

Jahrgang 12 Nr. 8 28. April 1990
Kortikosteroide intraartikulär (U. Käsemodel) 29

Intraartikuläre Kortikosteroid-Injektionen werden zwar häufig angewandt, sind aber in ihrer Wirksamkeit nicht besonders gut dokumentiert. Um Probleme zu vermeiden, müssen verschiedene Vorichtsregeln beachtet werden.

Übersicht

Kortikosteroide intraartikulär

U. Käsemodel

Manuskript durchgesehen von H. Güntert, F. Hasler, R. Schäfer und F.J. Wagenhäuser

Kortikosteroide werden seit 40 Jahren intraartikulär angewandt. Trotzdem bleiben viele Aspekte dieser Therapie ungeklärt, z.B. die relative Wirksamkeit und die Wirkungsdauer der einzelnen Präparate, langfristige unerwünschte Wirkungen und der Behandlungserfolg bei den verschiedenen Gelenkaffektionen. Erfahrungen der täglichen Praxis und gesichertes Wissen scheinen bei der intraartikulären Steroidapplikation besonders weit auseinanderzuklaffen.¹

Wirkung der Kortikosteroide

Kortikosteroide üben ihre entzündungshemmende Wirkung über Gefässe, Entzündungszellen und nicht-zelluläre Faktoren aus. Sie wirken der Gefässdilatation entgegen und vermindern die Permeabilität der Kapillaren und der Synovialmembran. Die Synthese von Prostaglandinen und von Leukotrienen wird gehemmt. Steroide hindern weisse Blutzellen (insbesondere die Monozyten und Makrophagen) daran, in das Entzündungsgebiet einzuwandern.² Auch die Spätphase einer Entzündung mit Proliferation von Kapillaren und Fibroblasten, Kollagenbildung und Vernarbung wird gehemmt.

Diese Wirkungen können bei Entzündungen der verschiedensten Ursachen beobachtet werden. Die Steroide haben jedoch in der Regel *keinen Einfluss auf die Ursache* der Entzündung, wirken also lediglich symptomatisch.

Unterschiede zwischen den Präparaten

Die Wirkstärke der verschiedenen Kortikosteroide wird hauptsächlich über die Wirkung auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse nach systemischer Anwendung bestimmt. Die entzündungshemmende Wirkung bei intraartikulärer Anwendung lässt sich daraus nicht direkt ableiten. Diese wird stark von der Löslichkeit und der Halbwertszeit in der Synovialflüssigkeit beeinflusst. Bei der Dosierung ist aber dennoch die erhöhte Aktivität der fluorierten Steroide zu beachten; bei systemischer Verabreichung sind z.B. Betamethason und Dexamethason fünf- bis sechsmal aktiver als Prednisolon!

Da sich die einzelnen Präparate bei identischer Wirksubstanz in ihrer Löslichkeit unterscheiden, sind Wirkungsunterschiede zu erwarten. Allgemein wirken *wasserlösliche* Präparate rascher und kürzer als *Kristallsuspensionen*. Es liegen allerdings weder genaue Daten noch Vergleichsstudien vor. In bezug auf die notwendige *Dosis* und das *Injektionsintervall* divergieren sowohl die Angaben in der Literatur als auch die Empfehlungen der Hersteller. Für die «kurzwirkenden» Präparate werden oft Dosisintervalle von einigen Tagen bis zwei Wochen genannt. Kristallsuspensionen sollten dagegen in der Regel nicht häufiger als alle 1-2 Monate injiziert werden. In allen Fällen gilt zu beachten, dass die Steroide früher oder später vollständig aus den Gelenken resorbiert werden und damit systemisch wirksam werden. Die Tabelle 1 vermittelt eine Übersicht zu den in der Schweiz erhältlichen Präparaten. Triamcinolonhexacetonid – in der Schweiz nicht erhältlich – soll am langsamsten aus den Gelenken resorbiert werden und deshalb eine lange Wirkungszeit und wegen der niedrigen Plasmaspiegel wenig systemische Wirkungen aufweisen.³

