

Glukokortikoid-assoziierte Nebenwirkungen

Lilian Sewing^a, Christian Meier^a, Parham Sendi^b, Emanuel Christ^a

^a Abteilung für Endokrinologie/Diabetologie Universitätsspital Basel; ^b Institut für Infektionskrankheiten, Universität Bern

Glukokortikoide werden seit den 1950er Jahren sehr erfolgreich bei einer Vielzahl von inflammatorischen, allergischen, immunologischen und malignen Erkrankungen eingesetzt. Aufgrund der breiten Anwendung spielen Glukokortikoid-induzierte Nebenwirkungen im ambulanten wie stationären Setting eine wichtige Rolle. Es gilt, diese wenn möglich zu vermeiden oder frühzeitig zu erkennen. Der folgende Artikel soll einen Überblick über einige der wichtigsten steroid-induzierten Nebenwirkungen geben und Strategien zur Prävention aufzeigen (Tab. 1).

Generell gilt, dass Glukokortikoid-assoziierte Nebenwirkungen abhängig von der Therapiedauer und Höhe der Dosierung auftreten, sodass als Therapiegrundsatz die niedrigste effektive Dosis über möglichst kurze Zeit angewendet werden sollte. Nebenwirkungen treten zwar insbesondere unter systemischer, oraler oder intravenöser Gabe auf, aber auch eine topische Steroidadministration bzw. eine inhalative, intramuskuläre oder intraartikuläre Therapie können zu individuell sehr unterschiedlichen lokalen wie systemischen Nebenwirkungen führen.

Glukokortikoide haben eine unterschiedlich starke Bindungsaffinität zu Albumin und CBG (*Corticosteroid-binding-Globulin*). Nur die ungebundenen Steroide können durch die Zellmembran diffundieren und ihren intrazellulären Rezeptor binden. Zuvor müssen sie von der 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase, die vor allem in der Leber exprimiert wird, aktiviert werden. So wird z.B. das topisch verwendete inaktive Cortison zu Cortisol aktiviert oder auch Prednison in das aktive Prednisolon umgewandelt. Hier wird deutlich, dass das Ausmass der Wirkung und Nebenwirkungen einer Glukokortikoid-Therapie von verschiedenen Faktoren abhängig ist: So führt eine ausgeprägte Hypoproteinämie zu einem erhöhten Anteil von aktivem, ungebundenen Glukokortikoid mit stärkerer Wirkung. Eine gleichzeitige Behandlung mit Cytochrom P450 Induktoren oder Inhibitoren kann ebenfalls die Glukokortikoid-Wirkung in entscheidendem Mass beeinflussen. Ein weiterer Erklärungsansatz für die grosse Heterogenität bei den beobachteten Nebenwirkungen sind Polymorphismen im Glukokortikoid-Rezeptor und -Metabolismus [1].

Tabelle 1: Glukokortikoid-assoziierte Nebenwirkungen [a].

Glukokortikoid-assoziierte Nebenwirkungen

metabolisch

- Diabetes mellitus
- Adipositas, Lebersteatose

endokrin

Nebennierenrindeninsuffizienz

muskuloskeletal

- Osteoporose
- Osteonekrose
- Myopathie

infektiös

–erhöhtes Risiko für bakterielle, virale, fungale und opportunistische Infektionen

neuropsychiatrisch

Angst- und Schlafstörungen, Depression, Psychose

kardiovaskulär

arterielle Hypertonie, Arrhythmien
Myokardinfarkt, Stroke

gastrointestinal

GI-Blutung, Ulzera, Gastritis

ophthalmologisch

Katarakt, Glaukom

dermatologisch

Ekchymosen, Striae, Akne, Hirsutismus, Wundheilungsstörungen

[a] Varlamov EV, Langlois F, Vila G, Fleseriu M. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Cardiovascular risk assessment, thromboembolism, and infection prevention in Cushing's syndrome: a practical approach. *Eur J Endocrinol* 2021; 184(5):R207-R224. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-1309>

Abhängig von der ACTH-Suppression nach Einzeldosis werden bei den systemisch wirksamen Glukokortikoiden kurz- (8–12h), mittel- (12–36h) oder langwirksame (36–72h) Präparate unterschieden (Tab. 2). Die antiinflammatorische Potenz wird durch die Affinität für den Rezeptor und die Wirkdauer bestimmt. Im Sprach-

Tabelle 2: Äquivalenzdosen und relative Potenz häufig verwendeter Glukokortikoide [b].

