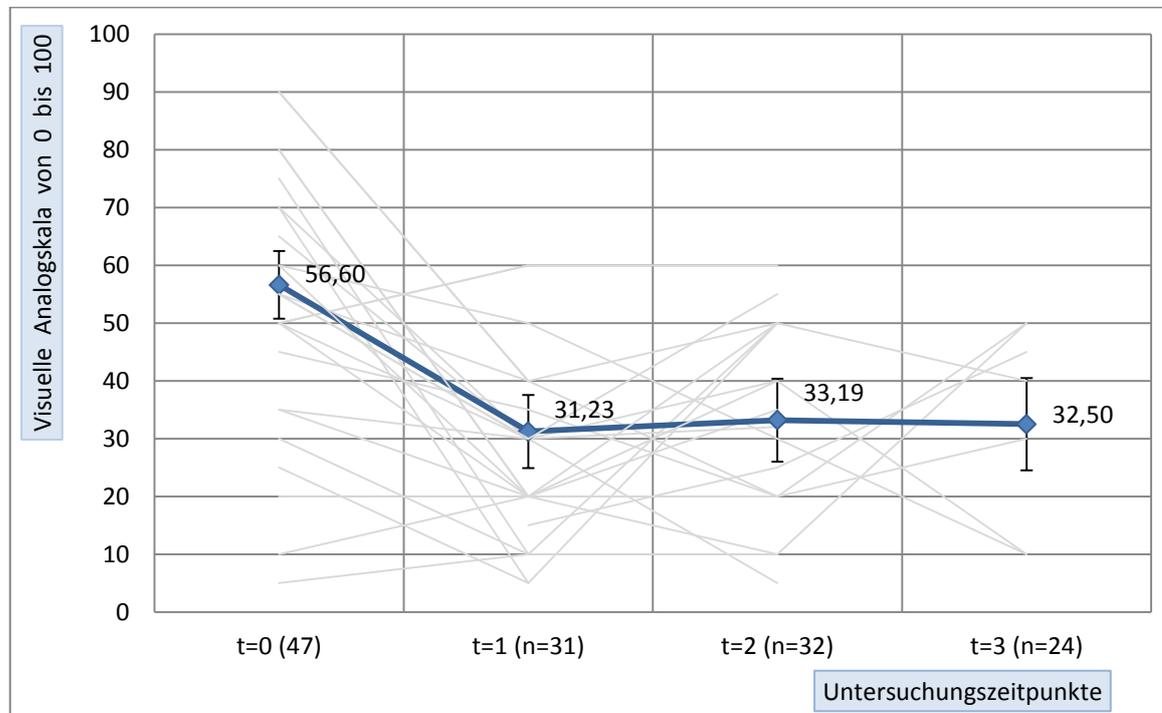


Abb. 16 Darstellung des VAS-Verlaufs über den gesamten Untersuchungszeitraum. Die Einzelverläufe der Probanden wurden grau hinterlegt.

Es zeigt sich eine signifikante Reduktion der angegebenen VAS-Werte kurz nach der Prednisolongabe ($p < 0,001$). Mittel- und langfristig verbleiben die Werte auf diesem niedrigen Niveau. Eine genaue Analyse, inklusive der Einzelbetrachtung der Dosisgruppen, ist in Tab. 9 dargestellt. Es zeigt sich in allen Dosisgruppen ein äquivalenter Verlauf.

Tab. 9 Untersuchung der VAS in Abhängigkeit der initialen Prednisolondosis

Gesamtkollektiv (n=47)				
	t=0	t=1	t=2	t=3
MW	57	31	32	24
SA	21,8	31,2	33,2	32,5
KI	5,9	6,3	7,2	8
P=		<0,001	0,546	0,454
Initialdosis (n=8)		≤50mg		
	t=0	t=1	t=2	t=3
MW	50	35	42	37
SA	23	14,1	22,1	24,8
KI	15	11,3	19,4	24,3
P=		0,183	0,979	0,866
Initialdosis (n=27)		100mg		
	t=0	t=1	t=2	t=3
MW	58	31	30	30
SA	20,3	20	16	17,6
KI	7,3	9,8	7,3	10
P=		<0,001	0,813	0,403
Initialdosis (n=12)		250mg		
	t=0	t=1	t=2	t=3
MW	58	28	35	33
SA	26	17,7	30,2	23,1
KI	15,4	12,3	21	16
P=		0,044	0,182	0,922

MW: arithmetischer Mittelwert; SA: Standardabweichung; KI: 95% Konfidenzintervall; p: Signifikanzwert

4.9.5 Sonstige Ergebnisse

Andere Betrachtungen, wie z.B. die Entwicklung des BNP-Verlaufes in Abhängigkeit von kardiologischen Vorerkrankungen, bereits erhaltener Prednisolonkumulativedosis, RA-Erkrankungsjahren usw. wurden ebenfalls ausgewertet. Die Anzahl der Patienten war jedoch zu gering, um mathematisch sinnvolle Aussagen treffen zu können. Daher wurde auf eine Darstellung der Daten verzichtet.

5 Diskussion

5.1 BNP

Das Ausgangsniveau des BNP ist bei allen Patienten im Mittel bei t=0 im hochnormalen Bereich (\bar{x} 96,74 pg/ml; Vergleich Tab. 9; siehe auch Kapitel 1.5.3). Ein Prednisolonstoß (≥ 100 mg/d) erhöht bei unseren RA-Patienten im akuten Schub kurzfristig den BNP-Spiegel (\bar{x} 222,53 pg/ml). Langfristig kehren die BNP-Mittelwerte auf ein Niveau zurück, welches im Durchschnitt unterhalb des Ausgangswertes liegt.

Der Großteil der untersuchten Patienten weist ein BNP-Niveau auf, welches kardiologisch als unbedenklich einzustufen ist (siehe Kapitel 1.5.3, Tab. 3). Nur wenige erreichen im Verlauf Werte von mehreren hundert pg/ml und zumeist liegt bei diesen Patienten bereits ein erhöhter Ausgangswert vor. Ca. 75% der untersuchten Patienten sind weiblich (siehe Tab. 3). Der empfohlene pathologische Grenzwert für Frauen liegt nochmals höher, bei 150 pg/ml [45]. Bei schwerer Herzinsuffizienz kann das BNP Werte von mehreren tausend pg/ml erreichen (siehe Kapitel 1.5.3, Tab. 4).

5.1.1 Erhöhtes Ausgangsniveau

Bei RA-Patienten ist der BNP-Spiegel im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht. [66; 67; 68; 40]. Die exakte Genese dieser Elevation ist Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Studien und bisher nicht abschließend geklärt [66; 68; 69]. Besonders hervorzuheben ist eine prospektive Fall-Kontroll-Studie von George J et. al aus dem Jahre 2013 [66], in welcher nicht nur die Annahme eines erhöhten BNP-Levels bei RA-Patienten bestätigt, sondern gleichzeitig nachgewiesen wurde, dass dieses unabhängig von der linksventrikulären Funktion besteht. Hieraus wird die These abgeleitet, dass durch die RA-Erkrankung selbst, z.B. durch eine Vaskulitis [70], eine Myokardschädigung erfolgt und eine BNP-Ausschüttung getriggert werden könnte [66; 26]. In einer Studie von Crowson C et. al wurden herzgesunde RA-Patienten auf linksventrikuläre diastolische Dysfunktion (LVDD) echokardiografisch untersucht [71; 67]. Der durchschnittliche BNP-Wert der RA-Patienten war auch hier höher als in der Kontrollgruppe. Es zeigte sich, dass RA-Patienten im Vergleich zu Nicht-RA-Patienten ein signifikant höheres Risiko haben an einer LVDD zu leiden. Jedoch zeigte die Autorin im Folgenden eine niedrige Sensitivität und Spezifität für diesen Zusammenhang, sodass z.B. nicht von einem hohen BNP-Level bei RA-Patienten auf das Vorliegen einer LVDD geschlossen werden kann und umgekehrt.

Das in dieser Untersuchung festgestellte BNP-Ausgangsniveau (t=0) von \bar{x} 96,74 pg/ml ist vergleichbar mit einer früheren Untersuchung von Armstrong DJ et al., bei welcher ein Durchschnittswert von 80 [38;132] pg/ml bei aktiven RA-Patienten ohne vorbeschriebene kardiale Pathologie ermittelt wurde und damit deutlich höher lag, als in der Kontrollgruppe mit 48,5 [26;86] pg/ml. Auch wurde eine positive Korrelation zwischen Krankheitsaktivität (ermittelt durch DAS 28) und der Höhe des BNP nachgewiesen.

Unabhängig von einer RA muss in die Interpretation einbezogen werden, dass andere, auch primär nicht-kardiologische Erkrankungen, den BNP-Wert beeinflussen können. Hierzu zählen u.a. sekundäre Herzinsuffizienzen auf Grund von KHK, Myokardinfarkt, Myokarditis, Klappenvitien und Rhythmusstörungen, aber auch hochgradige Niereninsuffizienz, pulmonale Hypertonie (z.B. im Rahmen einer Lungenembolie), akut exazerbierte COPD oder Leberzirrhose mit Aszites [52; 53; 54; 55; 56; 60].

Zusammenfassend kann man postulieren, dass sich die in dieser Untersuchung bei t=0 festgestellten, erhöhten BNP-Level bei RA-Patienten in Übereinstimmung mit der aktuellen Literaturlage darstellen, auch wenn das pathophysiologische Korrelat ungeklärt ist.

