

Ist Cortison ein DMARD?



Dr. Thomas Schwingenschlögl

Seit mehr als 50 Jahren stehen Cortisol und seine Derivate im Dienste der Medizin. Schon um 1940 wurden Glucocorticoide (GC) erstmals mit Erfolg zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) eingesetzt.

GC sind heute die Therapiegrundlage für eine Vielzahl von Erkrankungen bei Kindern und Erwachsenen, wobei neben Gebieten wie der Lungenheilkunde, der Onkologie oder Gastroenterologie vor allem die Rheumatologie ein bevorzugter Indikationsbereich für Cortisol ist. Die entzündungshemmende und immunmodulierende Wirkung von GC konnte in zahlreichen Studien belegt werden.

Viele Jahre waren Experten uneinig, ob Cortison zu den DMARDs (= disease modifying antirheumatic drugs) zu zählen ist. Dank einer Reihe von Studien ist der krankheitsmodulierende Effekt der Steroide eindeutig belegt. Vor allem bei der Früharthritis können GC die radiologische Progression deutlich verzögern, und das bei Tagesdosen zwischen 6,5–10,5 mg Prednisolonäquivalent.

In der Rheumatologie zählen GC also zuletzt definitiv zu den DMARDs im Sinne einer Langzeitwirkung bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen mit einer Verhinderung der radiologischen Progression (Entwicklung von Usuren und Knochenerosionen) und einer deutlichen Reduktion der klinischen Symptome wie Schmerz und Schwellung, damit Verbesserung der Gesamtbefindlichkeit, Steigerung der Beweglichkeit und Gelenkskraft und des Allgemeinzustandes. Im Gegensatz zur früher üblichen Meinung ändern GC den Verlauf der

Krankheit sogar dann, wenn sie zwischen durch abgesetzt werden. Zugleich sind sie nicht toxischer als andere DMARDs, wobei auf häufige Nebenwirkungen wie die cortisoninduzierte Osteoporose, eine Gewichtszunahme, eine Wachstumsretardierung bei Kindern und eine Hyperglykämie zu achten ist und von Beginn an eine Gegenstrategie getroffen werden sollte.

Als langfristige Monotherapie sind sie allerdings weniger geeignet. Die Stärke der GC liegt in der Kombination mit anderen DMARDs, wobei einer Low-dose-Therapie mit weniger als 7,5 mg Prednisolonäquivalent der Vorzug gegeben wird.

Bei der rheumatoiden Arthritis hat die COBRA-Studie eindrucksvoll gezeigt, dass eine Step-down-Therapie über neun Monate mit GC zu Beginn der Erkrankung den Strukturschaden der Gelenke um ca. 50% reduziert (natürlich in Kombination mit anderen DMARDs). Dieser Effekt hält dann zwei Jahre an. Die in der Studie verwendete hohe Anfangsdosis von 60 mg Prednisolonäquivalent ist aber sicherlich nicht für alle Patienten sinnvoll und notwendig.

Bei undifferenzierten Synovitiden mit oligoartikulärem Gelenksbefall hat der STIVEA Trial eine eindrucksvolle Wirkung auch einer i.a. oder i.m. Verabreichung von Corticosteroiden im Sinne einer langfristigen Entzündungshemmung bewiesen.

Zu achten ist auf die circadiane Rhythmik der körpereigenen Hormonausschüttung sowie das frühmorgendliche Schmerzmaximum rheumatischer

Entzündungen. Der perfekte Moment der GC-Einnahme wäre daher um 2.00 Uhr morgens, um die Morgensteifigkeit zu verhindern. Dies ist praktisch schlecht durchführbar. Herkömmliche Cortisonpräparate werden meist zwischen 6.00 Uhr und 8.00 Uhr morgens eingenommen, die Wirkung setzt aber oft wesentlich später ein. Eine neue Formel (modified release tablett formulation) soll hier Abhilfe schaffen: Lodotra® Tabletten enthalten 1,2 mg oder 5 mg Prednison, welches bei abendlicher Einnahme erst Stunden später im Körper freigesetzt wird und damit optimal auf das frühmorgendliche Schmerzmaximum, wenn die Entzündungskaskade in Gang kommt, Einfluss nimmt. Zugelassen zur Behandlung einer moderaten bis schweren RA, vor allem bei Morgensteifigkeit. Der Preis liegt allerdings wesentlich höher als bei den herkömmlichen Standardpräparaten.

Die Forschung setzt zudem auf neue GC wie die Nitrosoglucoamine, die selektiven GC-Rezeptor-Agonisten (SEGRA) und die lang zirkulierenden liposomalen GC, die alle ein verbessertes Nebenwirkungsprofil aufweisen sollen.