Glukokortikoid	Äquivalenzdosis, mg	biologische HWZ (h)	relative mineralokortikoide Aktivität	relative antiinflammatorische Aktivität
Hydrocortison	20	8–12	1,0	1
Prednison	5	12–36	0,8	4
Prednisolon	5	12–36	0,8	4
Triamcinolon	4	12–36	0	5
Methylprednisolon	4	12–36	0	5
Betamethason	0,75	36–54	0	25
Dexamethason	0,75	36–54	0	25–30
Fludrocortison	–	18–36	125	10

[b] Noetzlin S, Breville G, Seebach JD, Gastaldi G. Short-term glucocorticoid-related side effects and adverse reactions: a narrative review and practical approach. *Swiss Med Wkly* 2022;152:w30088. <https://doi.org/10.4414/SMW.2022.w30088>

gebrauch ist die Einteilung in eine niedrig-, mittel- und hochdosierte Steroidtherapie geläufig: Gemäss der European League Against Rheumatism (EULAR) entspricht eine niedrigdosierte Therapie einem Prednisonäquivalent von $\leq 7,5$ mg/d, eine mittelhochdosierte Therapie $>7,5$ –30 mg/d und eine hochdosierte Therapie >30 mg/d [2].

Glukokortikoid-induzierte Osteoporose

Eine Therapie mit Glukokortikoiden gehört zu den häufigsten Ursachen einer sekundären Osteoporose. Das Frakturrisiko steigt insbesondere ab einer Dosierung von $\geq 7,5$ mg Prednisonäquivalent pro Tag. Ursächlich ist eine verminderte Knochenformation mit gleichzeitig vermehrter Resorption. Typischerweise kommt es mitbedingt durch einen akzelerierten Knochenmassenverlust in den ersten 3 Monaten einer Glukokortikoid-Therapie zu einer signifikanten Erhöhung des Frakturrisikos, das nach 12 Monaten sein Maximum erreicht: So verdoppelt sich bereits unter einer Therapie mit 2,5–7,5 mg Prednisonäquivalent pro Tag das relative Risiko für vertebrale Frakturen, das Risiko für Hüftfrakturen steigt um etwa 50% [3]. Eine intermittierende Steroid-Stosstherapie hat dagegen einen geringeren Effekt auf das Frakturrisiko [3], unter hochdosierter inhalativer Steroidtherapie (>1000 µg Fluticasonäquivalent) über vier Jahre wurde ein gering erhöhtes Frakturrisiko beobachtet [4]. Nach Sistieren der Glukokortikoid-Therapie sinkt auch das Frakturrisiko wieder ab [5].

In der Regel sollten alle Patienten mit einer Glukokortikoidtherapiedauer von mindestens 3 Monaten eine Supplementierung mit mindestens 800 E- Vitamin D/d erhalten sowie auf eine Calciumaufnahme von 1000 bis 1200 mg täglich achten.

Wenn eine Therapie für länger als 3 Monate geplant ist, wird eine Osteodensitometrie vor Beginn empfohlen. In der Schweiz gilt als Schwelle für eine zusätzliche knochenspezifische Therapie eine Behandlung mit mindestens 7,5 mg Prednisonäquivalent pro Tag über mindestens 3 Monate bei postmenopausalen Frauen und Männern über 50. Bei einem T-Score von $< -1,5$ an LWS, Hüfte oder Schenkelhals sollte auch bei geringerer Steroiddosis eine medikamentöse Therapie diskutiert werden [6]. Bei prämenopausalen Frauen und Männern zwischen 40 und 50 Jahren mit einer Steroiddosis von $\geq 7,5$ mg/d sollte eine Risikostratifizierung anhand des FRAX-Scores vorgenommen werden. Abhängig vom Alter und dem berechneten Risiko für grosse osteoporotische Frakturen (*major osteoporotic fracture*) kann dann gemäss SVGO-Empfehlung entschieden werden, ob eine knochenspezifische Therapie erforderlich ist [7].

