

Kortikosteroide: Fluch oder Segen?

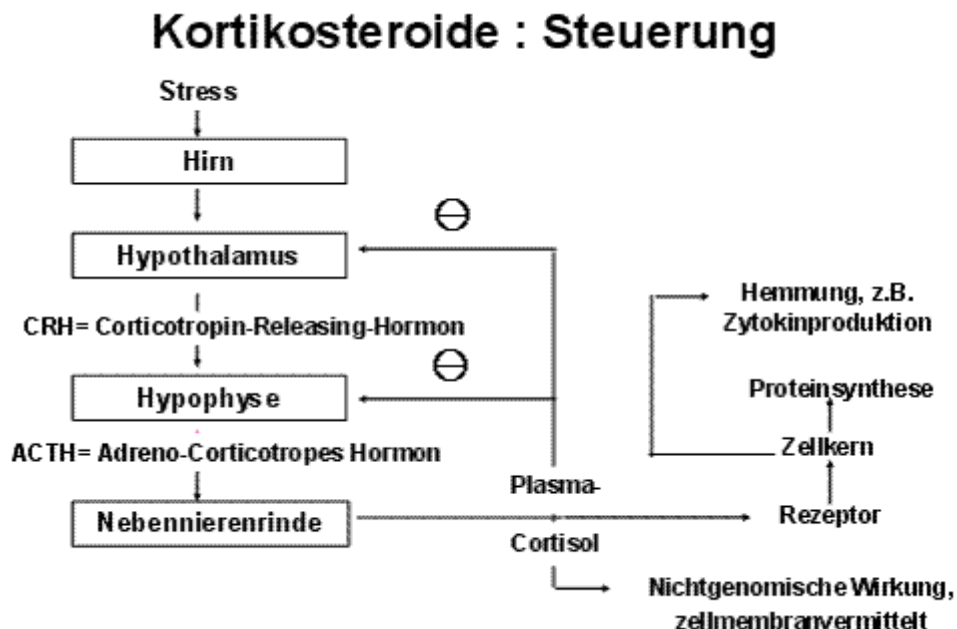
Vortrag vom 26. November 2005 im Kantonsspital Luzern
Referent: PD Dr. med. Thomas Stoll, Kantonsspital Schaffhausen
Zusammenfassung: René Amstutz

Die Geschichte der Kortikosteroide

1855 entdeckte der Forscher Thomas Addison das Addison Syndrom: Ein Mangel des körpereigenen Hormons Kortisol, welches zu schweren Störungen wie Leistungsschwäche, Adynamie, vermehrter Pigmentation, Gewichtsabnahme, Blutdruck- und Blutzuckerabfall und schlussendlich zu Verwirrtheit und Tod führen kann.

Nachdem im Jahre 1903 Arthur Biedl herausfand, dass Kortison in der Nebennierenrinde produziert wird, versuchten 1937 mehrere Arbeitsgruppen um die Forscher Kendall, Wintersteiner und Reichstein Kortison aus den Nebennierenrinden von Rindern zu isolieren. Die Gewinnung war jedoch sehr aufwändig: aus den Nebennieren von 20'000 Rindern konnte gerade 1 Gramm Kortison isoliert werden. Erst im Jahre 1946 gelang es Kendall, Kortison synthetisch herzustellen. Im Jahre 1948 behandelte der amerikanische Arzt Philip Hench erstmals einen Patienten mit Rheumatoider Arthritis mit dem neuen Medikament. Für ihre Entdeckungen bei den Hormonen der Nebennierenrinde, ihrer Struktur und ihrer biologischen Wirkungen erhielten Kendall, Reichstein und Hench 1950 gemeinsam den Nobelpreis für Medizin.

Produktion und Wirkung von Kortikosteroiden



Der untere Teil des Zwischenhirns, der Hypothalamus, gibt dem vorderen Teil der Hirnanhangdrüse, der Hypophyse mittels Hormon CRH (Corticotropin-Releasing-Hormon) den chemischen Befehl das Hormon ACTH (Adreno-Corticotropes-Hormon) auszuschütten, welches die Nebennierenrinde dazu anregt, Cortisol zu produzieren. Die Produktion wird erst eingestellt, wenn genügend Cortisol ausgeschüttet wurde.

Das so produzierte Cortisol wirkt zum Teil via Rezeptoren auf den Zellkern und sorgt dafür, dass die Produktion von Entzündungsmediatoren gehemmt wird.