Klinische Anwendung

Chronische Polyarthrit

Eine intraartikuläre Kortikosteroid-Injektion kann im günstigen Fall eine Synovitis bis zu 3 Monaten und länger

Tabelle 1: Kortikosteroid-Präparate, die intraartikulär injiziert werden können

	Dosis pro ml	Empfohlene Einzeldosis*
Kristallsuspensionen		
Betamethasondipropionat Diprocort®	5 mg	10 mg
Methylprednisolonacetat Depo-Medrol®	20 / 40 mg	20 - 80 mg
Paramethasonacetat Monocortin® Depot	20 mg	20 - 40 mg
Prednisolonacetat Prednisolon Streuli	10 / 25 mg	10 - 20 mg
Triamcinolonacetat Kenacort A®	10 / 40 mg	10 - 40 mg
Triamcinolondiacetat Ledercort®	25 / 40 mg	25 - 40 mg
Mischungen**		
Betamethason (Phosphat + Acetat) Celestone® Chronodose®	3+ 3 mg	3+ 3 mg
Betamethason (Phosphat + Dipropionat) Diprophos®	2,5+ 1 / 5+ 2 mg	5+ 2 - 10+ 4 mg
Dexamethason (Phosphat + Acetat) Chronocort®	3+ 3 mg	3+ 3 - 6+ 6 mg
Wasserlösliche Präparate		
Betamethasonphosphat Celestone®	5,3 mg	2,6 - 5,3 mg
Dexamethasonphosphat Decadron® Phosphat	4 mg	2 - 4 mg
Mephameson®	4 / 8 mg	4 - 6 mg
Oradexon®	5 mg	3 - 5 mg

* Empfohlene Einzeldosen für das Kniegelenk; für kleine Gelenke (z.B. Hand- oder Fingergelenke) werden Dosen empfohlen, die zwischen 1/3 und 1/5 der hier genannten Dosen liegen.

** Mischungen von «rasch» wirksamen wasserlöslichen Verbindungen und protrahiert wirksamen Kristallsuspensionen.

unterdrücken.⁴ Der Langzeiterfolg von wiederholten intraartikulären Kortikosteroid-Injektionen wurde nach einer Behandlungszeit von 17 Jahren an 100 Kniegelenken von Polyarthritiden-Patienten überprüft. 12 Kniegelenke konnten nicht nachuntersucht werden. Wegen mangelndem Erfolg war die Injektionstherapie an 6 Knien nicht fortgesetzt worden, und 33 Kniegelenke benötigten weiterhin Steroid-Injektionen. An 11 Knien waren arthroplastische Operationen durchgeführt worden. Ein Knie musste nach infektiöser Arthritis durch eine Arthrodesse versteift werden. Nur 37 Kniegelenke benötigten keine weiteren Injektionen.⁵

Bei 14 an Polyarthritiden der Hände leidenden Patienten wurde der Langzeiterfolg einer einmaligen Triamcinolon-Injektions-Therapie untersucht. An der einen Hand wurden alle Metakarpophalangeal- und proximalen Interphalangeal-Gelenke behandelt, die andere Hand diente als Kontrolle. Bis zu 12 Monaten nach der Injektion konnte eine signifikante Abnahme der Schmerzen und der Schwellung im Bereich der injizierten Gelenke beobachtet werden. Objektive Messungen der Gelenkfunktion ergaben aber keine signifikanten Unterschiede. Nach zwei Jahren war radiologisch an den steroidbehandelten Gelenken eine (allerdings nicht-signifikant) stärkere Progredienz der Gelenkveränderungen festzustellen. Auch Subluxa-

tionen und Hautveränderungen sowie gelenknahe Verkalkungen waren nach Triamcinoloninjektion häufiger zu beobachten.⁶

In einer ähnlichen Studie bei 12 Patienten wurde die Hand nach Triamcinolon-Injektion für drei Wochen ruhiggestellt (nur einmal täglich durchbewegt). Nach durchschnittlich 21 Monaten waren die mit Triamcinolon behandelten Hände signifikant weniger geschwollen und weniger schmerzhaft.⁷

