

**Pharmakoepidemiologische Analyse zu
okulärer Hypertension, Offenwinkelglaukom und Katarakt
als unerwünschte Wirkungen von Glukokortikoiden**

Habilitationsschrift
zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Klinische Pharmakologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

von Frau Dr. med. Edeltraut Garbe
geboren am 3.8.1955 in Braunschweig
Ärztin für Klinische Pharmakologie und Innere Medizin
Master of Science in Epidemiologie und Biostatistik

Präsident: Prof. Dr. Dr. h.c. H. Meyer

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. R. Felix

Eingereicht am: 23.4.1999

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. M. Wehling
2. Prof. Dr. med. P. A. Thürmann
3. Prof. Dr. med. N. Pfeiffer



Abstrakt

Die vorliegende Arbeit diskutiert methodische Aspekte und Ergebnisse eigener pharmakoepidemiologischer Untersuchungen zum Risiko von okulärer Hypertension, Glaukom und Katarakt unter verschiedenen Darreichungsformen von Glukokortikoiden. Prospektive Studien der frühen 60er Jahre haben gezeigt, daß die Verabreichung topischer Glukokortikoide am Auge bei ca. einem Drittel der Bevölkerung zu einem Augeninnendruckanstieg führt. Bei langdauernder Therapie kann sich ein Kortikosteroidglaukom entwickeln, das in seiner Symptomatik und den klinischen Befunden einem primären Offenwinkelglaukom entspricht.

Für orale Glukokortikoide untersuchten wir das Risiko von okulärer Hypertension und Offenwinkelglaukom in einer großen Fall-Kontroll-Studie, die 9.793 augenärztliche Patienten mit neu diagnostizierter okulärer Hypertension und Offenwinkelglaukom einschloß und 38.325 augenärztliche Kontrollpatienten ohne diese Erkrankungen. Die Einnahme oraler Glukokortikoide war mit einem Risikoanstieg von über 40% verbunden. Es zeigte sich ein deutlicher Anstieg des Risikos mit zunehmender Glukokortikoid-Tagesdosis: Für Patienten, die mehr als 80 mg Hydrokortisonäquivalent pro Tag erhalten hatten, war das Risiko über 80% erhöht. Unsere Berechnungen zeigten, daß unter solch hohen Dosen 93 zusätzliche Fälle von okulärer Hypertension oder Offenwinkelglaukom pro 10.000 Patienten und Jahr auftreten können.

In derselben Fall-Kontroll-Studie analysierten wir auch das Risiko für inhalative und nasale Glukokortikoide. Zwar ist für diese Glukokortikoidformen das Risiko systemischer Glukokortikoidnebenwirkungen durch die topische Applikation deutlich reduziert, doch legen verschiedene klinisch-pharmakologische Untersuchungen nahe, daß inhalative Glukokortikoide in hoher Dosierung systemische Effekte ausüben können. Verschiedene Einzelfallberichte ließen ein erhöhtes Risiko von okulärer Hypertension und Glaukom für inhalative und nasale Glukokortikoide möglich erscheinen. Unsere Fall-Kontroll-Studie zeigte, daß inhalative Glukokortikoide, wenn sie in hohen Tagesdosen kontinuierlich über 3 Monate verabreicht werden, das Risiko von okulärer Hypertension und Offenwinkelglaukom um über 40% erhöhen. Wir beobachteten kein erhöhtes Risiko für nasale Glukokortikoide.

In einer weiteren Fall-Kontroll-Studie untersuchten wir das Kataraktrisiko für inhalative Glukokortikoide. Orale Glukokortikoide sind ein etablierter Risikofaktor für eine Katarakt. Für inhalative Glukokortikoide lagen widersprüchliche Studienergebnisse vor. Während mehrere kleine Studien an Kindern kein erhöhtes Risiko gezeigt hatten, war in einer großen populationsbasierten australischen Studie ein erhöhtes Kataraktrisiko unter inhalativen Glukokortikoiden beobachtet worden. Wir konnten das Ergebnis der australischen Studie in unserer Fall-Kontroll-Studie bestätigen, die 3.677 Fallpatienten und 21.868 Kontrollpatienten einschloß. Eine Verabreichung inhalativer Glukokortikoide über mehr als 3 Jahre führte zu einer Verdreifachung des Risikos einer Kataraktextraktion. Das Risiko war nur für hohe Dosen inhalativer Glukokortikoide statistisch signifikant erhöht, nicht jedoch für niedrige bis mittlere Tagesdosen.

Zusammengefaßt zeigen die Ergebnisse unserer Studien, daß inhalative Glukokortikoide in hoher Dosierung trotz topischer Applikation zu systemischen Glukokortikoidkomplikationen am Auge führen können. Dies läßt es geboten erscheinen, bei Patienten, die inhalative Glukokortikoide in hoher Dosierung erhalten, augenärztliche Kontrolluntersuchungen durchführen zu lassen.

Schlagwörter: Pharmakoepidemiologie, inhalative Glukokortikoide, orale Glukokortikoide, okuläre Hypertension, Glaukom, Katarakt

Abstract

This work presents methodological aspects and results of own pharmacoepidemiologic studies investigating the risk of ocular hypertension, glaucoma and cataract for different forms of glucocorticoids. Prospective studies of the early 60ies have shown that administration of topical glucocorticoids at the eye will lead to ocular hypertension in about one third of the population. If ophthalmic glucocorticoid treatment is prolonged, a corticosteroid glaucoma may develop which closely resembles primary open-angle glaucoma.

We investigated the risk of ocular hypertension or open-angle glaucoma for oral glucocorticoids in a large case-control-study which included 9,793 ophthalmology patients with newly diagnosed ocular hypertension or open-angle glaucoma and 38,325 ophthalmology patients without these diseases (controls). Intake of oral glucocorticoids led to an increase in risk by over 40%. The risk increased markedly with the daily dose of glucocorticoid. For patients who had received more than 80 mg hydrocortisone-equivalent per day, the risk was more than 80% elevated. Our calculations showed that for such high doses, 93 additional cases of ocular hypertension or glaucoma per 10,000 patients and year may be expected.

In the same case-control study, we analysed the risk of ocular hypertension and open-angle glaucoma for inhaled and nasal glucocorticoids. These forms of glucocorticoids have been developed to reduce the risk of systemic glucocorticoid complications by topical administration. Some clinical pharmacology studies have shown that high doses of inhaled glucocorticoids may cause systemic effects. Some published case reports suggested an increased risk of ocular hypertension and glaucoma for inhaled and nasal glucocorticoids. Our case-control study showed that high dose, continuous administration of inhaled glucocorticoids for more than 3 months increases the risk of ocular hypertension or open angle glaucoma by more than 40%. We did not observe an increased risk for nasal glucocorticoids.

In another case-control study, we investigated the risk of cataract for inhaled glucocorticoids. Oral glucocorticoids are an established risk factor for cataract. For inhaled glucocorticoids, there have been contradictory results from several studies. Whereas some small studies in children did not show an increased risk, a population-based larger study from Australia demonstrated an elevated risk. We confirmed this increase in risk in our case-control study which included 3,677 elderly cases and 21,868 elderly controls. We observed a more than 3-fold risk of cataract extraction in patients who had been treated with inhaled glucocorticoids for more than three years. The risk was significantly increased only for high daily doses of glucocorticoids, but not for low-to-medium doses.

In summary, the results of our studies show that high doses of inhaled glucocorticoids despite their topical administration may lead to systemic complications of glucocorticoids at the eye. Therefore it is recommended to have patients who are prescribed high daily doses of inhaled glucocorticoids examined by an ophthalmologist.

Keywords: Pharmacoepidemiology, inhaled glucocorticoids, oral glucocorticoids, ocular hypertension, glaucoma, cataract

Diese Habilitationsschrift basiert auf dem Inhalt der nachfolgenden Veröffentlichungen (V), die im Appendix zusammengestellt sind:

V 1: Heinemann LAJ, **Garbe E**. Cardiovascular Risks Associated with Oral Contraceptives. In: Rabe T, Runnebaum B (eds.). Fertility Control – Update and Trends. Springer Verlag Berlin Heidelberg 1999: 91-119

V 2: Heinemann LAJ, **Garbe E**. Third generation oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Middle East Fertility Society Journal* 1998; 3: 29-34

V 3: **Garbe E**, Müller-Oerlinghausen B. Datenbanken im Ausland für die Arzneimittelforschung nach der Zulassung. Ein Modell auch für Deutschland? *Deutsches Ärzteblatt* 1998,49: 3138-3143

V 4: **Garbe E**, LeLorier J, Boivin J, Suissa S. Risk of ocular hypertension or open-angle glaucoma in elderly patients on oral glucocorticoids. *Lancet* 1997; 350: 979-982

V 5: **Garbe E**, LeLorier J, Boivin J, Suissa S. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or open-angle glaucoma. *JAMA* 1997; 277: 722-727

V 6: **Garbe E**, Boivin J, LeLorier J, Suissa S. Selection of controls in database case-control studies: Glucocorticoids and the risk of glaucoma. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 129-135

V 7: **Garbe E**, Suissa S. Inhaled glucocorticoids and the risk of cataracts (letter). *New Engl J Med* 1997; 337: 1555

V 8: **Garbe E**, LeLorier J, Suissa S. Association of inhaled corticosteroid use with cataract extraction in elderly patients. *JAMA* 1998, 280: 539-543

Die Arbeiten sind im Appendix zusammengestellt. Für die einzelnen Kapitel wird in der Überschrift angegeben, auf welche Veröffentlichungen (V) sie sich beziehen

INHALTSVERZEICHNIS

- 1 Zusammenfassung
- 2 Gegenstand und Forschungsmethoden der Pharmakoepidemiologie
 - 2.1 Pharmakoepidemiologie als Disziplin der Arzneimittelforschung nach behördlicher Zulassung
 - 2.2 Methodische Ansätze in der Pharmakoepidemiologie
 - 2.3 Systematische Fehler (Bias)
 - 2.3.1 Verzerrung durch die Indikation („Confounding by Indication“)
 - 2.3.2 Verzerrung durch Kontraindikation („Confounding by Contraindication“)
 - 2.3.3 Zeittrends im Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen
 - 2.3.4 Vorausgegangene Arzneimittelutilisation
- 3 Pharmakoepidemiologische Forschung mit großen Gesundheitsdatenbanken
- 4 Glukokortikoide und okuläre Hypertension und Offenwinkelglaukom
 - 4.1 Fallberichte und Studien zum Risiko okulär applizierter Glukokortikoide
 - 4.2 Untersuchungen zum Risiko oraler Glukokortikoide
 - 4.2.1 Bisheriger Kenntnisstand
 - 4.2.2 Darstellung eigener Forschungsergebnisse und Diskussion
 - 4.2.3 Theorien zum Pathomechanismus der Glukokortikoid-induzierten okulären Hypertension
 - 4.3 Untersuchung des Risikos für inhalative und nasale Glukokortikoide
 - 4.3.1 Bisherige Erkenntnisse zu systemischen Wirkungen inhalativer und nasaler Glukokortikoide
 - 4.3.2 Publierte Fallberichte zu okulärer Hypertension und Offenwinkelglaukom
 - 4.3.3 Darstellung eigener Forschungsergebnisse und Diskussion
 - 4.4 Diskussion methodischer Aspekte des Glaukomprojekts
- 5 Glukokortikoide und Katarakt
 - 5.1 Kataraktrisiko unter oraler Glukokortikoid-Therapie
 - 5.2 Bisherige Studien zum Kataraktrisiko inhalativer Glukokortikoide
 - 5.3 Darstellung eigener Forschungsergebnisse und Diskussion
 - 5.4 Theorien zum Pathomechanismus der Kortikosteroidkatarakt
- 6 Perspektiven für die weitere Forschung
- 7 Ausblick
- 8 Literatur
- 9 Appendix

ABKÜRZUNGEN

BMP	Beclomethason-17-monopropionat
BDP	Beclomethasondipropionat
FTP	Fluticasonpropionat
GAG	Glykosaminoglykane
GR	Glukokortikoidrezeptor
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HSP	Hitzeschockproteine
KI	Konfidenzintervall
NNR	Nebennierenrinde
NSAR	nichtsteroidales Antirheumatikum
OC	orale Kontrazeptiva
OR	Odds Ratio
POWG	primäres Offenwinkelglaukom
SH-Gruppen	Sulphydryl-Gruppen
TIGR-Protein	Trabecular-Meshwork-inducible-Glucocorticoid-Response-Protein
TPA	Tissue Plasminogen Activator
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
VTE	venöse Thromboembolien

VORBEMERKUNG

Die vorliegende Arbeit präsentiert und diskutiert die Ergebnisse eigener pharmakoepidemiologischer Untersuchungen zum Risiko von okulärer Hypertension, Glaukom und Katarakt unter verschiedenen Darreichungsformen von Glukokortikoiden. Für die Planung, Durchführung und Auswertung dieser Studien waren neben klinisch-pharmakologischen und ophthalmologischen Gesichtspunkten insbesondere auch verschiedene Besonderheiten pharmakoepidemiologischer Forschung zu berücksichtigen. Da die Pharmakoepidemiologie eine relativ neue Forschungsdisziplin innerhalb der klinischen Pharmakologie darstellt, werden in Kapitel 1 zum besseren Verständnis zunächst Forschungsgegenstand, methodische Ansätze und spezifische Besonderheiten dieses Gebiets dargestellt. Kapitel 2 präsentiert Aspekte pharmakoepidemiologischer Forschung mit großen Gesundheitsdatenbanken, da die vorzustellenden Studien auf den Daten einer großen kanadischen Gesundheitsdatenbank beruhen. Kapitel 3 beginnt mit einer Übersicht zum Risiko von okulärer Hypertension und Glaukom unter topischer Verabreichung von Glukokortikoiden am Auge, da für diese Darreichungsform das Risiko am besten charakterisiert ist. Anschließend werden die Ergebnisse eigener Untersuchungen zum Risiko oraler, inhalativer und nasaler Glukokortikoide dargestellt und methodische Besonderheiten des Projekts diskutiert. Kapitel 4 präsentiert Ergebnisse zum Kataraktrisiko oraler und inhalativer Glukokortikoiden. In Kapitel 5 werden Perspektiven für die weitere Forschung umrissen.

1 ZUSAMMENFASSUNG

Gegenstand der Pharmakoepidemiologie ist die wissenschaftliche Untersuchung von Anwendung, Nutzen und Risiken von Arzneimitteln nach Markteinführung in der breiten Bevölkerung. Für ihre Forschung bedient sich die Pharmakoepidemiologie des Instrumentariums epidemiologischer Methoden. Epidemiologische Beobachtungsstudien ermöglichen die Untersuchung seltener unerwünschter Arzneimittelwirkungen, stellen jedoch hohe methodische Anforderungen zur Vermeidung systematischer Fehler (Bias). Spezifische Möglichkeiten für Bias in pharmakoepidemiologischen Studien werden charakterisiert. Eine wichtige Datenquelle für die pharmakoepidemiologische Forschung in Nordamerika und verschiedenen Ländern Europas sind große Gesundheitsdatenbanken. Vorteile und Limitationen pharmakoepidemiologischer Forschung mit diesen Datenbanken werden dargestellt. Ergebnisse von zwei eigenen pharmakoepidemiologischen Fall-Kontroll-Studien werden präsentiert, in denen das Risiko von okulärer Hypertension, Offenwinkelglaukom und Katarakt für verschiedene Glukokortikoid-Darreichungsformen anhand der Daten einer großen kanadischen Gesundheitsdatenbank analysiert wurde.

Im Gegensatz zu topisch applizierten Glukokortikoiden am Auge ist das Risiko von okulärer Hypertension oder Offenwinkelglaukom für orale, inhalative und nasale Glukokortikoide bisher nur unzureichend charakterisiert. Für orale Glukokortikoide zeigten retrospektive Studien zwar eine Erhöhung des mittleren Augeninnendrucks um im Schnitt 1,6-1,8 mm Hg, doch fehlten bisher Untersuchungen, in denen das Risiko von okulärer Hypertension oder Offenwinkelglaukom als klinische Endpunkte mit ausreichender statistischer Macht analysiert werden konnten. Auch wiesen die bisherigen Studien widersprüchliche Ergebnisse zum Einfluß der Glukokortikoid-Dosis und -Therapiedauer auf den Augeninnendruck auf. Unsere populationsbasierte Fall-Kontroll-Studie schloß 9.793 Fallpatienten mit inzidenter okulärer Hypertension oder Offenwinkelglaukom und 38.325 Kontrollpatienten ein. Die Einnahme oraler Glukokortikoide zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (Indexdatum) erhöhte das Risiko von okulärer Hypertension oder Offenwinkelglaukom um 41%. Ein erhöhtes Risiko war bereits in den ersten Monaten einer oralen Glukokortikoid-Therapie nachweisbar. Mit zunehmender Dosis oder Dauer der Therapie im ersten Behandlungsjahr kam es zu einem Anstieg des Risikos. Für hohe Dosen oraler Glukokortikoide (≥ 80 mg Hydrokortison-Äquivalent) betrug die Risikoerhöhung beinahe 90%. Zwei Wochen nach Absetzen der

Therapie war das Risiko nicht länger signifikant erhöht. Theorien zu Pathomechanismen der Glukokortikoid-induzierten okulären Hypertension werden diskutiert.

In der Literatur sind mehrere Einzelfälle publiziert, in denen die Therapie mit inhalativen und nasalen Glukokortikoiden mit der Entwicklung einer okulären Hypertension oder eines Offenwinkelglaukoms assoziiert war. Dieser Zusammenhang wurde bisher nicht in systematischen epidemiologischen Studien untersucht. Im Rahmen unserer Fall-Kontroll-Studie analysierten wir das Risiko von okulärer Hypertension und Offenwinkelglaukom für inhalative und nasale Glukokortikoide. Eine längerfristige kontinuierliche Einnahme (>3 Monate) hoher Dosen inhalativer Glukokortikoide führte zu einer Risikoerhöhung um 44%, nicht jedoch eine längerfristige Einnahme niedriger-mittlerer Dosen. Nasal applizierte Glukokortikoide erhöhten auch bei längerer Verabreichungsdauer nicht das Risiko. Diese Ergebnisse werden mit den Beobachtungen von Studien verglichen, in denen andere Endpunkte zur Charakterisierung des systemischen Nebenwirkungspotential inhalativer und nasaler Glukokortikoide gemessen wurden. Pharmakokinetische und pharmakodynamische Unterschiede einzelner Glukokortikoid-Wirkstoffe werden dargestellt und im Hinblick auf Risikounterschiede diskutiert.

In unserer Fall-Kontroll-Studie stellte die valide Selektion von Kontrollpatienten hohe methodische Anforderungen. Bei primärer Studienbasis (wie in unserer Studie) werden Kontrollen häufig als Zufallstichprobe unter allen Patienten ausgewählt, die nicht die Fallerkrankung aufweisen („Bevölkerungskontrollen“). Demgegenüber definierten wir in unserer Studie Kontrollpatienten als Patienten mit augenärztlichen Untersuchungen („ophthalmologische Kontrollen“). Durch Selektion einer zweiten Kontrollgruppe (Bevölkerungskontrollen) belegten wir empirisch, daß diese Wahl von Kontrollen zu Selektionsbias und einer dramatischen Risikoüberschätzung für okulär applizierte Glukokortikoide geführt hätte. Für nasale Glukokortikoide wäre das Risiko ebenfalls, wenn auch in geringerem Maße, überschätzt worden. Als Gründe hierfür werden der asymptomatische Verlauf von okulärer Hypertension und Offenwinkelglaukom und häufigere augenärztliche Untersuchungen bei Patienten mit okulärer und nasaler Glukokortikoid-Therapie diskutiert. Weitere methodische Überlegungen zur Studie werden dargestellt.

In der zweiten Fall-Kontroll-Studie untersuchten wir das Kataraktrisiko unter inhalativer Glukokortikoid-Therapie. Orale Glukokortikoide sind ein etablierter Risikofaktor für die Entwicklung einer posterior subkapsulären Katarakt. Für das Risiko inhalativer

Glukokortikoide liegen widersprüchliche Studienergebnisse vor. Mehrere, meist kleine Studien beobachteten kein erhöhtes Kataraktrisiko unter inhalativer Glukokortikoid-Therapie. Demgegenüber wurde in einer großen australischen Querschnittsstudie ein erhöhtes Kataraktrisiko unter Therapie mit inhalativen Glukokortikoiden beschrieben. Die von uns durchgeführte populationsbasierte Fall-Kontroll-Studie mit 3.677 Fallpatienten (Kataraktextraktion) und 21.686 Kontrollpatienten bestätigte ein erhöhtes Kataraktrisiko für inhalative Glukokortikoide. Patienten, die im Beobachtungszeitraum keine Verschreibungen oraler Glukokortikoide erhalten hatten, wiesen nach über 3-jähriger kumulativer Therapiedauer eine mehr als dreifache Risikoerhöhung auf. Bei Analyse des Risikos in Abhängigkeit von der durchschnittlichen Tagesdosis und Therapiedauer mit inhalativen Glukokortikoiden zeigte sich ein erhöhtes Risiko nur für eine längerdauernde hochdosierte Glukokortikoid-Therapie. Eine längerfristige Therapie mit niedrigen-mittleren Tagesdosen inhalativer Glukokortikoide führte demgegenüber nicht zu einer signifikanten Risikoerhöhung. Methodische Aspekte dieser Studie werden diskutiert und Theorien zum Pathomechanismus der Kortikosteroidkatarakt dargestellt. Weitere Perspektiven für die Forschung werden diskutiert.

2 GEGENSTAND UND FORSCHUNGSMETHODEN DER PHARMAKOEPIDEMIOLOGIE (V1,V2,V3)

2.1 Pharmakoepidemiologie als Disziplin der Arzneimittelforschung nach der Zulassung

Die moderne Medizin verfügt über sehr viel wirksamere Medikamente als in früheren Jahren. Diese tragen wesentlich zu einer verbesserten medizinischen Versorgung der Bevölkerung bei. Jede wirksame Arzneimitteltherapie beinhaltet jedoch auch ein Potential für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW). Obwohl in den klinischen Studien vor Marktzulassung (Phase I-III-Studien) Wirkungen und Nebenwirkungen eines Medikaments intensiv erforscht werden, ist der Kenntnisstand über das pharmakologische Profil und insbesondere die Anwendungssicherheit eines Arzneimittels bei Zulassung begrenzt. Viele der nach Abschluß der Phase III noch verbleibenden offenen Fragen können erst beantwortet werden, wenn das Arzneimittel breiter verfügbar ist. Diese Situation hat in den letzten Jahren zur Entwicklung der Pharmakoepidemiologie als eigenständiger neuer Forschungsdisziplin geführt.

Gegenstand der Pharmakoepidemiologie ist die wissenschaftliche Untersuchung von Anwendung, Nutzen und Risiken von Arzneimitteln nach Markteinführung in der breiten Bevölkerung. Einen Schwerpunkt stellt die Erforschung von Arzneimittelrisiken dar. Aufgrund der begrenzten Patientenzahl in den Phase I-III-Studien (meist <5.000) werden seltene und schwere UAW vor Markteinführung eines Arzneimittels oft nicht erfaßt.⁸¹ Statistisch gesehen ist z.B. die Wahrscheinlichkeit, bei Exposition von 5.000 Patienten eine UAW mit einer wahren Inzidenz von 1 in 10.000 wenigstens einmal zu beobachten, kleiner als 40% und bei einer UAW mit einer wahren Inzidenz von 1 in 100.000 sogar kleiner als 5% (berechnet nach Angaben aus 266). Manifestiert sich ein schweres unerwünschtes Ereignis erstmalig nach Markteinführung, so ist es auf Grund der spärlichen Datenlage oft nicht möglich, die Kausalität zwischen unerwünschtem Ereignis und Medikament zu beurteilen bzw. die Inzidenz oder Höhe des Risikos zu quantifizieren.⁸⁰ Derartige Fragen können mit pharmakoepidemiologischen Studien untersucht werden. Die Ergebnisse dieser Studien liefern wichtige Erkenntnisse für die Nutzen-Risiko-Bewertung eines Medikamentes und Grundlagen für Empfehlungen, Indikationen einzuschränken, Kontraindikationen zu erweitern oder sogar eine Marktrücknahme aus Sicherheitsgründen zu veranlassen.

Pharmakoepidemiologische Studien bieten darüberhinaus die Möglichkeit, die Sicherheit (und Wirksamkeit) eines Arzneimittels in repräsentativen Patientenpopulationen zu untersuchen. Klinische Studien sind häufig durch eine starke Selektion der Studienpatienten limitiert und wenig repräsentativ für die Gruppe von Erkrankten, bei der das Arzneimittel nach Markteinführung tatsächlich zur Anwendung kommt.⁸¹ Kinder, Schwangere, alte oder multimorbide Patienten sind z.B. häufig von den klinischen Prüfungen ausgeschlossen. Die in pharmakoepidemiologischen Untersuchungen ermittelte Inzidenz von UAW kann deshalb als ‚wirklichkeitsnäher‘ bezeichnet werden als diejenige aus klinischen Studien.

Die zeitliche Begrenzung der klinischen Studien vor Zulassung ermöglicht es nicht, unerwünschte Wirkungen eines Arzneimittels mit langer Latenzzeit zu entdecken.^{81,268} Ein besonders krasses Beispiel hierfür ist die Einnahme von Diethylstilbestrol zur Abortprophylaxe in der Schwangerschaft. Erst 20 Jahre später wurde bei den In-utero exponierten Töchtern ein vermehrtes Vorkommen von Vaginal- und Zervixkarzinomen beobachtet.¹²¹ Andere Arzneimittel führen nur bei Langzeiteinnahme zu bestimmten unerwünschten Ereignissen. Zum Beispiel beobachteten wir ein erhöhtes Leberzellkarzinomrisiko unter oralen Kontrazeptiva (OC) nur bei Frauen, die OC über mehrere Jahre eingenommen hatten.¹¹⁸ Es liegt auf der Hand, daß solche UAW nicht im Rahmen klinischer Studien beobachtet werden können.

Mit ihrem bevölkerungsorientierten Ansatz erweitert die Pharmakoepidemiologie das klinische Basiswissen über ein Arzneimittel aus den Studien vor Zulassung und hat sich in verschiedenen Ländern zu einem wichtigen Teilgebiet der klinischen Pharmakologie entwickelt. Renommiertere internationale Fachzeitschriften für klinische Pharmakologie haben eigenständige Rubriken für pharmakoepidemiologische Studien eingerichtet. In Deutschland hat sich die Pharmakoepidemiologie als eigenständige Forschungsdisziplin erst in den letzten Jahren zunehmend entwickelt. In den angelsächsischen Ländern und in Schweden handelt es sich dagegen um eine etablierte Disziplin, deren Anfänge dort auf das Ende der sechziger Jahre zurückgehen.