Wirkungen von Kortikosteroiden:

- Entzündungshemmung (Hemmung Cyclo-Oxygenase 2 und Phospholipase A2).
- Zytokinproduktionshemmung (Zytokin = zuckerhaltiges Protein, das regulierende Funktionen für das Wachstum und die Differenzierung von Körperzellen hat):
 TNF-alpha, IFN, IL-1 (sorgt für verminderten Knochenaufbau), IL-2, IL-3
 Je nach Situation (z.B. bei sehr aktivem SLE) kann mit Kortikosteroiden aber auch ein günstiger Effekt erzielt werden, da die Hemmung der Entzündung durch Kortikosteroide sich positiv auf die Osteoporose auswirkt (Osteoporose-Hemmung).
- Wirkung auf das Blutbild:
 - Leukozytose (Vermehrung von Leukozyten d.h. weisse Blutkörperchen)
 - Lympho-Monozytopenie (Verminderung der Lympho-Monozyten)
 - B-Lymphozytenmodulation mit Verminderung der Produktion pathologischer Antikörper
- Verminderung der Chemotaxis
- Surfactant-Stimulierung (Lungenreifung in utero)
- gegen Hirnödem
- antiemetisch (brechreizmindernd)

Medikamentöse Therapie bei SLE

Manifestationen	Wichtigste Therapien
Arthritis, Exanthem Konstitutionelle Symptome	NSAR, COX-2-Hemmer Hydroxychloroquin Methotrexat Leflunomid
Serositis	Prednison 20-40 mg mg/d
Hämolytische Anämie, Thrombopenie	Prednison 60-80 mg/d
Glomerulonephritis WHO 3 und 4, ZNS-Befall, Myokarditis, Pneumonitis, Vaskulitis	Cyclophosphamid i.v. (oder Mycophenolatmofetil oder Azathioprin, selten Cyclosporin) + P
Antiphospholipid-AK-Syndrom	Antikoagulation (peroral, Heparin), selten Salicylate

Hochdosierte Kortikosteroide werden bei folgenden Indikationen eingesetzt:

- Nephritis
- Neuropsychiatrischer Lupus
- Alveoläre Hämorrhagie
- Karditis
- Vaskulitis
- Thrombozytopenie, Autoimmunhämolytischer Anämie

Der Wirkungseintritt erfolgt innert Stunden bis Tagen. Bei schwerem Verlauf werden hochdosierte Kortikosteroide anfangs meistens intravenös und vielfach in Kombination mit Immunsuppressiva verabreicht, um die gewünschten Resultate zu erzielen. Im Gegensatz zu Kortikosteroiden benötigen Immunsuppressiva (z.B. Imurek) mehrere Wochen oder Monate, um ihre volle Wirkung zu entfalten.

Orale Kortikosteroide sollten am Morgen eingenommen werden, da in dieser Zeit die körpereigene Produktion von Cortisol am Höchsten ist und dadurch die Einnahme im Einklang mit dem natürlichen Rhythmus erfolgt. Ausnahme: Bei sehr aktivem SLE können auch drei Dosen, über den Tag verteilt, verabreicht werden.

Während der Schwangerschaft ist die Einnahme von bis zu 20 mg Kortikosteroiden (z.B. Prednison) pro Tag kein Problem, da plazentar eine weitgehende Inaktivierung erfolgt. Die Kortikosteroide Beta- oder Dexamethason werden in der Plazenta nicht inaktiviert und haben daher einen positiven Einfluss auf die Lungenreifung des Ungeborenen.

Des Weiteren haben Studien gezeigt, dass Prednison nur begrenzt für die Verhinderung von Schüben eingesetzt werden kann. So bewirkt die umgehende Steigerung der Prednison-Tagesdosis um 30 mg im Falle eines anti-dsDNS-Anstiegs bei grösseren Schüben keine signifikante Verbesserung.

Je nach Präparat sind unterschiedliche Dosen notwendig um eine gleichwertige Wirkung zu erzielen. Die nachfolgende Tabelle vergleicht die Äquivalenzdosis der verschiedenen Kortikosteroide.