Arthrosen

Exazerbationen von arthrosebedingten Schmerzen sind oft teilweise durch sekundäre entzündliche Phänomene verursacht (sogenannte aktivierte Arthrose). Viele Berichte beschreiben eine symptomatische Besserung nach intraartikulärer Injektion von Steroiden. Die wenigen kontrollierten Studien zeigen aber nur bescheidene Erfolge: In einer placebokontrollierten Studie wurde die Wirkung von intraartikulärem Triamcinolon-Hexacetonid (20 mg) an insgesamt 34 Kniegelenken untersucht. Nach einer Woche hatten die Schmerzen in den steroidbehandelten Gelenken deutlicher abgenommen als bei denjenigen der Placebo-Gruppe. Die aktiv behandelte Gruppe benötigte auch weniger orale Entzündungshemmer. Später, nach 4, 6 und 8 Wochen, ergaben sich jedoch keine Unterschiede mehr zwischen den beiden Gruppen.⁸

In einer offenen Studie wurde die Wirkung von Betamethason-Injektionen in arthrotisch veränderte Intervertebralgelenke untersucht. Bei 100 Patienten wurden insgesamt 194 Intervertebralgelenke (unter Durchleuchtungs- oder computertomographischer Kontrolle) infiltriert. Initial erfolgte eine Lidocaininjektion, um die Diagnose zu sichern; in 94% der Injektionen kam es zum sofortigen Nachlassen der Schmerzen. Rund die Hälfte der injizierten Stellen war nach 3 Monaten noch beschwerdefrei.⁹

In einer aufwendigen randomisierten Studie bei 109 Patienten, die über hartnäckige einseitige Lumbalgien klagten, wurde die Wirksamkeit von Methylprednisolonacetat (80 mg/Gelenk) in Kombination mit einem Lokalanästhetikum (Bupivacain, 30 mg/Gelenk) geprüft. Eine Gruppe erhielt diese Medikamente in zwei Intervertebralgelenke, bei einer zweiten Gruppe wurden die gleichen Dosen in der Nähe zweier Gelenke injiziert; eine dritte Gruppe erhielt dagegen nur physiologische Kochsalzlösung intraartikulär. Mit allen drei Therapiearten wurde eine signifikante Verbesserung der Schmerzen und der Arbeitsfähigkeit erreicht; die Beweglichkeit der Lendenwirbelsäule blieb unverändert. Von den 70 Patienten, die initial ein Nachlassen der Schmerzen feststellten, hielt die Besserung aber nur bei 25 drei Monate an. Die Autoren schliessen, die Injektionstherapie sei als unspezifisch anzusehen und verdanke ihre Erfolge teils der spontanen Besserungstendenz, teils psychosozialen Faktoren.¹⁰

Andere Gelenkaffektionen

Eine akute Gichtarthritis oder eine akute Chondrokalzino-se-Arthritis (Pseudogicht) spricht im allgemeinen schnell auf die Aspiration der Synovialflüssigkeit und Kortikosteroid-Instillation an. Die Analyse der Synovialflüssig-

keit dient gleichzeitig der Sicherung der Diagnose. Steroid-Injektionen werden aber nur empfohlen, wenn orale (nicht-steroidale) Entzündungshemmer kontraindiziert sind sowie bei therapierefraktärer Synovitis.⁴ Die Synovitis der peripheren Gelenke bei *seronegativen Spondylarthropathien* (Bechterew, Reiter, Arthritis bei Psoriasis, juvenile Polyarthritits) spricht oft gut auf Kortikosteroid-Injektionen an. Die intraartikuläre Therapie gilt besonders bei oligoartikulärem Befall als sinnvoll. Auch bei *Sklerodermie*, systemischem *Lupus erythematoses*, *Polymyositis* und *Morbus Behçet* können entzündliche Arthritiden auftreten. Intraartikuläre Kortikosteroid-Injektionen sind als Zusatz zur systemischen Therapie eingesetzt worden. Kontrollierte Studien liegen allerdings für *keine* der in diesem Abschnitt erwähnten Gelenkerkrankungen vor.