2.2 Methodische Ansätze in der Pharmakoepidemiologie

Für ihre Forschung bedient sich die Pharmakoepidemiologie des Instrumentariums epidemiologischer Methoden. Die klassischen Instrumente zur Generierung des Verdachts auf eine UAW basieren auf *Einzelfallberichten* und *Fallserien*, ergänzt durch sog. *Monitoring- oder Surveillance-Studien*, in denen der Krankheitsverlauf arzneimittlexponierter Patienten in Beobachtungspraxen oder -kliniken über längere Zeit dokumentiert wird. Die im Rahmen der verschiedenen Spontanberichterfassungssysteme erfolgenden Einzelfallmeldungen von UAW sind jedoch aufgrund des unzureichenden Meldeverhaltens der Ärzte (Underreporting) und der Beeinflussung des Meldeverhaltens durch Berichterstattung in den Medien (Reporting oder Media Bias) nur sehr eingeschränkt zu verwerten und ermöglichen es in der Regel nicht, eine vergleichende Risikoabschätzung zwischen verschiedenen Medikamenten vorzunehmen.^{82,106} Hierfür sind systematische Studienansätze erforderlich wie z.B. analytische Kohortenstudien oder Fall-Kontroll-Studien. Neuere Studiendesigns wie z.B. das Case-Crossover-Design¹⁸¹ oder Case-Time-Control-Design²⁶⁹ sind an spezifische Voraussetzungen gebunden und wurden bisher nur selten in der pharmakoepidemiologischen Forschung eingesetzt. Im folgenden soll deshalb nur auf Fall-Kontroll-Studien und Kohortenstudien als die wesentlichen methodischen Instrumente der Pharmakoepidemiologie eingegangen werden.

Bei der *analytischen Kohortenstudie* werden Gruppen von Patienten mit unterschiedlichem Expositionsstatus (Kohorten) über einen zumeist längeren Zeitraum beobachtet, um das Neuaufreten eines (oder mehrerer) interessierender Ereignisse zu messen. Neben der Berechnung des relativen Risikos ermöglicht dieser Studientyp auch eine Bestimmung der Inzidenz von UAW. Man unterscheidet die sog. prospektive Kohortenstudie (*concurrent prospective cohort study*) mit Beobachtungsbeginn in der Gegenwart von der historischen Kohortenstudie (*historic prospective cohort study*) mit zurückverlegtem Beginn der Kohorte. Prospektive Kohortenstudien eignen sich nur für die Untersuchung relativ häufiger Ereignisse, da für die Abklärung seltener Arzneimittelrisiken exorbitant hohe Patientenzahlen notwendig werden. Zum Beispiel werden bei einer Hintergrundinzidenz eines Ereignisses von 1 in 1.000 mehr als 31.000 exponierte Patienten und ebensoviele Vergleichspatienten benötigt, um eine Verdopplung des Risikos einer UAW mit 5%-iger Irrtumswahrscheinlichkeit und 90%-iger Power zu erkennen, bei einer Hintergrundinzidenz von 1 in 10.000 steigt diese Zahl auf über 315.000 Patienten für jede Kohorte.²⁶⁷ Eine

Untersuchung seltener UAW im Rahmen einer Kohortenstudie ist deshalb in der Regel nur als historische Kohortenstudie denkbar, wenn die benötigten großen Datenmengen bereits zur Verfügung stehen, wie z.B. bei der pharmakoepidemiologischen Forschung mit großen Gesundheitsdatenbanken. Da der Untersucher in dieser Situation (anders als bei einer prospektiven Kohortenstudie) keinen Einfluß auf die Datenerhebung hat, ist das Potential für systematische Fehler (Bias) bei diesem Design ähnlich wie bei einer Fall-Kontroll-Studie.

Eine *Fall-Kontroll-Studie* kommt häufig bei der Untersuchung seltener Arzneimittelrisiken zum Einsatz, da sie eine effiziente Stichprobenauswahl aus der zu untersuchenden Population darstellt.²⁹¹ In einer Fall-Kontroll-Studie vergleicht man eine Gruppe von Erkrankten, die Fälle, mit einer Gruppe von Nichterkrankten, den Kontrollen, hinsichtlich einer zeitlich vorausgegangenen Exposition durch einen oder mehrere Risikofaktoren. Im Gegensatz zur Kohortenstudie ist bei einer Fall-Kontroll-Studie keine longitudinale Beobachtung der gesamten Kohorte oder Population notwendig, um Fälle (oder Ereignisse) zu erfassen, woraus sich die höhere Effizienz und sehr viel geringere Patientenzahl für diesen Studientyp erklärt. In einer Fall-Kontroll-Studie kann das relative Risiko für eine Vielzahl von Arzneimitteln innerhalb derselben Studie ermittelt werden¹⁵⁵, allerdings ist in krankenhausbasierten Fall-Kontroll-Studien keine Bestimmung der Inzidenzrate eines Ereignisses möglich.¹⁸² Durch ihr retrospektives Design ermöglichen Fall-Kontroll-Studien eine relativ rasche Abklärung von Arzneimittelrisiken mit langer Latenzperiode, für deren Bestimmung anderenfalls jahrelange prospektive Untersuchungen notwendig wären.¹⁵⁵

2.3 Systematische Fehler (Bias)

Beobachtungsstudien beinhalten verschiedene Möglichkeiten für systematische Fehler²³⁰, die zu einer Fehleinschätzung der untersuchten Assoziation zwischen Exposition und Ereignis führen können. Ihre Vermeidung macht eine sorgfältige Studienplanung und –durchführung erforderlich. Systematische Fehler werden im allgemeinen in die folgenden vier Kategorien eingeteilt: Auswahlverzerrung der Studienpopulation („Selektionsbias“), Fehler bei der Messung von Exposition, Ereignis oder Störfaktoren („Informationsbias“), Verzerrung durch einen in der Analyse nicht berücksichtigten dritten Faktor („Confounding Bias“) und fälschlich umgekehrte Schlußfolgerung hinsichtlich der Kausalität von Exposition und Ereignis („protopathisches Bias“).¹⁵⁵

In pharmakoepidemiologischen Studien stellen darüberhinaus Indikation, Kontraindikation und Verschreibungsverhalten der Ärzte wesentliche Einflußgrößen dar, die bei der Planung und Analyse jeder Studie zu berücksichtigen sind. Im Gegensatz zu anderen Bereichen der Epidemiologie, in denen die Erforschung von Risikofaktoren am sonst häufig gesunden Menschen erfolgt, setzt der Risikofaktor Pharmakotherapie einen kranken Patienten voraus, dessen Erkrankung bei der Ermittlung eines Arzneimittelrisikos mit zu berücksichtigen ist. Die spezifischen Besonderheiten für systematische Fehler in pharmakoepidemiologischen Studien sollen kurz Erwähnung finden, da ihre Vermeidung zusätzliche Anforderungen an die Studienplanung und -durchführung stellt.

2.3.1 Verzerrung durch die Indikation (,Confounding by Indication‘)

Ein ‚Confounder‘ ist in der Epidemiologie definiert als ein Störfaktor, der (unabhängig von der Exposition) einen Risikofaktor für ein Ereignis (,Outcome‘) darstellt und korreliert ist zur Exposition, ohne Teil der Ereigniskette zwischen Exposition und Outcome zu sein¹⁵⁵ (Abb. 1).

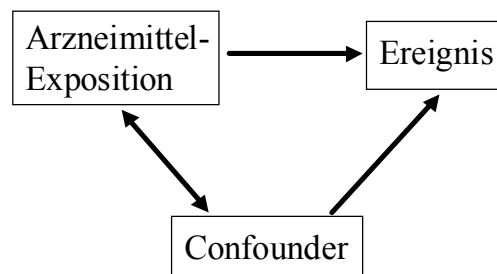


Abb. 1. Mechanismus von ‚Confounding‘

Ein ‚Confounding by Indication‘ ist zu befürchten, wenn die zur Arzneimitteltherapie führende Erkrankung selbst einen Risikofaktor für das Ereignis darstellt, da die Erkrankung notwendigerweise zur Arzneimitteltherapie korreliert ist.⁶⁰ Diese Konstellation kann es unmöglich machen, das Risiko der Grunderkrankung von dem Risiko der Arzneimitteltherapie zu trennen. Zum Beispiel wurde in einigen epidemiologischen Studien ein Diabetes mellitus als möglicher Risikofaktor für das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ermittelt^{157,159}, während in anderen Studien eine antidiabetische Therapie als Risikofaktor diskutiert wurde.¹⁶¹ Es ist in diesem Fall kaum möglich, Diabetes als Risikofaktor für HCC

von einer antidiabetischen Therapie abzugrenzen, es sei denn, ein Risiko besteht nur für einzelne und nicht für alle Antidiabetika. Wird das Risiko der Grunderkrankung nicht berücksichtigt, kommt es zu einer Überschätzung des Risikos für die Arzneimitteltherapie.

Ein Sonderfall des ‚Confounding by Indication‘ ist die Verzerrung durch den Schweregrad der Erkrankung (*Confounding by Disease Severity*). Hierzu kann es kommen, wenn (1) die zu untersuchenden Medikamente bei verschiedenen Schweregraden der Erkrankung eingesetzt werden und (2) das Risiko des Ereignisses mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert ist. Dies ist z.B. zu befürchten, wenn ein Arzneimittel als wirksamer als die verfügbaren Vergleichspräparate vermarktet wird und deshalb bevorzugt bei schwerer erkrankten Patienten zur Anwendung kommt (*Channeling Bias*).¹⁹ Eine Verzerrung durch den Schweregrad der Erkrankung wurde z.B. als Ursache des beobachteten höheren Asthmamortalitätsrisikos unter Fenoterol im Vergleich zu Salbutamol angenommen.²⁵⁹ Eine eingehende Datenanalyse zeigte, daß Fenoterol vorzugsweise schwerer erkrankten Asthmatikern verordnet worden war.³⁵

2.3.2 Verzerrung durch Kontraindikation (*Confounding by Contraindication*)

Zu einer Verzerrung in pharmakoepidemiologischen Studien kann es auch kommen durch Beachtung von (relativen) Kontraindikationen eines Medikamentes (*Confounding by Contraindication*). Gilt ein nichtsteroidales Antirheumatikum (NSAR) z.B. als weniger magenverträglich als ein anderes NSAR und wird deshalb in geringerem Umfang an Patienten mit Magenproblemen verordnet, so kann es sich beim Vergleich des Ulkusblutungsrisikos unter beiden Medikamenten als protektiv erweisen, wenn eine frühere Ulkusanamnese bzw. Magenprobleme bei den Patienten nur unvollständig erfaßt wurden.⁶⁰ Ein ‚Confounding by Contraindication‘ wurde kürzlich als Ursache des beobachteten höheren Risikos venöser Thromboembolien (VTE) unter Gestoden- bzw. Desogestrel-haltigen OC (*OC der dritten Generation*) im Vergleich zu Levonorgestrel-haltigen OC (*OC der zweiten Generation*) diskutiert. In verschiedenen Untersuchungen wurde gezeigt, daß OC der dritten Generation bevorzugt Frauen mit einem höheren VTE-Risiko verschrieben wurden, da sie als sicherer galten als OC der zweiten Generation.^{119,120}

2.3.3 Zeittrends im Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Für Arzneimittel wird in der ersten Zeit nach Markteinführung oft ein scheinbar höheres Risiko beobachtet als nach jahrelanger Nutzung. Ein Teil dieser Risikoreduktion kann vermutlich auf eine größere Erfahrung im Umgang mit dem Medikament und Modifikationen der klinischen Praxis (z.B. Änderung der Dosis, Erweiterung von Kontraindikationen etc.) zurückgeführt werden.¹³⁵ Zu der beobachteten Risikoreduktion scheint jedoch auch ein Kohorteneffekt beizutragen. Dieser beruht darauf, daß Patienten ein Medikament, das bei ihnen zu einer UAW geführt hat, häufig absetzen, während sie dasselbe Medikament bei guter Verträglichkeit in der Regel weiter benutzen werden. Befindet sich ein Medikament bereits längere Zeit auf dem Markt, so wird es vorwiegend von Patienten eingenommen, bei denen eine gute Verträglichkeit, d.h. ein geringeres Risiko für UAW besteht.¹⁹³ Dieser Kohorteneffekt wurde empirisch für die Anwendung von NSAR belegt und wird auch als ‚Healthy User Bias‘ oder ‚Depletion of Susceptibles‘ bezeichnet.³¹⁰

Beim Vergleich des Risikos zweier Medikamente kann der beschriebene Kohorteneffekt zu einer Risikoüberschätzung für das noch nicht lange auf dem Markt befindliche Arzneimittel führen, wenn die Dauer der Einnahme nicht in der statistischen Analyse berücksichtigt wird. Da die Dauer der Einnahme kein Confounder, sondern ein Effekt-Modifikator des Risikos ist, ist eine Adjustierung für die Dauer der Einnahme im statistischen Modell nicht adäquat, sondern es muß eine nach der Dauer stratifizierte Analyse durchgeführt werden.^{156,270} Die Möglichkeit eines ‚Healthy User Bias‘ wurde kürzlich für das beobachtete höhere Risiko VTE unter OC der dritten Generation gegenüber OC der zweiten Generation diskutiert.^{119,169,170} Eine erweiterte Analyse der Daten der Transnationalen Studie zeigte, daß sich das Risiko für OC der zweiten und dritten Generation bei Erstnutzerinnen angleicht, wenn für die Dauer der Nutzung in der statistischen Analyse stratifiziert wird.²⁷⁰

2.3.4 Vorausgegangene Arzneimittelutilisation

Der Wechsel von einem Präparat auf ein anderes ist neben fehlender Wirksamkeit auch häufig Ausdruck einer Unverträglichkeitsreaktion.⁹ Es ist denkbar, daß Patienten, die häufig von einem Präparat auf ein anderes wechseln (sog. ‚Switcher‘), stärker zu Arzneimittelunverträglichkeiten neigen und deshalb ein höheres Risiko für UAW aufweisen als Patienten, die bei der Einnahme eines Präparates bleiben. Es ist deshalb bei dem Vergleich

des Risikos von Arzneimitteln in pharmakoepidemiologischen Studien notwendig, die Arzneimittelutilisation der Patienten in der Vergangenheit zu erfassen und angemessen in der statistischen Analyse zu berücksichtigen.^{241,286}

3 PHARMAKOEPIDEMIOLOGISCHE FORSCHUNG MIT GROSSEN GESUNDHEITSDATENBANKEN (V3)

In Nordamerika und verschiedenen Ländern Europas stellen große Gesundheitsdatenbanken eine wichtige Datenquelle für die pharmakoepidemiologische Forschung dar.^{56,83,95,110,167,179,195,265,272} Sie beruhen meist auf Prozeßdaten einzelner privater und staatlicher Leistungsanbieter im Gesundheitswesen und enthalten neben Angaben zum Alter und Geschlecht der Patienten umfassende Daten über die in Apotheken abgegebenen verschreibungspflichtigen Arzneimittel. Viele der Datenbanken enthalten auch Angaben über ambulante ärztliche Diagnosen und Leistungen, Krankenhausaufenthalte, Krankenhausentlassungsdiagnosen und Tod. Die jeweilige Patienteninformation ist zumeist in unterschiedlichen Datenbanken gespeichert, die patientenbezogen anonymisiert miteinander verknüpft werden können (sog. Record Linkage Verfahren). In einigen Datenbanken ist auch ein Record Linkage mit Daten aus anderen Gesundheitsregistern möglich, wie z.B. eine Verknüpfung mit Daten aus Krebsregistern oder aus Registern zu kongenitalen Fehlbildungen.^{95,265} Da die Patienteninformation bereits in elektronischer Form zur Verfügung steht und nicht erst in oft langwieriger Feldarbeit erhoben werden muß, ermöglichen diese Datenbanken eine relativ rasche und kostengünstige Durchführung pharmako-epidemiologischer Studien.

Ein wesentlicher Vorteil der Gesundheitsdatenbanken ist ihre Größe, die erst die notwendigen großen Stichprobenumfänge für die Abklärung seltener UAW in pharmakoepidemiologischen Studien ermöglicht. Die größte Gesundheitsdatenbank in den Vereinigten Staaten (COMPASS) enthält über 8 Millionen Patienten aus 11 Bundesstaaten⁵⁶, die Datenbank der Versichertenorganisation Kaiser Permanente immerhin 6,5 Millionen Patienten.⁹⁵ In weiteren US-Datenbanken ist Gesundheitsinformation über mehrere hunderttausend Patienten enthalten wie in den Datenbanken von Tennessee Medicaid (400.000 Patienten)⁵⁶ und der Datenbank des Harvard Community Health Plan (300.000 Patienten)²¹⁵. Auch in den europäischen Datenbanken bewegen sich die Patientenzahlen zwischen mehreren hunderttausend^{110,167,179} und mehr als 3 Millionen Patienten.⁸³ In der Datenbank der kanadischen Provinz Quebec, die für die Bearbeitung der Fragestellungen dieser Arbeit benutzt wurde, sind alle älteren Einwohner der Provinz (> 750.000) erfaßt.²⁷²

Verbunden mit dem Vorteil der großen Patientenzahl ist der Nachteil, daß die Daten nicht für eine spezifische Fragestellung gesammelt wurden und die Datenmenge für den einzelnen

Patienten begrenzt ist, d.h. oft nicht all diejenige Information einschließt, die man in einer epidemiologischen Feldstudie erheben würde.⁹⁶ In den meisten Datenbanken gibt es nur ungenügende oder keine Information über Risikofaktoren, Laborwerte oder die Befunde ärztlicher Untersuchungen. Es ist deshalb für jede pharmakoepidemiologische Fragestellung zu prüfen, ob diese mit den zur Verfügung stehenden Angaben ohne Gefahr von Bias untersucht werden kann.

Die diagnostische Kodierung in den Datenbanken erfolgt häufig mittels ICD-9.²⁹⁸ Es kann erforderlich werden, Codes zu kombinieren, wenn die zu untersuchende Erkrankung durch verschiedene ICD-9 Codes abgebildet werden kann. Auch wird häufig nicht sehr spezifisch kodiert, z.B. besteht kein Anreiz, ‚Ulkus duodeni mit oberer gastrointestinaler Blutung‘ zu kodieren anstelle von ‚oberer gastrointestinaler Blutung, nicht weiter spezifiziert‘. Sehr spezifische Krankheitskategorien können dann nur untersucht werden, wenn zusätzlich Information aus Patientenakten zur Verfügung steht. Anderenfalls ist nur eine Untersuchung breiterer Krankheitskategorien möglich.⁵⁶

Pharmakoepidemiologische Studien mit Gesundheitsdatenbanken bieten in mancher Hinsicht auch ein geringeres Potential für Verzerrungen als epidemiologische Feldstudien. Zum Beispiel wird in den verschiedenen kanadischen Gesundheitsdatenbanken jeweils die Bevölkerung einer ganzen Provinz erfaßt^{195,265}, so daß ein systematischer Fehler durch eine nicht-repräsentative Auswahl der Studienpopulation kaum zu befürchten ist. Im Gegenteil kann wegen des klaren Bevölkerungsbezugs der Studienpopulation von einer hohen externen Validität der Studienergebnisse ausgegangen werden.¹⁵⁵ Auch kann in Datenbankstudien die Teilnahme an der Studie nicht verweigert werden, so daß es nicht zu einem Selektionsbias durch nichtteilnehmende Studienpatienten (‚Nonresponder‘) kommen kann.

Ein großes Problem in pharmakoepidemiologischen Studien stellt häufig eine exakte Ermittlung der Arzneimittelexposition und -dosierung dar, insbesondere wenn die Einnahme des Arzneimittels lange Zeit zurückliegt oder ein Patient verschiedene Arzneimittel für dieselbe Erkrankung erhielt. In einer Datenbank wird durch die elektronische Erfassung der Arzneimittelverschreibung und -dosierung eine Misklassifikation der Exposition aufgrund unzureichenden Erinnerungsvermögens der Studienteilnehmer weitgehend vermieden.⁵⁶ Elektronische Datenbanken wurden deshalb auch als die zuverlässigste Datenquelle bezeichnet, um Medikamentenexpositionen bei älteren Patienten zu erfassen.²⁷² Durch die

elektronische Erfassung der Arzneimittelverschreibungen besteht kein Potential für ‚Recallbias‘, d.h. einer Verzerrung durch unterschiedliches Erinnerungsvermögen von Fällen und Kontrollen. Erinnern sich Fälle besser an eine Arzneimittelexposition als Kontrollen, so führt dies in Feldstudien zu einer Überschätzung des Risikos für das betreffende Arzneimittel. Die Gefahr eines ‚Recallbias‘ wurde empirisch belegt für Studien, die den Zusammenhang zwischen Arzneimittelexposition in der Schwangerschaft und kongenitalen Fehlbildungen untersuchen.^{198,297} Auch kann es in einer Datenbankstudie nicht zu einer Verzerrung der Expositionsinformation durch die Fragetechnik des Interviewers kommen (‚Interviewer Bias‘).⁵⁶ Ein ‚Interviewer Bias‘ ist zu befürchten, wenn der Interviewer die Studienhypothese kennt und Fallpatienten intensiver befragt als Kontrollpatienten.

Zusammenfassend ermöglichen Datenbanken durch ihre Größe oft erst die Untersuchung seltener Arzneimittelrisiken mit vertretbarem Aufwand und Kosten. Die laufende elektronische Erfassung der Arzneimittelexposition verringert das Potential für Missklassifikation, allerdings enthalten Datenbanken oft nur begrenzte Information über spezifische Krankheitsbefunde und Risikofaktoren. In Ländern, in denen Datenbanken für die Forschung nutzbar sind, hat sich die Forschung mit diesen Daten als ein Zweig der modernen Pharmakoepidemiologie etabliert und in der Vergangenheit unsere Kenntnisse über Arzneimittelutilisation sowie Nutzen und Risiken von Arzneimitteln in entscheidendem Maße erweitert.^{259,265} In Deutschland gibt es zur Zeit keine vergleichbare Datenbank für die pharmakoepidemiologische Forschung. Der Zugriff auf Daten der kanadischen Datenbank der Provinz Quebec ermöglichte es uns, okuläre Nebenwirkungen verschiedener Darreichungsformen von Glukokortikoiden zu untersuchen.

4 GLUKOKORTIKOIDE UND OKULÄRE HYPERTENSION UND OFFENWINKELGLAUKOM (V4,V5,V6)

4.1 Fallberichte und Studien zum Risiko okulär applizierter Glukokortikoide

Es ist seit langem bekannt, daß die Verabreichung topischer Glukokortikoide am Auge mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer okulären Hypertension einhergeht. Bereits 1954 beschrieb Francois eine gut dokumentierte Fallserie von 8 Patienten mit okulärer Hypertension unter Therapie mit Steroid-Augentropfen.⁸⁸ Andere Fallberichte zeigten, daß sich bei langdauernder Augeninnendruckerhöhung durch okulär applizierte Steroide ein sog. Kortikosteroidglaukom entwickeln kann.^{47,52,53,101,142} Dieses entspricht in seiner Symptomatik und den klinischen Befunden in der Mehrzahl der Fälle dem eines primären Offenwinkelglaukoms (POWG).¹⁷ Wie beim POWG bleiben auch beim Kortikosteroidglaukom zentrale Sehfunktionen über lange Zeit erhalten. Die zunächst parazentral und peripher auftretenden Gesichtsfeldausfälle werden vom Patienten oft nicht wahrgenommen, so daß die Diagnose häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium gestellt wird. Selbst Erblindungen als Folge einer topischen Applikation von Glukokortikoiden am Auge wurden in der Literatur beschrieben.^{94,288}

Das Risiko einer okulären Hypertension unter Verabreichung von Glukokortikoid-Augentropfen wurde in den 60er und 70er Jahren in einer Vielzahl prospektiver Studien charakterisiert.^{10,11,24,26,68,148,168,224,235,236,295} Untersucht wurden gesunde Probanden, Glaukompatienten und Verwandte ersten Grades von Glaukompatienten. Die Studienteilnehmer erhielten über mehrere Wochen Glukokortikoid-Augentropfen in eines der Augen, während das andere, unbehandelte Auge als Kontrolle diente. Bei circa 30% der gesunden Probanden zeigte sich nach 4-wöchiger Glukokortikoid-Augentropfenbehandlung ein Augeninnendruckanstieg um 6-15 mm Hg („Intermediate Responder“) und bei 5% sogar um mehr als 15 mm Hg („High Responder“), während bei 65% der Probanden nur ein geringer oder kein Augeninnendruckanstieg beobachtet wurde („Low Responder“).^{10,12,17,24,26} Der Druckanstieg war in der Regel auf das behandelte Auge beschränkt und manifestierte sich häufig bereits nach der ersten Behandlungswoche, doch wurden hypertensive Augeninnendruckwerte oft erst nach mehrwöchiger Applikation beobachtet.^{11,26} In der Gruppe mit niedrigem Response Level hatte der Augeninnendruck nach 2 Wochen sein Maximum erreicht, während der Augeninnendruck in den Gruppen mit mittlerem und hohem

Response Level auch nach 4 Wochen noch weiter anzusteigen schien.^{12,17} Die Dosis und relative glukokortikoide Potenz des Steroids erwiesen sich als bedeutsame Einflußfaktoren für den Druckanstieg^{16,142,148,196,224}, nicht jedoch die Augeninnendruckwerte vor Behandlung.¹⁶⁸ Nach Absetzen der Therapie normalisierte sich der Augeninnendruck in der Regel innerhalb von Tagen bis wenigen Wochen.¹⁷

Im Gegensatz zu Probanden zeigte sich bei nahezu allen Patienten mit POWG ein ausgeprägter Augeninnendruckanstieg unter Glukokortikoid-Augentropfen, und zwar unabhängig davon, ob ein Normaldruckglaukom oder ein hypertensives Glaukom vorlag.¹⁰ Der Druckanstieg war im Mittel deutlich höher als bei gesunden Probanden und erforderte oft eine Beendigung der Applikation bereits nach wenigen Wochen.^{10,24,26} Auch Verwandte ersten Grades von Patienten mit POWG wiesen häufiger einen Augeninnendruckanstieg auf als gesunde Probanden, allerdings weniger häufig und weniger stark ausgeprägt als die Glaukompatienten selbst.²⁴ Patienten mit anderen Formen eines Glaukoms wie z.B. Engwinkelglaukom, sekundärem Glaukom oder kongenitalem Glaukom waren eher den Probanden vergleichbar.¹⁷

Die Vererbung der topischen Glukokortikoid-Sensitivität und die Beziehung zur Genese des POWG waren Gegenstand spezieller wissenschaftlicher Auseinandersetzungen. Becker postulierte einen monogen autosomal-rezessiven Erbgang für die Steroidsensitivität und Identität des verantwortlichen Gens mit demjenigen für POWG. Nach seiner Theorie repräsentiert der hohe Glukokortikoid-Response-Level phänotypisch das homozygote Allelpaar für POWG und der Intermediate-Response-Level phänotypisch das heterozygote Allelpaar.²⁵ Diese Hypothese wurde in späteren Familien- und Zwillingsstudien nicht bestätigt.^{92,235,236} Armaly postulierte eine polygene Vererbung des POWG und nahm an, daß das Gen für die Vererbung der Glukokortikoid-Sensitivität nur eines aus der polygenen Vererbung des Glaukoms wäre.^{13,15} Andere Autoren konnten die Vererblichkeit der Steroid-Empfindlichkeit bei Untersuchungen an ein- und zweieiigen Zwillingen nicht bestätigen, woraus sie schlossen, daß andere als genetische Faktoren eine größere Rolle für die Entwicklung der Glukokortikoidsensitivität spielen.²³⁴⁻²³⁷

4.2 Untersuchung des Risikos für orale Glukokortikoide (V4)

4.2.1 Bisheriger Kenntnisstand

Bereits in den 50er und 60er Jahren wurde in verschiedenen Einzelfallberichten darauf verwiesen, daß auch orale Glukokortikoide eine okuläre Hypertension und ein Offenwinkelglaukom verursachen können.^{6,63,116,158,264} Für diese Darreichungsform ist das Risiko allerdings weniger gut untersucht, da kontrollierte prospektive klinische Studien fehlen. Einige retrospektive Untersuchungen zeigen jedoch, daß auch orale Glukokortikoide bei einem Teil der Patienten den Augeninnendruck erhöhen können.^{4,28,99,162,211,246,281,299} Eine Übersicht dieser zumeist relativ kleinen Studien gibt Tab. 1. Es wurden Patienten augenärztlich untersucht, die über unterschiedlich lange Zeiträume mit Glukokortikoiden behandelt worden waren. Die Untersuchungen schlossen verschiedene Patientengruppen ein, wie z.B. Patienten mit Asthma bronchiale, rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis, Kollagenosen, Dermatosen, chronisch entzündliche Darmerkrankungen und nierentransplantierte Patienten. In einigen Studien wurden auch nicht Glukokortikoid-behandelte Patienten als Vergleichsgruppe augenärztlich untersucht.^{28,99,281,299} Die meisten Studien wurden bei Erwachsenen durchgeführt, eine Studie auch bei Kindern.²⁸¹

In der Regel wurde der mittlere Augeninnendruck als Hauptzielparameter analysiert, da okuläre Hypertension und Offenwinkelglaukom zu selten auftraten, um sie als Endpunkte statistisch auszuwerten. Glukokortikoid-behandelte Patienten wiesen im Vergleich zu unbehandelten Patienten signifikant höhere mittlere Augeninnendruckwerte auf, die zwischen 1,6 und 1,8 mm Hg über dem mittleren Augeninnendruck der Kontrollgruppe lagen.^{28,99,281} In der bisher größten Studie von Williamson wurde bei 6 von 162 Patienten mit Glukokortikoid-Behandlung und bei 3 von 194 Patienten ohne Glukokortikoid-Behandlung eine okuläre Hypertension diagnostiziert.²⁹⁹ Allerdings läßt sich auch aus dieser Studie das Risiko einer okulären Hypertension nicht eindeutig quantifizieren, da der Augeninnendruck zwar bei allen Glukokortikoid-behandelten Patienten, jedoch nur bei 100 der 194 Patienten der Kontrollgruppe (63%) gemessen wurde. Aufgrund des asymptomatischen Verlaufs der okulären Hypertension ist es deshalb möglich, daß dieser Endpunkt in der Kontrollgruppe zu selten diagnostiziert wurde, was zu einer Überschätzung des Risikos für Glukokortikoid-behandelte Patienten führen würde.