Mittel der ersten Wahl sind Bisphosphonate, z.B. Alendronat p.o oder Zoledronat i.v, die ein sehr gutes Kosten-Nutzen-Verhältnis aufweisen: So müssen 31 Patienten unter Glukokortikoid-Therapie mit Bisphosphonaten behandelt werden, um eine Wirbelkörperfraktur zu verhindern [8]. Bei Hochrisikopatienten kann eine osteoanabole Therapie mit Teriparatid in Erwägung gezogen werden [6]. Hierunter wird im Vergleich zu Alendronat an der Wirbelsäule eine grössere Zunahme der Knochendichte beobachtet, die Rate von Wirbelkörperfrakturen ist geringer, betreffend nichtvertebrale Frakturen ergeben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede [9]. Im Anschluss an die Behandlung mit Teriparatid muss eine antiresorptive Therapie mit Bisphosphonaten oder Denosumab erfolgen, um die sekundäre Knochenmineralisation zu fördern und den ansonsten rapide einsetzenden Knochenabbau nach Sistieren der osteoanabolen Therapie abzufangen. Bei jungen prämenopausalen Frauen ist eine antiresorptive Therapie aufgrund einer möglichen Terato-

genität gut abzuwägen. Hingegen ist eine pharmakologische Therapie zur Frakturprävention bei schwangeren Frauen klar kontraindiziert.

Es wird empfohlen, dass, wenn eine Indikation zur knochenspezifischen Therapie besteht, diese für die Dauer der Steroidtherapie fortgeführt werden sollte [10].

Osteonekrose

Bis zu 40% der Patientinnen und Patienten unter langfristiger, hochdosierter Glukokortikoid-Therapie erleiden abhängig von der Grunderkrankung eine Osteonekrose am Schenkelhals, am distalen Femur oder an der proximalen Tibia [11]. Eine niedrig dosierte, kurzfristige Steroidtherapie ist nicht mit der Entwicklung von Osteonekrosen assoziiert [12]. Klinisch manifestiert sich die Osteonekrose durch progrediente bewegungsabhängige Schmerzen, im Verlauf auch nächtliche Schmerzen ohne Trauma. Bei entsprechendem Verdacht sollte frühzeitig eine radiologische Abklärung mittels MRI erfolgen.

Iatrogene Nebenniereninsuffizienz

Die häufigste Ursache einer Nebenniereninsuffizienz (NNI) ist eine vorhergegangene Glukokortikoid-Therapie: Diese kann die kortikotrope Achse supprimieren

und bei abruptem Absetzen zu einem Steroidentzug, einer Nebennierenrindeninsuffizienz oder – im Extremfall – zu einer Addison-Krise mit z.B. GCS-Minderung, Hypotonie, Hypoglykämie und/oder Krämpfen führen. Das individuelle Risiko für die Entwicklung einer NNI ist schwierig vorherzusagen: Als Risikofaktoren sind u.a. die Dosis, die Potenz und Dauer (>2–4 Wochen) der Steroidtherapie sowie die Entwicklung eines iatrogenen Cushing-Syndroms zu nennen (Tab. 3). Jedoch ist Vorsicht geboten, da die individuelle Reaktion auf Glukokortikoide sehr unterschiedlich sein kann und im Einzelfall auch Patientinnen und Patienten mit niedriger Dosis oder kurzer Therapiedauer eine Nebennierenrindeninsuffizienz entwickeln können. Als typische Symptome gelten Schwäche, allgemeines Unwohlsein, Übelkeit, Müdigkeit, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Hypoglykämien, Hypotension, Myalgien oder Arthralgien.

Eine iatrogene NNI kann Monate bis Jahre andauern, gegebenenfalls kann es durch das anhaltend supprimierte ACTH zu einer Atrophie der Nebennierenrinde und dann zu einer irreversiblen NNI kommen.

Um der NNI vorzubeugen und zudem ein Wiederaufflammen der Grunderkrankung zu vermeiden, wird bei erhöhtem Risiko trotz diesbezüglich unzureichender Datenlage [13] ein Ausschleichen der Kortikoiddosis empfohlen. Wenn eine Dosis von ≤5 mg Prednisonäquivalent pro Tag über 1–4 Wochen erreicht ist, kann