Schulter-Periarthropathie

Unter dem Begriff der Schulter-Periarthropathie werden Erkrankungen mit unterschiedlichem pathologisch-anatomischem Substrat subsumiert. Am häufigsten sind Schulterschmerzen durch Läsionen der Rotatorenmanschette oder der Bicepssehnen verursacht; entzündliche Veränderungen von Gelenkkapsel und/oder Schleimbeutel sind weitere wichtige Ursachen. Klinisch stehen Schmerzen und eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Einschränkung der Beweglichkeit im Vordergrund. Auch hier können intra- oder periartikuläre Kortikosteroid-Injektionen eingesetzt werden.

In einer kontrollierten Studie erhielten insgesamt 86 Personen mit Schulter-Periarthropathie zweimal Injektionen von *Prednisolonacetat* (je 50 mg) oder von physiologischer Kochsalzlösung. «Blinde» Beurteilung nach sechs Wochen ergab eine signifikante Verbesserung der passiven Beweglichkeit durch die Steroidinjektionen; in bezug auf die Schmerzlinderung ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.¹¹

Unerwünschte Wirkungen und Komplikationen

Systemische Wirkungen

Die nach intraartikulärer Injektion beobachtete Besserung im Bereich anderer (nicht-injizierter) Gelenke ist ein wichtiger Hinweis auf die systemische Wirkung der injizierten Steroide. Bei Diabetikern kann die Stoffwechsellage verschlechtert werden. Auch eine Unterdrückung des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Regelkreises ist möglich.¹²

Allergische Reaktionen, Dysphorie, Gesichtsrötung, Übelkeit, vorübergehende Schwäche einer Extremität können vorkommen.

Postinjektions-Synovitis

Lokale Erwärmung, Druckdolenz, Schwellung, Steifheit und sogar starke Schmerzen können nach einer intraartikulären Injektion auftreten. Diese Beschwerden beginnen einige Stunden nach Injektion und sistieren nach 24 bis 72

Stunden spontan. Man nimmt an, dass die Steroid-Kristalle selbst der Auslöser dieser sterilen Entzündung sind.¹³ Bleibt eine solche Entzündung länger bestehen, sollte man mit einer Gelenkpunktion eine infektiöse Arthritis ausschliessen.

Infektiöse Arthritis

Die Injektion von Kortikosteroiden in ein infiziertes Gelenk trägt zur Zerstörung des Gelenkes bei und ist deshalb streng kontraindiziert. Durch die Injektion selbst – aber auch hämatogen – kann nach einer Kortikosteroid-Injektion eine infektiöse Arthritis entstehen. Diese wird meist durch *Staphylococcus aureus* ausgelöst. Gram-negative Bakterien können bei Patienten mit Infekten des Urogenital- sowie Gastrointestinal-Traktes, wie auch bei intraabdominalen Infekten vorkommen. Sehr selten findet man Mykobakterien oder Pilze als Erreger. Eine traumatisierende Injektionstechnik scheint die Gefahr einer Infektion zu vergrössern. Insgesamt wird mit einem Infekt auf 14'000 bis 50'000 Gelenksinjektionen gerechnet.⁴