Tab. 1: Studien zum Augeninnendruck und okulärer Hypertension/Glaukom unter oralen Glukokortikoiden

Studien ohne Vergleichsgruppe						
Autor, Jahr	N (mit / ohne Steroide)	Alter (Jahre)	Dauer der Behandlung	Mittlerer IOD ± STD (mit / ohne Steroide) in mm Hg	Pat. mit okulärer Hypertension oder Glaukom (behandelt / nicht behandelt)	Indikation für Steroidtherapie
Lee, 1958 ³⁰⁵	13	40 – 69	7 Tage – 6 Jahre	20,35 Range: 13,5 – 26,5	1 Patient mit Offenwinkelglaukom	Asthma bronchiale
Paterson, 1966 ¹⁸⁵	35	32-69	> 2 Jahre – 10 Jahre	rechtes Auge: 14,25 ± 3,2 linkes Auge: 15,43 ± 4,1	1 Patient mit okulärer Hypertension	Asthma, rheumatoide Arthritis, Dermatosen
Adhikari, 1982 ²⁷	62	25-60 Mittel: 36	3 Monate – 5 ½ Jahre		6 Patienten mit okulärer Hypertension	Nierentransplantation
Studien mit Vergleichsgruppe						
Bernstein, 1962 ¹³⁸	48 / 41		1 Monat - > 4 Jahre	17,58 ± 4,12 / 16,08 ± 2,83 (p < 0,05)		rheumatoide Arthritis, Dermatosen, Asthma, Kollagenosen
Williamson, 1969 ¹⁶³	162 / 194	18-83	0,5 Jahre - > 8 Jahre Mittel: 3,15 Jahre		okuläre Hypertension: 6 Pat. / 3 Pat.* Offenwinkelglaukom: 1 Pat. / 1 Pat.	vorwiegend rheumatoide Arthritis
Godel, 1972 ¹³⁶	60 / 60	Mittel: 42		17,73 ± 3,38 / 16,00 ± 2,19 (p < 0,001)		Kollagenosen, hämatol. Erkrankungen, rheumatoide Arthritis, Asthma, Pemphigus
Tripathi, 1992 ¹³⁷	54 / 51	7-21 Mittel: 13,9	1 Monat – > 8 Jahre	15,62 ± 4,11 / 13,83 ± 2,42 (p < 0,01)		chronisch entzündliche Darmerkrankungen

N= Anzahl der Patienten in Studie oder Behandlungsgruppe; IOD=intraokulärer Druck; STD=Standardabweichung

* Augeninnendruckmessungen wurden nur bei 63% der nicht Glukokortikoid-behandelten Patienten durchgeführt

Nur in wenigen Studien wurde der Einfluß von Dosis und Dauer der Glukokortikoid-Therapie auf den Anstieg des Augeninnendrucks analysiert und diese Studien gelangten zu widersprüchlichen Ergebnissen.^{28,99,281} Godel beobachtete einen Anstieg des mittleren Augeninnendrucks mit steigender Glukokortikoid-Dosis, nicht jedoch mit längerer Therapiedauer⁹⁹, während Bernstein genau die umgekehrte Beziehung fand, d.h. einen Anstieg des Augeninnendrucks mit zunehmender Therapiedauer, nicht jedoch mit steigender Glukokortikoid-Dosis.²⁸ Tripathi beobachtete innerhalb der Glukokortikoid-behandelten Gruppe keine signifikante Beziehung zwischen der Höhe des intraokulären Drucks und der kumulativen Glukokortikoid-Dosis, der Therapiedauer oder der Anzahl der Tage mit hoher Glukokortikoid-Dosis.²⁸¹

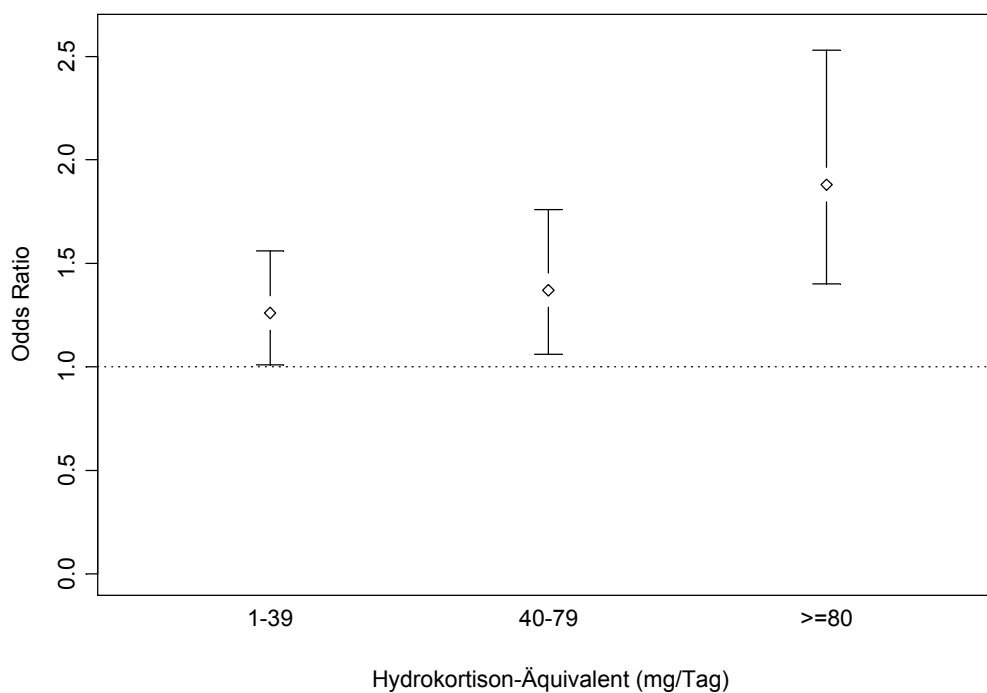
4.2.2 Darstellung eigener Forschungsergebnisse und Diskussion

Um das Risiko von okulärer Hypertension oder Offenwinkelglaukom unter oralen Glukokortikoiden zu quantifizieren und den Einfluß der Glukokortikoid-Dosis und Therapiedauer auf das Risiko zu analysieren, führten wir eine große, populationsbasierte Fall-Kontroll-Studie in der kanadischen Provinz Quebec durch. Grundgesamtheit für unsere Studie waren alle >65-jährigen Einwohner der Provinz. Als Datenquelle nutzten wir die administrative Gesundheitsdatenbank der Provinz Quebec, in der Diagnosen, Arzneimittel, diagnostische Maßnahmen und therapeutische Eingriffe für alle über 65 Jahre alten Einwohner der Provinz (>750.000) erfaßt sind. Diese Datenbank wurde in der Vergangenheit häufig für die Untersuchung pharmakoepidemiologischer Fragestellungen benutzt. In einer Validierungsstudie wurde ein hoher Grad an Vollständigkeit und Akkuratheit der Arzneimitteldaten in der Datenbank demonstriert.²⁷² Für unsere Studie benutzten wir eine 20%-ige Zufallsstichprobe der Datenbank aus den Jahren 1990-92 und eine 10%-ige Zufallsstichprobe aus den Jahren 1987-94. Doppelt vorkommende Patienten wurden nur einmal berücksichtigt.

Wir identifizierten 9.793 augenärztliche Patienten mit inzidenter okulärer Hypertension oder Offenwinkelglaukom (Fälle) und 38.325 augenärztliche Patienten ohne diese Erkrankungen (Kontrollen). Diese große Zahl von Studienpatienten ermöglichte erstmalig eine Quantifizierung des Risikos von okulärer Hypertension oder Offenwinkelglaukom unter oralen Glukokortikoiden mit ausreichender statistischer Macht. Die Einnahme von oralen Glukokortikoiden innerhalb der letzten 14 Tage vor dem Indexdatum führte zu einer 41%-

igen Erhöhung des Risikos. Es zeigte sich eine deutliche Beziehung zwischen der oralen Glukokortikoid-Dosis und der Höhe des Risikos mit einem Anstieg des Risikos für höhere Glukokortikoid-Dosierungen (Abb. 2). Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen prospektiver Studien für okuläre Glukokortikoide¹⁴⁸, wurde jedoch in den bisherigen Studien zur Veränderung des Augeninnendrucks unter oralen Glukokortikoiden nicht schlüssig belegt.^{28,281} Unsere Berechnungen zeigen, daß unter einer Tagesdosis von 80 oder mehr mg Hydrokortisonäquivalent 93 zusätzliche Fälle von okulärer Hypertension oder Offenwinkelglaukom pro 10.000 Patienten und Jahr auftreten können.

Abb. 2: Odds Ratios (und 95% KI) für okuläre Hypertension und Offenwinkelglaukom in Abhängigkeit von der oralen Glukokortikoid-Dosis



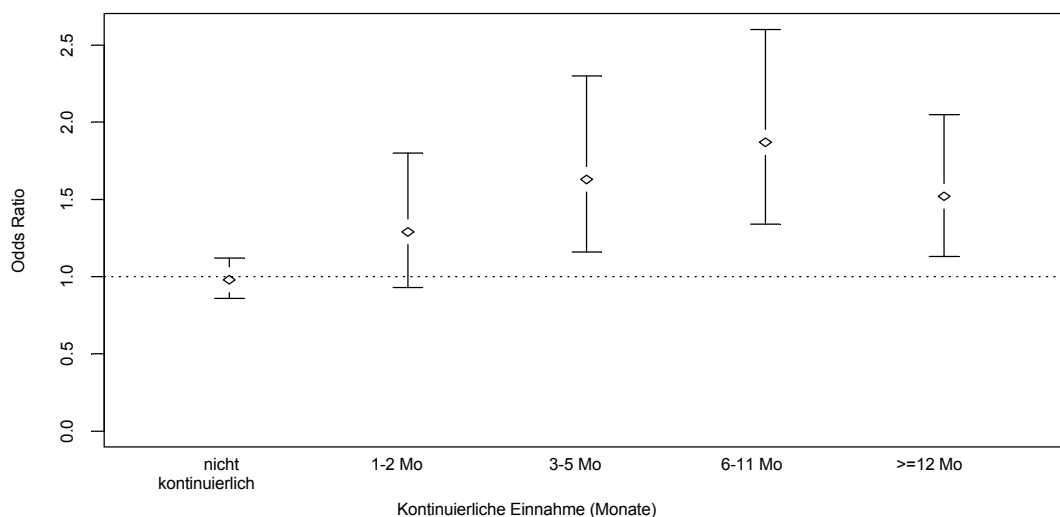
Referenzgruppe: keine Glukokortikoid-Einnahme im Jahr vor dem
Indexdatum

Wir beobachteten ein erhöhtes Risiko bereits in den ersten Monaten einer kontinuierlichen Therapie mit oralen Glukokortikoiden. Dies stimmt mit dem zeitlichen Verlauf des Risikos für okuläre Glukokortikoide überein, widerspricht jedoch der Auffassung einiger Autoren, nach der sich eine okuläre Hypertension unter oralen Glukokortikoiden erst nach monate- bis

jahrelanger Therapie entwickelt.^{1,16,226} Diese Auffassung basiert vermutlich auf Einzelfallberichten, in denen eine okuläre Hypertension erst nach längerer Therapiedauer mit oralen Glukokortikoiden entdeckt wurde.^{6,63,116,299} Es ist jedoch möglich, daß bei diesen Patienten der erhöhte Augeninnendruck aufgrund des asymptomatischen Verlaufs nicht im Frühstadium diagnostiziert wurde. Hierfür sprechen auch einige andere Einzelfallberichte, in denen die Therapie mit oralen Glukokortikoiden bereits innerhalb von Tagen zu hypertensiven Augeninnendruckwerten führte, die sich nach Absetzen der Therapie normalisierten.^{176,264} Der von uns beobachtete zeitliche Verlauf des Augeninnendruckanstiegs verweist auf die Notwendigkeit, unter hochdosierter oraler Glukokortikoid-Therapie relativ frühzeitig Augeninnendruckkontrollen durchzuführen, um gegebenenfalls rechtzeitig eine Augeninnendruck-senkende Therapie einzuleiten.

Mit zunehmender kontinuierlicher Therapiedauer mit oralen Glukokortikoiden erhöhte sich das Risiko in den ersten 11 Behandlungsmonaten (Abb. 3). Bei Patienten mit 6- bis 11-monatiger kontinuierlicher Therapiedauer war das Risiko um fast 90% erhöht, während Patienten mit 1- bis 2-monatiger Therapiedauer nur eine circa 30%-ige Risikoerhöhung aufwiesen.

Abb. 3: Odds Ratios (und 95% KI) für okuläre Hypertension und Offenwinkelglaukom in Abhängigkeit von der Dauer der Glukokortikoid-Einnahme



Referenzgruppe: keine Glukokortikoid-Einnahme im Jahr vor dem Indexdatum

Für okuläre Glukokortikoide ist der zeitliche Verlauf des Augeninnendrucks unter längerdauernder Therapie nicht bekannt, da die prospektiven Studien nur einen Zeitraum von 4-8 Wochen umfaßten. Allerdings beschrieb Armaly, daß der Augeninnendruck nach einer 4-wöchigen Therapie mit Steroidaugentropfen in der ‚Intermediate-Responder-Gruppe‘ und der ‚High-Responder-Gruppe‘ noch weiter im Anstieg begriffen zu sein schien¹⁷, was auf eine Erhöhung des Risikos mit zunehmender Therapiedauer hindeuten könnte. Unsere Beobachtung spricht dafür, bei kontinuierlicher Therapie mit oralen Glukokortikoiden mehrfache Kontrolluntersuchungen im ersten Jahr vorzunehmen, wie dies auch für okuläre Glukokortikoide empfohlen wird.²⁴⁵

Wir fanden ein erhöhtes Risiko nur für Patienten, die orale Glukokortikoide innerhalb der letzten 14 Tage vor dem Indexdatum erhalten hatten. Patienten, bei denen die Glukokortikoid-Therapie vor diesem Zeitraum beendet worden war, wiesen kein signifikant erhöhtes Risiko auf. Unsere Beobachtung deckt sich mit dem Zeitverlauf des Risikos für okuläre Glukokortikoide, für die eine Normalisierung der erhöhten Augeninnendruckwerte in der Regel innerhalb von Tagen bis Wochen nach Absetzen der Glukokortikoid-Therapie beschrieben wurde.¹⁷ In Einzelfällen wurde jedoch auch ein Weiterbestehen okulär hypertensiver Werte nach Absetzen der Glukokortikoid-Therapie beschrieben.^{26,256,258} Möglicherweise waren dies Patienten mit POWG, deren Glaukom durch die Steroidbehandlung erst ‚demaskiert‘ wurde.²⁴⁵ Es ist allerdings auch nicht auszuschließen, daß eine langdauernde Glukokortikoid-Therapie zu irreversiblen Veränderungen im trabekulären Maschenwerk und damit zum Persistieren einer okulären Hypertension führen kann.

Die Therapie mit oralen Glukokortikoiden war mit einem geringeren Risiko von okulärer Hypertension oder Offenwinkelglaukom assoziiert als die Therapie mit okulär applizierten Glukokortikoiden. Dies entspricht den vielfach geäußerten klinischen Erwartungen^{104,142,226}, wurde bisher jedoch nicht eindeutig belegt. Im allgemeinen wird angenommen, daß die Therapie mit okulären Glukokortikoiden zu höheren Glukokortikoid-Konzentrationen in der Vorderkammer des Auges führt als die Therapie mit oralen Glukokortikoiden^{130,301}, doch liegen hierzu keine vergleichenden Messungen vor. Die hohe systemische Bioverfügbarkeit oraler Glukokortikoide, die 70% für Betamethason, 80% für Dexamethason und Methylprednisolon und 98% für Prednison beträgt⁵⁸, läßt allerdings auch eine beträchtliche Bioverfügbarkeit dieser Darreichungsform im Auge möglich erscheinen, die das beobachtete

Risiko, aber auch die therapeutische Wirksamkeit bei Entzündungen tieferer okulärer Strukturen erklärt.

Glukokortikoide können zu einer okulären Hypertension oder einem Offenwinkelglaukom führen, in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer und individuellen Suszeptibilität.¹⁴ Eine okuläre Hypertension war früher Bestandteil der Definition eines Offenwinkelglaukoms und gilt heute als bedeutendster Risikofaktor für die Erkrankung.²²³ Die diagnostische Kodierung in der Datenbank erlaubte uns nicht, zuverlässig zwischen der Diagnose ‚okuläre Hypertension‘ und ‚Offenwinkelglaukom‘ zu unterscheiden und das Risiko für beide Zustände getrennt zu analysieren. Wir wissen deshalb nicht, welcher Anteil Glukokortikoid-behandelter Patienten bereits einen permanenten Schaden am Nervus opticus entwickelt hatte. Da sich für orale Glukokortikoide das Risiko nach Absetzen der Therapie rasch zurückbildete, liegt die Vermutung nahe, daß viele Fallpatienten eine okuläre Hypertension aufwiesen, da eine entsprechende Rückbildung des Risikos bei irreversibler Schädigung des optischen Nervs nicht zu erwarten wäre.

Zur Abschätzung der Notwendigkeit therapeutischer Konsequenzen analysierten wir das Risiko für orale Glukokortikoide in zwei Subgruppen von Fallpatienten. Bei der einen Gruppe war am Indexdatum eine Augeninnendruck-senkende Therapie eingeleitet worden, während die andere Gruppe nur die Diagnose okuläre Hypertonie oder Weitwinkelglaukom gestellt bekam, ohne daß jedoch therapeutische Maßnahmen begonnen wurden. Das Risiko für orale Glukokortikoide war in beiden Subgruppen sehr ähnlich mit einer Odds Ratio von 1,38 (95% KI, 1,14-1,67) in der Fallgruppe mit Augeninnendruck-senkender Therapie und einer Odds Ratio von 1,43 (95% KI, 1,18-1,73) in der Fallgruppe ohne therapeutische Maßnahmen. Dieses Ergebnis zeigt, daß unter oraler Glukokortikoid-Therapie therapeutische Interventionen für die Regulation des intraokulären Drucks unter oralen Glukokortikoiden erforderlich werden können und rechtfertigt die Empfehlung, auch unter dieser Darreichungsform Augeninnendruckkontrollen durchzuführen.

4.2.3 Theorien zum Pathomechanismus der Glukokortikoid-induzierten okulären Hypertension

Der pathophysiologische Mechanismus der Glukokortikoid-induzierten Augeninnendruckerhöhung ist nicht vollständig geklärt. Die Augeninnendruckerhöhung wird wahrscheinlich durch einen erhöhten Widerstand im Kammerwasserabfluß verursacht^{11,26,28,194}, während einer vermehrten Kammerwasserproduktion im Ziliarkörper, die in manchen der früheren Studien als Ursache vermutet wurde⁷⁵, nur wenig Bedeutung zukommt.²⁴⁵ Der Abfluß des Kammerwassers erfolgt vorwiegend durch das trabekuläre Maschenwerk des Auges, dem eine wichtige Funktion in der intraokularen Druckregulation zukommt.¹⁰⁵ Patienten mit Steroidglaukom weisen charakteristische morphologische Veränderungen im trabekulären Maschenwerk auf.^{132,227,228,302} Ultrastrukturelle Untersuchungen zeigten massive Ablagerungen von amorphem und fibrösem oder faserigem Material in der tiefsten Schicht des Trabekelwerks, dem sog. juxtakanalikulären Maschenwerk.^{132,227,228} Die Ablagerung von extrazellulärem Material im trabekulären Maschenwerk könnte zu einer Verlegung des transtrabekulären Abflusses des Kammerwassers führen und dadurch den Augeninnendruck erhöhen.²⁶³

Auf zellulärer und molekularer Ebene werden Glukokortikoideffekte zumeist durch eine Stimulation oder Inhibition der Transkriptionsrate von hormonresponsiven Zielgenen bewirkt.²⁰ Vermittelt werden die Glukokortikoideffekte über den ubiquitär exprimierten Glukokortikoidrezeptor (GR), ein im Zytosol lokalisiertes, ca. 94 000 Dalton großes Protein (Abb. 4).¹²⁷ Der GR besteht aus 777 Aminosäuren und hat 3 funktionelle Domänen: die hormonbindende Domäne am carboxy-terminalen Ende des Proteins (Hormonbindungsdomäne); die DNS-bindende Domäne im Zentrum des Proteins (DNS-Bindungsdomäne) und die an der Aktivierung der Transkription beteiligte Domäne am aminoterminalen Ende des Proteins (Transaktivierungsdomäne).⁹⁷ In unligiertem Zustand ist der GR an einen größeren Komplex aus Hitzeschockproteinen (HSP) gebunden, wodurch eine Inaktivierung des Rezeptors bewirkt wird.^{39,221} Als lipophile Substanzen können Glukokortikoide die Zellmembran ungehindert passieren und an die Hormonbindungsdomäne des Rezeptors binden. Dies bewirkt eine Konformationsänderung des Rezeptors und damit dessen Aktivierung: der aktivierte Rezeptor dissoziiert vom HSP-Komplex und transloziert

Abb. 4: Genomische und nicht-genomische Mechanismen der zellulären Glukokortikoid-Wirkung

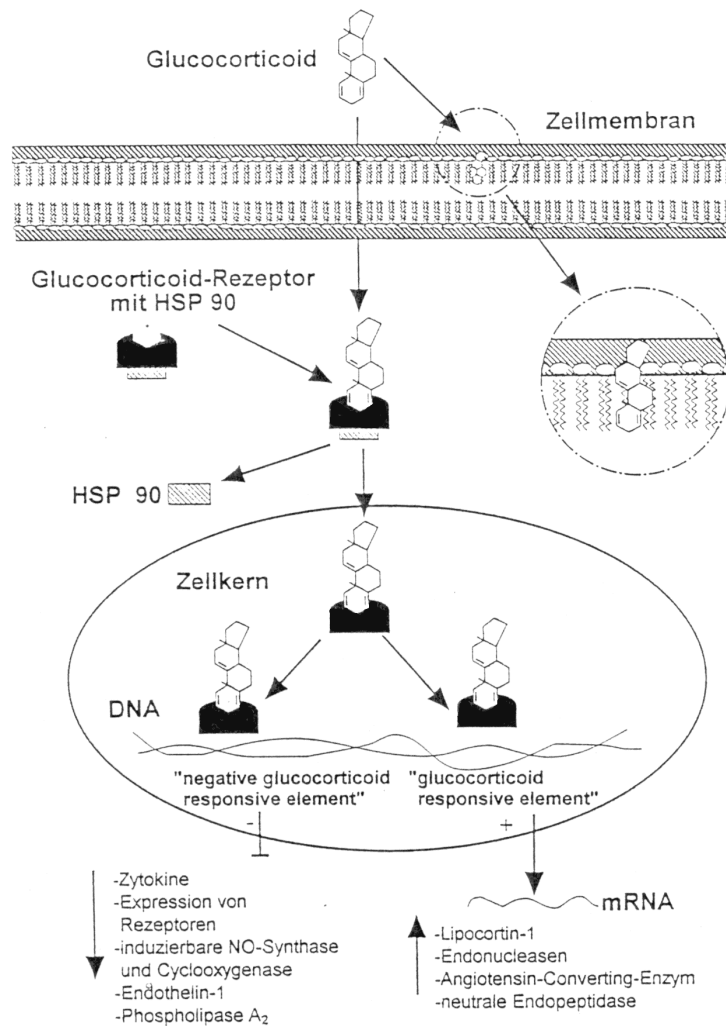


Abb. nach Literaturstelle ⁵⁴

vom Zytoplasma in den Zellkern. Dort bindet der Steroid-Rezeptor-Komplex mit seiner DNS-Bindungsdomäne an eine spezifische DNS-Sequenz in der Promoterregion des betreffenden Glukokortikoid-responsiven Gens, die auch als "Glucocorticoid Response Element" bezeichnet wird. Diese Interaktion bewirkt in der Regel eine erhöhte Transkriptionsrate Glukokortikoid-sensitiver Gene. Die Steigerung der Transkriptionsrate führt über den sich anschließenden Prozeß der Translation zu einer vermehrten Produktion von Zielproteinen und damit zur Änderung des zellulären Funktionszustandes. Dieser Mechanismus stellt den klassischen Wirkmechanismus von Steroidhormonen dar und wird auch als Typ 1 der Glukokortikoidwirkung bezeichnet.²⁰ Neben der Stimulierung der Transkription über das

