

Inhalative Glucocorticoide unter einer antiretroviralen Therapie

Dr. med. Piotr Cichoń, Dr. med. Meike Probst, Pharmazeutin Ina Richling, Pharmazeutin Leonie Meemken

Foto: Ursula Kemmer

Glucocorticosteroide (GCS) werden in der Pulmologie häufig verwendet. Die inhalativen Glucocorticosteroide (ICS) sind aufgrund ihrer starken anti-inflammatorischen Wirkung die Basis der Therapie des Asthma bronchiale.^[1,2] Auch in der Therapie der COPD kommen ICS zum Einsatz. Allerdings sollten sie laut GOLD (Chronic Obstructive Lung Disease) Leitlinie^[3] nur noch in fortgeschrittenen Stadien (C und D) bei Patienten mit einem erhöhten Exazerbationsrisiko eingesetzt werden. Für die Behandlung einer COPD- und Asthma-Exazerbation werden die GCS auch systemisch verabreicht.^[4] Zurzeit sind in Deutschland die inhalativen Glucocorticosteroide (ICS) Fluticason, Beclometason, Budesonid, Ciclesonid und Mometason erhältlich.

Mit allen ICS ist eine vergleichbare Besserung der Symptomatik und der Lungenfunktionswerte in der Therapie des Asthma bronchiale zu erreichen. Relevante Unterschiede in der klinischen Wirksamkeit zwischen den verschiedenen ICS sind nicht belegt. Unterschiede bestehen in der stoffspezifischen Wirkungsstärke. Alle ICS sind in der Lage, systemische Nebenwirkungen zu verursachen, abhängig von der Dosis, der oralen Resorptions-

rate und der pulmonalen Resorption. Bei einer Dosissteigerung des ICS führt dies zu einer Zunahme des gewünschten Effekts. Gleichzeitig nehmen aufgrund der enteralen und pulmonalen Resorption auch die unerwünschten systemischen Wirkungen zu.

Fallbeispiel

Ein 48-jähriger Patient mit einer HIV-Infektion seit 1998, kommt relativ unregelmäßig zum Arzt. Er hatte bis 2005 eine CD4-Zellzahl von 350 c/µl, zum jetzigen Zeitpunkt beträgt seine CD4-Zellzahl 142 c/µl und die Viruslast 84.000 c/ml. Er bekommt Tenofovir/Emtricitabin und Lopinavir/Ritonavir. Weiter hat er eine COPD und eine arterielle Hypertonie. Seine Begleittherapie wird auf folgende Medikamente umgestellt:

- Salmeterol
- Tiotropium
- Fluticason
- Valsartan
- Hydrochlorothiazid

Nach einem Monat berichtet der Patient über eine Gewichtszunahme von 25 kg in 2 Wochen. Das Gesicht hat sich zu einem Mondgesicht verändert, er klagt

über abdominale Streifen und einer zentralen Adipositas. Seine Muskeln sind schwach und seine COPD bzw. Hypertonie verschlechtert sich. Eine Differenzialanalyse des Labors belegt niedrige morgendliche Kortisol-Spiegel (0,3 µg/ml) und einen niedrigen ACTH-Wert (< 5 pmol/l). Ein abdominaler CT-Scan zeigte eine normale Nebenniere und das Gehirn-MRT eine normale Hypophyse.^[5,6]

Die Laborwerte bestätigen den Verdacht eines exogenen Cushing-Syndroms. Im Gegensatz zu Gesunden, bei denen in den Morgenstunden ein physiologischer Anstieg des Kortisolspiegels beobachtet wird, wurde bei diesem Patienten ein niedriger Kortisolspiegel gemessen. Die ACTH-Spiegel dürften in diesem Fall nicht supprimiert sein. Kortisolspiegel beim endogenen Cushing-Syndrom (Folge einer Kortisol-Überproduktion durch ein Hypophysen-Adenom oder Nebennierenrinden-Adenom bzw. einer ektopten Produktion durch neoplastische Zellen) wären stets erhöht, mit gestörtem circadianem Rhythmus.