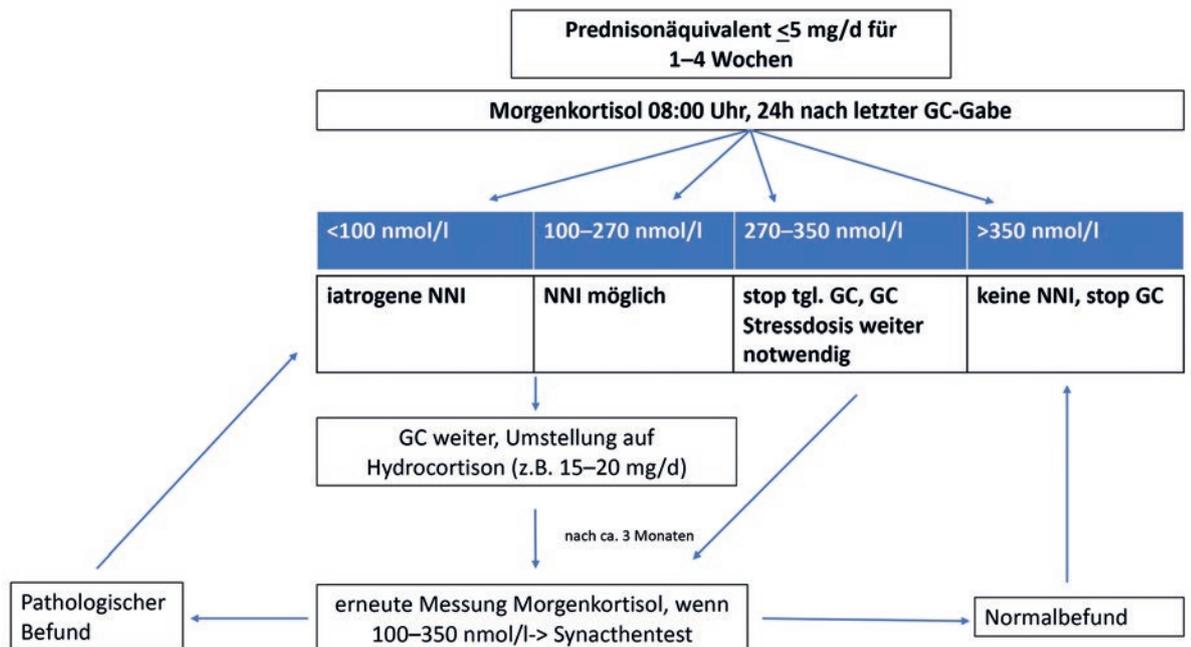


Abbildung 1: Vorgehen nach Ausschleichen einer Glukokortikoidtherapie bei erhöhtem Risiko für eine Nebennierenrindeninsuffizienz. Abkürzungen: GC: Glukokortikoide, NNI: Nebennierenrindeninsuffizienz

Tabelle 3: Risiko einer iatrogenen Nebennierenrindeninsuffizienz unter Glukokortikoidtherapie [c].

Risiko für NNI	Faktoren unabhängig vom Verabreichungsmodus	Systemische GC (oral, iv, im)	Inhalative GC
sehr hoch	– iatrogenes Cushing-Syndrom – St.n. Addison-Krise		
hoch	– klinische Symptome vereinbar mit NNI – gleichzeitige Therapie mit starken CYP3A4-Inhibitoren ²	– PED >5mg/d über >4 Wochen – langfristige abendliche GC-Gabe	– Hochdosis-Therapie ¹ – Therapie mit Fluticasonpropionat – zusätzlich systemische/ intraartikuläre GC-Therapie
moderat	– symptomfreie Patienten, GC-Langzeittherapie vor <1 Jahr beendet	– PED >5mg/d über 2–4 Wochen – PED <5mg/d – multiple Steroid-Stosstherapien, jeweils <2 Wochen	– niedrige/intermediäre Dosen ³ für 6–12 Monate
niedrig	– symptomfreie Patienten, GC-Langzeittherapie vor >1 J beendet	– GC Therapie <2 Wochen – einzelne Steroidstosstherapie	– niedrig/intermediäre Dosen ² für <6 Monate

Abkürzungen: PED: Prednisonäquivalent, NNI: Nebennierenrindeninsuffizienz, GC: Glukokortikoide, d: Tag

¹ >500 µg Fluticasonpropionatäquivalent täglich

² z.B. Clarithromycin, Diltiazem, Ketoconazol, Verapamil, Ritonavir, Grapefruit

³ <300 µg, bzw 300–500 µg Fluticasonpropionatäquivalent täglich

Für die intraartikuläre GC Gabe besteht bzgl. iatrogenen NNI eine schlechte Evidenzlage, eine Suppression der NNR-Achse wird bis zu 2 Monate nach Injektion beobachtet.