GRE bindet der GR-Komplex auch an das ‚negative Glucocorticoid Response Element (nGRE)‘ und hemmt dadurch die Synthese verschiedener Zytokine und Enzyme. Dieser sog. Typ 2-Mechanismus der Glukokortikoidwirkung betrifft vor allem inhibitorisch beeinflusste Gene mit immunologischer Bedeutung. Neben rezeptorvermittelten genomischen Effekten, die frühestens nach 30 Minuten einsetzen und ihr Wirkmaximum meist erst nach mehreren Stunden erreichen, rufen Glukokortikoide bei Verabreichung hoher Dosen auch im Sekundenbereich auftretende, von Transkription und Translation unabhängige Sofortwirkungen hervor.⁵⁴ Hierfür wird ein Einbau von Glukokortikoiden in die Zellmembran diskutiert, der eine Änderung der physikochemischen Eigenschaften der Membran bewirkt und eine ‚membranstabilisierende Wirkung‘ zur Folge hat.⁵⁴

Verschiedene Befunde sprechen dafür, daß auch die Glukokortikoidwirkungen am Auge über spezifische GR hoher Affinität und Dichte vermittelt werden. GR wurden im trabekulären Maschenwerk und verschiedenen anderen okulären Geweben *in vitro*²⁹⁴ und *in vivo*¹²⁴ nachgewiesen. Nach Inkubation menschlicher Trabekelzellen mit Dexamethason waren beinahe zwei Drittel der Steroidbindung in der Zellkern- und ein Drittel in der Zytoplasmafraktion lokalisiert²⁹⁴, was als indirekte Evidenz für die nach Glukokortikoidbindung erwartete Translokation des GR in den Zellkern angesehen werden kann. Am Kaninchenauge wurde gezeigt, daß die Translokation des GR vom Zytoplasma in den Zellkern sowohl nach systemischer²⁵⁵ als auch nach okulärer Applikation²⁵² von Glukokortikoiden erfolgt und daß das Ausmaß der Translokation abhängig ist von der Glukokortikoid-Dosis und der relativen glukokortikoiden Potenz des Wirkstoffs.²⁵² Da auch *in vivo* das Ausmaß der Augeninnendrucksteigerung mit der Dosis und relativen glukokortikoiden Potenz okulär applizierter Glukokortikoide korreliert ist^{16,142,148,196,224}, könnte die Translokation des GR in den Zellkern eine Voraussetzung für die okuläre Hypertension unter Glukokortikoiden darstellen.²⁵²

Der Mechanismus für die Verlegung der Abflußwege unter Glukokortikoiden ist nicht bekannt. Es wurden verschiedene Möglichkeiten in Betracht gezogen: (1) eine erhöhte Synthese oder ein verminderter Abbau von Bestandteilen der extrazellulären Matrix oder spezifischer Proteine im trabekulären Maschenwerk; (2) eine Verringerung der Phagozytoseaktivität der Trabekelzellen und (3) verschiedene weitere Mechanismen, wie z.B. eine Aktivitätserhöhung des Na-K-Cl-Kotransport-Systems in Trabekelzellen.

(1) *Änderungen der Synthese- oder Abbauraten extrazellulärer Matrixbestandteile oder spezifischer Proteine im trabekulären Maschenwerk:* Früher war die Hypothese weitverbreitet, daß Glukokortikoide durch Hemmung des Abbaus polymerisierter Glykosaminoglykane (GAG) zu einer Akkumulation dieser Mukopolysaccharide im trabekulären Maschenwerk führen.^{17,89-91,145,256,262,312} Den GAG kommt vermutlich eine entscheidende Rolle in der Regulation des intraokulären Drucks zu, indem sie eine Barriere für den Kammerwasserabfluß darstellen.³ Zu den GAG im trabekulären Maschenwerk gehören u.a. Hyaluronsäure, Chondroitinsulfat, Dermatansulfat, Keratansulfat und Heparansulfat. Nach Glukokortikoid-Applikation wurde in ultrastrukturellen Untersuchungen am Kaninchenauge vermehrt Hyaluronidase-sensitives Material im okulären Ausflußtrakt nachgewiesen, was auf eine Akkumulation von Hyaluronsäure im trabekulären Maschenwerk hindeutet.⁹¹ Von einigen Autoren wurde angenommen, daß Glukokortikoide zu einer Stabilisierung von Lysosomenmembranen führen und dadurch die Freisetzung GAG-depolymerisierender Enzyme wie z.B. Hyaluronidase aus den Lysosomen vermindern.^{89,151,251,312}

Viele Autoren haben in Zell- oder Organkulturen menschlicher Trabekelzellen eine vermehrte Expression von GAG und anderen extrazellulären Matrixbestandteilen unter Glukokortikoiden untersucht. Knepper beobachtete nach 4-wöchiger Dexamethason-Applikation am Kaninchenauge eine Erhöhung von Chondroitinsulfat und eine Abnahme von Hyaluronsäure¹⁵², während Johnson in einer Studie an Organkulturen menschlicher Augen nach 2-3-wöchiger Dexamethason-Applikation nur eine Zunahme der nicht digestiblen GAG-Fraktion, nicht jedoch der anderen GAG-Fraktionen fand.¹³⁴ Bei Kulturen menschlicher Trabekelzellen wurde eine signifikante Abnahme von Hyaluronsäure nach Kurz- und Langzeitapplikation von Dexamethason beobachtet.⁷⁹ Unter Dexamethason-Applikation wurde bei Kulturen menschlicher oder boviner Trabekelzellen eine erhöhte^{109,241}, aber auch eine erniedrigte¹²² Kollagenexpression und eine vermehrte Expression von Elastin³¹¹, Laminin⁷² und dem extrazellulären Glykoprotein Fibronektin^{241,263} beschrieben.

Polansky und Mitarbeiter wiesen bei Kulturen menschlicher Trabekelzellen nach 3-wöchiger Dexamethason-Applikation die progressive Expression eines spezifischen Proteins in der 55-kDa-Region nach, das sowohl intra- wie auch extrazellulär nachweisbar war.²¹⁶ Die progressive Induktion dieses später als TIGR-(Trabecular Meshwork inducible Glucocorticoid Response)-Protein oder Myocilin bezeichneten Proteins²¹⁷ wurde im trabekulären Maschenwerk in situ bestätigt.¹³³ Das TIGR-Protein wird von den Trabekelzellen rasch in das

Zell-Medium sezerniert und repräsentiert wahrscheinlich die initiale Form einer Gruppe von variabel glykosylierten Proteinen.²¹⁸ In der zweidimensionalen Gelelektrophorese betrug das in Trabekel-Zellen induzierte TIGR-Protein 4-6% des Gesamtproteins und repräsentiert damit die größte Proteininduktion, die bisher in einer normalen Säugetierzelle unter Glukokortikoiden beobachtet wurde.²¹⁷ Die für die Induktion des TIGR-Proteins erforderlichen Glukokortikoid-Konzentrationen werden bei topischer Glukokortikoid-Applikation im Kammerwasser erreicht²¹⁸, lagen jedoch deutlich höher als die Glukokortikoid-Konzentrationen, die für die Hemmung der Prostaglandin-Produktion in Trabekelzellen erforderlich sind.²¹⁶ Die exakte Rolle des TIGR-Proteins bzw. des inzwischen klonierten TIGR-Gens²⁰⁴ bei der kortikosteroid-induzierten okulären Hypertension ist noch unklar. Die Induktion des TIGR-Proteins könnte zur Erhöhung des Widerstands im Kammerwasserabfluß beitragen, indem das TIGR-Protein mit anderen Proteinen der extrazellulären Matrix interagiert.²¹⁷ Da die Synthese des TIGR-Proteins nicht nur durch Glukokortikoide, sondern in geringerem Ausmaß auch durch verschiedene Streßfaktoren wie z.B. Wasserstoffperoxid, Tissue Plasminogen Activator (TPA) oder Hitzeschock induziert wird⁸⁴, wäre bei pathophysiologischer Relevanz dieses Mechanismus auch eine Interaktion von Medikamenten- und Umwelteinflüssen bei der Entstehung der intraokulären Hypertension unter Glukokortikoiden denkbar.

Unter Dexamethason-Applikation wurde bei menschlichen Trabekelzell- und Organkulturen eine signifikante Verringerung verschiedener, am Matrix-Abbau beteiligter Enzyme im Medium nachgewiesen, wie z.B. eine Verringerung von Stromelysin, TPA und Kollagenase IV.²⁴⁸ Dies könnte darauf hindeuten, daß eine Verringerung der Aktivität proteolytischer Enzyme an der Akkumulation extrazellulärer Matrixbestandteile beteiligt ist. Die Reduktion dieser Enzyme wurde in einer weiteren Perfusionsstudie am menschlichen Auge jedoch nicht bestätigt.²³¹

(2) *Änderung der Phagozytoseaktivität in Trabekelzellen:* Es ist bekannt, daß Glukokortikoide die Phagozytose-Aktivität verschiedener Zelltypen unterdrücken können.¹⁹⁷ Einige Untersuchungen sprechen dafür, daß Glukokortikoide auch die Phagozytose-Aktivität in Trabekelzellen supprimieren können^{186,240} und dadurch zur okulär hypertensiven Wirkung beitragen.³² Trabekelzellen haben die Fähigkeit zur Phagozytose, die dazu beiträgt, das Kammerwasser von Debris zu reinigen, bevor es die innere Wand des Schlemm'schen Kanals erreicht. Die trabekuläre Phagozytose ist darüber hinaus auch am Umsatz der extrazellulären

Matrix beteiligt durch Ingestion des von Matrix-Enzymen verdauten extrazellulären Materials. Von einigen Autoren wird angenommen, daß die Anhäufung von Debris und unverdaulichem extrazellulären Material zur Abflußbehinderung für Kammerwasser und dadurch zur intraokulären Druckerhöhung führt.³² Experimentell wurde in Studien bei menschlichen Trabekelzell-²⁴⁰ und Organkulturen¹⁸⁶ eine Reduktion der Phagozytoseaktivität beschrieben, in der zuletzt genannten Studie um beinahe 60% nach 3-wöchiger Dexamethason-Applikation.

(3) *Weitere Theorien:* Einige Autoren haben diskutiert, daß an der Erhöhung des Augeninnendrucks unter Glukokortikoiden das Na-K-Cl-Kotransport-System in Trabekelzellen mitbeteiligt sei.²²² Das Na-K-Cl-Kotransport-System reguliert das intrazelluläre Volumen der Trabekelzellen und trägt so möglicherweise zur Modulation des Abflußwiderstandes für das Kammerwasser bei. Bei Aktivitätssteigerung nimmt das Zellvolumen durch Erhöhung der Salz- und Wasser-Aufnahme in die Zelle zu, was zu einer Zunahme des Abflußwiderstandes im Trabekelwerk beitragen könnte. Unter Glukokortikoiden wurde eine Aktivitätserhöhung dieses Systems und eine vermehrte Expression des Transportproteins bei Kulturen boviner und menschlicher Trabekelzellen beobachtet.²²² Allerdings hält die Aktivitätserhöhung in vitro nur einige Tage an, was die zunehmende Abflußobstruktion unter Kortikosteroiden nur schwer erklären würde.

Zusammenfassend sind verschiedene Mechanismen für die beobachtete intraokuläre Druckerhöhung unter Glukokortikoiden diskutiert worden, doch ist unklar, welche Mechanismen klinische Relevanz besitzen. Auch erklären die diskutierten Mechanismen nicht, warum Glukokortikoide nur bei einigen Patienten eine Erhöhung des Augeninnendrucks bewirken. Hierfür könnte z.B. ein unterschiedlicher Metabolismus von Glukokortikoiden im Auge, eine unterschiedliche Glukokortikoid-Sensitivität der Zellen des Kammerwasser-Abflußsystems oder bereits vor Glukokortikoid-Therapie bestehende Unterschiede im Abflußsystem verantwortlich sein.¹⁴² Es gibt bisher wenig Anhaltspunkte, über welche Mechanismen der unterschiedliche Responderstatus vermittelt wird. Von einigen Autoren wurde als Ursache der Glukokortikoid-induzierten okulären Hypertension eine Anomalität im okulären Kortisol-Metabolismus diskutiert. Ihre Untersuchungen zeigten, daß 5- β -Dihydrokortisol, ein Kortisol-Metabolit, sich abnorm in Trabekelzellen von Patienten mit POWG anhäuft¹⁵⁰ und dieser Metabolit bei Kaninchen den Effekt lokal applizierten Dexamethasons auf die Augeninnendrucksteigerung potenziert.²⁵³

4.3 Untersuchung des Risikos für inhalative und nasale Glukokortikoide (V5)

4.3.1 Bisherige Erkenntnisse zu systemischen Wirkungen inhalativer und nasaler Glukokortikoide

Bei der Behandlung des Asthma bronchiale mit inhalativen Glukokortikoiden werden hohe, entzündungshemmende Konzentrationen in der Lunge erzielt, während unerwünschte Wirkungen einer systemischen Glukokortikoid-Therapie aufgrund der geringen systemischen Bioverfügbarkeit inhalativer Glukokortikoide deutlich reduziert werden. Der frühzeitige Einsatz inhalativer Glukokortikoide im Krankheitsverlauf des Asthma bronchiale, ihre oft langjährige Anwendung und Empfehlungen, bei unzureichendem Behandlungserfolg die Dosis zu steigern^{22,40,41}, haben jedoch zu Befürchtungen geführt, daß es auch unter der topischen Applikation zu den gefürchteten systemischen Langzeitkomplikationen einer Glukokortikoid-Therapie kommen kann.^{6,23,123,264,303}

Bei inhalativer Glukokortikoid-Applikation erreichen nur ca. 15-30% der applizierten Wirkstoffmenge die Bronchien, der größere Teil wird im Oropharynx deponiert und verschluckt.²⁷⁵ In die systemische Zirkulation gelangt der Wirkstoff im wesentlichen über zwei Wege: (1) durch Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt und (2) durch Resorption über die Lungen. Ein geringer Teil wird auch bukkal resorbiert, doch ist dieser Resorptionsweg aufgrund der geringen Resorptionsfläche und kurzen Expositionsdauer quantitativ von untergeordneter Bedeutung.¹⁷² Von dem verschluckten und aus dem Magen-Darm-Trakt resorbierten Anteil gelangt ebenfalls nur ein geringer Teil unverändert in die systemische Zirkulation, da die neueren inhalativen Glukokortikoide durch einen hohen First-Pass-Metabolismus in der Leber inaktiviert werden. Für das Ausmaß der systemischen Bioverfügbarkeit ist deshalb die inhalierte Fraktion von größerer Bedeutung als der im Oropharynx deponierte Anteil.^{44,59,71,172,250} Es wird angenommen, daß der gesamte, am Lungenrezeptor verfügbare Wirkstoff systemisch aufgenommen wird.⁷⁰ Aufgrund der hohen glukokortikoiden Potenz inhalativer Glukokortikoide sind selbst bei Resorption nur geringer Wirkstoffmengen systemische Effekte denkbar. Während die auf Kortisol bezogene, relative glukokortikoide Potenz für die oral verfügbaren hochwirksamen Glukokortikoide Dexamethason und Betamethason mit 30 angegeben wird, beträgt die relative glukokortikoide Potenz für Flunisolid 3.750, Beclomethasondipropionat (BDP) 18.750, Budesonid 31.125 und

Fluticasonpropionat (FTP) 93.375.²⁰³ Tab. 2 gibt eine Übersicht über pharmakokinetische und pharmakodynamische Parameter inhalativer Glukokortikoide.

Bei nasaler Applikation von Glukokortikoiden kommen dieselben Wirkstoffe zum Einsatz wie bei inhalativer Applikation. Nasale Glukokortikoide stellen die wirksamste symptomatische Therapie der saisonalen und ganzjährigen allergischen Rhinitis dar.^{178,243} In der Vergangenheit wurden Befürchtungen geäußert, daß auch diese Darreichungsform bei Langzeittherapie oder Gabe exzessiver Dosen systemische Nebenwirkungen verursachen könne.²⁴³ Es gibt bisher nur sehr wenig Untersuchungen zur systemischen Bioverfügbarkeit nasaler Glukokortikoide. Wie bei inhalativer Applikation wird ein Teil des nasal verabreichten Glukokortikoids verschluckt und aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert, doch ist dieser Resorptionsweg aufgrund des hohen First-Pass-Metabolismus in der Leber quantitativ von untergeordneter Bedeutung.²⁴³ Für Budesonid betrug die absolute Bioverfügbarkeit nach nasaler Instillation mit Mikropipette (zur Minimierung des gastrointestinal deponierten Anteils) 102%, was als Evidenz dafür interpretiert werden kann, daß der nasal verfügbare Anteil gut resorbiert und nicht in der nasalen Mukosa metabolisiert wird.⁷⁷ Allerdings gibt diese Untersuchung keinen Aufschluß über die absolute Bioverfügbarkeit von Budesonid nach der sonst üblichen nasalen Applikation als Aerosol oder Spray. Für Flunisolid wurde die systemische Bioverfügbarkeit mit 49% nach nasaler und 39% nach bronchialer Inhalation ermittelt.²¹⁰

In einer Vielzahl meist kleinerer Studien wurde untersucht, ob es unter der Anwendung inhalativer und nasaler Glukokortikoide zu einer Suppression der Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-Achse kommt. Die Untersuchungen für inhalative Glukokortikoide wurden in der Regel bei Asthmatikern durchgeführt, da diese aufgrund ihrer Bronchialobstruktion eine geringere Lungendeposition inhalativer Substanzen aufweisen als gesunde Probanden.¹⁹⁰ Es zeigte sich, daß die Applikation hoher Dosen inhalativer Glukokortikoide bei Kindern und auch bei Erwachsenen zu einer Suppression der Nebennierenrinde (NNR) führen kann.^{33,45,46,160,206,207,213,247,277,309} Bei Kindern reichte hierfür bereits eine Tagesdosis von 400 µg BDP oder Budesonid²⁰⁵, während bei Erwachsenen deutlich höhere Tagesdosen erforderlich waren, die sich in verschiedenen Studien zwischen

Tabelle 2: Pharmakokinetische und pharmakodynamische Parameter inhalativer Glukokortikoide

	F _{oral} (%)	F _{inh} (%)	f _u (%)	VD _{SS} (L)	t _{1/2} (h)	CL (l/h)	RRA
Triamcinolonacetonid	23	22	29	103	2,0	37	233
Flunisolid	20	39	20	96	1,6	58	180
Beclomethasondipropionat	15	25	13	-	0,1	230	53
Beclomethasonmonopropionat	-	-	-	-	-	-	1345
Budesonid	11	28	12	183	2,8	84	935
Fluticasonpropionat	<1	16	10	318	7,8	69	1800

Abkürzungen: F_{oral}= Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe; F_{inh} = Bioverfügbarkeit nach Inhalation; F_u = ungebundene Fraktion des Arzneimittels im Plasma; VD_{SS} = Verteilungsvolumen im Steady State; t_{1/2} = Plasmaeliminationshalbwertszeit; Cl = Clearance; RRA = relative Rezeptoraffinität verglichen mit Dexamethason (RRA=100); Tabelle modifiziert nach ⁶⁹

800 und 2000 µg BDP, Budesonid oder FTP pro Tag bewegten.^{22,23,45,46,57,102,206,247} Niedrigere Dosen als 400 µg/Tag bei Kindern oder 800 µg/Tag bei Erwachsenen verursachten in der Regel keine Suppression der NNR-Funktion^{143,173,289,290}, selbst wenn die inhalativen Glukokortikoide über mehrere Jahre verabreicht wurden.^{289,290} Für eine Unterdrückung der NNR-Funktion scheint auch die individuelle Glukokortikoidempfindlichkeit von Bedeutung zu sein, da sich bei gleichen Tagesdosen eine Unterdrückung des Regelkreises nur bei einigen der Asthmatiker manifestierte.^{100,173,207,220,247,261} Nasale Glukokortikoide führten in den meisten Studien nicht zu einer Unterdrückung der NNR-Funktion^{48,59,210,287}, selbst wenn höhere Tagesdosen als die empfohlenen appliziert wurden.²⁸⁷ Allerdings gibt es auch einige Studien mit dazu widersprüchlichen Ergebnissen.^{300,306}

In verschiedenen Studien wurde untersucht, ob die unter inhalativen Glukokortikoiden beobachtete Suppression der NNR-Funktion auch ein erhöhtes Risiko systemischer Langzeitkomplikationen impliziert. Bei Kindern wurde in knemometrischen Messungen gezeigt, daß 400 µg BDP/Tag oder 800 µg Budesonid/Tag das Längenwachstum des Unterschenkels signifikant reduzieren.¹⁸⁰ In einer großen Kohortenstudie wiesen asthmatische Kinder, die ≥ 400 µg inhalative Glukokortikoide pro Tag über mehrere Jahre erhalten hatten, eine niedrigere Wachstumsrate auf als asthmatische Kinder ohne entsprechend hochdosierte Glukokortikoid-Therapie.¹⁸⁹ Inhalative Glukokortikoide können in hoher Dosierung zu einer Hemmung des Knochenstoffwechsels, einer Minderung der Knochendichte und bei Risikofaktoren für eine Osteoporose zu einer Erhöhung des Frakturrisikos führen.^{78,278,279,307} Diese Beobachtungen legen nahe, daß hohe Dosen inhalativer Glukokortikoide auch das Risiko anderer systemischer Komplikationen einer Glukokortikoid-Therapie erhöhen können.

4.3.2 Publierte Fallberichte zu okulärer Hypertension und Offenwinkelglaukom

Verschiedene Einzelfallberichte haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von okulärer Hypertension oder Offenwinkelglaukom unter inhalativer und nasaler Glukokortikoid-Therapie nahegelegt.^{76,209} Die jeweilige Glukokortikoid-Tagesdosis ist in diesen Berichten nur ungenügend dokumentiert. Eine 57-jährige Patientin wies nach 6-monatiger Therapie mit BDP wegen Asthma bronchiale ein hypertensives Offenwinkelglaukom auf, für das es bei einer augenärztlichen Kontrolle 18 Monate vorher keine Anzeichen gegeben hatte. Nach Absetzen von BDP normalisierte sich der Augeninnendruck.⁷⁶ Bei einem 60-jährigen Patienten mit grenzwertig erhöhten Augeninnendruckwerten entwickelte sich eine

ausgeprägte okuläre Hypertension, nachdem seine BDP-Inhalation von einem Hub pro Tag auf viermal zwei Hübe pro Tag erhöht worden war.²⁰⁹ Bei einem 71-jährigen Patienten, der BDP nasal zur Behandlung einer allergischen Rhinitis applizierte, wurden nach 1-monatiger Therapie noch normale, nach 5-monatiger Therapie jedoch erhöhte Augeninnendruckwerte dokumentiert, die sich nach Absetzen von BDP normalisierten.²⁰⁹ Eine 61-jährige Patientin entwickelte unter der Applikation nasaler Glukokortikoide deutlich erhöhte Augeninnendruckwerte, die sich nach Absetzen der Therapie im oberen Normbereich bewegten. Nach oraler Einnahme von Prednison kam es bei dieser Patientin erneut zu einem deutlichen Augeninnendruckanstieg.²⁰⁹ Der Zusammenhang zwischen inhalativer und nasaler Glukokortikoid-Therapie und der Entwicklung einer okulären Hypertension oder eines Offenwinkelglaukoms wurde bisher nicht in epidemiologischen oder klinischen Studien systematisch untersucht.

4.3.3 Ergebnisse eigener Forschung und Diskussion

Wir untersuchten das Risiko von okulärer Hypertension oder Offenwinkelglaukom für inhalative und nasale Glukokortikoide anhand der Daten unserer unter 3.2.2 beschriebenen bevölkerungsbasierten Fall-Kontroll-Studie. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, daß eine längerdauernde kontinuierliche Einnahme hoher Dosen inhalativer Glukokortikoide das Risiko von okulärer Hypertension oder Weitwinkelglaukom um ungefähr 40% erhöht. Niedrige-mittlere Tagesdosen inhalativer Glukokortikoide gingen demgegenüber nicht mit einem erhöhten Risiko einher. Dieses Ergebnis ist im Einklang mit den bereits dargestellten Studien, in denen nur hohe Tagesdosen inhalativer Glukokortikoide zu einer Suppression der NNR-Funktion führten.^{22,23,45,46,57,102,206,247}

Ein erhöhtes Risiko zeigte sich erst bei mehr als 3-monatiger kontinuierlicher Applikation inhalativer Glukokortikoide. Auch in den publizierten Fallserien wurde über eine Erhöhung des Augeninnendrucks in der Regel erst nach mehrmonatiger Anwendung inhalativer oder nasaler Glukokortikoide berichtet.^{76,209} Aus den prospektiven Studien zur Entwicklung des Augeninnendrucks unter okulären Glukokortikoiden ist demgegenüber bekannt, daß sich eine okuläre Hypertension meist bereits innerhalb von Wochen entwickelt.^{17,149,245} Unsere Daten erlauben keine Aussage darüber, ob der beobachtete Unterschied im Zeitverlauf des Druckanstiegs für okuläre und inhalative Glukokortikoide tatsächlich vorhanden ist oder auf eine Verzögerung der Diagnosestellung bei unseren Studienpatienten zurückgeführt werden

muß. Diese Unterscheidung wäre erst in einer prospektiven klinischen Studie möglich, in der engmaschige Augeninnendruckkontrollen durchgeführt werden. Unter der Annahme, daß der intraokuläre Druckanstieg Folge einer Glukokortikoid-induzierten Neusynthese oder Abbauhemmung extrazellulärer Matrixbestandteile im trabekulären Maschenwerk des Auges ist, erscheint es pathophysiologisch denkbar, daß inhalative Glukokortikoide zu einem langsameren Druckanstieg führen als okulär applizierte Glukokortikoide, bedenkt man ihre vermutlich geringere lokale Bioverfügbarkeit am Auge und dadurch möglicherweise auch langsamere Akkumulation extrazellulärer Matrixbestandteile.