Cushing Syndrom

Erhöhte Glucocorticoid-Konzentrationen im Körper können zu einem

Cushing-Syndrom führen. Ein frühes Anzeichen dieses Syndroms ist eine starke Gewichtszunahme, besonders am Körperstamm, mit einem Vollmondgesicht und einem Stiernacken. Arme und Beine bleiben hingegen schlank oder werden sogar dünner, da es zur Muskelatrophie kommen kann. An Bauch und Hüfte können schwangerschaftsähnliche Dehnungsstreifen entstehen, die nicht selten durch kleine Einblutungen rot erscheinen. Es kann zu vermehrten Blutergüssen, Hautveränderungen mit Striae, Purpura, Akne und schlechterer Wundheilung kommen. Frauen entwickeln meist einen sogenannten Hirsutismus mit übermäßiger Gesichts- und Körperbehaarung und Amenorrhoe, Männer können einen Hypogonadismus ausbilden. Durch die hormonelle Wirkung der Kortikoide kann sich der Stoffwechsel verändern, was mit einem erhöhten Blutzucker (Ausbildung eines Steroiddiabetes) und erhöhten Lipiden einhergeht. Weiter können sich eine Hypertonie, erniedrigte Kaliumwerte, sowie Ödeme und eine Osteoporose durch Calciummangel und Verminderung der Knochenbildung entwickeln. [7, 8, 9]

Wann tritt ein Cushing-Syndrom auf?

Ein Cushing-Syndrom tritt auf, wenn entweder die Schwellendosis eines therapeutisch applizierten Glucocorticoids überschritten wurde, oder das Glucocorticoid im Körper kumuliert, so dass es zu erhöhten Glucocorticoid-Spiegeln im Blut kommt.

Als weitere Folge der Therapie mit den GCS ist in etlichen Fällen mit einer **Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNR-Achse)** zu rechnen. Durch das negative Feedback nach exogener Zufuhr von GCS (im beschriebenen Fall des inhalativen Fluticason, in dem die Interaktion mit Ritonavir zu einer **extremen** Kumulation des Steroids führt) kommt es zur konsekutiven Reduktion der körpereigenen CRH- und ACTH-Produktion. Daraus resultiert eine Nebennierenrindenunterfunktion mit dem niedrigen Kortisol-Morgenspiegel. Ein Adenom im Bereich der Hypophyse oder Nebenniere (als alternative Ätiologie des Cushing-Syndroms) ist bei blandem

Abdomen-CT und normalem MRT des Gehirns unwahrscheinlich.

Nebenwirkungen

Alle ICS sind in der Lage systemische Nebenwirkungen zu verursachen, abhängig von der Dosis, der oralen Resorptionsrate und der pulmonalen Resorption. Lokal können eine **Dysphonie**, die nach Absetzen von ICS reversibel ist, eine **oropharyngeale Candidose**, seltener ein **Husten oder Halsirritationen** sowie eine periorale Kontaktdermatitis auftreten.

Systemisch ist die Hemmung auf die **Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse** zu beachten. Sie tritt am häufigsten bei einer Fluticason-Dosis > 800 µg/Tag auf und wird durch Interaktionen mit CYP3A4-Inhibitoren verstärkt.

Bezüglich **Osteoporose und Frakturrisiko** bei Erwachsenen zeigen viele Studien eine beschleunigte Reduktion der Knochendichte, besonders bei Frauen nach Menopause. Nur wenige Studien haben einen kleinen, aber signifikanten Anstieg des Frakturrisikos gezeigt. Bei Patienten, die ein mittleres Risiko von Osteoporose aufweisen, ist ein aktives Screening und Monitoring mit Densitometrie bzw. eine medikamentöse und nicht-pharmakologische Prophylaxe durchzuführen.