5.1.2 Einfluss von Prednisolon auf die Mortalität

Die kardiovaskulären Nebenwirkungen einer Prednisolontherapie (u.a. auch bei RA-Patienten) waren bereits Gegenstand zahlreicher wissenschaftlicher Untersuchungen [26]. Es existiert eine Studie aus dem Jahr 2014 von Ajeganova et al. welche die kardiovaskulären Risiken einer low-dose Prednisolondauertherapie (\bar{x} 7,5 mg/d) in den ersten beiden Jahren nach Diagnosestellung einer RA in einer 10 Jahre Follow-up-Studie untersuchte [31]. Hierbei konnte lediglich eine Risikoerhöhung in Bezug auf cerebrovaskuläre Ischämien postuliert werden. Myokardinfarkte traten nicht gehäuft auf. Es zeigte sich insgesamt ein Trend zu einer erhöhten Mortalität nach Prednisolonbehandlung.

Wei L et al. führten ein Kohortenstudie zu kardiovaskulären Ereignissen (Myokardinfarkt oder kardiale Todesursache nach ICD-9) bei RA-Patienten mit Prednisolontagesdosen <7,5 mg und \geq 7,5mg durch [30]. Hierbei konnte ein relatives Risiko von 2,56 zwischen den beiden Gruppen ermittelt werden.

In einer prospektiven Studie, veröffentlicht 2014, von Del Ricón et. al. wurde die Mortalität, allgemeiner und kardiovaskulärer Genese (Haupttodesursache lt. Totenschein ICD-9-Code 390-459), durch eine Prednisolondauertherapie untersucht [72]. Hierbei wurde eine relative, signifikante Risikoerhöhung von 1,08 je 1mg/Tag für die kardiovaskuläre Mortalität angegeben. So ergibt sich beispielsweise für eine Tagesdosis zwischen 8 und 15mg ein relatives Risiko von

1,74. Demnach konnte von Del Ricón et al. gezeigt werden, dass eine Prednisolondauertherapie mit einer erhöhten, dosisabhängigen Mortalität (u.a. kardialer Genese) positiv korreliert.

Davis LM et al. führten eine ähnlich gelagerte Studie (Veröffentlichung 2007) durch [29]. In ihrer prospektiven Kohortenuntersuchung wurden 603 RA-Patienten in Minnesota, USA zwischen 1955 und 1995 u.a. auf kardiovaskulären Ereignisse (Myokardinfarkt, kardiale Todesursache) je nach Prednisolontheapieschema untersucht. Auch hier zeigte sich eine deutliche Risikosteigerung in Abhängigkeit der Prednisolonkumulativedosis, der Tagesdosis und je nach Häufigkeit des Medikamenteneinsatzes. So konnte in der maximal exponierten Gruppe (Kumulativedosis >7g und Tagesdosisdurchschnitt >7,5mg) ein ca. 3-fach erhöhtes Risiko einen Herzinfarkt zu erleiden oder an einer kardialen Ursache zu versterben festgestellt werden. Ein interessanter Aspekt dieser Studie ist die separate Betrachtung von Rheumafaktor (RF) negativen und positiven Patienten. Der hier dargestellte Effekt betrifft nur die RF-positiven, die RF-negativen hatten keine Risikoerhöhung, egal welcher Prednisolondosis sie ausgesetzt waren, auch wenn hinzugefügt werden muss, dass die durchschnittlichen Prednisolondosen in der RF-negativ-Gruppe deutlich geringer waren (Kumulativedosis Ø 2,34 g bei RF-neg. vs. Ø 6,12 g bei RF-pos.). Eine Erklärung hierfür liefert die Studie nicht.

Eine ausführliche Metaanalyse des deutschen Biologikaregisters durch Listing et al. [24], veröffentlicht 2013, lieferte konkludente Ergebnisse und bestätigte eine dosisabhängige Mortalitätssteigerung durch Glukokortikoidbehandlung bei RA-Patienten.

Die hier zitierten Studien untersuchten ausnahmslos die kardiovaskulären Auswirkungen von Prednisolondauertherapien in tagesüblichen Dosen. Die dargestellten Ergebnisse implizieren, wenn auch sehr heterogen, einen negativen Einfluss einer Prednisolontherapie auf das allgemeine und im Speziellen das kardiale Outcome der Patienten. Eine konkrete Untersuchung der BNP-Veränderung, kardiovaskulärer Risikofaktoren oder der Mortalität durch eine Prednisolonstoßtherapie bei RA-Patienten existiert bisher nicht.

5.1.3 BNP-Erhöhung nach Prednisolongabe

Prednisolon hat neben seiner glukokortikoiden auch eine mineralokortikoide Wirkung. Diese ist im Vergleich zum natürlichen Äquivalent Cortisol mit 0,6 bis 0,8 relativer Wirkung deutlich abgeschwächt, jedoch v.a. in höheren Dosen relevant [73]. Hierdurch häufig beobachtete Nebenwirkungen von Glukokortikoiden sind Vorlasterhöhung bzw. Bluthochdruck [74] (siehe Kapitel 1.3.3). Eine weitere mögliche Erklärung für eine kurzfristige, kardiale Mehrbelastung nach Prednisolontherapie liegt in der Sensibilisierung der glatten Gefäßmuskel- und Myokardzellen für Katecholamine [75]. Bereits 1978 wurde durch Bassett RJ et al. eine Glukokortikoid-induzierte positive inotrope Wirkung durch Katecholaminsensitivierung

beschrieben [75]. 2008 wurden von Goodwin JE et al. [76] in einem Mausmodell weitere Wirkungsmechanismen postuliert. Sie gehen von einer direkten Wirkung durch einen Glukokortikoidrezeptor (GK-R) an den glatten Gefäßmuskelzellen aus. Dieser bewirkt zum einen eine vermehrte Expression von Angiotensin-I-Rezeptoren und triggert zum anderen eine verminderte Freisetzung von NO.

Teilweise hat BNP eine zu Glukokortikoiden antagonistische Wirkung. Es vermittelt über den Typ-A-Rezeptor in Endothelzellen einen durch cGMP getriggerten Ca-Rückstrom mit konsekutiver Relaxation der glatten Gefäßwandmuskulatur [77]. Der diuretische Effekt wird bewirkt durch eine Hemmung des Na-Transports an den Sammelrohren der Niere [77].

Entgegen der ausgeführten, mineralkortikoiden Wirkung von Prednisolon und Methylprednisolon, haben Glukokortikoide einen ausgeprägten diuretischen Effekt. Die physiologische Grundlage wurde 1978 von Baylis C et al. in einem Rattenmodell untersucht [78]. Aktuelle Untersuchungen nutzen diese theoretische Grundlage v.a. in der Herzinsuffizienztherapie. 2008 wurde von Zhang et al. eine prospektive Studie [79] durchgeführt, bei der 35 stationäre NYHA-IV Patienten mit 1mg/kgKG/d (max. 60mg/d) Prednisolon für 9 Tage behandelt wurden. Es zeigte sich eine klinische Verbesserung der Insuffizienzzeichen (Dyspnoe, Ödeme), eine Steigerung der Diurese von $\bar{1},4$ l/24h am Tag 1 auf $\bar{2},4$ l/24h am Tag 9, sowie eine signifikante Kreatininerniedrigung. Als mögliche physiologische Erklärungen wurde, unter Hinweis auf die Arbeit von Baylis C et al., eine glucocorticoid-induzierte renale Vasodilatation, induziert durch Stickstoffmonoxid (NO) [80] und Prostaglandine, sowie eine vermehrte Exkretion und Sensitivierung der Rezeptoren von natriuretischen Peptiden (NP-Rezeptor) durch das Prednisolon, genannt. Das BNP wurde in dieser Studie nicht gemessen [79]. Es handelte sich nicht um RA-Patienten.

Ähnliche Ergebnisse konnten zuvor von Liu C et al. 2006 bei Herzgesunden festgestellt werden [81]. Auch hierbei zeigte sich nach 7 Tagen Prednisolontherapie (1 mg/kgKG/d, max. 60mg/d) eine Steigerung der Diurese von durchschnittlich 810,5 ml im Vergleich zur Placebogruppe. In einer 2015 veröffentlichten, klinischen Folgestudie [82] wurde bei 39 herzinsuffizienten Patienten ein dosisabhängiger diuretischer Effekt durch zehntägige Prednisolongoabe nachgewiesen. So wurde bereits nach 15 mg/d eine vermehrte Urinausscheidung beobachtet. Mit steigender Dosis (30 und 60mg/d) wurde eine korrelierend steigende Natriumausscheidung gemessen. Währenddessen wurde Angiotensin II und Aldosteron im Serum gemessen und keinerlei signifikante Veränderung durch die Prednisolongoaben festgestellt.

Zhang et al. mutmaßten, dass die diuretische Wirkung von Prednisolon u.a. durch eine Sensitivierung und vermehrte Expression von Rezeptoren für natriuretische Peptide vermittelt wird.

In Anbetracht der hier dargestellten Ergebnisse (siehe Kapitel 3.2), erscheint es als gerechtfertigte These, dass die Ausschüttung natriuretischer Peptide (u.a. BNP) Teil einer natürlichen Gegenregulation nach hochdosierter Glukokortikoidtherapie sein könnte. Die in dieser Untersuchung festgestellte BNP-Exkretion wäre nach derzeitigem pathophysiologischen Verständnis demnach eine Reaktion des Herzens auf die, durch das Prednisolon verursachte, Mehrbelastung.

Die kardioprotektiven Eigenschaften des BNP, in Form von Vorlastsenkungen durch Vasodilatation und vermehrte Diurese, werden inzwischen therapeutisch genutzt. Seit 2001 ist Nesiritid, ein rekombinantes BNP, in den USA zur Behandlung einer akuten Linksherzinsuffizienz zugelassen und klinisch wirksam [83].