[c] Prete A, Bancos I. Glucocorticoid induced adrenal insufficiency. *BMJ* 2021; 374:n1380. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1380>

die Funktionalität der kortikotropen Achse getestet werden (Abb. 1). Essentiell ist, dass Patienten unter langfristiger Glukokortikoid-Therapie über das Risiko und mögliche Auslöser einer Nebennierenrindeninsuffizienz informiert werden und über das Verhalten in besonderen Situationen (Erhöhung der Glukokortikoiddosis bei akuten Erkrankungen, Operationen) geschult werden. Zudem sollten sie einen Notfallausweis erhalten.

Bei Sistieren einer Glukokortikoid-Therapie muss das *glucocorticoid withdrawal syndrome* berücksichtigt und von der iatrogenen NNI abgegrenzt werden. Trotz supraphysiologischer Kortikoiddosis kann es zu Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Depressionen, Angst und Panikattacken kommen.

Die Therapie der iatrogenen Nebennierenrindeninsuffizienz besteht in der regelmässigen Substitution mit Hydrocortison, in der Regel morgens und mittags in einer Dosierung von 10–15mg/m²/d. Zur verbesserten Imitation der physiologischen zirkadianen Rhythmik stehen zudem neue Präparate mit veränderter Pharmakokinetik (z.B. Plenadren®) zur Verfügung. Im Falle einer adrenalen Krise ist eine parenterale Gabe von 100 mg Hydrocortison i.v. (Solucortef®) gefolgt von 100 mg Hydrocortison i.v. über 24 Stunden essenziell [14].

Bei der Glukokortikoid-induzierten NNI bleiben jedoch viele Fragen unbeantwortet. So fehlen bisher randomisiert kontrollierte Daten darüber, wie genau das Ausschleichen der Glukokortikoide durchgeführt werden soll, um auf der einen Seite eine NNI zu vermeiden und auf der anderen Seite eine möglichst rasche Erholung der Nebennierenachse zu gewährleisten.

Steroiddiabetes

Eine Therapie mit Glukokortikoiden kann dosisabhängig eine bestehende diabetische Stoffwechsellage verschlechtern oder einen steroid-induzierten Diabetes verursachen. Obwohl Letzterer in vielen Fällen transient ist, kann er jedoch auch persistieren, z.B. wenn eine vorbestehende diabetische Stoffwechsellage demaskiert wird [15].

Bei der Entstehung des Steroiddiabetes spielt die erhöhte Insulinresistenz eine zentrale Rolle: Im Skelettmuskel und Fettgewebe interferieren Steroide mit der über GLUT-4 ausgelösten Signalkaskade, was zu reduzierter insulinabhängiger Glukoseaufnahme und starker Reduktion der Glykogensynthese (periphere Insulinresistenz) führt. In der Leber kommt es insbesondere postprandial zu vermehrter Glukoneogenese (hepatische Insulinresistenz). Zudem wird im Pankreas eine veränderte Funktion der Betazellen mit verminderter Insulinsynthese und Sekretion beobachtet, der Inkretineffekt ist vermindert [16]. Im Unterschied zur Patientin oder dem Patienten mit Typ-2-Diabetes verändert sich nach morgendlicher Einnahme des Glukokortikoids im Verlaufe des Tages die Insulinresistenz signifikant mit einem deutlichen Anstieg während des Vormittags und frühen Nachmittags. Dies muss bei der Insulintherapie berücksichtigt werden (höhere Insulindosen zum Frühstück und Mittagessen verglichen mit dem Abendessen).

Neben einer obligaten HbA1c-Ausgangsbestimmung sollten gerade Patientinnen und Patienten unter einer höher dosierten (>20 mg Prednisonäquivalent pro Tag) und länger dauernden Steroidtherapie im Blutzucker-

Tabelle 4: Funktionstest der kortikotropen Achse unter <5 mg Prednisonäquivalent/d¹ [c].