Studien mit Patienten, die hohe ICS Dosen über längere Zeit inhalieren, zeigen ein leicht erhöhtes Risiko für einen **Augen-Hochdruck und Katarakt**. Ein Monitoring durch einen Augenarzt ist sinnvoll. Bei niedrigen ICS Dosen (bis 400 µg Budesonid-Äquivalent pro Tag) spielen systemische Nebenwirkungen keine Rolle. [7, 8, 9]

Faktoren, die erhöhte Spiegel und Nebenwirkung auslösen können

Das Risiko von Nebenwirkungen hängt von der Dosis, Potenz, Pharmakokinetik, Bioverfügbarkeit und Halbwertszeit, individueller Sensibilität des Patienten und von seiner Mitarbeit, Inhalationstechnik und dem Applikationssystem ab. Dabei sind die verschiedenen Inhalationssysteme mit den entsprechenden Inhalationstechniken und Atemmanövern zu berücksichtigen (praktische Tipps: www.atermwegsliga.de/richtig-inhalieren.html).

atermwegsliga.de/richtig-inhalieren.html). Auf eine gezielte Schulung mit einem passenden Device, die regelmäßige Überprüfung der Technik und Dosierung sowie Empfehlung zur Mundspülung nach Anwendung sollte stets hingewiesen werden, um Nebenwirkungen zu minimieren. Eine Dosisreduktion nach Erreichen einer vollständigen Asthmakontrolle ist anzustreben. Die gleichzeitige Anwendung von intranasalen GCS beim allergischen Asthma bronchiale erhöht das Nebenwirkungs-Risiko. [10]

Pharmakokinetik

ICS wie Beclomethason, Budesonid, Ciclesonid, Fluticason und Mometason werden alle größtenteils über das Isoenzym CYP3A4 abgebaut und können theoretisch mit CYP3A4-Inhibitoren wie Ritonavir, Cobicistat aber auch Makrolid-Antibiotika (z. B. Clarithromycin) oder den Azol-Antimykotika (v. a. Ketoconazol und Itraconazol) interagieren. Die erhöhten Glucocorticoid-Spiegel können eine Steroidakkumulation, eine adrenale Suppression und ein Cushing-Syndrom hervorrufen. [11]

Da die Datenlage zu dem Interaktionspotential zwischen inhalativen bzw. intranasalen Corticosteroiden und der ART gering ist, können bisher nur die existierenden PK-Studien, Case Reports und pharmakokinetischen Profile bei der Auswahl der Medikamente helfen.

Parameter, die das Interaktionspotential **vermindern** können, sind die Folgenden:

1. eine geringe systemische Aufnahme, was durch die Bindungsaffinität eines Glucocorticoids zum Rezeptor gemessen wird. Allerdings ist die Bildung des Glucocorticoid-Rezeptor-Komplexes für die Wirkung essentiell.
2. geringe orale Bioverfügbarkeit. Sie ist das Ausmaß, in dem ein Arzneistoff ins Blut geht und in diesem Fall Nebenwirkungen verursachen kann.
3. höhere Proteineiweißbindung, was zu einer geringeren Fraktion von ungebundenem Arzneistoff führt und die Diffusion ins Gewebe verhindert.
4. kürzere Halbwertszeit.
5. niedrigere Lipophilie, was eine geringere Distribution ins Gewebe zur Folge hat. [11]

Tabelle 1: Übersicht Interaktionspotential der ICS mit der ART

ICS	Kommentar
Fluticason	Interaktionspotential erhöht, besitzt die höchste Anzahl von Fallberichten über Cushing-Syndrome unter HIV-PIs
Budesonid	Interaktionspotential erhöht. Vereinzelt Fallberichte über Cushing-Syndrome unter HIV-PIs Regime
Mometason	Keine beschriebenen Fälle
Ciclesonid	Aufgrund theoretischer Überlegungen Interaktionspotential gering. Keine beschriebenen Fälle
Beclometason	Interaktionspotential gering, PK-Studie, die Kombinierbarkeit ist belegt. Keine beschriebenen Fälle