Zusammenfassend wird festgehalten, dass Langzeitglukokortikoidtherapien bei RA-Patienten mit einer erhöhten kardialen Morbidität und Mortalität korrelieren. Gleichwertige Daten zu Stoßtherapien existieren nicht. Die Ursache der hier festgestellten BNP-Erhöhung bei RA-Patienten ist unbekannt. Eine mögliche Erklärung liegt in der reflektorischen Ausschüttung von BNP als Teil einer Gegenregulation zur mineralokortikoiden und katecholaminsensitivierenden Wirkung von Prednisolon. In wie weit Steroidstoßtherapien zu der beschriebenen kardialen Mortalitätssteigerung bei RA-Patienten beitragen und welche pathophysiologische und klinische Bedeutung der gemessene BNP-Anstieg letztlich hat, lässt sich aus den erhobenen Daten nicht beantworten.

5.1.4 Dosis- und Altersabhängigkeit

Bei Prednisolondosen $\geq 100\text{mg/d}$ war ein deutlicher BNP-Anstieg bei einem Großteil der Patienten zu verzeichnen. Je nach Ausgangswert ($t=0$) hat sich dieser im Schnitt mindestens verdoppelt ($t=1$). In dieser Untersuchung gab es keine Patienten die mit Dosen zwischen 50 und 100mg/d behandelt worden, so dass keine Aussage darüber möglich ist, ab welcher Prednisolondosis der festgestellte Effekt zum Tragen kommen könnte.

Die Beobachtung, dass ein BNP-Anstieg erst bei höheren ($\geq 100\text{mg/d}$) Dosen festzustellen ist, steht im Einklang mit der am Ende des Kapitels 5.1.2 aufgestellten These, wonach die BNP-Ausschüttung Teil einer Gegenregulation des Herzens auf den zunehmend relevanten mineralokortikoiden Effekt durch das Prednisolon darstellt [73]. An dieser Stelle sei noch einmal darauf hingewiesen, dass in mehreren, bereits zitierten Studien [31; 29; 72; 84] eine dosisabhängige Mortalitätssteigerung durch Prednisolon nachgewiesen werden konnte.

BNP-Level und Lebensalter korrelieren positiv miteinander [85]. Häufig wird als mögliche Genese eine mit zunehmendem Alter chronische Einschränkung der Nierenfunktion genannt

[86]. Abb. 17 zeigt diesen Zusammenhang bei Herzgesunden. Wie im Kapitel 3.2.2 gezeigt werden konnte, ist die BNP-Änderung (Δ BNP), welche bei RA-Patienten auf eine Prednisolonstoßtherapie folgt, ebenfalls altersabhängig. Es ist zu vermuten, dass diese Korrelation bei höheren Prednisolondosen (≥ 250 mg/d) nochmals höher ist, auch wenn diesbezüglich das Signifikanzniveau für $r=0,46$ mit $p=0,065$ knapp verpasst wurde. Der Nachweis, dass eine Prednisolonstoßtherapie eine je nach Alter des Patienten verschieden ausgeprägte Reaktion des BNP auslösen kann, ist bisher in der Literatur nicht beschrieben.

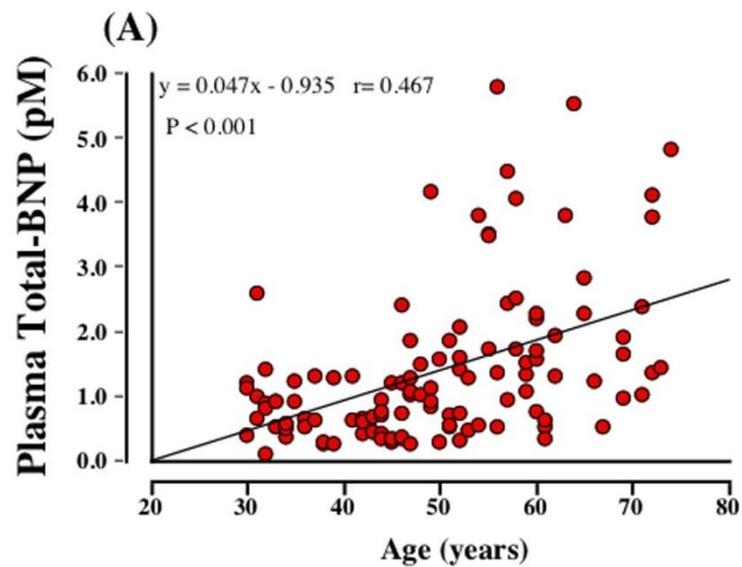


Abb. 17 Aus: Nishikimi et al.; Direct Immunochemiluminescent Assay for proBNP and Total BNP in Human Plasma proBNP and Total BNP Levels in Normal and Heart Failure [87]. "The relationships between total BNP (A) [...] and age."

5.2 Lipide und Lipoproteine

5.2.1 LDL

LDL konnte in der Synovialflüssigkeit entzündeter Gelenke bei RA-Patienten nachgewiesen werden [88] und spielt bei der Unterhaltung des Reizzustandes eine entscheidende Rolle. Ergänzend hierzu konnte von Park YJ et al. in einer 2013 veröffentlichten, prospektiven Studie [89] an 242 RA-Patienten eine Korrelation zwischen LDL und der RA-Aktivität (CRP und DAS28) nachgewiesen werden. Darüber hinaus korreliert ein höherer LDL-Serumspiegel stark mit einer schnelleren röntgenologischen RA-Progression [89] (gemessen über 2 Jahre), so dass von Park et al. LDL als Risikofaktor für eine rasche RA-Progression vorgeschlagen wurde.

Das bei RA-Patienten, im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe, durchschnittlich erhöhte LDL, geht einher mit einem deutlich erhöhten Risiko einer Artherosklerose [90] und zählt zu den, von der Framingham-Studie [91] nachgewiesenen, Risikofaktoren einen kardial bedingten Tod zu sterben. Eine effektive RA-Therapie wiederum, in Form von DMARD, kann das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen senken [92].

Cortisol aktiviert physiologisch die Lipolyse und erhöht kurzfristig die Serumkonzentration von freien Fettsäuren [93].

Von Schroeder LL et al. wurde 2014 eine Studie vorgestellt [94], in welcher über 10 Jahre die Lipide und Lipoproteine von RA-Patienten unter Prednisolondauertherapie untersucht wurden. Es zeigte sich eine deutliche Erhöhung der HDL-Werte bei RA-Patienten mit durchschnittlich $\geq 7,5$ mg/d Prednisolon im Vergleich zur Kontrollgruppe (RA-Patienten ohne Prednisolon). Alle weiteren gemessenen Lipide (LDL, Gesamtcholesterin, Triglyceride) zeigten keinerlei Assoziation mit der Prednisolontherapie. Ein Vergleich dieser Langzeitdaten mit den von uns beobachteten kurzfristigen Effekten nach hohen Dosen ist nur bedingt möglich. Dennoch ist der nicht vorhandene Einfluss einer Langzeitglukokortikoidtherapie (10 Jahre) konkludent zu der hier vorgestellten Untersuchung, bei der kein signifikanter Einfluss auf die LDL-Konzentration durch eine Prednisolonstoßtherapie bei RA-Patienten festgestellt werden konnte (siehe Kapitel 3.3). Studien zur LDL-Entwicklung nach Steroidstoßtherapien existieren bisher nicht. Im Mittel sind die LDL-Werte der RA-Patienten zu allen Untersuchungszeitpunkten im hohen Normbereich (Referenz $< 4,1$ mmol/l), weisen jedoch interindividuell eine hohe Bandbreite auf.

Andere Untersuchungen bei nicht-RA-Patienten konnten einen solchen, erhöhenden Effekt einer niedrig dosierten Glukokortikoidtherapie auf den LDL-Spiegel durchaus nachweisen [95].

5.2.2 HDL

Der HDL-Wert stellt einen wichtigen prognostischen Faktor in Bezug auf KHK und andere kardiovaskuläre Erkrankungen dar [91] (siehe hierzu auch Kapitel 1.6). Diesbezüglich ist vor allem das Verhältnis von HDL zu Gesamtcholesterin entscheidend [48; 91]. Boers et al. haben in ihrer multizentrischen Studie [96] HDL und den Einfluss von Glukokortikoiden bei RA-Patienten untersucht. Es zeigte sich, dass HDL bei RA-Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe erniedrigt ist. Darüber hinaus war das HDL bei RA-Patienten mit aktiver Erkrankung deutlich erniedrigt gegenüber RA-Patienten in Remission. Unter einer Kombinationstherapie (60mg/d mit stufenweiser Reduzierung auf 7,5mg/d Prednisolon + MTX (COBRA-Schema)) über 28 Wochen zeigte sich ein signifikanter Anstieg der HDL- und der Gesamtcholesterinkonzentration mit insgesamt dennoch abfallendem Verhältnis. Dies ist in Übereinstimmung mit der bereits zitierten Studie von Schroeder et al. (siehe Kapitel 4.2.1). In der hier vorliegenden Untersuchung ist mittelfristig (von (t=1) auf (t=2)) ebenfalls eine signifikante Steigerung des HDL-Spiegels nach Prednisolonstoß bei RA-Patienten festzustellen (siehe Kapitel 3.4). Dieses Niveau hält sich auch in der Langzeituntersuchung (t=3). Auch das Verhältnis von Gesamtcholesterin zu HDL steigt bei (t=1) an um anschließend auf unterhalb des Ausgangsniveaus abzufallen (siehe 3.4). Es ist zu diskutieren ob die positive Beeinflussung der Krankheitsaktivität und die damit einhergehende positive Beeinflussung des HDL-Spiegels durch Prednisolon die negativen Wirkungen des Medikamentes, wie Steigerung der Insulinresistenz [97] und Blutdruckerhöhung, wettmachen kann [96]. Wie bereits im Kapitel 4.1.3 diskutiert, scheinen bei höheren Prednisolondosen die negativen Eigenschaften (Mortalitätssteigerung) zu überwiegen.