Morgenkortisol 08:00 ²	Beurteilung
<100 nmol/l	Nebennierenrindeninsuffizienz (NNI) ³
100–270 nmol/l	NNI möglich ³
270–350 nmol/l	stop tägliche Glukokortikoidgabe, Glukokortikoid-Stressdosis weiter notwendig
>350 nmol/l	keine NNI, stop Glukokortikoid-Therapie

¹ Therapie mit <5 mg Prednisonäquivalent/d über mindestens 1–4 Wochen

² Bestimmung 24h nach letzter Glukokortikoidgabe

³ Es empfiehlt sich eine Umstellung auf Hydrocortison (z.B. 15–20 mg/d) und eine erneute Messung des Morgenkortisols in 3 Monaten, bei Kortisolwerten zwischen 100 und 350 nmol/l sollte ein Synacthen-Test durchgeführt werden.

[c] Prete A, Bancos I. Glucocorticoid induced adrenal insufficiency. *BMJ* 2021; 374:n1380. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1380>

messen geschult werden und initial z.B. 2–3× wöchentlich messen, idealerweise 2 Stunden postprandial. Ausschliessliche Nüchternmessungen können den Steroiddiabetes verpassen: Nach oraler Einnahme von Prednison am Morgen wird sich der Blutzucker aufgrund der ansteigenden Insulinresistenz nach 4–8 Stunden erhöhen, für circa 12–16 Stunden erhöht bleiben und häufig über Nacht wieder abfallen. Somit besteht – im Unterschied zur Patientin oder dem Patienten mit Typ-2-Diabetes – häufig keine Indikation für ein Bedtime-Insulin, es kann sogar zu gefährlichen nächtlichen Hypoglykämien kommen. Bei Werten von ≥ 11 mmol/l ist ein engmaschigeres BZ-Monitoring indiziert. Bei wiederholten postprandialen Werten über 11 mmol/l oder Nüchternwerten über 7,8 mmol/l empfiehlt sich eine glukosesenkende Therapie [15]. Bei milder Steroid-assoziiertes Hyperglykämie kann eine Therapie mit Metformin zur Verbesserung der Insulinsensitivität ausreichend sein. In vielen Fällen ist jedoch eine Insulintherapie notwendig: Hier empfiehlt sich bei Therapie mit Prednison die Gabe eines intermediär wirksamen Insulins am Morgen (z.B. Insulatard®). Unter lang wirksamen Steroiden wie z.B. Dexamethason ist präferenziell ein länger wirksames Basalinsulin wie z.B. Lantus® einzusetzen.

Ein pragmatischer Start mit Basisinsulin ist eine Dosierung von 0,1 E/kg Körpergewicht pro 10 g Prednisonäquivalent [17], regelmässige Anpassungen abhängig vom Blutzuckertagesprofil sind aufgrund der individuell unterschiedlichen und sich verändernden Insulinresistenz notwendig. Gegebenenfalls muss zusätzlich Bolusinsulin vor den Mahlzeiten (z.B. Start mit 0,1 IU/kg [15]) eingesetzt werden, gerade unter Therapie mit Prednison sollten höhere Dosen für das Morgen- und Mittagessen und niedrigere Dosen für das Nachtessen verschrieben werden.

Wichtig ist, bei Veränderung der Steroiddosis auch die Diabetestherapie mit anzupassen, um Hypo- wie Hyperglykämien zu vermeiden. So kann, wenn beispiels-

weise die Glukokortikoid-Dosis um 50% reduziert oder erhöht wird, die Basalinsulin-Dosis um 25% nach oben oder unten angepasst werden [15].

Erhöhtes Risiko von Infektionen

Durch die Interferenz mit der adaptiven und angeborenen Immunität ergibt sich unter systemischer Glukokortikoid-Therapie ein dosisabhängig erhöhtes Risiko von Infektionen durch Bakterien, Viren (zum Beispiel Reaktivierung von Herpes Zoster), Pilze sowie opportunistische Erreger. Als Cut-Off für die Risikodosis wird häufig – bedingt durch historische Studien – ≥ 20 mg Prednisonäquivalent für ≥ 4 Wochen postuliert. Das Infektionsrisiko kann aber auch bei tieferen Dosen und kürzerer Therapiedauer erhöht sein [18], insbesondere wenn auch andere Risikofaktoren für Infektionen vorliegen. Im Gegensatz zur systemischen Gabe werden inhalative oder topische Glukokortikoide nicht mit einem statistisch signifikanten erhöhten systemischen Infektionsrisiko in Verbindung gebracht. Patientinnen und Patienten unter Glukokortikoid-Therapie können aufgrund der verminderten Zytokin-Freisetzung und schwächeren inflammatorischen Antwort oligosymptomatische Infektionsverläufe zeigen. Fieber oder lokalisierte Schmerzen können fehlen, sodass eine hohe Vigilanz notwendig ist.