Fluticason

PK-Studie: Bei gesunden Probanden wurde ein Anstieg der Fluticason-Spiegel um das 350-fache bei intranasaler Einnahme von Fluticason und 100 mg RTV alle 12 Stunden gemessen.^[3]

Case Reports: Die überwiegende Anzahl von Fallberichten beschreibt ein Interaktionspotential zwischen Fluticason und Ritonavir. 2013 wurden 51 Fälle gezählt, 45 mit inhalierbarem Fluticason und 2 mit intranasalem. Die inhalierbaren Dosen lagen bei 200–2000 µg/Tag, die intranasalen bei 200–800 µg/Tag. Die Symptome traten zwischen 10 Tagen bis 5 Jahre auf. Die Symptome variierten: Gesichtsschwellungen, Mondgesicht, Hirsutismus im Gesicht, zentrale Adipositas, Gewichtszunahme, Buffalo hump, abdominale Streifen und leichte Hautblutungen. Eine Reduktion der CD4-Zellen mit oropharyngealer Candidose wird beschrieben. Bei Patienten über 60 Jahren wurden über Osteonekrosen der Hüften, der Wirbelknochen und Oberschenkelbrüche bzw. schweren Hypertensionen berichtet. Bei 85% der Fälle wurde Fluticason zum Zeitpunkt der Diagnose Adrenale Insuffizienz und Cushing-Syndrom gleich abgesetzt. Bei 90% der Patienten verschwanden die Symptome durch Wechsel der Therapie.^[12,13]

Pharmakologisches Profil: Das Interaktionspotential von Fluticason ist besonders stark ausgeprägt, weil es im Vergleich zu Beclomethason und Budesonid die stärkste Glucocorticoid-Rezeptor Bindung mit einer langen Halbwertszeit von 10,5 h besitzt. Es ist sehr lipophil, dreimal so lipophil wie Beclomethason und 300-fach lipophiler als Budesonid, was zu einem größeren Verteilungsvolumen führt. Weiter wird es ausschließlich über das Isoenzym CYP3A4 abgebaut. Diese Faktoren tragen dazu bei, dass die

Häufigkeit von systemischen Fluticason-Akkumulationen erhöht ist.

Budesonid

Case Reports: Auch mit Budesonid werden cushingoide Symptome unter Ritonavir, Clarithromycin und Itraconazol beschrieben.^[4] Eine 48-jährige Frau litt beispielsweise unter einem Cushing Syndrom bei gleichzeitiger Einnahme von Budesonid und Darunavir/Ritonavir. Die Diagnose stellte eine besondere Herausforderung da, da sich die klinischen Merkmale mit denen einer Lipodystrophie unter einem HIV-PI sehr ähnlich waren.^[14]

Mometason

Für Mometason gibt es weder PK-Studien, noch Case Reports, die über Interaktionen berichten.

Pharmakologisches Profil: Mometason zeichnet sich in in-vitro-Studien durch eine sehr hohe Bindungsaffinität für den humanen Glucocorticoid-Rezeptor aus. Eine vergleichbar hohe Affinität weist nur Fluticason auf. Es besitzt wie Fluticason eine hohe Lipophilie, aber eine geringe orale Bioverfügbarkeit.

Ciclesonid

Für Ciclesonid gibt es weder PK-Studien noch Case Reports, die über Interaktionen berichten.