5.2.3 Triglyceride

Die Triglyceridwerte der untersuchten RA-Patienten sind im Durchschnitt im leicht erhöhten Bereich (Referenzbereich <1,7mmol/l, Vergleich Kapitel 4.2.3). Die Triglyceride sind wichtige prognostische Marker in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen, wie Angina pectoris, Myokardinfarkt, Apoplex, pAVK und in hoher Konzentration auch akute Pankreatitis [98].

Toms T et al. veröffentlichte 2008 eine ausführliche Untersuchung [99] in Bezug auf das Metabolische Syndrom bei RA-Patienten unter Prednisolontherapie. U.a. wurde die Lipide und Lipoproteine nach verschiedenen starken Expositionen von Prednisolon (keine, <7,5mg/d für mind. 6 Monate und 7,5-30mg/d für mind. 6 Monate) gemessen. In der Hochdosisgruppe waren die Triglyceride leicht, aber signifikant gegenüber den anderen erhöht. Auch wenn diese Daten von langfristig behandelten Patienten stammen, stimmen sie mit dem in unserer Untersuchung festgestellten kurzfristigen, aufsteigenden Trend nach Prednisolonstoß bei RA-Patienten überein (siehe Kapitel 3.5). Es zeigte sich bei Toms et al. außerdem die in den vorherigen Kapiteln

dargestellte, positive Korrelation zwischen Prednisolondosis und HDL bei RA-Patienten. Ein Effekt auf das LDH konnte auch hier nicht nachgewiesen werden.

5.2.4 Gesamtcholesterin

Die klinische und prognostische Relevanz von Gesamtcholesterin wurde bereits, v.a. in seinem Verhältnis zu HDL, besprochen (siehe Kapitel 1.6 und 3.6). Die RA-Patienten haben einen durchweg hochnormalen Mittelwert (Referenzwert $<6,1\text{mmol/l}$). Ein Effekt durch die Prednisolonstoßtherapie läßt sich nicht zeigen. Wie bereits im Kapitel 4.2.2 zitiert, wurde in der Analyse von Boers et al. [96] ein langfristiger, signifikanter Anstieg des Gesamtcholesterins nach einer Kombinationstherapie mit Prednisolon über 28 Wochen bei RA-Patienten verzeichnet. In einer weiteren Studie von Hafström I et al. [100] wurde der Einfluss von niedrig dosierter Prednisolondauertherapie bei RA-Patienten auf Risikofaktoren der Artherosklerose untersucht. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Prednisolonexponierten und Nichtexponierten in Bezug auf deren Gesamtcholesterinkonzentration ($5,6\text{mmol/l} \pm 1,39$ vs. $4,9\text{mmol/l} \pm 2,8$; $p=0,03$) [100]. Der von Hafström et al. angegebene Wert in der exponierten Gruppe ist ähnlich den Mittelwerten in der hier vorgelegten Untersuchung (Vergleich Kapitel 3.6). Ein gehäuftes Auftreten von artherosklerotischen Plaques ließ sich zwischen den beiden Gruppen nicht nachweisen. Dem gegenüber stehen die bereits zitierten Daten von Schroeder et al. [94], welche keinen Effekt einer niedrigdosierten Langzeitprednisolontherapie auf den Gesamtcholesterinspiegel bei RA-Patienten nachweisen konnten (siehe Kapitel 4.2.1). Gleichwertige Daten zu Steroidstoßtherapien existieren auch hier nicht.

5.3 Blutdruck

Bluthochdruck ist ein Risikofaktor für (u.a.) kardiovaskuläre Erkrankungen [91]. Sowohl von der World-Health-Organisation (WHO), als auch von der European Society of Hypertension (ESH) und der European Society of Cardiology (ESC) wird ein Bluthochdruck (Stadium 1) als ein systolischer Blutdruckwert von $>140\text{ mmHg}$ und/oder diastolisch $>90\text{ mmHg}$ definiert (Optimalwert: systolisch $<120\text{mmHg}$ und diastolisch $<80\text{mmHg}$) [101]. Somit bewegt sich der durchschnittliche Blutdruck bei dem von uns untersuchten Gesamtkollektiv während der Untersuchung immer zwischen hochnormalen und leicht hypertensiven systolischen Blutdruckwerten. Der diastolische Blutdruck ist durchgehend normal (siehe Kapitel 3.7). Hierbei ist zu erwähnen, dass 24 Patienten zum Zeitpunkt $t=0$ einen bereits diagnostizierten Hypertonus hatten. Bei alleiniger Betrachtung der Hochdosisgruppe ($\geq 250\text{mg/d}$) kann

mittelfristig (zw. (t=1) und (t=2)) eine signifikante Steigerung der systolische Blutdruckwerte um durchschnittlich 16mmHg festgestellt werden.

Eine Korrelation zwischen Bluthochdruck und RA ist bekannt [102]. Die Langzeitwirkung von Glukokortikoiden (u.a.) in Form eines Bluthochdruckes auf Patienten wurden bereits 1932 von Cushing H beschrieben [103]. Auf Kinderintensivstationen werden Glukokortikoide heute in unterschiedlichen Dosen zur Therapie einer Hypotension eingesetzt [104].

Panoulas VF et al. [105] untersuchten die Prävalenz von Bluthochdruck bei RA-Patienten unter einer niedrigdosierter Prednisolondauertherapie (> 6 Monate). Hierzu wurden 3 Expositionsgruppen eingeteilt: keine Glukokortikoidbehandlung, <7,5mg/d Dauertherapie und >7,5mg/d Dauertherapie. Es zeigte sich, dass die höher dosierten RA-Patienten (>7,5mg/d) ein signifikant höheres Risiko hatten, an einem Bluthochdruck zu leiden, als die weniger bzw. nicht exponierten (84,7% vs. 70,7 bzw. 67,3%; p=0,02). Eine solche Korrelation konnte mit anderen DMARD nicht festgestellt werden. Auch in der bereits zitierten Studie von Toms et al. [99] zum Metabolischen Syndrom unter Prednisolontherapie bei RA-Patienten konnten ähnliche Ergebnisse festgestellt werden (Kapitel 4.2.3). Die von Toms et al. ermittelten Werte sind vergleichbar mit den in dieser Untersuchung festgestellten. Auch bei Toms et al. gab es keinen Unterschied der diastolischen Blutdruckwerte zwischen den verschiedenen Expositionsgruppen. Bei den systolische Werten wurde eine Erhöhung je nach Exposition nachgewiesen (140 mmHg bei nicht-exponierten, 142 mmHg bei <7,5mg/d und 145 mmHg bei 7,5-30mg/d). Es liegt eine signifikante, dosisabhängige Korrelation zwischen der Prävalenz eines Bluthochdruckes und einer Prednisolontherapie bei RA-Patienten vor.

Neben der gut untersuchten langfristigen hypertensiven Potenz von Glukokortikoiden, wurde in der bereits zitierten Studie von Goodwin JE et al. [76] (siehe Kapitel 4.1.3) am Mausmodel auch ein kurzfristiger Effekt durch einen GK-Rezeptor an der glatten Gefäßmuskelzelle nachgewiesen.

Chibane S et al. [106] führten eine klinische Studie zu metabolischen Risikofaktoren (u.a. Hyperglykämie und Hypertension) nach einer 3-tägigen Methylprednisolontherapie (zwischen 250 und 1000mg/d) auf Grund von verschiedenen ophthalmologischen Erkrankungen durch. Es zeigte sich ein signifikanter Blutdruckanstieg nach der Stoßtherapie. 5 der 146 Patienten entwickelten kurz nach (bzw. während) der Behandlung Blutdruckwerte von $\geq 180/110$ mmHg. Die Autoren warnen in Ihrer Diskussion vor den bisher unterschätzen kardiovaskulären und metabolischen Risiken einer Methylprednisolonstoßtherapie und empfehlen ein engmaschiges Monitoring der Vitalparameter während der Behandlung. Der signifikante, systolische Blutdruckanstieg in der Hochdosisgruppe (≥ 250 mg Prednisolon/d) unserer Untersuchung ist vergleichbar mit den Daten von Chibane et al., auch wenn diese nicht bei RA-Patienten erhoben wurden.

Darüber hinaus existieren Datenerhebungen, welche einen alleinigen diastolischen Blutdruckanstieg nach Glukokortikoidstoßtherapie (nicht ausschließlich RA-Patienten) beschreiben [107]. Dies kann durch unsere Untersuchung nicht bestätigt werden.

5.4 HOMA-Index

Trotz der aus Kapitel 3.8 ersichtlichen hohen Streuung der Werte und der damit einhergehenden mathematischen Ungenauigkeit kann man eine Erhöhung des HOMA-Index in unserem Gesamtkollektiv feststellen (Vergleich Tab. 10 und Kapitel 3.8).