Wir beobachteten kein erhöhtes Risiko von okulärer Hypertension oder Offenwinkelglaukom unter einer längerdauernden Applikation nasaler Glukokortikoide. Dieses Ergebnis ist in Übereinstimmung mit verschiedenen Studien, in denen keine Suppression der NNR-Funktion unter nasalen Glukokortikoiden beobachtet wurde.^{48,59,210} Zwar wurde für Flunisolid nach nasaler Applikation sogar eine geringfügig höhere systemische Bioverfügbarkeit als nach inhalativer Applikation beschrieben (49% versus 39%)²¹⁰, doch ist zu berücksichtigen, daß nasale Glukokortikoide in deutlich geringerer Dosierung angewendet werden als inhalative Glukokortikoide.^{42,43,210} Die für Erwachsene empfohlene Tagesdosis nasaler Glukokortikoide beträgt in der Regel nicht mehr als 400 µg, wohingegen die Tagesdosis inhalativer Glukokortikoide bei unzureichender Kontrolle des Asthma bronchiale bis auf 1500-2000 µg gesteigert werden kann.^{42,43,48,210} Es war in unserer Studie nicht möglich, das Risiko für eine längerdauernde, hochdosierte kontinuierliche Therapie mit nasalen Glukokortikoiden zu untersuchen. Nur wenige Patienten waren überhaupt mit nasalen Glukokortikoiden kontinuierlich über einen längeren Zeitraum behandelt worden. Die Zahl von Patienten, die längerfristig hohe Tagesdosen erhalten hatten, war zu gering, um das Risiko für diese Gruppe als eigenständige Kategorie zu analysieren.

Auch war die Zahl exponierter Patienten in unserer Studie nicht groß genug, um das Risiko für einzelne Wirkstoffe inhalativer Glukokortikoide gesondert zu untersuchen. Wie man in Tab. 2 sieht, weisen die einzelnen Wirkstoffe inhalativer Glukokortikoide eine sehr unterschiedliche systemische Bioverfügbarkeit und Rezeptoraffinität auf. Zum Beispiel weist Flunisolid eine deutlich höhere systemische Bioverfügbarkeit auf als FTP, doch ist seine Rezeptoraffinität 10-fach geringer. Die unterschiedlichen Konstellationen pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Parameter der einzelnen Wirkstoffe erlauben es nicht, Voraussagen zum Potential systemischer Nebenwirkungen zu treffen. Die Beurteilung wird

weiterhin erschwert durch einen Lungenmetabolismus einzelner inhalativer Wirkstoffe. Zum Beispiel wird BDP in der Lunge zum aktiveren Monoester Beclomethason-17-monopropionat (BMP) metabolisiert³⁰⁸, während andere inhalative Glukokortikoide wie z.B. Budesonid keinem Lungenmetabolismus unterliegen oder hierzu für weitere Substanzen aussagekräftige Untersuchungen fehlen. Die in Tab. 2 dargestellten pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Unterschiede lassen es möglich erscheinen, daß die einzelnen Wirkstoffe mit einem unterschiedlichen Risiko assoziiert sind, eine okuläre Hypertension oder ein Offenwinkelglaukom zu entwickeln. In zukünftigen Studien sollte deshalb eine gesonderte Untersuchung des Risikos auch für einzelne Wirkstoffe inhalativer Glukortikoide angestrebt werden.

Wir hatten in unserer Studie keine Angaben über die Anwendung von Vorschaltkammern (sog. Spacer oder Expander) als Inhalationshilfe. Spacer können bei Verwendung von Dosieraerosolen zwischen Dosieraerosol-Auslaßventil und Mundstück eingesetzt werden und führen zu einer verminderten lokalen Oropharynxdeposition inhalativer Glukokortikoide und möglicherweise auch zu einer Verringerung systemischer Nebenwirkungen.²¹ In zwei Studien wurde gezeigt, daß BDP bei Inhalation mit Spacer seltener die NNR-Funktion supprimiert als bei Inhalation ohne Spacer.^{100,238} Darüber hinaus ist das verwendete Inhalationssystem von Bedeutung für das Ausmaß der systemischen Bioverfügbarkeit. Während bei Verwendung von Treibgasdosieraerosolen nur circa 10-15% der Dosis die Bronchien erreichen, verdoppelt sich die Wirkstoffdeposition in den Bronchien bei Anwendung von Trockenpulverinhalatoren und es kommt zu einer Erhöhung der systemischen Bioverfügbarkeit.^{187,275} Bei Mundspülung mit Wasser nach Inhalation mit Trockenpulverinhalatoren wird demgegenüber die Suppression der NNR-Funktion reduziert.^{214,238} Es wäre interessant, diese Parameter zukünftig bei der Analyse des Risikos von okulärer Hypertension und Offenwinkelglaukom unter inhalativen Glukokortikoiden miteinzubeziehen und damit ihre klinische Relevanz zu bestimmen. In unserer Studie war dies aufgrund unzureichender Angaben nicht möglich. Zusammengefaßt zeigt unsere Studie ein erhöhtes Risiko von okulärer Hypertension oder Offenwinkelglaukom nach längerfristiger Verabreichung inhalativer, nicht jedoch nasaler Glukokortikoide. Die Erhöhung des Risikos um 40% ist absolut betrachtet zwar nicht sehr hoch, jedoch wegen der weit verbreiteten Anwendung inhalativer Glukokortikoide in der Therapie des Asthma bronchiale trotzdem von Bedeutung. Ärzte sollten bei Patienten mit neu diagnostizierter okulärer Hypertension oder Offenwinkelglaukom die Anwendung inhalativer Glukokortikoide routinemäßig erfragen. Bei Patienten mit längerdauernder hochdosierter

inhalativer Glukokortikoid-Therapie sollten Kontrollen des Augeninnendrucks durchgeführt werden. Weitere Studien sind erforderlich, um das Risiko für einzelne Wirkstoffe und unterschiedliche Inhalationssysteme zu spezifizieren.

4.4 Diskussion methodischer Aspekte des Glaukomprojekts (V6)

Wir untersuchten das Risiko von okulärer Hypertension und Weitwinkelglaukom für verschiedene Darreichungsformen von Glukokortikoiden innerhalb einer Fall-Kontroll-Studie, da es dieser Studientyp ermöglicht, das Risiko für verschiedene Expositionen bzw. Risikofaktoren innerhalb derselben Untersuchung zu bestimmen. Die Planung einer Fall-Kontroll-Studie stellt jedoch hohe methodische Anforderungen zur Vermeidung von systematischen Fehlern. Als eine der schwierigsten Aufgaben einer Fall-Kontroll-Studie gilt im allgemeinen die valide Wahl der Kontrollgruppe.¹⁵⁵ Diese Schwierigkeit kommt in den oft sehr allgemeinen Aussagen zu den Eigenschaften einer Kontrollgruppe zum Ausdruck, wie das folgende Beispiel aus einem epidemiologischen Lehrbuch illustriert: ‚Perhaps the best control group would consist of a representative sample of subjects free of the outcome who *would* have been included as cases *if* they had developed the outcome‘.¹⁵⁵ Wird eine ungeeignete Kontrollgruppe für die Studie gewählt, entsteht ein Selektionsbias, das zu falschen Schlußfolgerungen hinsichtlich der Kausalität eines Ereignisses führen kann. Da ein Selektionsbias auch durch nachträglich angewandte statistische Verfahren nicht korrigiert werden kann, kommt der Definition von Kontrollen in der Planung einer Fall-Kontroll-Studie eine entscheidende Bedeutung zu.

Für die Selektion von Kontrollen schafft das von Miettinen in die moderne Epidemiologie eingeführte Prinzip der Studienbasis (*„Study Base Principle“*) und die Unterscheidung in eine primäre und sekundäre Studienbasis weitere konzeptionelle Klarheit.¹⁹¹ Fälle und Kontrollen müssen nach diesem Prinzip gleichermaßen repräsentativ sein für die Studienbasis¹⁹², die auch als Grundgesamtheit der Studienpopulation charakterisiert werden kann. In einer *Fall-Kontroll-Studie mit primärer Studienbasis* ist die Grundgesamtheit im vorhinein zeitlich und geographisch (oder durch andere Kriterien) definiert. Fallpatienten sind alle Patienten der Studienbasis, die die Fallerkrankung entwickeln. Kontrollpatienten können in dieser Situation als Zufallsstichprobe aus der Studienbasis rekrutiert werden²⁹¹, da von einer Zufallsstichprobe Repräsentativität für die Studienbasis angenommen werden kann. Bei einer Fall-Kontroll-Studie mit primärer Studienbasis besteht die Schwierigkeit deshalb vor allem darin, *alle* Fallpatienten zu rekrutieren. Führen bestimmte Selektionsfaktoren zur Identifizierung nur bestimmter Fallpatienten, ist das Prinzip der Studienbasis verletzt und es ist ein Selektionsbias zu befürchten.²⁹¹

Ist bei der Planung einer Studie absehbar, daß nicht *alle* Fälle innerhalb einer Population rekrutiert werden können (z.B. bei Fällen aus nur wenigen Krankenhäusern einer Region), wird in der Regel eine *Fall-Kontroll-Studie mit sekundärer Studienbasis* durchgeführt. In dieser Situation ist die Studienbasis nicht im vorhinein definiert, sondern ein hypothetisches Konstrukt, das durch die Eigenschaften der Fallpatienten bestimmt wird²⁹¹. Da von den Kontrollen Repräsentativität für die zugrundeliegende Studienbasis gefordert wird, ist eine korrekte ‚Rekonstruktion‘ der zugrundeliegenden Studienbasis der Fallpatienten für die valide Selektion von Kontrollen von entscheidender Bedeutung. Bei Fall-Kontroll-Studien mit sekundärer Studienbasis stellt deshalb die valide Definition von Kontrollen die eigentliche Herausforderung dar. Da die Fallpatienten häufig nicht repräsentativ sind für die Gesamtbevölkerung, sondern spezifische Besonderheiten aufweisen wie z.B. Zugehörigkeit zu einer bestimmten sozialen Schicht, Wohnsitz in einem Wohngebiet mit besonderer Umweltverschmutzung etc., ist die sekundäre Studienbasis häufig nicht gleichzusetzen mit der Gesamtbevölkerung. Es ist deshalb bei Fall-Kontroll-Studien mit sekundärer Studienbasis oft nicht möglich, Kontrollen als Zufallsstichprobe aus der Bevölkerung zu rekrutieren.

Fall-Kontroll-Studien mit Daten von großen Gesundheitsdatenbanken sind in der Regel Studien mit einer primären Studienbasis, da die in der Datenbank erfaßten Patienten eine vorab definierte Grundgesamtheit darstellen. Entsprechend werden Kontrollen in Datenbankstudien häufig als Zufallsstichprobe unter denjenigen Patienten ausgewählt, die nicht die Ein- und Ausschlußkriterien der Fallpatienten erfüllen.^{18,107,108} Auch unsere Fall-Kontroll-Studie hatte eine durch Alter, geographische Lage und Beobachtungszeitraum definierte Grundgesamtheit, nämlich die ≥ 65 -jährige Bevölkerung der kanadischen Provinz Quebec im Zeitraum 1987-1994. Trotz dieser definierten Grundgesamtheit hielten wir eine Selektion von Kontrollen als Zufallsstichprobe aus der Datenbank aus den folgenden Gründen für unangebracht: (1) Wegen des weitgehend asymptomatischen Verlaufs von okulärer Hypertension und Offenwinkelglaukom^{125,142,223}, der dazu führt, daß ca. 50% aller Patienten mit Offenwinkelglaukom keine Kenntnis von ihrer Erkrankung haben^{67,74,128,249} und (2) wegen der vorwiegenden Diagnosestellung von okulärer Hypertension und Offenwinkelglaukom im Rahmen augenärztlicher Konsultationen, da für die Diagnosestellung spezielle Untersuchungsgeräte und Expertise benötigt werden, über die in der Regel nur Augenärzte verfügen.

Wir definierten deshalb Kontrollen nicht als Zufallsstichprobe aus der gesamten Datenbank, sondern als Zufallsstichprobe aus der Gesamtheit aller Patienten mit augenärztlichen

Untersuchungen in der Datenbank („ophthalmologische Kontrollpatienten“). Diese Selektion von Kontrollen berücksichtigt die Tatsache, daß Patienten in der Regel nur über augenärztliche Untersuchungen als Fallpatienten identifiziert werden. Wacholder hat dieses Problem in verallgemeinerbarer Form formuliert ²⁹²: ‘When the probability of case identification among members of a primary base depends on a variable, the study base principle is violated and there can be selection bias, unless control selection depends proportionally on values of that variable’. Die von Wacholder für die Fallidentifikation notwendige Variable stellt in unserem Studienbeispiel die augenärztliche Untersuchung dar und wird durch die Selektion augenärztlicher Kontrollpatienten berücksichtigt.

Für unsere methodischen Überlegungen war die Frage von Interesse, ob die sonst übliche Selektion von Kontrollen bei primärer Studienbasis zu einer Verzerrung der Studienergebnisse geführt hätte. Die bereits komputersierten Daten ermöglichten es uns, diese Frage empirisch zu untersuchen, indem wir eine zweite Kontrollgruppe auswählten, die wir als Zufallsstichprobe aus der gesamten Datenbank („Bevölkerungskontrollen“) definierten. Wir identifizierten 38.887 Bevölkerungskontrollen und analysierten das Risiko für den gegenwärtigen Gebrauch okulärer, oraler, inhalativer und nasaler Glukokortikoide.

Für okuläre Glukokortikoide veränderte sich das Risiko je nach Wahl der Kontrollgruppe dramatisch: im Vergleich mit Bevölkerungskontrollen betrug die Odds Ratio für okuläre Glukokortikoide 8,00 (95% KI, 6,82-9,32), während sie im Vergleich mit ophthalmologischen Kontrollen nur 1,67 (95% KI, 1,50-1,86) betrug. Auch für nasale Glukokortikoide zeigten sich Unterschiede im Risiko, die jedoch demgegenüber geringfügig waren: Im Vergleich mit Bevölkerungskontrollen war die Odds Ratio 1,35 und statistisch signifikant (95% KI, 1,08-1,68), während sie im Vergleich mit ophthalmologischen Kontrollen 1,08 betrug und keine statistische Signifikanz aufwies. Für orale und inhalative Glukokortikoide veränderte sich demgegenüber das Risiko durch die unterschiedliche Wahl von Kontrollen nicht nennenswert.

Der beobachtete dramatische Unterschied im Risiko für okuläre Glukokortikoide in Abhängigkeit von der Kontrollgruppe erklärt sich wahrscheinlich durch das Zusammentreffen zweier Bedingungen: Zum einen verletzt die Wahl von Bevölkerungskontrollen das Prinzip der Studienbasis. Zum anderen werden Patienten mit okulärer Glukokortikoid-Therapie häufiger augenärztlich kontrolliert als andere Patienten, da unter okulärer Glukokortikoid-Therapie regelmäßige Augeninnendruckkontrollen empfohlen werden.^{125,142,245} Dies führt zu

einer vorzugsweisen augenärztlichen Überwachung exponierter Patienten („preferential surveillance of exposed patients“). Im Vergleich zu nichtexponierten Patienten haben exponierte Patienten deshalb eine höhere Wahrscheinlichkeit, die Diagnose einer okulären Hypertension oder eines Offenwinkelglaukoms gestellt zu bekommen. Dies würde zu einer Überschätzung des Risikos für exponierte Patienten führen, wenn dies nicht durch die Selektion geeigneter Kontrollen berücksichtigt wird. Durch die Wahl ophthalmologischer Kontrollen hatten unsere Kontrollpatienten die gleiche Chance, eine okuläre Hypertension oder ein Glaukom diagnostiziert zu bekommen. Darüberhinaus wurde durch unsere Definition von Kontrollen eine Misklassifikation von Fällen als Kontrollen weitgehend vermieden, d.h. die Möglichkeit, daß Patienten als Kontrollen eingeschlossen wurden, die in Wirklichkeit nicht diagnostizierte Fälle waren.

Der beobachtete geringfügige Unterschied im Risiko für nasale Glukokortikoide beruht vermutlich ebenfalls auf Unterschieden in der Häufigkeit augenärztlicher Untersuchungen exponierter und nicht exponierter Patienten. Zwar werden bei Applikation nasaler Glukokortikoide keine augenärztlichen Kontrollen empfohlen, doch erhalten Patienten nasale Glukokortikoide häufig wegen allergischer Rhinitiden, die wegen begleitender okulärer Symptome zu häufigeren augenärztlichen Konsultationen Anlaß geben können. Die Unabhängigkeit des Risikos für inhalative und orale Glukokortikoide von der Wahl der Kontrollgruppe charakterisiert die bevorzugte augenärztliche Überwachung exponierter Patienten als eine wichtige Bedingung für das Entstehen von Selektionsbias in unserer Studie.

Die statistische Analyse berücksichtigte eine Vielzahl von Risikofaktoren für okuläre Hypertension und Offenwinkelglaukom wie z.B. Alter, Geschlecht, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und die Verschreibung okulärer Glukokortikoide.^{165,304} Wir hatten in der Datenbank jedoch keine Information über die Familienanamnese eines Glaukoms, die ebenfalls einen bedeutsamen Risikofaktor darstellt.²²³ Die Nichtberücksichtigung dieses Risikofaktors würde nur dann zu einer Verzerrung der Risikoschätzung für die verschiedenen Glukokortikoid-Darreichungsformen führen, wenn die Familienanamnese eines Glaukoms auch mit der Verschreibung von Glukokortikoiden korreliert wäre, d.h. wenn Ärzte z.B. vor einer Verschreibung gezielt die Familienanamnese eines Glaukoms erfragen und bei positiver Familienanamnese Glukokortikoide nicht verschreiben würden. Dies erscheint in hohem Maße unwahrscheinlich, bedenkt man, daß für einige der von uns untersuchten Darreichungsformen bisher kein erhöhtes Risiko bekannt war, die Therapie mit

Glukokortikoiden häufig nicht befriedigend durch therapeutische Alternativen zu ersetzen ist und Glukokortikoide nicht bei allen, sondern nur bei einem Teil der Patienten zu einer okulären Hypertension führen. Es ist deshalb unwahrscheinlich, daß die fehlende Erfassung dieses Parameters in der Datenbank zu einer Verzerrung des Risikos geführt hat.

Wie in Abschnitt 2.4.1 ausgeführt wurde, ist in pharmakoepidemiologischen Untersuchungen immer auch die Möglichkeit einer Verzerrung der Ergebnisse durch ‚Confounding by Indication‘ zu erwägen. Ein ‚Confounding by Indication‘ für orale Glukokortikoide ist dann zu befürchten, wenn die Erkrankungen, die mit oralen Glukokortikoiden behandelt werden, selbst zu einer okulären Hypertension oder einem Offenwinkelglaukom führen könnten. Dies ist nicht auszuschließen für rheumatoide Arthritis, die eine häufige Behandlungsindikation für orale Glukokortikoide darstellt. Eine rheumatoide Arthritis erhöht die Inzidenz von Skleritis und Episkleritis, die wiederum durch die Entwicklung eines sekundären Offenwinkelglaukoms kompliziert sein können.²³⁹ Allerdings stellt die rheumatoide Arthritis insgesamt nur einen sehr schwachen Risikofaktor für die Entwicklung einer okulären Hypertension oder eines Offenwinkelglaukoms dar, weshalb das Potential für Verzerrungen vermutlich gering ist. Um ein ‚Confounding by Indication‘ für orale Glukokortikoide auszuschließen, untersuchten wir das Risiko für orale Glukokortikoide gesondert bei Patienten, die orale Glukokortikoide wegen pulmonaler Probleme (Asthma bronchiale, chronisch obstruktive Bronchitis etc.) erhalten hatten, da für diese Erkrankungen kein erhöhtes Risiko von okulärer Hypertension oder Offenwinkelglaukom bekannt ist. Das Risiko für orale Glukokortikoide war bei diesen Patienten 1,39 (95% KI, 1,02-1,89) und damit sehr ähnlich zum beobachteten Risiko in der Gesamtgruppe. Es ist deshalb nicht wahrscheinlich, daß das erhöhte Risiko für orale Glukokortikoide auf ein ‚Confounding by Indication‘ zurückzuführen ist.

5_ GLUKOKORTIKOIDE UND KATARAKT (V7,V8)

5.1 Kataraktrisiko unter oraler Glukokortikoid-Therapie

Orale Glukokortikoide sind ein etablierter Risikofaktor für die Entwicklung einer posterior subkapsulären Katarakt.^{34,226,282} Bereits 1960 beschrieb Black, daß von 47 Patienten, die wegen einer rheumatoiden Arthritis jahrelang mit oralen Glukokortikoiden behandelt worden waren, 17 Patienten (39%) eine posterior subkapsuläre Katarakt entwickelt hatten, während dies bei keinem der Patienten aus der nicht Glukokortikoid-behandelten Kontrollgruppe der Fall war.³⁴ Das erhöhte Kataraktrisiko unter oralen Glukokortikoiden wurde in einer Vielzahl weiterer Studien bestätigt.^{31,87,98,113,117,153,171,183,219,293}

Black demonstrierte in seiner Untersuchung eine ausgeprägte Korrelation des Risikos zur Dosis und Dauer der Glukokortikoid-Therapie: Keiner der Patienten, die mit niedrigen Tagesdosen von Glukokortikoiden (<10 mg Prednisonäquivalent/Tag) über einen längeren Zeitraum behandelt worden waren, hatte eine Katarakt entwickelt, während 23% der Patienten mit einer Dosis von 10-15 mg Prednisonäquivalent/Tag und 75% der Patienten mit noch höherer Glukokortikoid-Dosis eine Katarakt ausgebildet hatten. Auch wies kein Patient, der kürzer als ein Jahr mit Glukokortikoiden behandelt worden war, eine Katarakt auf, unabhängig davon, ob die Behandlung mit niedrigen oder hohen Glukokortikoid-Dosen durchgeführt worden war. Demgegenüber hatten 36% der Patienten nach 1- bis 4-jähriger Glukokortikoid-Therapie und 69% der Patienten nach mehr als 4-jähriger Therapie eine Katarakt entwickelt. Aus den Ergebnissen dieser Studie leitet sich die weitverbreitete Auffassung ab, daß Erwachsene mit mindestens 10 mg Prednisonäquivalent/Tag für 1 Jahr oder länger behandelt werden müssen, damit es zu einer Erhöhung des Kataraktrisikos kommt.^{7,257} Die von Black beschriebene Erhöhung des Kataraktrisikos mit zunehmender Dosis und Dauer der Glukokortikoid-Therapie wurde in einer Reihe weiterer Studien bestätigt^{31,98,113,153,293}, nicht jedoch in allen nachfolgenden Untersuchungen.^{87,103,117,183,244} In einigen Studien wurde eine Rückbildung der Katarakt nach Absetzen der Glukokortikoide dokumentiert^{86,171,229}, während in anderen Studien die Katarakt nach Beendigung der Glukokortikoid-Therapie nicht reversibel war.^{34,38,153}

5.2 Bisherige Studien zum Kataraktrisiko unter inhalativen Glukokortikoiden

Verschiedene publizierte Fallberichte haben die Entwicklung einer Katarakt auch unter inhalativer Glukokortikoid-Therapie beschrieben.^{7,93,141,146} Tab. 3 gibt eine Übersicht über Studien, in denen dieser Zusammenhang untersucht wurde.^{2,65,201,242,276,280,289} Nur in der bisher größten dieser Studien, der Blue Mountain Eye Study, die 3.654 ältere Patienten einschloß, wurde ein erhöhtes Kataraktrisiko unter inhalativer Glukokortikoid-Therapie beobachtet.⁶⁵ In den anderen Studien zeigte sich kein erhöhtes Risiko. Diese Studien hatten allerdings nur eine geringe statistische Macht, ein erhöhtes Risiko auch wirklich zu entdecken, da sie meist weniger als 150 Patienten einschlossen. Auch wurden diese Studien überwiegend an Kindern durchgeführt, bei denen die Spontaninzidenz einer Katarakt sehr gering ist. Die Beurteilung des Risikos für inhalative Glukokortikoide war in einigen Studien auch dadurch erschwert, daß manche Patienten vor Beginn der Inhalationstherapie oder auch intermittierend orale Glukokortikoide erhalten hatten.

In der Blue Mountain Eye Study war die inhalative Glukokortikoid-Therapie mit einem 1,5-fach erhöhten Risiko für die Entwicklung einer nukleären Katarakt und einem 1,9-fach erhöhten Risiko für die Entwicklung einer posterior subkapsulären Katarakt assoziiert.⁶⁵ Das erhöhte Kataraktrisiko für inhalative Glukokortikoide war auch dann nachweisbar, wenn Patienten, die jemals orale Glukokortikoide erhalten hatten, von der Analyse ausgeschlossen wurden. Mit zunehmender kumulativer Lebenszeitdosis inhalativer Glukokortikoide zeigte sich ein Anstieg des Kataraktrisikos. Für Patienten, die eine kumulative Lebenszeitdosis von mehr als 2000 mg BDP erhalten hatten, war das Risiko einer posterior subkapsulären Katarakt 5,5-fach erhöht. Es war in der Blue Mountain Eye Study jedoch nicht möglich, den Einfluß der Glukokortikoid-Tagesdosis auf das Risiko zu analysieren.⁶⁶ Da verschiedene Untersuchungen nahelegen, daß nur hohe Tagesdosen inhalativer Glukokortikoide mit einem erhöhten Risiko systemischer Effekte verbunden sind, ist eine Analyse des Risikos in Abhängigkeit von der Tagesdosis (und Dauer) der Therapie wahrscheinlich von größerer Bedeutung als eine Analyse des Risikos in Abhängigkeit von der kumulativen Lebenszeitdosis.