Pharmakologisches Profil: Ciclesonid ist ein Prodrug. Da es erst im Lungengewebe in seinen aktiven Metaboliten umgewandelt wird, ist die Bioverfügbarkeit gering. Es weist eine geringe Bindungsaffinität zu Glucocorticoid-Rezeptoren auf. Ciclesonid wird über Esterasen zum aktiven Metabolit überführt, welcher über CYP3A4 und CYP2D6 abgebaut wird. Daten deuten bei Ciclesonid

darauf hin, dass die körpereigene Kortisolproduktion weniger beeinflusst wird als unter Fluticason. Dies ist auf die hohe Plasmaproteinbindung des aktiven Metaboliten und die Abwesenheit anderer Metaboliten zurückzuführen.^[11]

Beclomethason

PK-Studie: In einer randomisierten open-label Studie bekamen 30 gesunde Probanden für 14 Tage 160 µg Beclomethason zwei mal täglich. An Tag 15 wurden die Probanden in drei Gruppen aufgeteilt. Unter DRV/r 600 mg/100 mg BID kam es zu keinem Spiegelanstieg von Beclomethason-17-monopropionat (17-BMP), dem aktiven Metaboliten von Beclomethason und zu keiner adrenalen Suppression. Unter Ritonavir 100 mg BID stiegen die 17-BMP-Spiegel um das Zweifache an, was zwar klinische Relevanz besitzt aber keine adrenale Suppression zur Folge hatte. Der Autor schlussfolgerte, dass eine Kombination mit DRV/r möglich und Beclomethason vor Fluticason zu bevorzugen ist. Für die anderen HIV-PIs ist Beclomethason wahrscheinlich auch sinnvoll. Doch aufgrund der pharmakokinetischen Besonderheiten jedes HIV-PIs ist ein engmaschiges Monitoring sinnvoll.^[15]

Pharmakologisches Profil: Beclomethason kann die meisten Kriterien eines geringen Interaktionspotentials erfüllen. Es ist ein Prodrug, besitzt eine niedrige Rezeptorbindungsaffinität, eine niedrige Lipophilie, eine kurze Halbwertszeit, eine geringe orale Bioverfügbarkeit und ist weniger stark abhängig vom Isoenzym CYP3A4.

Klinisches Management des Falles

Bei diesem Patienten sind die Nebenwirkungen der erhöhten Fluticason-Spiegel sehr stark ausgefallen. Das muss nicht bei jedem Patienten der Fall sein. Doch aufgrund der Kontraindikation in der Fachinformation und den vermehrten Berichten über Nebenwirkungen unter der Kombination sollte, wenn möglich, Fluticason mit einem Protease-Hemmerhaltigen Regime vermieden werden. Patienten, die eine Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse entwickeln, können nach plötzlichem Absetzen oder zu schneller Dosisreduktion der GCS ein

Kortison-Entzugssyndrom erleiden. Es kann sich mit Antriebslosigkeit, depressiver Verstimmung, Myalgien, Asthenie, Kopfschmerzen, Anorexie, Gewichtsverlust, Fieber und Hautschuppen manifestieren und ähnelt einem Addison-Syndrom. Deshalb sollte die notwendige Reduktion der ICS-Therapie stufenweise über längere Zeit in einem Intervall von 1–2 Wochen erfolgen. Danach sollte das inhalative Kortison je nach Möglichkeit ganz abgesetzt und nur während der Exazerbationen verwendet werden.^[6] Nach den aktuellen COPD-Richtlinien (GOLD Leitlinien) ist zu versuchen, das ICS als Dauertherapie abzusetzen, da es nur bei Patienten mit hohem Exazerbationsrisiko (GOLD Stadium C und D) oder Patienten mit einem mutmaßlichen ACOS (Asthma COPD Overlap Syndrom) indiziert ist. Eine Kombination eines langwirksamen Beta-2-Sympatomimetikums (z. B. Formoterol) mit einem langwirksamen Anticholinergikum (wie z. B. Tiotropium) ist bei vielen Patienten eine gut wirksame Alternative. Auch Salmeterol ist bei diesen Patienten abzusetzen, da die Spiegel unter Ritonavir über CYP3A4 stark ansteigen und das Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen erhöhen können. Bei Symptomverschlechterung ist ein rasch wirksames Beta-2-Sympatomimetikum z. B. Salbutamol, noch besser in Kombination mit dem rasch wirksamen Anticholinergikum Ipratropium eine zusätzliche