Tab. 10 Der HOMA-Index und seine Interpretation e:
<http://laborlexikon.de/Lexikon/Infoframe/h/HOMA-Index.htm> (Abruf 10.07.15)

HOMA-Index	Interpretation
≤1	Normal
>2	Hinweis auf eine Insulinresistenz
>2,5	Insulinresistenz sehr wahrscheinlich
>5,0	Durchschnittswert bei Typ 2-Diabetikern

Wie in Kapitel 3.1 dargestellt, sind 23% der Patienten zum Zeitpunkt t=0 diagnostizierte Diabetiker (Typ 2). Die Insulinresistenz bei RA-Patienten hat eine höhere Prävalenz als bei nicht RA-Patienten [108]. Der Einfluss einer Prednisolonstoßtherapie auf die Insulinresistenz der Patienten wurde in einer 2012 von den Uyl D et al. veröffentlichten Studie ausführlich untersucht [109]. Die Patienten wurden randomisiert mit 30 bzw. 60mg Prednisolon/d behandelt. Es zeigte sich dosisunabhängig ein Anstieg der Patienten, welche nach oralem Glukosetoleranztest als Typ-II-Diabetiker einzustufen sind von 0 % bzw. 14% (30mg/d bzw. 60mg/d; vor der Prednisolonbehandlung) auf 24%. Der HOMA-Index wurde mit 0,8 vor und 1,5 nach Prednisolonstoß (30mg/d, p=0,005) bzw. 1,0 vor und 1,1 nach dem –stoß (60mg/d, nicht signifikant) angegeben. Im Vergleich zu unserer Untersuchung fällt das insgesamt deutlich niedrigere Niveau der HOMA-Indizes auf (Vergleich Kapitel 3.8). Eine mögliche Erklärung hierfür liegt an dem in unserer Untersuchung angegebenen deutlich höheren Anteil an Diabetikern vor dem Prednisolonstoß. Der hier festgestellte positive Trend des HOMA-Index nach Prednisolonstoß zeigt, auf höherem Niveau, Parallelen zu den Ergebnissen von den Uyl et al.

Die positive Korrelation zwischen Langzeit-Glukokortikoidbehandlung (u.a. bei RA-Patienten) und höherer Inzidenz von Insulinresistenz bzw. gestörter Glukosetoleranz und Typ-2-Diabetes ist durch ausführliche Voruntersuchungen belegt [106; 108; 110; 111; 112].

5.5 Klinische Wirksamkeit des Prednisolons

Glukokortikoidstoßtherapien wurden in Bezug auf ihre klinische Wirksamkeit bei RA-Patienten bisher wenig untersucht. Im Rahmen der COBRA-Studie [113] konnte gezeigt werden, dass bei der Initialtherapie einer neu aufgetretenen RA eine deutliche Überlegenheit der Kombinationstherapie von DMARD (MTX, Sulfasalazin) mit einem Prednisolonstoß, gegenüber der jeweiligen DMARD allein vorliegt. In einer 2014 von Sadra V et al. vorgestellten, randomisierten Studie [114] wurde die klinische Effektivität einer Dexamethason- (120mg/d) gegenüber einer Methylprednisolonstoßtherapie (1g/d) verglichen. Hierzu wurde der DAS 28 vor Stoß, sowie 4 Tage und 30 Tage danach erfasst. Es konnte gezeigt werden, dass beide Präparate eine effektive Therapie darstellen und den DAS 28 signifikant senken. Es wurde eine leichte, jedoch nicht signifikante, Überlegenheit von Methylprednisolon angegeben. Dies entspricht im Ergebnis der hier vorgelegten Untersuchung (Vergleich Kapitel 4.9.1 – 4.9.4). Ein Prednisolonstoß ist eine klinisch sehr effektive Therapie im Rahmen eines akuten RA-Schubes. Dies zeigt sich durch eine signifikante Erniedrigung aller DAS 28-Faktoren (SJC, TJC, VAS, BSG) in unserem Patientenkollektiv. Die unterschiedlichen DAS 28 Ausgangswerte in den jeweiligen Dosisgruppen lassen vermuten, dass eben jene die Entscheidung über die jeweils angemessene Prednisolondosis durch den behandelnden Arzt mitbeeinflusst hat.

Ausführliche Daten existieren zur Wirkung von niedrig dosierten Glukokortikoidlangzeittherapien. Es konnte gezeigt werden, dass RA-Patienten mit einer Langzeitsteroidtherapie signifikant niedrigere DAS28-Werte aufweisen [115; 116; 117; 118], sowie mit einer besseren Gelenkfunktion und einer deutlich langsameren, röntgenologischen Progression ihrer Erkrankung einhergeht [117; 118; 119]. Es existieren Hinweise, dass die o.g. Wirkung der Glukokortikoidtherapie in den ersten Monaten am stärksten ist [118]. Dieser Umstand spiegelt sich in den aktuellen Therapieempfehlungen der DGRh zur RA wieder, in welcher das COBRA-Therapieschema (MTX + 60mg/d Prednisolon mit anschließender Dosisreduktion über mehrere Wochen) als eine mögliche Behandlungsoption bei Therapiebeginn einer RA aufgeführt wird. Der initiale Prednisolonstoß dient der raschen Beschwerdelinderung, sowie der Krankheitsmodifikation und soll die Zeit bis zum Wirkungseintritt des MTX überbrücken (sog. „Brückentherapie“) (15).

5.6 Fehlerbetrachtung

Da es sich bei dieser Untersuchung um eine retrospektive Auswertung handelt, soll an dieser Stelle darauf verwiesen werden, dass die Datensätze naturgemäß unvollständig sein können. Diese Datenlücken waren v.a. im Rahmen der ambulanten Nachbetreuung zu finden, was die abnehmende Anzahl an Patienten zu den Untersuchungszeitpunkten erklärt.

6 Zusammenfassung

Die im klinischen Alltag angewandte Prednisolonstoßtherapie bei RA-Patienten im akuten Schub ist gut wirksam. Dies läßt sich anhand der signifikanten Senkung des DAS28, inkl. aller seiner Faktoren, kurz nach der Therapie zeigen.

Eine hochdosierte ($\geq 100\text{mg/d}$) Prednisolontherapie bei RA-Patienten im akuten Schub korreliert mit einer kurzzeitigen Erhöhung des BNP-Wertes. Das Ausmaß der Änderung ist umso stärker, je älter der Patient ist. Eine mögliche Erklärung hierfür stellt die These dar, dass die BNP-Exkretion eine Reaktion des Herzens auf die mineralokortikoide, sowie katecholaminsensitivierende und direkte Wirkung des hochdosierten Prednisolons sein könnte.

Eine langfristige Folgestudie, welche die klinische Relevanz der BNP-Exkretion nach hochdosierter Prednisolonzufuhr besser beleuchtet, wäre wünschenswert.

In Bezug auf den Lipidstoffwechsel kann bei LDL, Triglyceriden, sowie beim Gesamtcholesterin keine signifikante Veränderung nach Prednisolotherapie festgestellt werden. Mittelfristig korreliert eine Prednisolonstoßtherapie mit einem Anstieg des HDL. Der Effekt eines Prednisolonstoßes auf den Lipidstoffwechsel bei RA-Patienten ist heterogen.

Eine hochdosierte Prednisolonstoßtherapie ($\geq 250\text{mg/d}$) korreliert mit einem mittelfristigen Anstieg des systolischen Blutdruckes auf im Durchschnitt leicht hypertensive Werte.

Die RA-Patienten weisen durchschnittlich über den gesamten Untersuchungszeitraum einen pathologisch erhöhten HOMA-Index auf. Es kann jedoch keine signifikante Veränderung auf den Insulin- oder Glukosespiegel, bzw. auf den HOMA-Index durch die Prednisolonstoßtherapie festgestellt werden.

Die in dieser Untersuchung ausgewerteten Daten haben einen geringen Umfang und bilden lediglich einen kurzen Zeitraum ab. Sie sind damit in ihrer Aussagekraft beschränkt. Zwar verweisen die Daten auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, jedoch scheint hier die Langzeittherapie, wie von u.a. Listing et al. untersucht wurde, entscheidend zu sein. Insgesamt ist eine relevante kardiovaskuläre Gefährdung der Patienten durch eine Prednisolonstoßtherapie eher nicht zu erwarten. Jedoch erscheint die von Chibane et al. empfohlene engmaschige Kontrolle der Vitalparameter während einer Steroidstoßtherapie als gerechtfertigt (Kapitel 4.3) [106].

Darüber hinaus sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die mögliche Gefahr einer Bolustherapie von in dieser Untersuchung nicht betrachteten Ursachen, wie Infektionen oder thromboembolischen Ereignissen ausgehen könnte.

7 Literaturverzeichnis

1. Müller A: Der Weg zu Gesundheit - Ein getreuer und untentbehrlicher Ratgeber für Gesunde und Kranke. 7. Auflage. Verlag von C. A. Müller, Berlin, 1919, Bd. 2, S. 270 - 272.
2. Su FH, WuCS, Sung FC, Chang SN, Su CT, Shien YH, Yeh CC (2014) Chronic hepatitis C virus infection is associated with the development of rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study in taiwan. *PloS One*. 2014. Nov 21;9(11):e113579,
3. Arastéh K, Baenkler HW, Bieber C, Brandt R, Chatterjee T: Duale Reihe - Innere Medizin. 2. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1993, S. 1335 - 1345.
4. Baenkler HW, Goldschmidt H, Hahn JM, Baum K: Kurzlehrbuch Innere Medizin. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2007, S. 537 - 543.
5. Zeidler H, Zacher J, Hiepe F: Interdisziplinäre klinische Rheumatologie. 2. Auflage. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2008, S. 497 - 535.
6. Keck E: Rheumatologie - Ein Basislehrbuch. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2002, S. 217 - 247.
7. Krol A, Garred P, Heegaard NH, Christensen AF, Hetland ML, Stengaard-Petersen K, Junker P, Madsen HO, Lottenburger T, Ellingsen T, Andersen LS, Hansen I, Pederden JK, Svendsen AJ, Tarp U, Podenphant J, Lindegaard H, Ostergaard M, Horslev-Petersen K (2014) Interactions between smoking, increased serum levels of anti-CCP antibodies, rheumatoid factors, and erosive joint disease in patients with early, untreated rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 10:1-5.
8. Berdoz D, Ellison RC (2014) A moderate alcohol consumption decreases the risk of rheumatoid polyarthritis [Article in French]. *Rev Med Suisse* 10(436):1429.
9. Wong LE, Huang WT, Pope JE, Haraoui B, Boire G, Thorne JC, Hitchon CA, Tin D, Keystone EC, Bykerk VP (2014) Effect of age at menopause on disease presentation in early rheumatoid arthritis: Results from the Canadian Early Arthritis Cohort. *Arthritis Care Res*. doi: 10.1002/acr.22494.
10. Renz-Polster H., Krautzig S, Braun J: Basislehrbuch Innere Medizin - kompakt greifbar verständlich. 4. Auflage. Urban & Fischer Verlag, München, 2008, S. 1064, 1076 - 1086.
11. Egerer K; Feist E; Burmester G-R (2009) Serologische Diagnostik der rheumatoiden Arthritis: Antikörper gegen citrullinierte Antigene. *Deutsches Ärzteblatt*, 106(10): 159-63.
12. Engelmann R, Müller-Hilke B (2009) Antikörper gegen citrullinierte Peptidantigene in Klinik und Forschung. *Zeitschrift für Rheumatologie* Ausgabe 6, S. 485 - 487.
13. Droste U: Rheumatologie - Diagnostik-Klinik-Therapie. Hettenkofer H. [Hrsg.] 5. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, 2003, S. 75 - 78.
14. Müller-Ladner U, Aringer M, Blank N: Evidenzbasierte Therapie in der Rheumatologie. 1. Auflage. UI-MED Verlag AG, Bremen - London - Boston, 2005, S. 34 - 49.