Pneumocystis jirovecii (früher carinii)

Pneumonie (PjP)

Das Risiko einer PjP erhöht sich signifikant, wenn – zusätzlich zur lang dauernden Glukokortikoid-Therapie – weitere Risikofaktoren hinzukommen. Dies sind unter anderem Grundkrankheiten, die per se ein erhöhtes Infektionsrisiko haben (zum Beispiel hämatologische Neoplasien, Wegener-Granulomatose), andere Immunsuppressiva (zum Beispiel Cyclophosphamid, Rituximab) oder eine vorbestehende Pneumopathie. In diesen Fällen sollte die Indikation einer PjP-Prophylaxe interdisziplinär evaluiert werden. Dies insbesondere unter dem Aspekt, dass die Mortalität einer PjP-Infektion mit ca. 40% bei nicht-HIV-Patienten sehr hoch und die Prophylaxe mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol sehr effektiv ist [19].

Screening von latenten oder chronischen Infektionen

Vor einer geplanten Steroidtherapie ≥ 1 Monat sollte ein Screening hinsichtlich des Risikos für eine Tuberkulose erfolgen und gegebenenfalls ein Test bezüglich latenter Tbc durchgeführt werden, da eine Progression zur aktiven Tuberkulose durch die steroid-induzierte Immunsuppression begünstigt werden kann. Ebenfalls wird ein Screening hinsichtlich Hepatitis B, Hepatitis C und HIV empfohlen [10].

Impfungen

Es ist sinnvoll, vor Beginn einer längerfristigen Kortikoid-Therapie etwaige Impflücken zu schliessen. Unter einer immunsuppressiven Therapie mit ≥ 20 mg Prednisonäquivalent pro Tag für > 2 Wochen besteht die Gefahr, dass Patientinnen und Patienten eine insuffiziente Immunität entwickeln oder durch Lebendimpfungen erkranken [19]. Lebendimpfungen (z.B. Varizellen, MMR, Polio, Gelbfieber) sind daher bei diesem Patientenkollektiv zu vermeiden und frühestens 1 Monat nach Sistieren der Steroidtherapie zu verabreichen. Gemäss Expertenmeinung des National Center for Infectious Diseases, USA, können diese Impfungen verabreicht werden, wenn die Patientinnen und Patienten < 20 mg Prednisonäquivalent pro Tag für 1–3 Monate einnehmen [20].

Die jährliche Grippeimpfung sowie eine Pneumokokken-Impfung (PCV-13) sollte jeder Patientin und jedem Patienten mit immunsuppressiver Therapie empfohlen werden. Generell können Totimpfstoffe auch unter hoch dosierter Steroidtherapie sicher verabreicht werden.

Aufgrund von unter Immunsuppression schwereren und z.T. disseminierten Verläufen von Herpes Zoster empfiehlt sich für Patienten zwischen 50–79 Jahren, mindestens 4 Wochen vor Start einer moderat/hohen Glukokortikoidtherapie eine einmalige Impfung mit einem attenuierten Zoster Lebendimpfstoff gemäss Empfehlung des BAG [21].

Personen unter Hochdosis-Steroidtherapie gelten als besonders gefährdete Personen für eine SARS-CoV-2 Infektion [22]: Bei einer Glukokortikoidtherapie mit ≥ 20 mg Prednisonäquivalent pro Tag für > 2 Wochen wird gemäss BAG empfohlen, mit der SARS-CoV-2-Impfung wenn möglich zuzuwarten, da die Impfantwort in der Regel so stark eingeschränkt ist, dass kaum ein Schutz erreicht wird. Unter niedrig dosierter Steroidtherapie bilden geimpfte Personen i.d.R. schützende Antikörper. Wenn unter Hochdosis-Steroidtherapie geimpft werden muss, empfiehlt das BAG zur Grundimmunisierung drei Dosen desselben mRNA-Impfstoffes im Abstand von minimal 4 Wochen zwischen den einzelnen Dosen. 4 Wochen nach der 3. Dosis sollte in der Regel eine SARS-CoV-2-Antikörperbestimmung erfolgen [22].