Wirkungsmechanismen

GC haben sehr wirkungsvolle und potente antiinflammatorische und immunmodulatorische Effekte bei einer Reihe von Erkrankungen aus dem entzündlich-rheumatischen Formenkreis wie die rheumatoide Arthritis, Kollagenosen und Vasculitiden oder Muskelentzündungen wie die Polymyalgia rheumatica.

Nach den neuesten Erkenntnissen ist die Wirkung von GC sehr komplex und

beruht auf vier unterschiedlichen Mechanismen:

- Bindung der GC an den intrazellulären Glucocorticoidrezeptor (GCR) mit Modulation des Eiweißstoffwechsels (genomic effect),
- Bindung an den Membran gebundenen GCR an Lymphozyten (non genomic effect) sowie
- nicht spezifische und schnelle nichtgenomische Wirkungen wie Hemmung der Synthese zahlreicher Zytokine, Prostaglandine und
- entzündungshemmende Wirkung durch Hemmung der Kapillardilatation, Ödembildung, Leukozytenmigration und der Kollagenablagerung.

Dosierungen und Indikationen

Prednison (= Prednisolon) ist weiterhin das Standardmittel, weshalb sich die folgenden Mengenangaben auf diese Substanz beziehen.

Pulstherapie (Bolustherapie): 250–1.000 mg pro Tag i.v. über maximal fünf Tage. Einsatz bei ernststen (lebensbedrohlichen) Komplikationen eines SLE und Vaskulitiden, Poly- und Dermatomyositis sowie bei maligner rheumatoider Arthritis mit hohem GC-Bedarf. Auf NW wie Flush, BZ- und Blutdruckerhöhung, Kopfschmerzen und Herzrhythmusstörungen ist zu achten.

Sehr hohe orale Dosierungen: über 100 mg pro Tag. Bei Kollagenosen (SLE, Polymyositis), Vasculitiden und RA mit perakuten, lebensbedrohlichen Organbeteiligungen, bei Polymyalgia rheumatica mit Riesenzellarteriitis und rheumatischem Fieber mit Endokarditis.

Hohe (mittlere) orale Dosierungen: 30–100 mg pro Tag. Als Initialbehandlung für RA und Kollagenosen mit nichtlebensbedrohlichen Komplikationen sowie therapieresistenten reaktiven Arthritiden. Bei akuter Sarkoidose (Löfgren-Syndrom) bei Therapieresistenz und pulmonalen Komplikationen.

Niedrige orale Dosierungen: 7,5–30 mg pro Tag. Als Initialbehandlung und Therapie von intermittierenden akuten Schüben bei RA, Kollagenosen und Polymyalgia rheumatica ohne Komplikationen; bei einer Periarthropathia humeroscapularis acuta.

Sehr niedrige orale Dosierungen: unter 7,5 mg pro Tag. Als Erhaltungsthera-

pie bei einer stabile RA, SLE oder Polymyalgia rheumatica. Oft in Kombination mit einer Basistherapie oder bis zum Wirkungseintritt dieser verabreicht. Bei RA kann die zusätzliche Gabe von 7,5 mg Prednison die Rate an radiologischen Progressionen laut mehreren Studien erheblich reduzieren.

Sonderform lokale Therapie: Infiltrationen in Sehnencheiden, Bursen und an Sehnenansätzen und intraartikuläre Verabreichung von maximal 25 mg Prednisonäquivalent, meist kombiniert mit Lokalanästhetika, bei Synovitiden, aktivierten Arthrosen, Periarthritiden der Schulter-, Hüft- und Kniegelenke, Epicondylitis und Nervenengpassyndromen wie dem CTS. Eine direkte Injektion in Sehnen sollte aufgrund des dystrophischen Effektes vermieden werden.

Äquivalenzdosen für die systemische Therapie

Die folgende Übersicht gibt die in Österreich verwendeten Präparate und die entsprechenden Äquivalenzdosen in Bezug auf körpereigenes Cortisol wider:

- Cortisol/Hydrocortison: körpereigenes Hormon 25 mg
- Prednison/Prednisolon: Aprednislon®, Prednisolon Agepha® und Nycomed®, Prednihexal®, Solu-Dacortin®, Lodostra® 5 mg
- Methylprednisolon: Urbason®, Depo-Medrol® 4 mg
- Triamcinolonacetamid: Volon®, Volon A®, Solu-Volon A® 4 mg
- Fluocortolon: Ultralan® 5 mg
- Betamethason: Celestan®, Betnesol®, Diprophos® 0,6 mg
- Dexamethason: Dexamethason Nycomed®, Fortecortin® 0,75 mg
- Mischpräparate (GC und NSAR): Ambene®, Rheumesser® zur kurzfristigen im. Verabreichung. Enthalten 3,32–3,5 mg Dexamethason.
- ACTH-Präparate: Synacthen Depot® Injektionslösung zu 1 mg (= 100 IE.).