15. Krüger K, Wollenhaupt J, Albrecht K, Alten R, Backhaus M, Baerwald C, Bolten W, Braun J, Burkhardt, Burmeister G, Gaubitz M, Gause A, Gromnica-Ihle E, Kellner H, Kuipers J, Krause A, Lorenz HM, Manger B, Nüßlein H, Pott HG, Rubbert-Roth A (2012) S1-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie: Handlungsempfehlungen der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012: adaptierte EULAR Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus. <http://dgrh.de/leitliniera.html> [Aufruf 04.08.16]
16. Kuipers G, Zeidler H, Köhler L, Märker-Hermann E: *Medial Rheumatologie : Kriterien für die Klassifikation, Diagnose, Aktivität und Prognose rheumatologischer Erkrankungen*. 1. Auflage. wiskom-Verlag, Friedrichshafen, 2006.
17. Rassow J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R: *Duale Reihe - Biochemie*. 2. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2008, S. 594 - 598.
18. Lüllmann-Rauch R: *Taschenlehrbuch Histologie*. 2. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2006, S. 421 - 424.
19. Doenecke D, Koolman J, Fuchs G, Gerok W: *Karlsons Biochemie und Pathobiochemie*. 15. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2005, S. 329 -335.
20. Löffler G, Petrides P, Heinrich P: *Biochemie und Pathobiochemie*. 8. Auflage. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2007, S. 866 - 873.
21. Arastéh K, Baenkler HW, Bieber C, Brandt R, Chatterjee T: *Endokrinologie. Duale Reihe Innere Medizin*. 2.Auflage. Thieme Verlag, Stuttgart , 2009, S. 802-803.
22. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. Informationsblatt zur Therapieüberwachung einer Behandlung mit Cortison, Patienteninformation. 2008. <http://dgrh.de/1035.html>. [Onlineaufruf 27. November 2014.]
23. Atzeni F, Bendtzen K, Bobbio-Pallavicini F, Conti F, Cutolo M, Montecucco C, Sulli A, Valesini G, Sarzi-Puttini P (2008) Infections and treatment of patients with rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 26(48):67-73.
24. Listing J, Kekow J, Manger B, Burmeister GR, Pattloch D, Zink A, Strangfeld A. (2013) Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNFa inhibitors and rituximab. *AnnRheumDis* doi: 10.1136.
25. Neumann T (2012) Diabetes und rheumatische Erkrankungen: Rheumatische Manifestationen bei Stoffwechselerkrankungen. *arthritis+rheuma* S. 148-153.
26. Deutsches Ärzteblatt. [Online] 14. Juni 2008. [Zitat vom: 9. Juni 2014.] <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/32705/Rheuma-als-Herz-Kreislauf-Risiko?s=rheumatoide+arthritis+herzinfarkt>.
27. Meyer R (2012) RHEUMATOIDE ARTHRITIS Risiko für Schlaganfall durch Vorhofflimmern erhöht. *Deutsches Ärzteblatt* Heft 12, S. A588.
28. Hohmann C (2009) Sekundäre Osteoporose: Knochenschwund als Folgeerkrankung. *Pharmazeutische Zeitung online*. <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=29401> [Onlineabruf 28.09.2016]
29. Davis J, Kremers HM, Crowson CS, Nicola PJ, Ballmann KV, Therneau TM, Roger VL, Gabriel SE (2007) Glucocorticoids and Cardiovascular Events in Rheumatoid Arthritis. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* 56(3):820-830.
30. Wei L, MacDonald TM, Walker BR (2004) Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 141:764–70.

31. Ajeganova S, Svensson B, Hafström I (2014) Low-dose prednisolon threatment of early rheumatoid arthritis and late cardiovascular autcome and survival: 10-years follow-up of a 2-year randomised trial. *BMJ Open* doi:10.1136.
32. Li N, Wang J. (2005) Brain natriuretic peptide and optimal management of heart failure. *J Zhejiang Univ SCI* 6B(9): 877-884.
33. Müller C. (2008) B-Typ Natriuretisches Peptid. Department Innere Medizin; Universitätsspital Basel. *Schweizer Med Forum* 8(28-29);521-523.
34. Zhong-Ling Z, Jing-Yuan M (2012) Research Advances in B-type Natriuretic Peptide and Its Clinical Application in the Patients with Cardiovascular Diseases. Graduate School of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 34(2):183-9.
35. Linskey K, Lewandowski K (2012) The role of B-type natriuretic peptide testing in patients with acute coronary syndromes. Department of Pathology, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA. *Minerva Cardioangiol.* 60(2):175-82.
36. Baptista R, Jorge E, Sousa E, Pimentel J (2011) B-type natriuretic peptide predicts long-term prognosis in a cohort of critically ill patients. *Cardiology Department Heart Int* 6(2):e18.
37. Machado M, Falcão LM, Ravara L (2004) The clinical role of natriuretic peptides--importance of BNP and NT-proBNP. Implications in heart failure and acute coronary syndrome. *Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal.* 23(7-8):1005-32.
38. Onodera M, Nakamura M, Tanaka F, Takahashi T, Makita S, Ishisone T, Ishibashi Y, Itai K, Onado T, Ohsawa M, Tanno K, Sakata K, Omama S, Ogasawara K, Ogawa A, Kuribayashi T, Sakamaki K, Okayama A (2012) Plasma B-type natriuretic Peptide is useful for cardiovascular risk assessment in community-based diabetes subjects. *Int Heart J.* 53(3):176-81.
39. Maisel A (2001) B-type natriuretic peptide (BNP) levels: diagnostic and therapeutic potential. *Rev Cardiovasc Med* 2:13-8.
40. Armstrong D J, Gardiner P V, O’Kane M J (2010) rheumatoid arthritis patients with active disease and no history of cardiac pathology have higher Brain Natriuretic Peptide (BNP) levels than patients with inactive disease or healthy control subjects. *Ulster Med J* 79(2):82-84.
41. Luchner A, Holmer S, Schunkert H, Riegger GA (2003) Bedeutung der Herzinsuffizienzmarker BNP und NZ-proBNP für die Klinik. *Deutsches Ärzteblatt* 50:3314-21.
42. Maisel A, Krishnaswamy P, Nowak R, McCord J, Hollander J, Cuc P, Omland T, Storrow A, Abraham W, Wu A, Clopton P, STeg P, Westheim A, Knudsen C, Perez A, Kazanegra R, Herrmann H, McCullough P (2002) Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Eng J Med* 347:161-167.
43. Lubien E, DeMaria A, Kirshnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Gardetto N, Wanner E, Maisel A (2002) Utiliti of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: compasion with doppler velocity recordings. *Circulation* 105: 595-601.

44. Silver MA, Maisel A, Yancy CW, McCullough PA, Burnett JC, Francis GS, Mehra MR, Peacock WF, Fonarow G, Gibler WB, Morrow DA, Hollander J (2004) BNP Consensus Panel: A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Congest Heart Fail* 10(5):1–30.
45. <http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infotrame/b/BNP.htm> [Onlineabruf 06. Oktober 2010.]
46. Hübl W BNP (Brain Natriuretic Peptide, B-Type Natriuretic Peptide) - Übersicht. [Onlineabruf 6. Oktober 2010.]
http://www.med4you.at/laborbefunde/lbef2/lbef_bnp.htm.
47. Hamasaki H, Yanai H, Kakei M, Noda M, Ezaki O (2015) The association between daily physical activity and plasma B-type natriuretic peptide in patients with glucose intolerance: a cross-sectional study. *BMJ Open* 5(1):e006276 doi: 10.1136.
48. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS (2014) Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: Mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol* 176(3):611-617.
49. Raizada A, Bhandari S, Khan MA, Singh HV, Thomas S, Sarabhai V, Singk N, Trehan N (2007) Brain natriuretic peptide (BNP) - a marker of new millennium in diagnosis of congestive heart failure. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*: 22:7.
50. ClevelandClinic.org. [Onlineabruf 23. Februar 2015].
<http://my.clevelandclinic.org/services/heart/diagnostics-testing/laboratory-tests/b-type-natriuretic-peptide-bnp-bloodtest>.
51. Buckley MG, Markandu ND (1994) Brain and atrial natriuretic peptides: a dual peptide system of potential importance in sodium balance and blood pressure regulation in patients with essential hypertension. *J Hypertens.* 12:809-13.
52. Kohno M, Horio T, Yokokawa K, Murakawa K (1992) Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in essential hypertension. *Am J Med* 201:29-34.
53. Yandle TG, Richards AM, Gilbert A. (1993) Assay of brain natriuretic peptide in human plasma: Evidence for high molecular weight BNP as a major plasma component in heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 76:832-38.
54. Lang CC, Coutie W J, Khong TK, Choy AM (1991) Dietary sodium loading increases plasma brain natriuretic peptide levels in man. *J Hypertens* 9:779-82.
55. Matsumo A (1995) Effects of exercise on plasma level of BNP in CHF with and without left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 139:139-45.
56. Ikeda T, Matsuda K, Itoh H (1997) Plasma levels of brain natriuretic peptides and atrial natriuretic peptide elevate in proportion to left ventricular end systolic wall stress in patients with aortic stenosis. *Am Heart J* 133:307-14.
57. Thurfaf DJ, Glembotski CC (1997) Differential effects of protein kinase C, RAS and RAF-1 kinase on induction of the cardiac B-type natriuretic peptide gene through a critical promoter-proximal M-CAT element. *J Biol Chem* 272:7464-72.
58. Hasegawa K, Fujiwara H, Doyama K, Miyamae M (1993) Ventricular expression of brain natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 88:372-80.
59. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H (1993) Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 88:82-91.