Knorpelschädigung

Im Tierversuch, insbesondere bei jungen Kaninchen, lassen sich verschiedene direkt den Knorpel schädigende Effekte der Steroide aufzeigen. Diese Resultate liessen sich bei höheren Spezies (z.B. Affen) nicht reproduzieren. Einige wenige Berichte von Knorpelschädigung nach intraartikulärer Kortikosteroid-Injektion liegen vor. So wurde bei 13 von 18 Patienten, die im Zeitraum von einem Jahr vier Kortikosteroid-Injektionen in ein Knie erhalten hatten, radiologisch eine Verschlechterung festgestellt.¹⁴ Die Gelenke wiesen aber schon vor der Injektion Veränderungen auf; auch ist es unmöglich, eine Arthropathie durch Steroide vom natürlichen Verlauf der Grundkrankheit zu unterscheiden. Die durch die Steroide erreichte Schmerzfreiheit könnte allerdings zu einer Überbeanspruchung der vorgeschädigten Gelenke führen («Doping-Effekt»). Hinweise auf eine mögliche Gelenkschädigung ergaben sich, wie oben erwähnt, auch in einer Studie bei Polyarthritispatienten.⁶ Daneben finden sich in der Literatur auch immer wieder Einzelbeobachtungen von wahrscheinlich steroidbedingten Gelenkschäden.¹¹ Andererseits sollen auch Patienten, die heroische Dosen intraartikulärer Steroide (bis zu 100 Injektionen in ein Gelenk) erhielten, keine Schädigung erlitten haben. Soweit man sich auf publizierte Daten stützen kann, scheint insgesamt das Risiko einer steroidinduzierten Knorpelschädigung eher klein zu sein.

Haut und subkutanes Gewebe

Kortikosteroide können entlang des Stichkanals ins Gewebe gelangen, besonders bei Injektion unter Druck und schlecht platzierter Nadel. Als Folge kann es zu subkutaner Fettnekrose, Hautatrophie und Hypopigmentierung kommen. Diese Veränderungen sind zwar oft reversibel. Es wird empfohlen, die Nadel vor dem Zurückziehen z.B. mit Lidocain zu spülen; an exponierten Stellen (z.B. am Ell-

bogen) ist besondere Vorsicht geboten, damit *Kristallsuspensionen nicht subkutan* injiziert werden.

Kapsuläre Verkalkung

Nach Injektion der Interphalangealgelenke sind reversible kapsuläre Verkalkungen beobachtet worden. Man nimmt an, dass diese asymptomatischen Veränderungen durch den Austritt von Kortikosteroiden aus dem Gelenkraum entstanden sind.

Kontraindikationen

Absolute und relative Kontraindikationen sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Sie beruhen hauptsächlich auf erhöhten Infektionsrisiken, Knorpel- oder Knochenschädigungen oder Koagulopathien.

Tabelle 2: Kontraindikationen der intraartikulären Kortikosteroid-Injektionen

Absolute Kontraindikationen	Relative Kontraindikationen
Infektiöse Arthritis	Hautschäden über Gelenk
Periartikuläre Infektion	Dekubitus
Bakteriämie	Chronisch-infektiöse Herde
Bakterielle Endokarditis und andere schwere Allgemeininfektionen	Gelenkinstabilität
Knochen-/Knorpel-Fraktur	«Trockenes» Gelenk bei Arthrose
Gelenkprothese	Haemarthros
Kurz vor Gelenkoperationen	Therapie mit Antikoagulantien
Nicht kontrollierte Koagulopathien	Schlecht eingestellter Diabetes
Überempfindlichkeit gegen das Steroid oder Trägersubstanz	Vorherige Injektion erfolglos

Hinweise für die Praxis

Viele Probleme, die im Zusammenhang mit intraartikulären Injektionen auftreten können, lassen sich durch adäquates Vorgehen vermeiden. So sind eine eindeutige *Diagnose* und eine sichere Beherrschung der *Injektionstechnik* unabdingbar vorausgesetzt.¹⁵ Ein steriles Vorgehen und sorgfältige Hautreinigung mit geeigneten Antiseptika (Jodophoren, Chlorhexidin) sind wesentlich, um Gelenkinfektionen nach Möglichkeit zu vermeiden. Der Nutzen von zusätzlichen Massnahmen («chirurgische» Händereinigung, Handschuhe, Gesichtsmaske) wird nicht einheitlich beurteilt.

Ein *Gelenkerguss* sollte vor der Injektion abpunktiert werden. Die gleichzeitige Injektion eines *Lokalanästhetikums* hilft, die auf die Steroidinjektion folgenden Schmerzen zu lindern; auch die Zugabe eines *wasserlöslichen Steroids* kann möglicherweise dazu beitragen, eine Postinjektions-Synovitis zu verhindern.