Aufgrund der starken mineralocorticoiden NW heute sehr selten verwendet.

Prednison und Methylprednisolon haben eine kurze Halbwertszeit und sind nur kurz wirksam. Fluorierte GC wie Triamcinolon und Fluocortolon haben eine mittellange, Dexa- und Betamethason eine lange Halbwertszeit, was bei der Wirkdauer zu berücksichtigen ist.

Einnahmeempfehlungen

Bei oralen Dosierungen von GC unter 50 mg Prednisonäquivalent sollte die gesamte Tagesdosis morgens eingenommen werden, um die Supprimierung der Nebennierenrinde möglichst zu vermeiden. Bei ausgeprägten nächtlichen oder frühmorgentlichen Beschwerden kann die Dosis auch aufgeteilt werden, mit einer kleinen abendlichen Dosis (z.B. ein Drittel der Tagesdosis). Eine weitere Option ist die Einnahme in den frühen Morgenstunden (zwei bis drei Uhr), da die circadiane Entzündungsaktivierung schon in der Nacht beginnt, oder das neue modified release prednisone Lodotra®.

Bei der Reduzierung der Initialdosis gelten folgende Regeln: Je höher die Erstdosis, desto schneller muss sie abgebaut werden, z.B. 100 mg – 50 mg – 25 mg über je einige Tage.

Je niedriger die Initialdosis, desto langsamer und vorsichtiger sollte sie reduziert werden, z.B. 25 mg – 20 mg – 15 mg über einige Tage. Ab Dosen unter 10 mg Ausschleichen in 1-mg- bis 2,5-mg-Schritten in Wochen- oder Monatsabständen.

Grundsätzlich gilt: „As high as necessary, as low as possible“. Die richtige Dosis wird anhand der Klinik und Beschwerden des Patienten und der Entzündungsmarker wie Blutsenkung, CRP, Eisen und Elektrophorese bestimmt. Bei den meisten Patienten mit RA und Kollagenosen ohne Organmanifestationen ist eine Tagesdosis von $\leq 7,5$ mg Prednison ausreichend. Damit kann auch die Rate von NW erheblich reduziert werden.

Alle Patienten mit einer Dauertherapie mit GC sollten vor einer Selbstabsetzung der Präparate eindringlich gewarnt werden, da hierdurch eine bedrohliche NNR-Insuffizienz ausgelöst werden kann. Besonders vor Operationen oder in anderen Stresssituationen ist ein abruptes Absetzen von Kortisonpräparaten besonders gefährlich.

Bei multimorbiden älteren Patienten, Ulcera ventriculi und Schwangerschaft sind GC eine gute Alternative zu NSAR und Coxiben. Bei Schwangeren sind Tagesdosen bis 20 mg Prednison unbedenklich und Mittel der ersten Wahl bei Schüben einer entzündlich rheumatischen Erkrankung.

Nebenwirkungen

Sie entstehen durch die gluco- und mineralokortikoide Wirkung der GC, durch immunsuppressive Mechanismen, durch die katabole Wirkung auf Fett- und Eiweißstoffwechsel, die anabole Wirkung auf den Glucosestoffwechsel sowie Beeinflussung des Wasserhaushaltes, der Blutbildung und der Blutgerinnung.

- Erhöhtes Infektionsrisiko, auch teils schwere Infektionen (Pneumonie, Pyarthros);
- exogenes Cushing-Syndrom mit Gewichtszunahme, Mondgesicht, Ödemen, Büffelnacken, Striae rubrae und Hypertonie;
- Stoffwechselstörungen wie Verschlechterung oder Initiierung einer diabetischen Stoffwechsellage, Menstruationsstörungen und Impotenz;
- katabole Wirkung auf den Knochenstoffwechsel mit Gefahr von Osteoporose und Osteopenie, unter Umständen Knochennekrosen;
- Muskelatrophien und steroidinduzierte Myopathie;
- Hautveränderungen wie Atrophien, Petechien, Wundheilungsstörungen, Alopezie und Steroidakne;
- Augenbeteiligung mit Katarakt und Glaukom;
- Kardiovaskuläre NW wie Hypertonie und Progression der Arteriosklerose;
- Hämatologische Veränderungen wie Leukozytose und Thrombozytosen, die in der Regel harmlos sind;
- psychische Veränderungen wie Schlafstörungen, Euphorie und Depressionen bis hin zu psychotischen Schüben;
- Wachstumsretardierung bei Kindern.