60. Buckley MG, Markandu ND (1992) Plasma concentrations and comparisons of brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide in normal subjects, cardiac transplant recipients and patients with dialysis-dependent or dialysis-independent chronic renal failure. *Clin Investigation* 83:437-44.
61. Voet D, Voet J, Müller-Esterl W, Maelicke A: *Biochemie*. VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim New York Basel Cambridge, 1992, S. 298 - 305.
62. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Peto R, Collins R (2007) Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Prospective Studies Collaboration. Lancet*. 370:1829-39.
63. García-Gómez C, Nolla JW, Valverde J, Narváez J, Corbella E, Pintó X (2008) High HDL-cholesterol in women with rheumatoid arthritis on low-dose glucocorticoid therapy. *Eur J Clin Invest* 38:686-92.
64. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF (1985) Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologica* 28:412-419.
65. Qu HQ, Li Q, Rentfro AR, Fisher-Hoch SP, McCormick JB (The Definition of Insulin Resistance Using HOMA-IR for Americans of Mexican Decent Using Machine Learning. *PLoS ONE* 6(6): e21041. doi:10.1371.
66. George J, Mackle G, Manoharan A, Khan F, Struthers AD. High BNP levels in rheumatoid arthritis are related to inflammation but not left ventricular abnormalities: A prospective case-control study. *Int J of Cardiol* 172(2014) e116-e118.
67. Crowson C, Myasoedova E, Davis JM, Roger VL, Karon BL, Borgeson, Rodeheffer RJ, Therneau TM, Gabriel SE. Use of B-Type Natriuretic Peptide as a Screening Tool for Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Rheumatoid Arthritis Patients Without Clinical Cardiovascular Disease. *American College of Rheumatology. s.l. : Arthritis Care & Research, Vol. 63, No. 5, May 2011, pp 729–734, 2011.*
68. Ozturk C, Balta S, Demirkol S, Ozturk A, Iyisol A. High BNP levels in rheumatoid arthritis may be related with right ventricular functions. *Int J Cardiol* 174(2014)1, pp.149-150.
69. George J, Khan F, Struthers AD. The source of BNP in rheumatoid arthritis. *Int J Cardiol* 174(2014)3 p.740.
70. van den Oever IAM, van Sijl AM, Nurmohamed MT. Management of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: evidence and expert opinion. *Ther Adv Musculosket Dis*. 2013 AUG; 5(4): 166-181 doi:10.1177.
71. Crowson AS, Myasoedova E, Davis JM, Roger VL, Karon BL, Borgeson D, Rodeheffer RJ, Therneau TM, Gabriel SE. B-Type Natriuretic Peptide is a Poor Screening Tool for Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Rheumatoid Arthritis Patients without Clinical Cardiovascular Disease . *Arthritis Care Res (Koboken)*, 2011 May; 63(5): 729-734.
72. Del Rinco'n I, Battafarano D F, Restrepo J F, Erikson JM, Escalante A. Glucocorticoid Dose Thresholds Associated With All-Cause and Cardiovascular Mortality in Rheumatoid Arthritis. *ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY*. Vol. 66, No. 2, February 2014, pp 264–272, 2014, DOI 10.1002/art.38210.
73. Dauderer. *Klinische Toxikologie - Kapitel III - Hormone* . Bd. 152. Erg.Lfr., S. 40 - 45.

74. Fardet L, Nazareth I, Petersen I. Synthetic glucocorticoids and early variations of blood pressure: a population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* May 2015 15:jc20151127.
75. Bassett JR, Strand FL, Cairncross KD. Glucocorticoids, adrenocorticotrophic hormone and related polypeptides on myocardial sensitivity to noradrenaline. *Europ J Pharmacol* Vol.49(3):1978,pp.243–249.
76. Goodwin JE, Zhang J, Geller GS. A Critical Role for Vascular Smooth Muscle in Acute Glucocorticoid-Induced Hypertension. *J Am Soc Nephrol.* 2008 Jul; 19(7): pp.1291–1299. .
77. Gassanov N, Caglayan E, Erdmann E, Er F. Akut dekompensierte Herzinsuffizienz: klinischer Stellenwert einer Therapie mit natriuretischen Peptiden. *Deu Med Wochenschau* 136: 1738-1743. August 2011 .
78. Baylis C, Brenner BM. Mechanism of the glucocorticoid-induced increase in glomerular filtration rate. *Am J Physiol.* 1978 Feb;234(2):F166-70.
79. Zhang H, Liu C, Ji Z, Liu G, Zhao Q, Ao YG, Wang L, Denq B, Zhen Y, Tian L, Ji L, Liu K. Prednisolone Adding to Usual Care Treatment for Refractory Decompensated Congestive Heart Failure. *Int Heart J.* Vol 49, No 5, September 2008, S. pp. 587 - 595.
80. De Matteo R, May CN. Clucocorticoid-induced renal vasodilatation is mediated by a direct renal action involving nitric oxide. *Am J Physiol* 1997; 273; pp. 1972-9.
81. Liu C, Chen H, Zhou C, Ji Z, Liu G, Gao Y, Tian L, Yao L, Zheng Y, Zhao Q, Liu K. Potent potentiating diuretic effects of prednisone in congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2006 Oct;48(4):173:6.
82. Liu C, Zhou Q, Zhen Y, Zhai J, Liu G, Zheng M, Ma G, Wang L, Tian L, Ji L, Li L, Duan L, Liu K. The Effect of Corticosteroid on Renal Water and Sodium Excretion in Symptomatic Heart Failure: Prednisone for Renal Funktion Improvement Evaluation Study. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2015 May 16. Epub at PubMed PMID:25992918.
83. Sackner-Bernstein JD, Kowalski M, Fox M, Aaronson K. Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure: a pooled analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005 Apr20;293(15);1900-5.
84. Li Wei, McDonald TM, Walker BR. Taking Glucocorticoids by Prescription Is Associated with Subsequent Cardiovascular Disease. *Ann Intern Med.* 2004, 141(10), S. 764-770.
85. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobson SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *Journal of the American Collage of Cardiology*, Vol 40. Issue 5, 4. Sep. 2002, pp. 976-982.
86. Cui H, Huo G, Liu L, Fan L, Ye P, Coa J, Bai Y, Wang F, Hu Y. Association of cardiac and renal function with extreme n-terminal fragment Pro-B-type natriuretic peptide levels in elderly patients. *BMC Cardiovasc Diasord.* 2012; 12:57. doi:10.1186/1471-2261-12-57.
87. Nishikimi T, Okamoto H, Nakamura M, Ogawa N, Horii K, Nagata K, Nakagawa Y, Kinoshita H, Yamada C, Nakao K, Minami T, Kuwabara Y, Kuwahara K, Masuda I, Kangawa K, Minamino N, Nakao K. Direvt Immunochemiluminescent Assay for proBNP and Total BNP in Human Plasma proBNP and Total BNP Levels in Normal and Heart Failure. *PLoS One.* 2013; 8(1): e53233; doi:10.1371/journal.pone.0053233.
88. James MJ, van Reyk D, Rey KA, Dean RT, Cleland LG, Barter PJ, Jessup W. Low density lipoprotein of synovial fluid in inflammation joint disease is mildly oxidized. *Lipids* 1998 33:1115-1121.

89. Park YJ, Cho CS, Emery P, Kim WU. LDL Cholesterolemia as a Novel Risk Factor for Radiographic Progression of Rheumatoid Arthritis: A Single-Center Prospective Study. *PLoS ONE* 8(7): e68975. doi:10.1371/journal.pone.0068975. 2013.
90. Profumo E, Franco MD, Buttari B, Masella R, Filesi C, Tosti ME, Scriva R, Scarno A, Spadaro A, Saso L, Riganó R. Biomarkers of Subclinical Artherosclerosis in Patients with Autoimmune Disorders. *Mediators Inflamm.* Feb. 22 2012: 503942 doi: 10.1155.
91. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective. *Lancet.* 2014 Mar 15; 383(9921):999-1008 doi:10.1016.
92. van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk JWR, Dijkmans BAC, Voskuyl AE. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Research & Therapy* 2006; 8:R151 doi:10.1186/ar2045.
93. Herrmann J, Staib W. Beziehung zwischen Lipolyse, Gluconeogenese und Insulinsekretion nach Cortisalgabe an Ratten. *European J. Biochem.* 7(1967) 427-433.
94. Schroeder LL, Tang X, Wasko MC, Bili A. Glucocorticoid use is associated with increase in HDL and no change in other lipids in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int.* 2015 Jun;35(6):1059-67 doi:10.1007.
95. Yadav A, Jahan A, Yadav TP, Sachdev N, Chitkara A, Asare R. Effect of glucocorticoids on serum lipids profile and endothelial function and arterial wall mechanics. *Indian J Pediatr.* 2013 Dec; 80(12):1007-14. doi:10.1007.
96. Boers M, Nurmohamed MT, Doelman CJA, Lard LR, Verhoeven AC, AE Voskuyl, Huizinga TWJ, van de Stadt RJ, Dijkmans BAC, van der Linder SJ. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:842-845.
97. Andrews RC, Walker BR. Glucocorticosteroids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clin Sci Lond* 1999;96:513-23.
98. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet.* 2014 Aug 16;384(9943):626-35 doi:10.1016.
99. Toms TE, Panoulas VF, Douglas KMJ, Griffiths H, Kitas GD. Lack of association between glucocorticoid use and presence of the metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Research & Therapie* 2008; 10:R145 doi:10.1186.
100. Hafström I, Rohani M, Deneberg S, Wörnert M, Jogestrand T, Frostegard J. Effects of low-dose prednisolone on endothelial function, atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis--a randomized study. *J Rheumatol.* 2007 Sep;34(9):1810-6.
101. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes RA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zanaad F. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypert: July* 20113 - Vol 31 - Issue 7 - pp 1281-1357 doi:10.1097.