Äquivalenzdosis verschiedener Kortikosteroide

gültig für systemische Anwendung

Corticosteroid	Äquivalenzdosis	Plasma $\tau_{1/2}$ (h)	Biologische $\tau_{1/2}$ (h)
Cortison/l	15-20 mg	1-1 ½	8-12
Predniso(lo)n	5 mg	2-3	18-36
Deflazacort	6-9 mg	2	?
6-Methylprednisolon	4 mg	1 ½ -3	18-36
Triamcinolon	4 mg	3-5	24-48
Beta-, Dexamethason	0.75 mg-1 mg	5-7	36-72

Bei Gelenkbefall kann mit Injektionen in die betroffenen Gelenke eine gute Wirkung erzielt werden. Dies bei wenig unerwünschten Nebenwirkungen und ohne wesentliche Suppression der Nebennierenrinde. Die maximale Dosis liegt bei vier Injektionen pro Jahr, wobei bei einer Injektionsserie maximal drei Injektionen im Abstand von je maximal 10 Tagen vorgenommen werden sollten. Sind lokale oder systemische Infekte vorhanden oder besteht eine erhöhte Blutungsneigung durch eine Antikoagulation („grosse“ Blutverdünnung), sollte jedoch auf Injektionen verzichtet werden. Die Einnahme von Aspirin stellt dabei aber kein Problem dar.

Als kurzandauernde (wenige Tage) systemische Nebenwirkungen solcher Injektionen können Wärmegefühle, Rötungen (v.a. Kopf), Schlafstörungen, Blutdruckanstieg, Augendruckanstieg oder Blutzuckeranstieg auftreten. Lokale Nebenwirkungen wie Kristall-Synovitis (Gelenkentzündung), Fettgewebsatrophie (Verdünnung des Fettgewebes) oder Sehnenruptur (Sehnenriss) wurden ebenfalls schon festgestellt.

Unerwünschte Wirkungen bei Langzeit-Therapie mit Kortikosteroiden

Wie bei allen Medikamenten gilt auch bei Kortikosteroiden: keine Wirkung ohne potentielle Nebenwirkungen.

Folgende unerwünschten Wirkungen können auftreten:

- Bewegungsapparat:
 - Osteoporose
 - Myopathie (Muskelentzündung)
 - Sehnenruptur
 - Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe)
- Kardiovaskuläre Risikofaktoren:
 - Hypertonie (Blutdruckanstieg)
 - Diabetes mellitus (Stoffwechselstörung)
 - Cholesterinanstieg (Das Medikament Plaquenil wirkt jedoch cholesterinsenkend)
 - Übergewicht
 - Cushing Syndrom (u.a. „Vollmondgesicht“)
- Infekt-Begünstigung (falls Prednison >10-20 mg/Tag)
- Katarakt (grauer Star), Glaukom (grüner Star)
- Dünnere Haut, die zu Blutungen neigt (Hautatrophie, Striae), Akne, Wundheilungsverzögerung
- Menstruationsstörung, Impotenz, Hirsutismus (vermehrter Haarausfall)
- bei Kindern: Wachstumsstörung
- Psychose (selten)

Weiter kann auch eine Nebennierenrinden-Insuffizienz auftreten, was bedeutet, dass die körpereigene Cortisolproduktion zurückgeht. Diese Störung geht vom Hypothalamus bzw. der Hypophyse aus und tritt frühestens nach 6-12 Wochen

Kortikosteroidtherapie und einer Prednisondosis von >7.5–15 mg/Tag oder mehr als 4 Injektionen pro Jahr auf. In diesem Fall ist die Steroiddosis nur langsam zu reduzieren.

Sollte nach jahrelanger Einnahme von Kortikosteroiden das Medikament abgesetzt werden, ist die Nebenniere in der Lage, die Produktion mit der Zeit wieder aufzunehmen. Hierfür ist es jedoch wichtig, dass das Medikament langsam ausgeschlichen wird.

Prävention unerwünschter Wirkungen der Langzeit-Kortikosteroidtherapie

Beim Einsatz von Kortikosteroiden ist darauf zu achten, dass das Medikament in der minimal notwendigen Dosis während der minimal nötigen Behandlungszeit verabreicht wird, um ein effizientes Verhältnisses von Wirkung und Nebenwirkung zu erreichen.

Falls möglich, ist es besser Kortikosteroide lokal als systemisch einzusetzen. Um Schädigungen der Knochen vorzubeugen, ist ausserdem die Einnahme von Calcium- und Vitamin-D-Präparaten kombiniert mit periodischen Knochendichte-Messungen angezeigt. Weiter sind kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Blutdruck und -zucker, Gewicht und Cholesterin zu beachten und falls notwendig anzugehen. Bei Infektverdacht ist sofort ein Arzt zu konsultieren.

Kortikosteroide: Fluch oder Segen? Kortikosteroide sind ein Segen, aber alles hängt von der optimalen Dosis und damit vom optimalen Verhältnis zwischen Nutzen und Nebenwirkungen ab.