Tab. 3: Studien zu inhalativen Glukokortikoiden und Katarakt

Studien ohne Vergleichsgruppe						
Autor, Jahr	N	Alter (Jahre)	Dauer der Behandlung	Mittlere Tagesdosis	Patienten mit Katarakt	Bemerkungen
Simons, 1992 ²⁴²	95	Median: 13,8	Median: 5,0 Jahre	BDP und BUD: 750 µg	0	
Volovitz, 1993 ²⁸⁹	15	2-7	3-5 Jahre	200 µg BUD	0	
Toogood, 1993 ²⁸⁰	48	? Erwachsene	9,2 ± 5,2 Jahre	1460 µg ± 850 µg inhalative Steroide	13	viele Kataraktpat. hatten orale Steroide erhalten
Abuekteish, 1995 ²	140	Mittel: 12,2	Mittel: 6,7 Jahre	BDP: 499 µg BUD: 657 µg	1	Kataraktpat. hatte auch orale Glukokortikoide erhalten
Studien mit Vergleichsgruppe						
Nassif, 1987 ²⁰¹	32 BDP / 24 PRD	13	2,1 Jahre	532 ± 208 µg BDP	1 / 1	
Tinkelman, 1993 ²⁷⁶	102 BDP / 93 THP	Mittel: 11,9	1 Jahr	336 µg BDP	0	randomisierte klinische Studie
Cumming, 1997 ⁶⁵	3654 Patienten insgesamt	Mittel: 66,1	?	?	?, Prävalenzratio für PSK: 1,9 (95% KI, 1,3-2,8)	Querschnittsstudie mit insgesamt 3654 Teilnehmern
Agertoft, 1998 ³	157 BUD / 111 keine Glukokortikoide	?	3-6 Jahre Mittel: 4,4	504 µg BUD	1 bereits vor Therapie mit BUD vorhanden	

BDP=Beclomethasondipropionat; BUD=Budesonid; PRD=Prednison; THP=Theophyllin; PSK=posterior subkapsuläre Katarakt

5.3 Darstellung eigener Forschungsergebnisse und Diskussion

Um das Kataraktrisiko für inhalative Glukokortikoide in Anbetracht der widersprüchlichen Ergebnisse der bisherigen Studien erneut zu untersuchen und in Abhängigkeit von der durchschnittlichen Tagesdosis und Therapiedauer zu analysieren, führten wir eine populationsbasierte Fall-Kontroll-Studie anhand einer 10%-igen Zufallsstichprobe der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen administrativen Gesundheitsdatenbank der kanadischen Provinz Quebec durch. Als Fallpatienten identifizierten wir alle Patienten der Datenbank, bei denen zwischen 1992 und 1994 eine Kataraktextraktion durchgeführt worden war. Kontrollpatienten wurden nach dem Zufallsprinzip unter allen Patienten in der Datenbank ausgewählt, die nicht mit Katarakt diagnostiziert worden waren. Mit über 3.677 Fallpatienten und 21.868 Kontrollpatienten stellt unsere Studie die bisher weitaus größte Untersuchung zu dieser Fragestellung dar. Unser Ergebnis bestätigt das Ergebnis der Blue Mountain Eye Study, in der erstmalig ein erhöhtes Kataraktrisiko unter inhalativen Glukokortikoiden nachgewiesen worden war.⁶⁵ Patienten, die länger als 3 Jahre mit inhalativen Glukokortikoiden behandelt worden waren, hatten ein signifikant erhöhtes Risiko einer Kataraktextraktion. Das Risiko einer Kataraktextraktion war für inhalative Glukokortikoide auch dann erhöht, wenn nur Patienten in die Analyse eingeschlossen wurden, die im Beobachtungszeitraum keine Verschreibungen oraler Glukokortikoide erhalten hatten (OR=3,3; 95% KI, 1,53-6,13).

Bei Analyse des Risikos in Abhängigkeit von der durchschnittlichen Tagesdosis und Therapiedauer fanden wir ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko nur für eine Langzeittherapie mit hohen Tagesdosen inhalativer Glukokortikoide, definiert als die Einnahme von mehr als 1 mg Beclomethason oder Budesonid/Tag. Eine Langzeittherapie mit niedrigen-mittleren Tagesdosen inhalativer Glukokortikoide führte demgegenüber nicht zu einer signifikanten Risikoerhöhung. Auch die in Abschnitt 4.3.1 dargestellten Studien beobachteten eine Suppression der NNR-Funktion ebenfalls nur unter hohen Tagesdosen inhalativer Glukokortikoide. Allerdings bedarf unser Ergebnis für niedrige-mittlere Tagesdosen der Bestätigung durch weitere Studien, da nach mehr als zweijähriger Therapiedauer das Risiko zwar nicht statistisch signifikant, jedoch numerisch erhöht war mit einer Odds Ratio von 1,63 (95% KI 0,85-3,13). In zukünftigen Studien sollte das Risiko deshalb für niedrige-mittlere Tagesdosen über noch längere Therapiezeiträume stratifiziert untersucht werden, um zu analysieren, ob es unter noch längerer Therapiedauer zu einer signifikanten Erhöhung des Risikos kommt. Eine Analyse des Risikos über noch längere

Therapiezeiträume ist auch deshalb von Bedeutung, da die Behandlung mit inhalativen Glukokortikoiden beim Asthma bronchiale nach derzeitigen Empfehlungen für viele Patienten eine lebenslange Therapie darstellt.^{41,174,202}

Trotz der Größe unserer Studie war die Zahl der Studienpatienten nicht ausreichend, um das Risiko gesondert für verschiedene Wirkstoffe inhalativer Glukokortikoide zu untersuchen. Wie bereits in Abschnitt 4.3.1 dargestellt wurde, weisen die einzelnen Wirkstoffe inhalativer Glukokortikoide deutliche Unterschiede in der Rezeptoraffinität, Pharmakokinetik und Metabolisierung auf, die auch Unterschiede im Kataraktrisiko möglich erscheinen lassen. Die Rekrutierung einer ausreichend großen Patientenzahl zur Untersuchung möglicher Risikounterschiede für einzelne Wirkstoffe erscheint zur Zeit nur in Datenbankstudien finanzierbar.

Wir hatten keine Information, ob unsere Studienpatienten bei der Applikation von Glukokortikoid-Dosieraerosolen einen Spacer benutzten. Leiner hat die Möglichkeit diskutiert, daß ein Teil der versprühten Glukokortikoid-Dosis bei Anwendung des Dosieraerosols ohne Spacer direkt ins Auge gelangt und das erhöhte Kataraktrisiko inhalativer Glukokortikoide somit einen topischen und keinen systemischen Glukokortikoid-Effekt darstellt, da bekannt ist, daß okulär applizierte Glukokortikoide das Kataraktrisiko erhöhen können.¹⁶⁴ Diese Frage könnte nur über eine klinische Studie beantwortet werden, in der markierte Partikel inhaliert und in einer augenärztlichen Untersuchung direkt nachgewiesen werden. Selbst wenn eine epidemiologische Untersuchung ein geringeres Kataraktrisiko bei Verwendung von Spacern demonstrieren würde, so könnte nicht entschieden werden, ob dies auf eine verminderte okuläre Exposition durch Anwendung des Spacers zurückzuführen ist oder auf das im allgemeinen angenommene geringere Risiko systemischer Nebenwirkungen unter Spacern.^{21,100,238}

Wir untersuchten in unserer Studie den Endpunkt Kataraktextraktion, da dieser in der Datenbank zuverlässig dokumentiert ist. Dieser Endpunkt wurde in epidemiologischen Studien häufig zur Untersuchung kataraktogener Risikofaktoren herangezogen.^{36,55,111,112,115,129,131,199,233,271,273,274,283-285,293} Walker et al. haben gezeigt, daß die Verwendung dieses Endpunkts eine ausreichende Charakterisierung kataraktogener Risikofaktoren erlaubt, wenn für die Patienten eine einheitliche Gesundheitsversorgung (und damit der gleiche Zugang zu einer Therapie mit Kataraktextraktion) besteht.²⁹³ In Quebec ist

diese Bedingung erfüllt, da die Gesundheitsversorgung für alle älteren Patienten staatlich finanziert ist. Unter Verwendung des Endpunkts Kataraktextraktion bestätigten wir in unserer Studie ein erhöhtes Risiko für verschiedene bekannte Risikofaktoren einer Katarakt, wie zum Beispiel Alter, weibliches Geschlecht, Diabetes mellitus, Glaukom und die frühere Einnahme okulärer und oraler Glukokortikoide.^{115,126,166,175,200}

Leider hatten wir keine Information, welcher Subtyp einer Katarakt zur Linsenextraktion geführt hatte. Es ist jedoch aus vielen Untersuchungen bekannt, daß Glukokortikoide das Risiko einer posterior subkapsulären Katarakt erhöhen.^{34,282} In der Blue Mountain Eye Study wurde unter inhalativen Glukokortikoiden auch ein erhöhtes Risiko einer nukleären Katarakt beschrieben.⁶⁶ Das in unserer Studie erhöhte Kataraktisiko unter inhalativen Glukokortikoiden kann jedoch nicht auf die fehlende Klassifikation des Risikos nach dem Subtyp der Katarakt zurückgeführt werden. Vielmehr unterschätzt der Befund eines über alle Subtypen gemittelten erhöhten Risikos (wie in unserer Studie) das Risiko für einzelne Subtypen, wenn andere Subtypen kein erhöhtes Risiko aufweisen.¹²⁹

5.4 Theorien zum Pathomechanismus der Kortikosteroidkatarakt

In experimentellen Untersuchungen wurde gezeigt, daß Glukokortikoide Linsentrübungen verstärken können, die durch andere direkte Katarakttoxene hervorgerufen werden (kokataraktogenes Modell), es gibt jedoch auch Hinweise darauf, daß sie die Entstehung von Linsentrübungen überhaupt erst ermöglichen, wenn sie mit einer unterschwelligeren, d.h. alleine nicht kataraktogenen Noxe zusammentreffen (synkataraktogenes Modell).¹⁵⁴ Zum Beispiel beschleunigten Glukokortikoide die Progression einer Galaktose-induzierten Katarakt bei Ratten^{29,62,64}, sie erhöhten jedoch auch die Kataraktinzidenz bei Küken, denen subkataraktogene Dosen von Dinitrophenol verabreicht worden waren.³⁰ Histologisch ähnelt die Steroidkatarakt anderen subkapsulären Kataraktformen der hinteren Rinde mit retroäquatorialer Migration des Linsenepithels, Bildung von Blasen zellen, Membrandisintegrationen sowie Quellung und Degeneration der oberflächlichen Linsenfaser.^{140,232}

Der pathophysiologische Mechanismus der Kataraktentwicklung unter Glukokortikoiden ist noch weitgehend unklar. Einige Autoren nehmen an, daß Glukokortikoide kovalent an Linsenproteine binden und diese Adduktbildung zu einer Konformationsänderung der

Linsenproteinstruktur führt, die die Linsenproteine ‚öffnet‘ und die Oxidation von Sulfhydrylgruppen (SH-Gruppen) der Linsenproteine ermöglicht.^{49-51,184} Durch darauf folgende Disulfid-Brückenbildung und Quervernetzung der Proteine könnten hochmolekulare unlösliche Proteinaggregate entstehen, die die regelmäßige räumliche Anordnung der Proteinmoleküle in den Linsenfaserzellen unterbrechen und die Lichtstreuung erhöhen. Manabe demonstrierte, daß sich bei Zugabe von Prednisolon zu Kulturen von Rattenlinsen kovalente Prednisolon-Linsenprotein-Addukte bilden und zeigte, daß die durch die Glukokortikoidgabe entstehende Linsentrübung mit dieser Adduktbildung korreliert ist.¹⁸⁴ Costagliola wies nach, daß eine Glukokortikoid-Applikation bei Kaninchenlinsen zu einer signifikanten Abnahme von SH-Gruppen und antioxidativer Enzymaktivität in der Linse führt.⁶¹ Eine Abnahme der Aktivität des antioxidativen Glutathion-Systems wurde beim Steroidkatarakt des Kükenembryos nachgewiesen²⁰⁸ und auch bei verschiedenen anderen Kataraktformen im Frühstadium beschrieben.^{8,114,177,225}

Für die nicht enzymatisch vermittelte Adduktbildung zwischen Glukokortikoiden und Linsenproteinen wird als erster Schritt eine Schiffsche-Basen-Bildung zwischen der Aminogruppe des Linsenproteins und der C-20 Carbonylgruppe des Glukokortikoids angenommen (Abb. 4). Ein Heynsches Rearrangement soll in einem weiteren Schritt unter Einbeziehung der C-21 Hydroxylgruppe des Glukokortikoids zur Bildung eines stabilen Ketoimin-Produkts führen.

Die Theorie der Entwicklung einer Kortikosteroidkatarakt durch nicht-enzymatische Adduktbildung von Glukokortikoiden und Linsenproteinen wird durch eine neuere experimentelle Untersuchung in Frage gestellt.⁷³ In dieser erwies sich die C-21 Hydroxylgruppe des Glukokortikoids als nicht essentiell für eine stabile Proteinbindung. Vielmehr kam es unter Progesteron, das zwar eine C-20 Carbonylgruppe, nicht jedoch eine C-

Abb. 5: Reaktionsschema der Adduktbildung zwischen Glukokortikoiden und Linsenproteinen

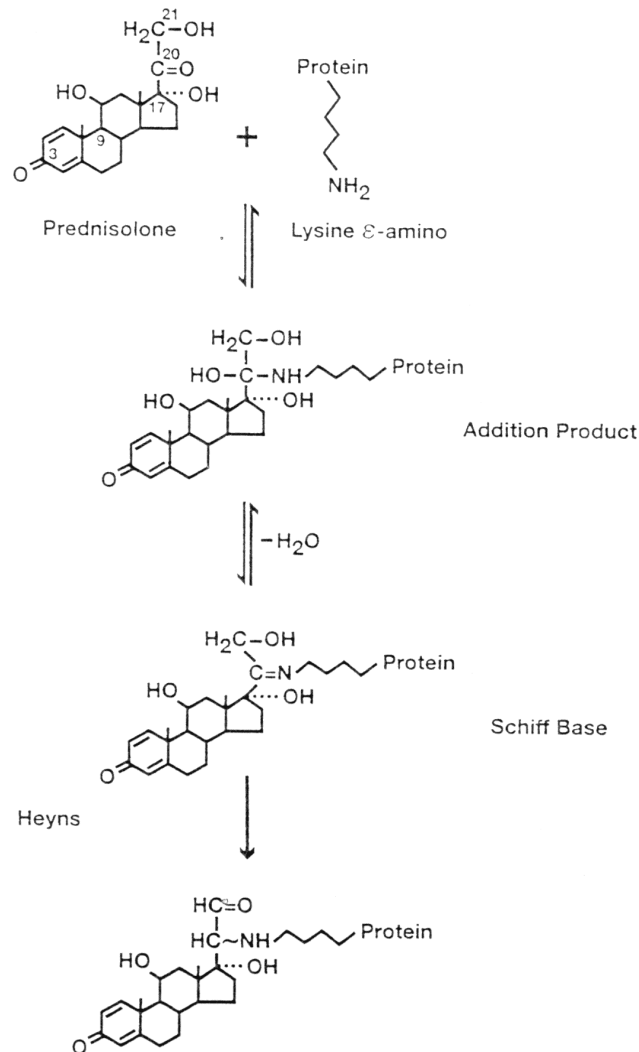


FIG. 1. Schiff base formation and subsequent Amadori product following Heyns rearrangement between a steroid (prednisolone) and a protein lysyl residue.

Abb. aus Literatur 73

21 Hydroxylgruppe besitzt, zu einer 8-fach höheren Adduktbildung als unter Dexamethason. Dexamethason, aber auch Fluorometholon, das wie Progesteron keine C-21 Hydroxylgruppe besitzt, führten bei Kulturen von Rattenlinsen zu einer Reduktion des Glutathion-Gehaltes in der Linse, nicht jedoch Progesteron, das keine intrinsische Glukokortikoid-Aktivität aufweist. Diese Beobachtungen lassen es möglich erscheinen, daß die kataraktogene Wirkung von Glukokortikoiden nicht Folge einer Adduktbildung von Glukokortikoiden an Linsenproteine ist, sondern über Glukokortikoidrezeptoren (GR) vermittelt wird. GR wurden in bovinen

Linsen im anterioren Linseneithel nachgewiesen²⁹⁶ und weisen eine hohe Affinität für Dexamethason auf (durchschnittliche Dissoziationskonstante 8×10^{-9} Mol/Liter).²⁵⁴

Eine weitere Hypothese zum pathophysiologischen Mechanismus der Entwicklung einer Steroidkatarakt postuliert eine Schädigung der vorderen Linseneithelzellen durch Hemmung der Na⁺K⁺-ATPase durch Glukokortikoide und dadurch eine Veränderung der Membranpermeabilität.¹⁸⁸ Für den Flüssigkeits- und Eiweißgehalt, die Durchsichtigkeit und Struktur der Linse ist der Stoffwechsel von entscheidender Bedeutung. Die physiologisch aktive ‚Linsenmembran‘ (Stoffwechsel von oberflächlichen Rindenschichten, Linseneithel und Kapsel einschließlich deren normaler anatomischer Verbindung) ist entscheidend für die Aufrechterhaltung der Kationenpumpe. Durch diese erfolgt ein aktiver Transport von Kalium durch die Kapsel in die Linse hinein und von Natrium aus der Linse heraus – entgegengesetzt zum Konzentrationsgradienten der umgebenden Flüssigkeiten. Die Folge ist ein hoher Kalium- und geringer Natriumgehalt in der Linse, dem ein hoher Natrium- und niedriger Kaliumgehalt im Kammerwasser und Glaskörper gegenübersteht. Bei Hemmung der Kationenpumpe diffundieren Natrium-Ionen passiv in das Zellinnere, können jedoch nicht mehr aus der Zelle heraustransportiert werden. Die dadurch bedingte Erhöhung des intrazellulären Natriums geht mit einer vermehrten Hydratation und Schwellung der Linsenzelle einher.¹⁴⁷ Bei einer Hemmung der Kationenpumpe durch den spezifischen Inhibitor Ouabain kommt es zu einer Akkumulation von Wasser in der Zelle und zur Entwicklung einer Katarakt.³⁷ Mayman demonstrierte in einer in-vitro-Untersuchung an Kälberlinsen, daß Dexamethason eine ähnlich inhibierende Wirkung auf die Na⁺K⁺-ATPase aufweist wie Ouabain und die Lichtdurchlässigkeit der Linsen durch die Gabe von Dexamethason und Ouabain im Vergleich zu Kontrollinsen deutlich reduziert wird.¹⁸⁸

6 PERSPEKTIVEN FÜR DIE WEITERE FORSCHUNG

Da Kortisol und die synthetischen Glukokortikoide ihre Effekte prinzipiell über die gleichen Glukokortikoid-Rezeptoren entfalten, ist die Vermeidung von Nebenwirkungen einer Glukokortikoid-Therapie durch alleinige Strukturveränderungen am Molekül relativ erfolglos geblieben. Ein Durchbruch wurde mit der Einführung verschiedener topischer Formen von Glukokortikoiden erzielt, mit denen hohe lokale Konzentrationen am Wirkort erzielt werden, während systemische Nebenwirkungen durch die topische Applikation minimiert werden. Für die verschiedenen topischen Darreichungsformen von Glukokortikoiden ist das Potential für systemische Nebenwirkungen bisher allerdings nur unzureichend untersucht. Die vorgestellten Arbeiten leisten einen Beitrag zur Charakterisierung der Nebenwirkungen systemischer und topischer Darreichungsformen von Glukokortikoiden am Auge.

Zur umfassenderen Charakterisierung des Risikoprofils topischer Glukokortikoide sind jedoch weiterführende Untersuchungen notwendig:

- (1) Unsere Ergebnisse demonstrieren ein erhöhtes Risiko von okulärer Hypertension, Offenwinkelglaukom und Katarakt unter einer längerdauernden, hochdosierten inhalativen Glukokortikoid-Therapie. Das Risiko dieser Therapie sollte auch für weitere klinische Endpunkte untersucht werden. Zur Zeit konzentrieren sich die Studien auf Untersuchungen zur Wachstumshemmung bei Kindern und Osteoporose. Das Risiko könnte auch für arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Anstieg der Infektionsneigung etc. erhöht sein, was in pharmakoepidemiologischen Untersuchungen ermittelt werden sollte.
- (2) Niedrige und mittlere Tagesdosen inhalativer Glukokortikoide sollten gesondert analysiert werden, um die Frage zu beantworten, ob es eine ‚sichere‘ Dosis bei der inhalativen Glukokortikoid-Therapie gibt. Dies ist von unmittelbarer praktischer Relevanz, da eine niedrig dosierte inhalative Glukokortikoid-Therapie in Kombination mit einem langwirkenden inhalativen β_2 -Sympathomimetikum die gleiche Wirksamkeit bei Asthmatikern aufweist wie eine hochdosierte inhalative Glukokortikoid-Therapie.²¹² Unsere Ergebnisse machen es erforderlich, das Kataraktrisiko für niedrige und mittlere Tagesdosen inhalativer Glukokortikoide über längere Therapiezeiträume stratifiziert zu untersuchen.

- (3) Das Risiko okulärer Nebenwirkungen und weiterer klinischer Endpunkte sollte für einzelne Wirkstoffe inhalativer Glukokortikoide gesondert untersucht werden. Weiterhin sollten die unterschiedlichen Inhalationssysteme in der Analyse des Risikos berücksichtigt werden. Es erscheint möglich, daß die Glukokortikoid-Inhalation mittels Trockenpulverinhalator aufgrund der höheren Wirkstoffdeposition in der Lunge vermehrt zu systemischen Nebenwirkungen führt.
- (4) Für eine bessere pharmakokinetische Charakterisierung der einzelnen Wirkstoffe und orientierende Abschätzung des Nebenwirkungspotentials sind Untersuchungen zur absoluten Bioverfügbarkeit nach nasaler Applikation einzelner Glukokortikoide wünschenswert. Es sollte untersucht werden, ob Beclomethasondipropionat ähnlich wie in der Lunge auch in der nasalen Mukosa zum aktiveren Metaboliten Beclomethasonmonopropionat metabolisiert wird. Zwar läßt es unsere Untersuchung möglich erscheinen, daß das systemische Nebenwirkungspotential in den angewendeten Dosierungen für nasale Glukokortikoide geringer ist als für inhalative Glukokortikoide, doch sollte dies auch für das Kataraktrisiko nach nasaler Applikation bestätigt werden.
- (5) Es ist weitere Grundlagenforschung erforderlich, um die pathophysiologischen Mechanismen der Glukokortikoid-induzierten okulären Hypertension und Katarakt aufzuklären. Obwohl gerade auf dem Gebiet der Glukokortikoid-induzierten okulären Hypertension in der Vergangenheit viele experimentelle Untersuchungen durchgeführt wurden, ist die Bedeutung der einzelnen diskutierten Erkrankungsmechanismen unklar. Zwar führte der Nachweis der durch Glukokortikoide induzierten Synthese des TIGR-Proteins in Trabekelzellkulturen letztlich zur Klonierung des sog. TIGR-Gens, doch ist die Bedeutung dieses Proteins für die Glukokortikoid-induzierte okuläre Hypertension unklar und auch der Zusammenhang zwischen Steroidglaukom und Mutationen des TIGR-Gens. Mutationen des TIGR-Gens wurden bisher nur bei bestimmten Formen des POWG gehäuft nachgewiesen wie z.B. beim juvenilen POWG. Auch ist die Frage weiterhin nicht geklärt, welche Beziehung zwischen der Vererbung der Glukokortikoid-induzierten okulären Hypertonie („High-Responder-Status“) und der Vererbung des POWG besteht.

7 AUSBLICK

Die vorliegende Arbeit zeigt am Beispiel verschiedener Darreichungsformen von Glukokortikoiden, daß pharmakoepidemiologische Forschung wichtige Beiträge zur Untersuchung und Charakterisierung insbesondere seltener UAW leisten kann. Diese Untersuchungen basieren auf den Erkenntnissen klinisch-pharmakologischer Forschung und berücksichtigen Ergebnisse zu pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Parametern von Arzneimitteln im Studiendesign. Dies ermöglicht eine Quantifizierung des Risikos für die Anwendung eines Arzneimittel oder einer Arzneimittelgruppe in der breiten Bevölkerung und stellt den bisherigen Ansatz in der Pharmakoepidemiologie dar.

Wie in der vorliegenden Arbeit am Beispiel der Glukokortikoid-induzierten okulären Hypertension gezeigt wurde, steht nur ein Teil der Arzneimittel-exponierten Patienten unter Risiko, eine spezifische UAW zu entwickeln. Die rasche Entwicklung und weite Verbreitung molekulargenetischer Methoden läßt es in Zukunft möglich erscheinen, neben den klassischen Aspekten klinisch-pharmakologischer Forschung auch neuere molekulargenetische Fragestellungen mit in den Studienansatz einzubeziehen. Ziel der Entwicklung einer solchen ‚molekularen Pharmakoepidemiologie‘ ist es, neben der Quantifizierung des Arzneimittelrisikos auch individuelle Suszeptibilitätsfaktoren für UAW zu ermitteln. Mit dem Ansatz pharmakoepidemiologischer Fall-Kontroll-Studien werden zum Beispiel im Phänotyp markant auffallende Individuen systematisch entdeckt und nach den Kriterien der Epidemiologie mit Individuen gepaart werden, die diesen markanten Phänotyp nicht aufweisen. Diese phänotypisierten Kollektive können der pharmakogenetischen und pharmakogenomischen Untersuchung zugeführt werden und mit der molekulargenetischen Analyse dieser ‚Gegensatzpaare‘ bedeutende Erkenntnisse zur Krankheitsentstehung und Krankheitsmechanismen gewonnen werden.

8 LITERATUR

1. Abel R, Leopold IH: Ocular Diseases, in Speight TM (ed): *Avery's Drug Treatment. Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. Auckland, Adis; 1987:387-417.
2. Abuekteish F, Kirkpatrick JNP, Russell G: Posterior subcapsular cataract and inhaled corticosteroid therapy. *Thorax* 1995;50:674-676.
3. Acott TS, Kingsley PD, Samples JR, Van Buskirk EM: Human trabecular meshwork organ culture: morphology and glycosaminoglycan synthesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29:90-100.
4. Adhikary HP, Sells RA, Basu PK: Ocular complications of systemic steroid after renal transplantation and their association with HLA. *Br J Ophthalmol* 1982;66:290-291.
5. Agertoft L, Larsen FE, Pedersen S: Posterior subcapsular cataracts, bruises and hoarseness in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *Eur Respir J* 1998;12:130-135.
6. Alfano JE: Changes in the intraocular pressure associated with systemic steroid therapy. *Am J Ophthalmol* 1963;56:245-247.
7. Allen MB, Ray SG, Leitch AG, Dhillon B, Cullen B: Steroid aerosols and cataract formation. *BMJ* 1989;299:432-433.
8. Anderson EI, Wright DD, Spector A: The state of sulfhydryl groups in normal and cataractous human lens proteins. II. Cortical and nuclear regions. *Exp Eye Res* 1979;29:233-243.
9. Andrade SE, Platt R, Gottlieb LK, Saperia GM, Walker AM: Discontinuations of antihyperlipidemic drug therapy: assessment by means of automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1996;5:113-120.
10. Armaly MF: Effect of corticosteroids on intraocular pressure and fluid dynamics. II. The effect of dexamethasone in the glaucomatous eye. *Arch Ophthalmol* 1963;70:492-499.
11. Armaly MF: Effect of corticosteroids on intraocular pressure and fluid dynamics. I. The effect of dexamethasone in the normal eye. *Arch Ophthalmol* 1963;70:482-491.
12. Armaly MF: Statistical attributes of the steroid hypertension response in the clinically normal eye. I. The demonstration of three levels of response. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1965;4:187-197.
13. Armaly MF: The heritable nature of dexamethasone-induced ocular hypertension. *Arch Ophthalmol* 1966;75:32-35.