Über die beste Taktik zur *Verminderung einer Knorpelschädigung* sind sich die Experten nicht einig: einzelne empfehlen, ein Gelenk nur einmal in 1-3 Monaten zu injizieren, andere, ein Gelenk nicht mehr als dreimal pro Jahr zu infiltrieren und wieder andere, wiederholte Injektionen überhaupt zu vermeiden. Einigkeit herrscht dagegen darüber, dass die Gelenke *nach der Injektion ein bis zwei Tage ruhigestellt* werden sollten. Überhaupt erscheint es sinn-

voll, die Patienten vor einer Überbeanspruchung der Gelenke zu warnen.

Auch der Erfolg einer *periartikulären* Infiltrationsbehandlung hängt wohl in erster Linie von einer korrekten Technik ab; hier ist besonders darauf zu achten, die *Injektion in eine Sehne zu vermeiden*. Bei der Behandlung einer Schulter-Periarthropathie empfehlen viele Experten, *nur nicht-fluorierte* (relativ kurzwirkende) *Steroide* anzuwenden; andere raten wegen der häufigen Postinjektions-Schmerzen von periartikulären Injektionen überhaupt ab.

Schlussfolgerungen

Kaum ein Kliniker bezweifelt grundsätzlich, dass intraartikulär (oder auch paraartikulär) injizierte Kortikosteroide nützlich sein können. Dies gilt insbesondere für die Anwendung an entzündlich veränderten Gelenken. Die Zahl von wirklich aussagekräftigen Studien ist aber sehr klein. Es ist unwahrscheinlich, dass intraartikulär applizierte Steroide je mehr als eine symptomatische Besserung bringen. In Anbetracht der unerwünschten Wirkungen (systemische Effekte, infektiöse Arthritiden, Knorpelschädigung) soll die Indikation zur intraartikulären Kortikosteroid-Injektion möglichst zurückhaltend gestellt werden.

Literatur

- 1 Lancet 1984; 1: 385-6
- 2 Fauci AS et al. Ann Int Med 1976; 84: 304-15
- 3 Derendorf H et al. Clin Pharmacol Ther 1986; 39: 313-7
- 4 Gray RG. Clin Orthop Rel Res 1983; 177: 235-63
- 5 Hollander JL. Md State Med J 1969; 19: 62-6
- 6 Hardin JG. Arthritis Rheum 1979; 22: 619
- 7 McCarty DJ. Arthritis Rheum 1972; 15: 157
- 8 Friedman DM, Moore ME. J Rheumatol 1980; 7: 850-6
- 9 Murtagh FR. Spine 1988; 13: 686-9
- 10 Lilius G et al. J Bone Joint Surg 1989; 71: 681-4
- 11 Richardson AT. Proc Roy Soc Med 1975; 68: 731-6
- 12 Grillet B, Dequeker J. Drug Safety 1990; 5: 205-11
- 13 McCarty DJ, Hogan JM. Arthritis Rheum 1964; 7: 359-67
- 14 Chandler GN et al. Lancet 1958; 2: 659-61
- 15 Dixon ASJ, Graber J. Local Injection Therapy in Rheumatic Diseases. Basel: Eular, 1989.

Mitarbeiter dieser Ausgabe:

Dr. H. Güntert, Suva-Kreisagentur Winterthur, CH-8401 Winterthur
Dr. F. Hasler, Klinik Valens, CH-7317 Valens
Dr. R. Schäfer, Rückgasse 10, CH-8008 Zürich
Prof. Dr. F.J. Wagenhäuser, Rheumaklinik, Universitätsspital, CH-8091 Zürich

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktion: Marianne Beutler, Ulf Käsemödel, Urs Peter Masche
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen, Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt
Verlagsmitarbeiter: Susanne Brändle-Schibenegg, Remo De Toffol
pharma-kritik erscheint zweimal monatlich
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 80.- (Studenten Fr. 40.-),
Zweijahresabonnement Fr. 140.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil, Telefon (073) 22 18 18
© 1990 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.