Hilfe, die mehrmals täglich verwendbar sind. Bei einem Asthma-Patienten kann versuchsweise Montelukast eingesetzt werden, um die Dosis des benötigten ICS zu reduzieren. Auch Tiotropium als langwirksames Anticholinergikum besitzt seit 2014 eine EMA-Zulassung für das unzureichend kontrollierte Asthma unter ICS/LABA. Wenn eine gleichzeitige Verabreichung eines ICS mit der ART nicht zu vermeiden ist, sollte die niedrigste Dosis eines ICS gewählt werden,

welches ein geringes Interaktionspotential mit der ART aufweist. Die besten Daten liegen für Beclometason vor; auch für Ciclesonid scheint das Interaktionspotential gering zu sein.^[1–4, 6]

Abschließend ist festzustellen, dass für Dexamethason Augentropfen und Triamcinolon Injektionen ebenfalls Interaktionen dieser Art beschrieben werden. Hier sollte auf cushingoide Symptome geachtet werden.^[16]

Tabelle 2: Übersicht Interaktionspotential der lang wirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA) und lang wirksamen Antimuskarinika (LAMA)

	Wirkstoffe	Kommentar Wechselwirkungen
LABA	Salmeterol	Anstieg Salmeterol mit RTV, Cobicistat möglich. Vermeiden aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen (z. B. QT-Verlängerung, Palpitationen und Sinustachykardie)
	Formoterol	Keine IA
	Indacaterol	PK-Studie: Indacaterol 300 mcg (Einzeldosis) mit RTV (300 mg): Indacaterol AUC 1,7-facher Anstieg, Cmax unverändert. Auf Herzrasen Tremor, Palpitationen achten
	Olodaterol	QT-Prolongation mit RTV achten. Keine IA
	Vilanterol	Keine IA
LAMA	Tiotropium	Keine IA
	Glycopyrronium	Keine IA
	Aclidinium	Keine IA
	Umeclidinium	Evtl. Anstieg Umeclidinium-Spiegel über CYP2D6 Inhibition mit RTV, klinische Relevanz unklar

IA = Interaktionen

UNSERE EXPERTEN

Dermatologie

Dr. med. Robert Jablonka

Endokrinologie

PD Dr. med. Frank Ackermann

Gynäkologie

PD Dr. med. Andrea Gengelmaier

Hepatology

Dr. med. Patrick Ingiliz

PD Dr. med. Jan-Christian Wasmuth

Immunologie

Dr. med. Hans Heiken

Infektiologie

Dr. med. Tim Kümmerle

Dr. med. Anja Meurer

Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh

Dr. med. Christoph Wyen

Kardiologie

Dr. med. Jost Stalke

Klinische Forschung

Dr. phil. Eva Wolf, MPH

Lipidologie

Prof. Dr. med. Werner O. Richter

Nephrologie

Dr. med. Ansgar Rieke

Neurologie

Dr. med. Thorsten Rosenkranz

Onkologie

PD Dr. med. Christian Hoffmann

Pädiatrie

Dr. med. Cornelia Feiterna-Sperling

Pharmazie

Nikola Hanhoff, Pharmazeutin

Leonie Meemken, Pharmazeutin

Psychiatrie

Dr. med. Christian Perro

Substitution

Dr. med. Markus Müller

Virologie

Dipl. Biol. Patrick Braun

Mit freundlicher Unterstützung von

abbvie



GILEAD

janssen

InXfo hat die Informationen nach bestem Wissen recherchiert. Durch die fortschreitende Forschung auf dem Gebiet HIV/Hepatitis kann keine Verantwortung und Haftung für die Vollständigkeit oder Richtigkeit der Newsletter-Inhalte übernommen werden.

Impressum: InXfo GbR, Hinzstraße 17, 50937 Köln

Logistik-Team: Patrick Braun, Tim Kümmerle, Leonie Meemken, Eva Wolf, Christoph Wyen

Technischer Support: Stefan Preis, Clinovate