14. Armaly MF: Characteristics of the steroid effect on intraocular pressure and aqueous dynamics, in Paterson G, Miller SJH, Paterson GD (eds): *Drug Mechanisms in Glaucoma*. London, J.&A.Churchill LTD; 1966:191-228.
15. Armaly MF: Inheritance of dexamethasone hypertension and glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1967;77:747-751.
16. Armaly MF: Genetic factors related to glaucoma. *Ann N Y Acad Sci* 1968;151:861-875.
17. Armaly MF: Corticosteroid Glaucoma, in Cairns JE (ed): *Glaucoma*. London, Grune&Stratton; 1986:697-710.
18. Avorn J, Bohn RL, Mogun H, Gurwitz JH, Monane M, Everitt D, Walker A: Neuroleptic drug exposure and treatment of parkinsonism in the elderly: A case-control study. *Am J Med* 1995;99:48-54.
19. Bakke OM, Wardell WM, Lasagna L: Drug discontinuations in the United Kingdom and the United States, 1964 to 1983: Issues of safety. *Clin Pharmacol Ther* 1984;35:559-567.
20. Bamberger CM, Schulte HM, Chrousos GP: Molecular determinants of glucocorticoid receptor function and tissue sensitivity to glucocorticoids. *Endocr Rev* 1996;17:245-261.
21. Barandun J: Inhalationstherapie bei chronisch obstruktiven bronchialen Erkrankungen. *Schweiz Med Wochenschr* 1996;126:1693-1703.
22. Barnes NC: Safety of high-dose inhaled corticosteroids. *Resp Med* 1993;87 (Suppl.A):27-31.
23. Barnes PJ: Inhaled glucocorticoids for asthma. *N Engl J Med* 1995;332:868-875.
24. Becker B: Intraocular pressure response to topical corticosteroids. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1965;4:198-205.
25. Becker B, Hahn KA: Topical corticosteroids and heredity in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1964;57:543-551.
26. Becker B, Mills DW: Corticosteroids and intraocular pressure. *Arch Ophthalmol* 1963;70:500-507.
27. Bengtsson B: Manifest glaucoma in the aged I: occurrence nine years after a population survey. *Acta Ophthalmol* 1981;59:321-331.
28. Bernstein HN, Schwartz B: Effects of long term systemic steroids on ocular pressure and tonographic values. *Arch Ophthalmol* 1962;68:742-754.
29. Bettman JW, Fung WE, Noyes PO: Potentiating action of prednisolone on galactose cataracts in rats. *Invest Ophthalmol* 1964;3:678-679.
30. Bettman JW, Noyes PO, DeBaskey R: The potentiating action of steroids in cataractogenesis. *Invest Ophthalmol* 1964;3:459

31. Bihari M, Grossman BJ: Posterior subcapsular cataracts related to long-term corticosteroid treatment in children. *Amer J Dis Child* 1968;116:604-608.
32. Bill A: The drainage of aqueous humor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1975;14:1
33. Bisgaard H, Damkjaer Nielsen M, Andersen B, Foged N, Fuglsang G, Host A, Leth C, Pedersen M, Pelck I: Adrenal function in children with bronchial asthma treated with beclomethasone dipropionate or budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:1088-1095.
34. Black RL, Oglesby RB, von Sallmann L, Bunim JJ: Posterior subcapsular cataracts induced by corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA* 1960;174:166-171.
35. Blais L, Ernst P, Suissa S: Confounding by indication and channeling over time: the risks of beta-2-agonists. *Am J Epidemiol* 1996;144:1161-1169.
36. Bochow TW, West SK, Azar A, Munoz B, Sommer A, Taylor HR: Ultraviolet light exposure and risk of posterior subcapsular cataracts. *Arch Ophthalmol* 1989;107:369-372.
37. Bonting SL, Caravaggio LL, Hawkins NM: Studies on sodium-potassium activated adenosine triphosphatase VI, its role in cation transport in the lens of cat, calf and rabbit. *Arch Biochem* 1963;101:47
38. Braver DA, Richards RD, Good TA: Posterior subcapsular cataracts in steroid treated children. *Arch Ophthalmol* 1967;77:161-162.
39. Bresnick EH, Dalman FC, Sanchez ER, Pratt WB: Evidence that the 90-kDa heat shock protein is necessary for the steroid binding conformation of the L cell glucocorticoid receptor. *J Biol Chem* 1989;264:4992-4997.
40. British Thoracic Society: Guidelines for management of asthma in adults: I-chronic persistent asthma. *BMJ* 1990;301:651-653.
41. British Thoracic Society and others: Guidelines for the management of asthma: a summary. *BMJ* 1993;306:776-782.
42. Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS: Beclomethasone dipropionate. A reappraisal of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy after a decade of use in asthma and rhinitis. *Drugs* 1992;28:99-126.
43. Brogden RN, McTavish D: Budesonide. An updated review of its pharmacological properties, and therapeutic efficacy in asthma and rhinitis. *Drugs* 1992;44:375-407.
44. Brogden RN, Pinder RM, Sawyer PR, Speight TM, Avery GS: Beclomethasone dipropionate inhaler: A review of its pharmacology, therapeutic value and adverse effects. I: Asthma. *Drugs* 1975;10:166-210.

45. Brown PH, Blundell G, Greening AP, Crompton GK: Screening for hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatics taking high dose inhaled corticosteroids. *Respir Med* 1991;85:511-516.
46. Brown PH, Blundell G, Greening AP, Crompton GK: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatics inhaling high dose corticosteroids. *Respir Med* 1991;85:501-510.
47. Brubaker RF, Halpin JA: Open-angle glaucoma associated with topical administration of flurandrenolide to the eye. *Mayo Clin Proc* 1975;50:322-326.
48. Bryson HM, Faulds D: Intranasal fluticasone propionate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in allergic rhinitis. *Drugs* 1992;43:760-775.
49. Bucala R, Fishman J, Cerami A: Formation of covalent adducts between cortisol and 16-alpha-hydroxyestrone and protein: possible role in the pathogenesis of cortisol toxicity and systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci* 1982;79:3320-3324.
50. Bucala R, Manabe S, Urban RC, Cerami A: Nonenzymatic modification of lens crystallins by prednisolone induces sulfhydryl oxidation and aggregate formation: in vitro and in vivo studies. *Exp Eye Res* 1985;41:353-363.
51. Bucala R, Manabe S, Urban RC, Cerami A: Glucocorticoid-lens protein adducts in experimentally induced steroid cataracts. *Exp Eye Res* 1985;40:853-863.
52. Burde RM, Becker B: Corticosteroid-induced glaucoma and cataracts in contact lens wearers. *JAMA* 1970;213:2075-2077.
53. Butcher JM, Austin M, McGalliard J, Bourke RD: Bilateral cataracts and glaucoma induced by long term use of steroid eye drops. *BMJ* 1994;309:43
54. Buttgerit F, Dimmeler S, Neugebauer E, Burmester GR: Wirkungsmechanismen der hochdosierten Glucocorticoidtherapie. *DMW* 1996;121:248-252.
55. Carlsson B, Sjöstrand J: Increased incidence of cataract extractions in women above 70 years of age. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 1996;74:64-68.
56. Carson JL, Strom BL: Medicaid databases, in Strom BL (ed): *Pharmacoepidemiology*. Chichester, John Wiley and Sons; 1995:199-216.
57. Clark DJ, Lipworth BJ: Adrenal suppression with chronic dosing of fluticasone propionate compared with budesonide in adult asthmatic patients. *Thorax* 1997;52:55-58.
58. Clark WG, Brater DC, Johnson AR: Pharmacokinetic characteristics of drugs, in Clark WG, Brater DC, Johnson AR (eds): *Goth's Medical Pharmacology*. St.Louis, C.V.Mosby; 1992:773-792.

59. Clissold SP, Heel RC: Budesonide. A preliminary review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy in asthma and rhinitis. *Drugs* 1984;28:485-518.
60. Collet JP, Boivin JF, Spitzer WO: Bias and confounding in pharmacoepidemiology, in Strom BL (ed): *Pharmacoepidemiology*. Chichester, J.Wiley&Sons; 1994:609-627.
61. Costagliola C, Iuliano G, Menzione M, Apponi-Battini G, Auricchio G: Effect of topical glucocorticoid administration on the protein and nonprotein sulfhydryl groups of the rabbit lens. *Ophthalmic Res* 1987;19:351-356.
62. Cotlier E, Becker B: Topical corticosteroids and galactose cataracts. *Invest Ophthalmol* 1965;4:806-814.
63. Covell LL: Glaucoma induced by systemic steroid therapy. *Am J Ophthalmol* 1958;45:108-109.
64. Cremer-Bartels G, Hockwin O, Ganter K, Werry H: Additionskatarakt nach Corticosteroidapplikation bei Galaktose-gefütterten Ratten. *Ber Dtsch Ophthal Ges* 1968;69:436-439.
65. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR: Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *New Engl J Med* 1997;337:8-14.
66. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR: Inhaled Corticosteroids and the Risk of Cataract (Reply). *N Engl J Med* 1997;337:1555
67. Danyluk AW, Paton D: Diagnosis and management of glaucoma. *Clin Symp* 1991;43:2-32.
68. Das SN, Hitchings RA: Steroid glaucoma. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1971;91:749-756.
69. Derendorf H: Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of inhaled corticosteroids in relation to efficacy and safety. *Respir Med* 1997;91 (Suppl. A):22-28.
70. Derendorf H, Hochhaus G, Meibohm B, Möllmann H, Barth J: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:S440-S446.
71. Derendorf H, Hochhaus G, Rohatagi S, Mollmann H, Barth J, Sourgens H, Erdman M: Pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after intravenous, oral, and inhaled administration. *J Clin Pharmacol* 1995;35:302-305.
72. Dickerson JE, Steely HT, Englisch-Wright SL, Clark AF: The effect of dexamethasone on integrin and laminin expression in cultured human trabecular meshwork cells. *Exp Eye Res* 1998;66:731-738.
73. Dickerson JEJ, Dotzel E, Clark AF: Steroid-induced cataract: new perspective from in vitro and lens culture studies. *Exp Eye Res* 1997;65:507-516.

74. Dielemans I, Vingerling JR, Wolfs RC, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT: The prevalence of primary open-angle glaucoma in a population-based study in The Netherlands. The Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1994;101:1851-1855.
75. Draeger J: Der Einfluss lokaler Steroidgaben auf den Augeninnendruck. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1965;147:386-397.
76. Dreyer EB: Inhaled steroid use and glaucoma. *N Engl J Med* 1993;329:1822
77. Edsbäcker S, Andersson KE, Ryrfeldt A: Nasal bioavailability and systemic effects of the glucocorticoid budesonide in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1985;29:477-481.
78. Efthimiou J, Barnes PJ: Effect of inhaled corticosteroids on bones and growth. *Eur Respir J* 1998;11:1167-1177.
79. Engelbrecht-Schnur S, Siegner A, Prehm P, Lütjen-Drecoll E: Dexamethasone treatment decreases hyaluronan-formation by primate trabecular meshwork cells in vitro. *Exp Eye Res* 1997;64:539-543.
80. Esch B, Paeschke N, Christ W, Kreutz G: Dokumentation und Bewertung von Arzneimittelnebenwirkungen am Beispiel des Ofloxacin. *Infection* 1991;19 (Suppl. 1):S9-S12.
81. Faich GA: Adverse-drug-reaction monitoring. *N Engl J Med* 1986;314:1589-1592.
82. Faich GA: US adverse drug reaction surveillance 1989-1994. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1996;5:393-398.
83. Farmer R: General Practice Databases in the United Kingdom and their use in pharmacoepidemiology, in Lewis MA, Meyer R, Döpfner S, Guggenmoos-Holzmann I (eds): *Rapid Response Unit. Möglichkeiten und Bedarf der Pharmakoepidemiologie in Deutschland*. Berlin, 1996:21-26.
84. Fauss DJ, Bloom E, Lui GM, Kurtz RM, Polansky JR: Glucocorticoid (GC) effects on HTM cells: Biochemical approaches and growth factor responses, in Lütjen-Drecoll E, Rohen JW (eds): *Basic Aspects of Glaucoma Research III*. Stuttgart, Schattauer; 1993:319-330.
85. Fisher RF: The Lens. Pathology of the Crystalline Lens, in Miller S (ed): *Clinical Ophthalmology*. London, Wright; 1988:275-281.
86. Forman AR, Loreto JA, Tina LU: Reversibility of corticosteroid-associated cataracts in children with the nephrotic syndrome. *Am J Ophthalmol* 1977;84:75-78.
87. Fournier C, Milot JA, Clermont M-J, O'Regan S: The concept of corticosteroid cataractogenic factor revisited. *Can J Ophthalmol* 1990;25:345-347.
88. Francois J: Cortisone et tension oculaire. *Ann Oculist* 1954;187:805-816.

89. Francois J: The importance of the mucopolysaccharides in intraocular pressure regulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1975;14:173
90. Francois J: Corticosteroid glaucoma. *Ophthalmologica* 1984;188:76-81.
91. Francois J, Benozzi G, Victoria-Troncosi V, Bohyn W: Ultrastructural and morphometric study of corticosteroid glaucoma in rabbits. *Ophthalmic Res* 1984;16:168
92. Francois J, Heintz-de Bree CH, Tripathi RC: The cortisone test and the heredity of primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1966;62:844-852.
93. Fraunfelder FT, Meyer SM: Posterior subcapsular cataracts associated with nasal or inhalation corticosteroids. *Am J Ophthalmol* 1990;109:489-490.
94. Frenkel M: Blindness due to steroid induced glaucoma. *IMJ - Illinois Medical Journal* 1969;135:160-163.
95. Friedman GD: Kaiser Permanente Medical Care Program: Northern California and other regions, in Strom BL (ed): *Pharmacoepidemiology*. Chichester, John Wiley and Sons; 1995:187-197.
96. Garbe E, Müller-Oerlinghausen B: Datenbanken im Ausland für die Arzneimittelforschung nach der Zulassung. Ein Modell auch für Deutschland? *Deutsches Ärzteblatt* 1998;49:3138-3143.
97. Giguere V, Hollenberg SM, Rosenfeld MG, Evans RM: Functional domains of the human glucocorticoid receptor. *Cell* 1986;46:645-652.
98. Giles CM, Mason GL, Duff IF, McLean JA: The association of cataract formation and systemic corticosteroid therapy. *JAMA* 1962;182:719-722.
99. Godel V, Feiler-Ofry V, Stein R: Systemic steroids and ocular fluid dynamics. I. Analysis of the sample as a whole. Influence of dosage and duration of therapy. *Acta Ophthalmol* 1972;50:655-663.
100. Goldberg S, Algur N, Levi M, Brukheimer E, Hirsch HJ, Branski D, Kerem E: Adrenal suppression among asthmatic children receiving chronic therapy with inhaled corticosteroid with and without spacer device. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;76:234-238.
101. Goldmann H: Cortisone glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1962;68:621-626.
102. Gordon AC, McDonald CF, Thomson SA, Frame MH, Pottage A, Crompton GK: Dose of inhaled budesonide required to produce clinical suppression of plasma cortisol. *Eur J Respir Dis* 1987;71:10-14.
103. Gordon DM, Kammerer WH, Freyberg RH: Examination for posterior subcapsular cataracts. A preliminary report of results in forty-five rheumatoid patients treated with corticosteroids. *JAMA* 1961;175:127-129.

104. Grant WM: Ocular complications of drugs. Glaucoma. *JAMA* 1969;207:2089-2091.
105. Grehn F, Mackensen G: *Die Glaukome*, Stuttgart, W.Kohlhammer; 1993:
106. Griffin JP: Survey of the spontaneous adverse drug reaction schemes in fifteen countries. *Br J Clin Pharmacol* 1986;22 (Suppl. 1):83S-100S.
107. Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogun H, Avorn J: Antihypertensive drug therapy and the initiation of treatment for diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1993;118:273-278.
108. Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogun H, Avorn J: Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Arch Intern Med* 1994;154:97-101.
109. Hajek AS, Sossi N, Sossi G, Palmberg P: Dexamethasone phosphate increases the accumulation of collagen in the cell layer of cultured human trabecular endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983;24:136
110. Hallas J, Hansen CG: Individual utilisation of anti-asthma medication by young adults: a prescription database analysis. *J Intern Med* 1993;234:65-70.
111. Hankinson SE, Seddon JM, Colditz GA, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Willett WC: A prospective study of aspirin use and cataract extraction in women. *Arch Ophthalmol* 1993;111:503-508.
112. Hankinson SE, Willett WC, Golditz GA, Seddon JM, Rosner B, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective study of cigarette smoking and risk of cataract surgery in women. *JAMA* 1992;268:994-998.
113. Hardie I, Hilton A, Dyer J, Rumbach O: Ocular complications in renal transplant recipients. *Transplant Proceed* 1992;24:177
114. Harding JJ: Free and protein-bound glutathione in normal and cataractous human lenses. *Biochem J* 1970;117:957-960.
115. Harding JJ, Egerton M, van Heyningen R, Harding RS: Diabetes, glaucoma, sex, and cataract: analysis of combined data from two case-control studies. *Br J Ophthalmol* 1993;77:2-6.
116. Harris JL: Glaucoma associated with steroid therapy and atopic dermatitis. *Am J Ophthalmol* 1960;49:351-353.
117. Havre DC: Cataracts in children on long-term corticosteroid therapy. *Arch Ophthalmol* 1965;73:818-821.
118. Heinemann LAJ, DoMinh T, Guggenmoos-Holzmann I, Thiel C, Garbe E: Oral contraceptives and liver cancer. Results of the Multicentre International Liver Tumor Study (MILTS). *Contraception* 1997;56:275-284.

119. Heinemann LAJ, Garbe E: Third generation oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Middle East Fert Soc J* 1998;3:29-34.
120. Heinemann LAJ, Lewis MA, Assmann A, Gravens L, Guggenmoos-Holzmann I: Could preferential prescribing and referral behaviour of physicians explain the elevated thrombosis risk found to be associated with third generation oral contraceptives? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1996;5:285-294.
121. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC: Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med* 1971;284:878-881.
122. Hernandez MR, Weinstein BI, Dunn MW, Gordon GG, Southren AL: The effect of dexamethasone on the synthesis of collagen in normal human trabecular meshwork explants. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26:1784-1788.
123. Hernandez MR, Weinstein BI, Schwartz J, Ritch R, Gordon GG, Southren AL: Human trabecular meshwork cells in culture: morphology and extracellular matrix components. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987;28:1655-1660.
124. Hernandez MR, Wenk EJ, Weinstein BI, Abumohor P, Podos SM, Dunn MW, Southren AL: Glucocorticoid target cells in human outflow pathway: autopsy and surgical specimens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983;24:1612-1616.
125. Hodapp EA, Kass MA: Corticosteroid-induced glaucoma, in Rich R, Shields MB (eds): *The secondary Glaucomas*. St.Louis, CV. Mosby Comp. 1982:258-265.
126. Hodge WG, Witcher JP, Satariano W: Risk factors for age-related cataracts. *Epidemiol Rev* 1995;17:336-346.
127. Hollenberg SM, Weinberger C, Ong ES, Cerelli G, Oro A, Lebo R, Thompson EB, Rosenfeld MG, Evans RM: Primary structure and expression of a functional human glucocorticoid receptor cDNA. *Nature* 1985;318:635-641.
128. Hollows FC, Graham PA: Intraocular pressure, glaucoma and glaucoma suspects in a defined population. *Br J Ophthalmol* 1966;50:570-586.
129. Isaac NE, Walker AM, Jick H, Gorman M: Exposure to phenothiazine drugs and risk of cataract. *Arch Ophthalmol* 1991;109:256-260.
130. Jaanus SD, Bartlett JD, Hiatt JA: Ocular effects of systemic drugs, in Bartlett JD, Jaanus SD (eds): *Clinical Ocular Pharmacology*. Boston, Butterworth-Heinemann; 1995:957-1006.
131. Jick H, Brandt DE: Allopurinol and cataracts. *Am J Ophthalmol* 1984;98:355-358.

132. Johnson D, Gottanka J, Flügel C, Hoffmann F, Ryusuke F, Lütjen-Drecoll E: Ultrastructural changes in the trabecular meshwork of human eyes treated with corticosteroids. *Arch Ophthalmol* 1997;115:375-383.
133. Johnson DH, Bradley JM, Acott TS, Fauss DJ, Polansky JR: The effect of steroids on human trabecular meshwork in perfusion organ culture (abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30 (suppl.):223
134. Johnson DH, Bradley JMB, Acott TS: The effect of dexamethasone on glycosaminoglycans of human trabecular meshwork in perfusion organ culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:2568-2571.
135. Joseph KS: The evolution of clinical practice and time trends in drug effects. *J Clin Epidemiol* 1994;47:593-598.
136. Kahn HA, Leibowitz HM, Ganley JP, et al: The Framingham Eye Study. I. Outline and major prevalence findings. *Am J Epidemiol* 1977;106:17-32.
137. Kahn HA, Milton RC: Revised Framingham eye study prevalence of glaucoma and diabetic retinopathy. *Am J Epidemiol* 1980;111:769-776.
138. Kahn HA, Milton RC: Alternative definitions of open-angle glaucoma. Effect on prevalence and associations in the Framingham eye study. *Arch Ophthalmol* 1980;98:2172-2177.
139. Kanski JJ: The Lens.Cataract Surgery, in Miller S (ed): *Clinical Ophthalmology*. London, Wright; 1988:282-291.
140. Karim AKA, Jacob TJC, Thompson GM: The human lens epithelium; Morphological and ultrastructural changes associated with steroid therapy. *Exp Eye Res* 1989;48:215-224.
141. Karim AKA, Thompson GM, Jacob TJC: Steroid aerosols and cataract formation. *BMJ* 1989;299:918
142. Kass MA, Johnson T: Corticosteroid-induced glaucoma, in Rich R, Shields MB, Krupin T (eds): *The Glaucomas*. St.Louis, C.V. Mosby Company; 1989:1161-1168.
143. Katsunuma T, Akasawa A, Iikura Y: Adrenal function of children with bronchial asthma treated with beclomethasone dipropionate. *Ann Allergy* 1992;69:529-532.
144. Kaye LD, Kalenak JW, Price RL, Cunningham R: Ocular implications of long-term prednisone therapy in children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1993;30:142-144.
145. Kayes J, Becker B: The human trabecular meshwork in corticosteroid-induced glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1969;67:9-54.
146. Kewley GD: Possible association between beclomethasone dipropionate aerosol and cataracts. *Aust Paediatr J* 1980;16:117-118.

147. Kinoshita JH: Mechanisms initiating cataract formation. Proctor lecture. *Invest Ophthalmol* 1974;13:713-724.
148. Kitazawa Y: Increased intraocular pressure induced by corticosteroids. *Am J Ophthalmol* 1976;82:492-495.
149. Kitazawa Y, Horie T: The prognosis of corticosteroid-responsive individuals. *Arch Ophthalmol* 1981;99:819-823.
150. Kitazawa Y, Horie T, Aoki S, Suzuki M, Nishioka K: Untreated ocular hypertension. A long-term prospective study. *Arch Ophthalmol* 1977;95:1180-1184.
151. Knepper PA, Breen M, Weinstein HG, Black LJ: Intraocular pressure and glycosaminoglycan distribution in the rabbit eye: effect of age and dexamethasone. *Exp Eye Res* 1978;27:567
152. Knepper PA, Collins JA, Federick R: Effect of dexamethasone, progesterone and testosterone on IOP and GAGs in the rabbit eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26:1093-1100.
153. Kobayashi Y, Akaishi K, Nishio T, Kimura Y, Nagata M: Posterior subcapsular cataract in nephrotic children receiving steroid therapy. *Am J Dis Child* 1974;128:671-673.
154. Koch HR, Hillenblink M, Liappis N: Über den Einfluss einer Hydrocortisonbehandlung auf die Entwicklung von diabetischen Linsentrübungen bei Ratten. *Albrecht v Graefes Arch klin exp Ophthalm* 1976;200:211-222.
155. Kramer MS: *Clinical Epidemiology and Biostatistics. A Primer for Clinical Investigators and Decision-Makers*, Heidelberg, Springer-Verlag; 1988
156. Kreienbrock L, Schach S: *Epidemiologische Methoden*, Stuttgart, Gustav Fischer; 1995
157. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Boyle P, Franceschi S: Medical history and primary liver cancer. *Canc Res* 1990;50:6274-6277.
158. Laval J, Collier R: Elevation of intraocular pressure due to hormonal steroid therapy in uveitis. *Am J Ophthalmol* 1955;39:175-182.
159. LaVecchia C, Negri E, Franceschi S, D'Avanzo B, Boyle P: A case-control study of diabetes mellitus and cancer risk. *Br J Cancer* 1994;70:950-953.
160. Law CM, Marchant JL, Honour JW, Preece MA, Warner JO: Nocturnal adrenal suppression in asthmatic children taking inhaled beclomethasone dipropionate. *Lancet* 1986;1:942-944.
161. Lawson DH, Gray JMB, McKillop C, Clarke J, Lee FD, Patrick RS: Diabetes mellitus and primary hepatocellular carcinoma. *Q J Med* 1986;234:945-955.

162. Lee PF: The influence of systemic steroid therapy on the intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 1958;46:328-331.
163. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, et al: The Framingham Eye Study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol* 1980;24:335-610.
164. Leiner S: Inhaled corticosteroids and the risk of cataract. *New Engl J Med* 1997;337:1554
165. Leske MC: The epidemiology of open-angle glaucoma: a review. *Am J Epidemiol* 1983;118:166-191.
166. Leske MC, Sperduto RD: The epidemiology of senile cataracts: a review. *Am J Epidemiol* 1983;118:152-165.
167. Leufkens HG, Urquhart J: Automated record linkage and other approaches to pharmacoepidemiology in the Netherlands, in Strom BL (ed): *Pharmacoepidemiology*. Chichester, John Wiley and Sons; 1995:231-244.
168. Levene R, Wigdor A, Edelstein A, Baum J: Topical corticosteroid in normal patients and glaucoma suspects. *Arch Ophthalmol* 1967;77:593-597.
169. Lewis MA, Heinemann LAJ, MacRae KD, Bruppacher R, Spitzer WO: The increased risk of venous thromboembolism and the use of third generation progestagens: role of bias in observational research. *Contraception* 1996;54:5-13.
170. Lidegaard O, Milsom I: Oral contraceptives and thrombotic diseases: impact of new epidemiological studies. *Contraception* 1996;53:135-139.
171. Limaye SR, Sasikala P, Leticia UT: Relationship of steroid dose to degree of posterior subcapsular cataracts in nephrotic syndrome. *Ann Ophthalmol* 1988;20:225-227.
172. Lipworth BJ: New perspectives on inhaled drug delivery and systemic bioactivity. *Thorax* 1995;50:105-110.
173. Lipworth BJ, Clark DJ, McFarlane LC: Adrenocortical activity with repeated twice daily dosing of fluticasone propionate and budesonide given via a large volume spacer to asthmatic school children. *Thorax* 1997;52:686-689.
174. Liu CS, Leonard TJ, Brown NA: The Lens Opacities Case-Control Study. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1635-1636.
175. Livingston PM, Carson CA, Taylor HR: The epidemiology of cataract: A review of the literature. *Ophthalmic Epidemiology* 1995;2:151-164.