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Patientinnen und Patienten, die mit einer Kombination aus Glukokortikoiden und nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAID) behandelt werden, haben ein nachgewiesenes erhöhtes Risiko für Magenulzera und gastrointestinale Blutungen. In diesen Fällen empfiehlt sich eine medikamentöse Prophylaxe mit einem Protonenpumpen-Inhibitor (PPI). Auch bei Patienten mit weiteren Ri-

sikofaktoren für Magenulzera oder Blutungen (z.B. St.n. Magenulkus, starkes Rauchen, übermässiger Alkoholkonsum, Alter > 65 Jahre, orale Bisphosphonat-Therapie) sollte unter Steroidtherapie ein Magenschutz diskutiert werden. Bei einer Steroidtherapie ohne Risikofaktoren ist eine routinemässige Begleittherapie mit PPI nicht notwendig. Ob eine alleinige Steroidbehandlung das Risiko für Magenulzera oder GI-Blutungen signifikant erhöht, ist bisher nicht klar belegt [23].

Disclosure statements

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Kenneth G Saag, MD, MSc, Daniel E Furst, MD. Major side effects of systemic glucocorticoids. UpToDate.
- 2 Buttgerit F, da Silva JAP, Boers M, Burmester G-R, Cutolo M, Jacobs J et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2002;61(8):718–22.
- 3 Vries F de, Bracke M, Leufkens HGM, Lammers J-WJ, Cooper C, van Staa TP. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2007;56(1):208–14.
- 4 Gonzalez AV, Coulombe J, Ernst P, Suissa S. Long-term Use of Inhaled Corticosteroids in COPD and the Risk of Fracture. *Chest* 2018;153(2):321–8.
- 5 Buckley L, Humphrey MB. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *N Engl J Med* 2018;379(26):2547–56.
- 6 Rizzoli R, Biver E. Glucocorticoid-induced osteoporosis: who to treat with what agent? *Nat Rev Rheumatol* 2015;11(2):98–109.
- 7 Ferrari S, Lippuner K, Lamy O, Meier C. 2020 recommendations for osteoporosis treatment according to fracture risk from the Swiss Association against Osteoporosis (SVGO). *Swiss Med Wkly* 2020;150:w20352.
- 8 Allen CS, Yeung JH, Vandermeer B, Homik J. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 10:CD001347.
- 9 Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer J-P, Adler RA, Eastell R, See K et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009;60(11):3346–55.
- 10 Caplan A, Fett N, Rosenbach M, Werth VP, Micheletti RG. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review: A review of glucocorticoid pharmacology and bone health. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(1):1–9.
- 11 Weinstein RS. Glucocorticoid-Induced Bone Disease. In: Rosen CJ, editor. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Ames, USA: John Wiley & Sons, Inc; 2013. p. 473–81.
- 12 Powell C, Chang C, Naguwa SM, Cheema G, Gershwin ME. Steroid induced osteonecrosis: An analysis of steroid dosing risk. *Autoimmun Rev* 2010;9(11):721–43.
- 13 Prete A, Bancos I. Glucocorticoid induced adrenal insufficiency. *BMJ* 2021; 374:n1380.
- 14 Prete A, Taylor AE, Bancos I, Smith DJ, Foster MA, Kohler S et al. Prevention of Adrenal Crisis: Cortisol Responses to Major Stress Compared to Stress Dose Hydrocortisone Delivery. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(7).
- 15 Aberer F, Hochfellner DA, Sourij H, Mader JK. A Practical Guide for the Management of Steroid Induced Hyperglycaemia in the Hospital. *J Clin Med* 2021;10(10).
- 16 Perez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, Bernal-Lopez MR, Miñambres I, Gomez-Huelgas R. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J Diabetes* 2014;6(1):9–20.
- 17 Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract* 2009;15(5):469–74.

- 18 Waljee AK, Rogers MAM, Lin P, Singal AG, Stein JD, Marks RM et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ* 2017;357:j1415.
- 19 Caplan A, Fett N, Rosenbach M, Werth VP, Micheletti RG. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review: Infectious complications and vaccination recommendations. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(2):191–8.
- 20 General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1994;43(RR-1):1–38.
- 21 Schweizerischer Impfplan 2021.
- 22 Impfpfhlung für mRNA-Impfstoffe gegen Covid-19 (Stand 21.01.22). (vol 21.01.2022).
- 23 Caplan A, Fett N, Rosenbach M, Werth VP, Micheletti RG. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review: Gastrointestinal and endocrinologic side effects. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(1):11–6.