Die Kontraindikationen ergeben sich aus der Liste der NW, wobei bei lebensbedrohlichen Notfällen keine KI bestehen. Relative KI sind ausgeprägte Hypertonien und kardiale Dekompensationen, floride Infekte wie eine Tuberkulose, Herpes Zoster oder systemische Mykosen, Psychosen, ein schlecht eingestellter Diabetes mellitus und eine schwere Osteoporose. Bei akuten Ulcera im Magen oder im Duodenum ist Cortison weniger gefährlich als NSAR.

Zum besseren Monitoring der NW sollten daher regelmäßige Kontrollen mit eingehender klinischer Untersuchung, Labor, kardiologischen Basiswerten, Augenarzt sowie Knochendichte erfolgen. Entzündungsmarker wie die Blutsen-

kung, CRP, Eisen und Elektrophorese geben Aufschluss über die aktuell bestehende entzündliche Aktivität, die gemeinsam mit der Klinik des Patienten über die weitere Dosierung entscheidet.

Vor Beginn jeder Cortisontherapie sollte der Patient genau über Wirkung, Risiken und die Dosierungsvorschriften informiert werden. Bei geplanter Langzeitgabe ist der sofortige Beginn einer Osteoporoseprophylaxe mit 1.000 mg Kalzium und 800 IE. Vitamin D heute Standard. Alle Patienten sollten auch diätetisch über Maßnahmen zur Gegensteuerung einer Gewichtszunahme aufgeklärt werden. Auf spezielle Pflegeprogramme für die Haut ist ebenfalls zu achten.

Lokale Therapien

Intra- und periartikuläre GC-Injektionen führen meist zu einer ausgeprägten und oft lang anhaltenden Entzündungshemmung. Bevorzugte Indikationen sind rheumatisch bedingte Mono- und Oligoarthritis, therapieresistente Synovitiden im Rahmen einer RA, aktivierte Arthrosen, intermittierende Gelenkergüsse sowie eine Reihe von periartikulären Entzündungen wie eine Periarthropathia humeroscapularis und coxae, eine Frozen shoulder oder eine Epicondylitis.

Wegen der Gefahr von Gelenksinfektionen bei intraartikulärer Gabe ist auf strenge hygienische Maßnahmen zu achten. Da GC die Chondrozyten schädigen können, sollte auch die Anzahl der i.a. Injektionen speziell bei aktivierten Arthrosen auf einige Male beschränkt werden.

Bei großen Gelenken (Knie-, Hüft- und Schultergelenk) eignen sich Betamethason (Celestan Biphase®, Diprophos®, Solu-Celestan®) in einer Dosierung von 3–10 mg (entspr. 1–2 ml des Präparates) oder Triamcinolonacetonid (Volon A Kristallsuspension®, Solu-Volon A®), in einer Dosis von 20–40 mg pro Sitzung. Für mittelgroße Gelenke wie Ellbogen-, Hand oder Sprunggelenke und für die Weichteilinfiltrationen wird die Dosis halbiert, für kleine Gelenke wie Finger- und Zehengelenke wird maximal ein Viertel der Dosis verwendet.

Kombination mit DMARDs

Bei den meisten rheumatischen Erkrankungen ohne lebensbedrohliche

Komplikationen werden GC zwar nicht als Mittel der ersten Wahl eingesetzt, aber häufig mit den sogenannten „Basistherapien“ in einer kleinen Erhaltungsdosis kombiniert.

Traditionelle DMARDs wie Hydroxychloroquin, Methotrexat, Sulfasalazin, Leflunomid, Cyclophosphamid, Cyclosporin A oder Azathioprin stellen meist die Grundlage der Rheumatherapie dar. Die neue Generation der Basismittel, auch Biologika genannt, wirkt noch effektiver. Dabei werden die TNF-alpha-Blocker von jenen Biologics unterschieden, die die B- und T-Zellen direkt beeinflussen oder andere Zytokine wie Interleukin 1 und 6 hemmen. Indikationen für Biologika sind die RA, die Psoriasisarthritis und der Morbus Bechterew.

Der Einsatz von GC ist dann gerechtfertigt, wenn mit den zur Verfügung stehenden DMARDs kein zufriedenstellendes Ergebnis erzielt wird.

*Dr. Thomas Schwingenschlögl
Facharzt für Innere Medizin und
Rheumatologie, Ernährungsmediziner
Reisenbauerring 5/1/5
A-2351 Wiener Neudorf
Tel.: +43/2236/86 59 10, Fax-Dw: -30
gesundheit@dr-schwingenschloegl.at
www.dr-schwingenschloegl.at*