176. Long WF: A case of elevated intraocular pressure associated with systemic steroid therapy. *Am J Optom & Physiol Optics* 1977;54:248-252.
177. Lou MF, Dickerson JEJ, Garadi R, York BMJ: Glutathione depletion in the lens of galactosemic and diabetic rats. *Exp Eye Res* 1988;46:517-530.
178. Mabry RL: Corticosteroids in the management of upper respiratory allergy: the emerging role of steroid nasal sprays. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;107:855-860.
179. MacDonald TM, McDevitt DG: The Tayside Medicines Monitoring Unit (MEMO), in Strom BL (ed): *Pharmacoepidemiology*. Chichester, John Wiley and Sons; 1995:245-255.
180. MacKenzie C: Effects of inhaled corticosteroids on growth. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101 (suppl.):S451-S455.
181. Maclure M: The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol* 1991;113:144-153.
182. MacMahon B, Trichopoulos D: *Epidemiology. Principles and Methods*, Boston, Little, Brown & Company; 1996
183. Majure M, Mroueh S, Spock A: Risk factors for the development of posterior subcapsular cataracts in patients with cystic fibrosis and allergic bronchopulmonary aspergillosis treated with corticosteroids. *Pediatric Pulmonol* 1989;6:260-262.
184. Manabe S, Bucala R, Cerami A: Non-enzymatic addition of glucocorticoids to lens proteins in steroid-induced cataracts. *J Clin Invest* 1984;74:1803-1810.
185. Mason RP, Kosoko O, Wilson MR, et al: National survey of the prevalence and risk factors of glaucoma in St. Lucia, West Indies. Part I. Prevalence findings. *Ophthalmology* 1989;96:1363-1368.
186. Matsumoto Y, Johnson DH: Dexamethasone decreases phagocytosis by human trabecular meshwork cells in situ. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:1902-1907.
187. Matthys H: Asthmatherapie mit topisch wirksamen Steroiden. *Internist* 1995;36:1005-1009.
188. Mayman CI, Miller D, Tijerina ML: In vitro production of steroid cataract in bovine lens. II. Measurement of sodium-potassium adenosine triphosphatase activity. *Acta Ophthalmologica* 1979;57:1107-1116.
189. McCowan C, Neville RG, Thomas GE, Crombie IK, Clark RA, Ricketts IW, Cairns AY, Warner FC, Greene SA, White E: Effect of asthma and its treatment on growth: four year follow up of cohort of children from general practices in Tayside, Scotland. *BMJ* 1998;316:668-672.

190. Melchor R, Biddiscombe MF, Mak VHF, Short MD, Spiro SG: Lung deposition patterns of directly labelled salbutamol in normal subjects and in patients with reversible airflow obstructions. *Thorax* 1993;48:506-511.
191. Miettinen OS: *Theoretical Epidemiology: Principles of Occurrence Research in Medicine*, New York, John Wiley & Sons; 1985
192. Miettinen OS: The 'case-control' study: valid selection of subjects. *J Chron Dis* 1985;38:543-548.
193. Miettinen OS, Caro JJ: Principles of nonexperimental assessment of excess risk, with special reference to adverse drug reactions. *J Clin Epidemiol* 1989;42:325-331.
194. Miller D, Peczon JD, Whitworth CG: Corticosteroids and functions in the anterior segment of the eye. *Am J Ophthalmol* 1965;59:31-34.
195. Miller E, Blatman B, Einarson TR: A survey of population-based drug databases in Canada. *Can Med Assoc J* 1996;154:1855-1864.
196. Mindel JS, Tavitian HO, Smith H, Walker EC: Comparative ocular pressure elevations by medrysone, fluorometholone and dexamethasone. *Arch Ophthalmol* 1980;98:1577-1578.
197. Mishima N, Nishida T, Otari T: Dexamethasone inhibition of phagocytosis by corneal keratocytes in culture. *Arch Ophthalmol* 1988;106:978-980.
198. Mitchell AA: Special Considerations in Studies of Drug-induced Birth Defects, in Strom BL (ed): *Pharmacoepidemiology*. New York, John Wiley & Sons; 1994:595-608.
199. Munoz B, Tajchman U, Bochow T, West S: Alcohol use and risk of posterior subcapsular opacities. *Arch Ophthalmol* 1993;111:110-112.
200. Müller-Breitenkamp U, Ohrloff C, Hockwin O: Aspekte zur Physiologie, Pathologie und Epidemiologie der Katarakt. *Ophthalmologe* 1992;89:257-267.
201. Nassif E, Weinberger M, Sherman B, Brown K: Extrapulmonary effects of maintenance corticosteroid therapy with alternate-day prednisone and inhaled beclomethasone in children with chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:518-529.
202. National Institutes of Health: International Consensus Report on Diagnosis and Treatment of Asthma. *National Heart, Lung and Blood Institute* 1992;pub no 92-3091:
203. Neumann F, Schenck B, Schleusener H, Schweikert HU: Endokrinpharmakologie. Pharmakotherapie mit Hormonen, in Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K (eds): *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Heidelberg, Spektrum Akademischer Verlag; 1996:581-637.

204. Nguyen TD, Huang W, Bloom E, Polansky JR: Glucocorticoid (GC) effects on HTM cells: Molecular biology approaches, in Lütjen-Drecoll E, Rohen JW (eds): *Basic Aspects of Glaucoma Research III*. Stuttgart, Schattauer; 1993:331-343.
205. Nicolaizik WH, Marchant JL, Preece MA, Warner JO: Endocrine and lung function in asthmatic children on inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:624-628.
206. Nikolaizik WH, Marchant JL, Preece MA, Warner JO: Nocturnal cortisol secretion in healthy adults before and after inhalation of budesonide. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:97-101.
207. Ninan TK, Reid IW, Carter PE, Smail PJ, Russel G: Effects of high doses of inhaled corticosteroids on adrenal function in children with severe persistent asthma. *Thorax* 1993;48:599-602.
208. Nishigori H, Hayashi R, Lee JW, Iwatsuru M: Effect of MPG on glucocorticoid-induced cataract formation in developing chick embryo. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984;25:1051-1055.
209. Opatowsky I, Feldman RM, Gross R, Feldman ST: Intraocular pressure elevation associated with inhalation and nasal corticosteroids. *Ophthalmology* 1995;102:177-179.
210. Pakes GE, Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS: Flunisolide: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in rhinitis. *Drugs* 1980;19:397-411.
211. Paterson GD, Owen R: Further studies on systemic steroids, in Paterson G, Miller SJH, Paterson GD (eds): *Drug mechanisms in glaucoma*. London, J.&A. Churchill LTD; 1966:249-253.
212. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, Ullman A: Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1405-1411.
213. Pedersen S, Fuglsang G: Urine cortisol excretion in children treated with high doses of inhaled corticosteroids: a comparison of budesonide and beclomethasone. *Eur Respir J* 1988;1:433-435.
214. Pedersen S, Steffensen G, Ohlsson SV: The influence of orally deposited budesonide after inhalation from a Turbuhaler. *Br J Clin Pharmacol* 1993;36:211-214.
215. Platt R: Harvard Community Health Plan, in Strom BL (ed): *Pharmacoepidemiology*. Chichester, John Wiley and Sons; 1995:277-287.

216. Polansky JR: HTM cell culture model for steroid effects on intraocular pressure: Overview, in Lütjen-Drecoll E, Rohen JW (eds): *Basic Aspects of Glaucoma Research III*. Stuttgart, Schattauer; 1993:307-318.
217. Polansky JR, Fauss DJ, Chen P, Chen H, Lütjen-Drecoll E, Johnson D, Kurtz RM, Ma ZD, Bloom E, Nguyen TD: Cellular pharmacology and molecular biology of the trabecular meshwork inducible glucocorticoid response gene product. *Ophthalmologica* 1997;211:126-139.
218. Polansky JR, Fauss DJ, Nguyen TD: Ophthalmic corticosteroids and steroid glaucoma mechanisms. *Ophthalmol Clin North Am* 1995;8:215-228.
219. Porter R, Crombie AL, Gardner PS, Uldall RP: Incidence of ocular complications in patients undergoing renal transplantation. *BMJ* 1972;3:133-136.
220. Prahl P: Adrenocortical suppression following treatment with beclomethasone and budesonide. *Clin Exp Allergy* 1991;21:145-146.
221. Pratt WB: The role of heat shock proteins in regulating the function, folding, and trafficking of the glucocorticoid receptor. *J Biol Chem* 1993;268:21455-21458.
222. Putney LK, Brandt JD, O'Donnell E: Effects of dexamethasone on sodium-potassium-chloride cotransport in trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:1229-1240.
223. Quigley HA: Open-angle glaucoma. *N Engl J Med* 1993;328:1097-1106.
224. Ramsell TG, Trillwood W, Draper G: Effects of prednisolone eye drops. A trial of the effects of prednisolone phosphate eye drops on the intra-ocular pressure of normal volunteers. *Br J Ophthalmol* 1967;51:398-402.
225. Reddy VN, Giblin FJ: Metabolism and function of glutathione in the lens. *Ciba Found Symp* 1984;105:65-87.
226. Renfro L, Snow JS: Ocular effects of topical and systemic steroids. *Dermatologic Clinics* 1992;10:505-512.
227. Rohen JW, Linner E, Witmer R: Electron microscopic studies on the trabecular meshwork in two cases of corticosteroid-glaucoma. *Exp Eye Res* 1973;17:19-31.
228. Roll P, Benedikt O: Elektronenoptische Untersuchung des Trabekelwerkes bei einem Kortikosteroidglaukom. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1979;174:421-428.
229. Rooklin AR, Lampert SI, Jaeger EA, McGeady SJ, Mansmann HC: Posterior subcapsular cataracts in steroid-requiring asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 1979;63:383-386.
230. Sackett DL: Bias in analytic research. *J Chron Dis* 1979;32:51-63.

231. Samples JR, Alexander JP, Acott TS: Regulation of the levels of human trabecular matrix metalloproteinases and inhibitor by interleukin-1 and dexamethasone. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:3386-3395.
232. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GOH: Linse, in Naumann GOH (ed): *Pathologie des Auges*. Berlin, Springer; 1997:845-954.
233. Schwab IR, Armstrong MA, Friedman GD, Wong IG, Carpentieri AC, Dawson CR: Cataract extraction. Risk factors in a health maintenance organization population under 60 years of age. *Arch Ophthalmol* 1988;106:1062-1065.
234. Schwartz JT, Reuling FH, Feinleib M, Garrison RJ, Collie DJ: Twin heritability study of the effect of corticosteroids on intraocular pressure. *Journal of Medical Genetics* 1972;9:137-143.
235. Schwartz JT, Reuling FH, Feinleib M, Garrison RJ, Collie DJ: Twin study on ocular pressure after topical dexamethasone. 1. Frequency distribution of pressure response. *Am J Ophthalmol* 1973;76:126-136.
236. Schwartz JT, Reuling FH, Feinleib M, Garrison RJ, Collie DJ: Twin study on ocular pressure following topically applied dexamethasone. II. Inheritance of variation in pressure response. *Arch Ophthalmol* 1973;90:281-286.
237. Schwartz JT, Reuling FH, Jr., Feinleib M, Garrison RJ, Collie DJ: Twin heritability study of the corticosteroid response. *Transactions - American Academy of Ophthalmology & Otolaryngology* 1973;77:OP126-36.
238. Selroos O, Hulme M: Effect of a volumatic spacer and mouth rinsing on systemic absorption of inhaled corticosteroids from a metered-dose inhaler and dry powder inhaler. *Thorax* 1991;46:891-894.
239. Shields MB: Glaucomas associated with ocular inflammation, in Shields MB (ed): *Textbook of Glaucoma*. Baltimore, Williams&Wilkins; 1992:356-373.
240. Shirato S, Bloom E, Polansky J, Alvarado J, Stilwell L: Phagocytotic properties of confluent cultured human trabecular meshwork cells (abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29 (suppl.):125
241. Sift R, Van Staa T, Abenhaim L, Ebner D: A study of the longitudinal utilization and switching-patterns of non-steroidal anti-inflammatory drugs using a pharmacy based approach. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1997;6:263-268.
242. Simons FER, Persaud MP, Gillespie CA, Cheang M, Shuckett EP: Absence of posterior subcapsular cataracts in young patients treated with inhaled glucocorticoids. *Lancet* 1993;342:776-778.

243. Simons FER, Simons KJ: Optimum pharmacological management of chronic rhinitis. *Drugs* 1989;38:313-331.
244. Skalka HW, Prchal JT: Effect of corticosteroids on cataract formation. *Arch Ophthalmol* 1980;98:1773-1777.
245. Skuta GL, Morgan RK: Corticosteroid-induced glaucoma, in Ritch R, Shields MB, Krupin T (eds): *The Glaucomas*. St. Louis, Mosby; 1996:1177-1188.
246. Smith CL: "Corticosteroid glaucoma" a summary and review of the literature. *Am J Med Sci* 1966;252:239-244.
247. Smith MJ, Hodson ME: Effects of long-term inhaled high dose beclomethasone dipropionate on adrenal function. *Thorax* 1983;38:676-681.
248. Snyder RW, Stamer WD, Kramer TR, Seftor REB: Corticosteroid treatment and trabecular meshwork proteases in cell and organ culture supernatants. *Exp Eye Res* 1993;57:461-468.
249. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, et al: Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1090-1095.
250. Sorva RA, Turpeinen MT: Asthma, glucocorticoids and growth. *Ann Med* 1994;26:309-314.
251. Sossie N, Hajek A, Palmberg P: Dexamethasone phosphate causes increased accumulation of hyaluronic acid in the cell layer of cultured human trabecular endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982;22:192
252. Southren AL, Dominguez MO, Gordon GG, Wenk EJ, Hernandez MR, Dunn MW, Weinstein BI: Nuclear translocation of the cytoplasmic glucocorticoid receptor in the iris-ciliary body and adjacent corneoscleral tissue of the rabbit following topical administration of various glucocorticoids. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983;24:147-152.
253. Southren AL, Gordon GG, l'Hommedieu D, Ravikumar S, Dunn MW, Weinstein BI: 5 beta-Dihydrocortisol: possible mediator of the ocular hypertension in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26:393-395.
254. Southren AL, Gordon GG, Yeh HS, Dunn MW, Weinstein BI: Receptors for glucocorticoids in the lens epithelium of the calf. *Science* 1978;200:1177-1178.
255. Southren AL, Gordon GG, Yeh HS, Dunn MW, Weinstein BI: Nuclear translocation of the cytoplasmic glucocorticoid receptor in the iris-ciliary body of the rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979;18:517-521.

256. Spaeth GL, Rodrigues MM, Weinreb S: Steroid induced glaucoma: A. Persistent elevation of intraocular pressure. B. Histopathological aspects. *Trans Amer Ophthalmol Soc* 1977;75:353-381.
257. Spaeth GL, von Sallmann L: Corticosteroids and cataracts. *International Ophthalmology Clinics* 1966;6:915-928.
258. Spiers F: A case of irreversible steroid-induced rise in intraocular pressure. *Acta Ophthalmol* 1965;43:419-422.
259. Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, Horwitz RI, Habbick B, Cockcroft D, Boivin JF, McNutt M, Buist AS, Rebeck AS: The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med* 1992;326:501-506.
260. Sponsel WE, Rapoza PA: Posterior subcapsular cataract associated with indapamide therapy. *Arch Ophthalmol* 1992;110:454
261. Springer C, Avital A, Maayan C, Rosler A, Godfrey S: Comparison of budesonide and beclomethasone dipropionate for treatment of asthma. *Arch Dis Child* 1997;62:815-819.
262. Starka L, Obenberger J: Steroids and intraocular pressure. *J Steroid Biochem* 1976;7:979
263. Steely HT, Browder SL, Julian MB, Miggans ST, Wilson KL, Clark AF: The effects of dexamethasone on fibronectin expression in cultured human trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2242-2250.
264. Stern JJ: Acute glaucoma during cortisone therapy. *Am J Ophthalmol* 1953;36:389-390.
265. Strand LM, Downey W: Health databases in Saskatchewan, in Strom BL (ed): *Pharmacoepidemiology*. Chichester, John Wiley and Sons; 1995:217-229.
266. Strom BL: Sample size considerations for pharmacoepidemiology studies, in Strom BL (ed): *Pharmacoepidemiology*. Chichester, John Wiley & Sons; 1994:29-38.
267. Strom BL: *Pharmacoepidemiology*, Chichester, Wiley; 1994:
268. Strom BL, Tugwell P: Pharmacoepidemiology: current status, prospects, and problems. *Ann Intern Med* 1990;113:179-181.
269. Suissa S: The case-time-control design. *Epidemiology* 1995;6:248-253.
270. Suissa S, Blais L, Spitzer WO, Cusson J, Lewis M, Heinemann L: First-time use of newer oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Contraception* 1997;56:
271. Szmyd L, Schwartz B: Association of systemic hypertension and diabetes mellitus with cataract extraction. *Ophthalmology* 1989;96:1248-1252.
272. Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J: The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: The accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J Clin Epidemiol* 1995;48:999-1009.

273. Tavani A, Negri E, La Vecchia C: Selected diseases and risk of cataract in women. A case-control study from Northern Italy. *Ann Epidemiol* 1995;5:234-238.
274. Tavani A, Negri E, La Vecchia C: Food and nutrient intake and risk of cataract. *Ann Epidemiol* 1996;6:41-46.
275. Thorsson L, Edsbäcker S, Conradsen TB: Lung deposition of budesonide from Turbohaler is twice that from a pressurized metered-dose inhaler p-MDI. *Eur Resp J* 1994;7:1839-1844.
276. Tinkelman DG, Reed CE, Nelson HS, Offord KP: Aerosol beclomethasone dipropionate compared with theophylline as primary treatment of chronic, mild to moderately severe asthma in children. *Pediatrics* 1993;92:64-77.
277. Todd G, Dunlop K, McNaboe J, Ryan MF, Carson D, Shields MD: Growth and adrenal suppression in asthmatic children treated with high-dose fluticasone propionate. *Lancet* 1996;348:27-29.
278. Toogood JH: Side effects of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:705-713.
279. Toogood JH, Jennings B, Hodsman AB, Baskerville J, Fraher LJ: Effects of dose and dosing schedule of inhaled budesonide on bone turnover. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:572-580.
280. Toogood JH, Markov AE, Baskerville J, Dyson C: Association of ocular cataracts with inhaled and oral steroid therapy during long-term treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:571-579.
281. Tripathi RC, Kirschner BS, Kipp M, Tripathi BJ, Slotwiner D, Borisuth NS, Karrison T, Ernest JT: Corticosteroid treatment for inflammatory bowel disease in pediatric patients increases intraocular pressure. *Gastroenterology* 1992;102:1957-1961.
282. Urban RC, Jr., Cotlier E: Corticosteroid-induced cataracts. *Surv Ophthalmol* 1986;31:102-110.
283. van Heyningen R: The human lens. I. A comparison of cataracts extracted in Oxford (England) and Shikarpur (W Pakistan). *Exp Eye Res* 1972;13:136-147.
284. van Heyningen R, Harding JJ: Do aspirin-like analgesics protect against cataract? A case-control study. *Lancet* 1986;1:1111-1113.
285. van Heyningen R, Harding JJ: A case-control study of cataract in Oxfordshire: some risk factors. *Br J Ophthalmol* 1988;72:804-808.
286. Van Staa T, Abenham L: Utilization dynamics and risk comparisons in studies that use prescription information. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1994;3:191-197.

287. Vargas R, Dockhorn RJ, Findlay SR, Korenblat PE, Field EA, Kral KM: Effect of fluticasone propionate aqueous nasal spray versus oral prednisone on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:191-197.
288. Vie R: Glaucoma and amaurosis associated with long-term application of topical corticosteroids to the eyelids. *Acta Derm Venereol* 1980;60:541-542.
289. Volovitz B, Amir J, Malik H, Kauschansky A, Varsano I: Growth and pituitary-adrenal function in children with severe asthma treated with inhaled budesonide. *N Engl J Med* 1993;329:1703-1708.
290. Volovitz B, Kauschansky A, Nussinovitch M, Harel L, Varsano I: Normal diurnal variation in serum cortisol concentration in asthmatic children treated with inhaled budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:874-878.
291. Wacholder S, McLaughlin JK, Silverman DT, Mandel JS: Selection of controls in case-control studies: I. Principles. *Am J Epidemiol* 1992;135:1019-1028.
292. Wacholder S, Silverman DT, McLaughlin JK, Mandel JS: Selection of controls in case-control studies. II. Types of controls. *Am J Epidemiol* 1992;135:1029-1041.
293. Walker AM, Jick H, Gorman MR, Wallach RW: Steroids, diabetes, analgesics, and the risk of cataract. Lessons from the epidemiology of cataract extraction. *J Clin Res Drug Dev* 1988;2:227-232.
294. Weinreb RN, Bloom E, Baxter JD, Alvarado J, Lan N, O'Donnell J, Polansky JR: Detection of glucocorticoid receptors in cultured human trabecular cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981;21:403-407.
295. Weinreb RN, Polansky JR, Kramer SG, Baxter JD: Acute effects of dexamethasone on intraocular pressure in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26:170-175.
296. Wenk EJ, Hernandez MR, Weinstein BI, Gordon GG, Dunn MW, Southren AL: Glucocorticoid receptor binding in bovine lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982;22:599-605.
297. Werler MM, Pober BR, Nelson K, Holmes LB: Reporting accuracy among mothers of malformed and nonmalformed infants. *Am J Epidemiol* 1989;129:415-421.
298. WHO: *Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries, and Causes of Death Based on the Recommendations of the Ninth Revision Conference, 1975*, Geneva, World Health Organization; 1977
299. Williamson J, Paterson RW, McGavin DD, Jasani MK, Boyle JA, Doig WM: Posterior subcapsular cataracts and glaucoma associated with long-term oral corticosteroid therapy. In patients with rheumatoid arthritis and related conditions. *Br J Ophthalmol* 1969;53:361-372.

300. Wilson AM, McFarlane LC, Lipworth BJ: Effects of repeated once daily dosing of three intranasal corticosteroids on basal and dynamic measures of hypothalamic-pituitary-adrenal-axis activity. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:470-474.
301. Wilson DM, Martin JHS, Niall JF: Raised intraocular tension in renal transplant recipients. *Med J Aust* 1973;482-484.
302. Wilson K, McCartney MD, Miggans ST, Clark AF: Dexamethasone induced ultrastructural changes in cultured human trabecular meshwork cells. *Cur Eye Res* 1993;12:783-793.
303. Wilson MR: Glaucoma in blacks: where do we go from here? *JAMA* 1989;261:281-282.
304. Wilson MR: Epidemiological features of glaucoma. *Int Ophthalmol Clin* 1990;30:153-160.
305. Wilson MR: Epidemiological features of glaucoma. *Int Ophthalmol Clin* 1990;30:153-160.
306. Wiseman LR, Benfield P: Intranasal fluticasone propionate. A reappraisal of its pharmacology and clinical efficacy in the treatment of rhinitis. *Drugs* 1997;53:885-907.
307. Woodcock A: Effects of inhaled corticosteroids on bone density and metabolism. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:S456-S459.
308. Würthwein G, Rohdewald P: Activation of beclomethasone dipropionate by hydrolysis to beclomethasone-17-monopropionate. *Biopharm Drug Dispos* 1990;11:381-394.
309. Yiallourous PK, Milner AD, Conway E, Honour JW: Adrenal function and high dose inhaled corticosteroids for asthma. *Arch Dis Child* 1997;76:405-410.
310. Yola M, Lucien A: Evidence of the depletion of susceptibles effect in non-experimental pharmacoepidemiologic research. *J Clin Epidemiol* 1994;47:731-737.
311. Yun AJ, Murphy CG, Polansky JR, Newsome DA, Alvarado JA: Proteins secreted by human trabecular cells. Glucocorticoids and other effects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:2012-2022.
312. Zimmerman L: Demonstration of hyaluronidase-sensitive acid mucopolysaccharide. *Am J Ophthalmol* 1957;44:1

9 APPENDIX

Nachfolgend erfolgt ein elektronischer Verweis auf die Veröffentlichungen, auf denen diese Arbeit beruht und die im Internet in der Datenbank MEDLINE bzw. über die Homepage des Deutschen Ärzteblatts verfügbar sind. Für weitere Veröffentlichungen, die nicht in MEDLINE abrufbar sind, wird die Literaturstelle angegeben.

V 1: Heinemann LAJ, **Garbe E**. Cardiovascular Risks Associated with Oral Contraceptives. In: Rabe T, Runnebaum B (eds.). Fertility Control – Update and Trends. Springer Verlag Berlin Heidelberg 1999: 91-119

V 2: Heinemann LAJ, **Garbe E**. Third generation oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Middle East Fertility Society Journal* 1998; 3: 29-34

V 3: **Garbe E**, Müller-Oerlinghausen B. Datenbanken im Ausland für die Arzneimittelforschung nach der Zulassung. Ein Modell auch für Deutschland? *Deutsches Ärzteblatt* 1998,49: 3138-3143

<http://www.aerzteblatt.de/cgi-bin/anz.pl?id=14669>

V 4: **Garbe E**, LeLorier J, Boivin J, Suissa S. Risk of ocular hypertension or open-angle glaucoma in elderly patients on oral glucocorticoids. *Lancet* 1997; 350: 979-982

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9329512&dopt=Abstract

V 5: **Garbe E**, LeLorier J, Boivin J, Suissa S. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or open-angle glaucoma. *JAMA* 1997; 277: 722-727

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9042844&dopt=Abstract

V 6: **Garbe E**, Boivin J, LeLorier J, Suissa S. Selection of controls in database case-control studies: Glucocorticoids and the risk of glaucoma. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 129-135

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9474073&dopt=Abstract

V 7: **Garbe E**, Suissa S. Inhaled glucocorticoids and the risk of cataracts (letter). *New Engl J Med* 1997; 337: 1555

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9380124&dopt=Abstract

V 8: **Garbe E**, LeLorier J, Suissa S. Association of inhaled corticosteroid use with cataract extraction in elderly patients. *JAMA* 1998, 280: 539-543

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9707144&dopt=Abstract