102. Hollan I, Dessein PH, Rodan N, Wasko MC, Svenungsson E, Agewall S, Cohen-Tervaert JW, Maki-Petaja K, Grundtvig M, Karpouzias GA, Meroni PL. Prevention of cardiovascular Disease in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2015 Jun24. pii:S1568-9972(15)00135-4 doi:10.1016.
103. Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bull Johns Hopkins Hosp* 1392;50:137.
104. Millar KJ1, Thiagarajan RR, Laussen PC. Glucocorticoid therapy for hypotension in the cardiac intensive care unit. *Pediatr Cardiol.* 2007 May-Jun;28(3):pp.176-82. Epub 2007 Mar 20.
105. Panoulas VF, Douglas KMJ, Stavropoulas-Kalinoglou A, Metsios GS, Nightingale P, Kita MD, Elisaf MS, Kitis GD. Long-term exposure to medium-dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008; 47:72-75.
106. Chibane S, Feldman-Billard S, Rossignol I, Kassaei R, Mihoubi-Mantout F, Héron E, . Tolérance à court terme d'un traitement de trois jours par bolus de méthylprednisolone : étude prospective chez 146 patients. *Rev Med Interne.* 2005 Jan;26(1):20-6.
107. Smits NA, Duru N, Bijlsma JW, Jacobs JW. Adverse events of intravenous glucocorticoid pulse therapy in inflammatory diseases: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2011 Sep-Oct;29(5 Suppl 68):S85-92. Epub 2011 Oct 21.
108. Giles JT, Danielides S, Szklo M, Post WS, Blumenthal RS, Petri M, Schreiner PJ, Budoff M, Detrano R, Bathon JM. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: disease-related indicators and association with the presence and progression of subclinical atherosclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Mar;67(3):626-36 doi:10.1002.
109. den Uyl D, van Raalte DH, Nurmohamed MT, Lems WF, Bijlsma JW, Hoes JN, Dijkmans BA, Diamant M. Metabolic effects of high-dose prednisolone treatment in early rheumatoid arthritis: balance between diabetogenic effects and inflammation reduction. VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands : *Arthritis Rheum.* 2012 Mar;64(3):639-46., 2012.
110. Izzedine H. Drug-induced diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4:1097-109.
111. Pandit M, Burke J, Gustafson A, Minocha A, Peiris A. Drug-induced disorders of glucose tolerance. *Ann Intern Med* 1993;118:529-39.
112. Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract.* 2009, 15:469-74.
113. Rasch LA, van Tuyl LH, Lems WF, Boers M. Initial high-dose prednisolone combination therapy using COBRA and COBRA-light in early rheumatoid arthritis. *Neuroimmunomodulation.* 2015;22(1-2):51-56. doi:10.1159.
114. Sadra V, Khabbazi A, Kolahi S, Hajjaliloo M, Ghojzadeh M. Randomized double-blind study of the effect of dexamethasone and methylprednisolone pulse in the control of rheumatoid arthritis flare up: a preliminary study. *Int J Rheum Dis.* 2014 May;17(4):389-93. doi:10.1111.
115. Tengstrand B, Larsson E, Klareskog L, Hafström I. Randomized withdrawal of long-term prednisolone treatment in rheumatoid arthritis: effects on inflammation and bone mineral density. *Scand J Rheumatol.* 2007 Sep-Oct;36(5):351-8.

116. Tanaka E, Mannalithara A, Inoue E, Iikuni N, Taniguchi A, Momohara S, Singh G, Yamanaka H. Effects of long-term corticoid usage on functional disability in patients with early rheumatoid arthritis, regardless of controlled disease activity. *Rheumatol Int.* 2012 Mar;32(3):749-57 doi:10-1007.
117. J.W.G. Jacobs. The CAMERA (Computer-Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis) studies. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30 (Suppl. 72):pp39-43.
118. 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 Jul 20;333(3):pp.142-6.
119. Pincus T, Cutolo M. Clinical trials documenting the efficacy of low-dose glucocorticoids in rheumatoid arthritis. *Neuroimmunomodulation.* 2015;22(1-2):46-50 doi:10.1159.

8 Thesen

- (1) Eine Prednisolonstoßtherapie ist im akuten Schub einer RA klinisch wirksam.
- (2) Eine Prednisolonstoßtherapie ($\geq 100\text{mg/d}$) führt zu einem kurzfristigen Anstieg des BNP bei RA-Patienten.
- (3) Das Ausmaß des BNP-Anstieges nach Prednisolonstoß korreliert mit dem Alter des RA-Patienten.
- (4) Die BNP-Ekretion des Herzens könnte eine Reaktion auf die (u.a.) mineralkortikoide Wirkung des Prednisolons in hohen Dosen ($\geq 100\text{mg/d}$) darstellen.
- (5) Die klinische Auswirkung dieses BNP-Anstieges ist unklar. Eine relevante kardiovaskuläre Gefährdung durch einen Prednisolonstoß bei RA-Patienten ist jedoch eher nicht zu erwarten.
- (6) Eine Prednisolonstoßtherapie erhöht bei RA-Patienten in einem Zeitraum von 2 bis 4 Wochen nach dem Stoß den HDL-Spiegel.
- (7) Eine Prednisolonstoßtherapie ($\geq 250\text{mg/d}$) erhöht bei RA-Patienten in einem Zeitraum von 2 bis 4 Wochen nach dem Stoß den systolischen Blutdruck und führt zu einer leichten arteriellen Hypertonie. Der diastolische Blutdruckwert zeigt keine signifikante Änderung

9 Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, Marcus Storch, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt habe. Es wurden nur die in der Arbeit ausdrücklich benannten Quellen und Hilfsmittel benutzt. Wörtlich oder sinngemäß übernommenes Gedankengut habe ich als solches kenntlich gemacht.

Datum, Ort

Unterschrift

10 Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich versichere, dass von mir, Marcus Storch, keine früheren Promotionsversuche mit dieser oder einer anderen Dissertation erfolgt sind. Es wurde nur dieser Antrag auf Eröffnung eines Promotionsverfahrens eingereicht.

Datum, Ort

Unterschrift

11 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Marcus Storch
Geburtsdatum: 19.09.1987
Geburtsort: Halle (Saale)
Familienstand: verheiratet, 1 Sohn
Nationalität: deutsch
Vater: Peter Storch
Mutter: Cornelia Storch

Schulbildung

1994 – 1995	Karl-Friedrich Friesen-Schule Halle (Saale)
1995 – 1998	Grundschule Diemitz Halle (Saale)
1998 – 2000	Sekundarschule Freimfelde Halle (Saale)
2000 – 2007	Johann-Gottfried-Herder-Gymnasium Halle (Saale)
	Abschluss mit allgemeiner Hochschulreife (Abitur) 2007

Eintritt in die Bundeswehr als Soldat auf Zeit und Sanitätsoffiziersanwärter am 01.07.2007

Studium

2007 – 2013	Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
-------------	--

Beruf

2014 bis 2016	unfallchirurgischer Assistenzarzt im Bundeswehrkrankenhaus Berlin
2016 bis heute	Fachlehrer für klinische und präklinische Notfallmedizin an der Sanitätsakademie der Bundeswehr, München

12 Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle meinem Doktorvater, Prof. Dr. Gernot Keyßer für seine sehr gute und stets konstruktive Kritik an meiner Arbeit danken. Er hat diese Arbeit über die Jahre ihrer Entstehung stets interessiert mitverfolgt und mir viele gute Ratschläge für die Durchführung und das Schreiben der Dissertation gegeben.

Vielen Dank dafür.

Ein weiterer Dank gebührt Dr. Christian Schäfer, dem leitenden Oberarzt der Rheumatologie, welcher mir insbesondere bei der Datenbeschaffung und –auswertung eine große Hilfe war. Danke, dass Sie stets ein zuverlässiger Ansprechpartner für mich waren.

Einen besonderen Dank verdienen meine Eltern Cornelia und Peter, sowie meine Frau Sabine, welche mich stets auf meinem Lebensweg unterstützt haben. Ihre Erziehung (ja, auch von meiner Frau) und Vertrauen ermöglichten mir einen geradlinigen Bildungsweg und schließlich diese Promotion. Vielen Dank für die vielen Jahre der Unterstützung und Liebe.

Zuletzt möchte ich noch Maik Bärwald danken, der es sich zu Aufgabe gemacht hat meine dilettantische Rechtschreibung zu korrigieren. Kein Dank an meine Deutschlehrer (Sie haben zu früh aufgegeben) und vielen Dank an Maik.

Marcus Storch

München, der 17.08.2016