

Aktuelle Aspekte der nasalen Glukokortikosteroid-Therapie

# Hocheffektiv mit wenig Nebenwirkungen

Nasale Steroide werden derzeit noch sehr zurückhaltend bei der allergischen und der nicht allergischen Rhinitis eingesetzt. Dr. med. Peter Schendzielorz und Prof. Dr. med. Ludger Klimek, Wiesbaden, erläutern, warum es sich bei den GKS um eine hocheffektive Therapie handelt.

Glukokortikosteroide (GKS) werden seit über 50 Jahren in der Therapie entzündlicher Erkrankungen eingesetzt. Seit 1973 stehen potente GKS zur nasalen Anwendung zur Verfügung. Diese unterscheiden sich von den klassischen Steroiden zur systemischen Anwendung durch eine stärkere Lipophilie (verbesserte Penetration in die Schleimhäute) und höhere Affinität zum intrazellulären Steroidrezeptor. Parenteral und topisch (hier: intranasal) angewandte GKS unterscheiden sich hochsignifikant im Ausmaß der systemischen Exposition mit dem jeweiligen Arzneistoff und damit im Risiko für systemische Nebenwirkungen. Diese stehen in direkter Beziehung zu der Höhe der systemischen Plasmaspiegel, die nach Applikation beobachtet werden. Fortschritte wurden bei topisch eingesetzten GKS durch eine Kombination verschiedener Strategien erreicht. Ein Aspekt ist, dass intranasal angewandte GKS in deutlich geringerer Dosierung eingesetzt werden als ihre parenteralen Verwandten. Tagesdosen der nasalen GKS liegen in Abhängigkeit von der individuellen Substanz zwischen 0,11–0,40 mg, während etwa Methylprednisolon in Dosierungen von 16–160 mg (Initialtherapie) bzw. 4–16 mg (Erhaltungstherapie) verabreicht wird. Dass die geringeren Dosen der nasalen

keit wider, die bei den modernen nasal angewandten GKS kleiner als ein Prozent ist. Zum Vergleich hat z.B. Methylprednisolon eine orale Bioverfügbarkeit von ca. 80 Prozent.

## Nur geringste Plasmaspiegel nachweisbar

Konsequenterweise sollten sich somit nach Verabreichung nasaler GKS im Vergleich zu parenteral eingesetzten Wirkstoffen nur geringste Plasmaspiegel nachweisen lassen. Tatsächlich sind diese Plasmaspiegel nach Gabe einer regulären Dosis auch mit modernsten hochempfindlichen Analysemethoden oft nicht nachweisbar. In klinischen Studien, in denen hohe oder supertherapeutische Dosen der nasalen GKS verabreicht wurden, wurden nach intranasaler Applikation einer wässrigen Suspension von 400 µg Budesonid maximale Plasmaspiegel von 426 pg/mL gemessen, nach Gabe von 800 µg Triamcinolonacetamid Spiegel von 320 pg/mL. Noch geringere Plasmakonzentrationen wurden nach Gabe der modernen GKS gemessen. Jeweils 800 µg Mometasonfuroat bzw. Fluticasonpropionat führten zu maximalen systemischen Plasmaspiegeln von nur 25,5 bzw. 27,7 pg/mL, die intranasale Gabe von 880 µg Fluticasonfuroat führte zu maximalen Plasmakonzentrationen von lediglich

her kennen, keine unmittelbare Verbesserung der Nasenatmung von GKS-Sprays erwartet werden kann. Bei saisonaler allergischer Rhinitis wird es ein paar Tage dauern, bevor die volle Wirkung der älteren topischen GKS eintritt. Bei chronischer Rhinitis kann den Patienten geraten werden, über einen Zeitraum von zumindest vier bis sechs Wochen zu therapieren, ehe das Ergebnis beurteilt werden kann. Ebenso ist es wichtig, zu betonen, dass der Spray regelmäßig benutzt werden muss. Eine Anwendung „bei Bedarf“ ist nicht wirkungsvoll und nicht sinnvoll. Ist einmal der maximale Nutzen erreicht (etwa nach drei Monaten), kann die Dosis auf die Hälfte reduziert oder die Anwendung überhaupt bis zum Wiederauftreten von Symptomen ausgesetzt werden.

Bei Mometasonfuroat, Triamcinolonacetamid, Budesonid, Fluticasonpropionat und Fluticasonfuroat kann nach Empfehlung der Hersteller eine Reduktion der Tagesdosis – meist nach einer Woche – vorgenommen werden.

Ein Applikationsvolumen von 100–150 µL / Nasenloch sollte nicht überschritten werden, da bei höheren Volumina ein relativ hoher Anteil der verabreichten Substanz verschluckt wird oder aus der Nase tropft.

## Moderne GKS-Sprays effektiver als DNCG

Moderne GKS-Sprays sind bei allergischer Rhinitis effektiver als Dinatriumcromoglycinsäure (DNCG). Dies wurde in zahlreichen Doppelblindstudien gezeigt. Im Vergleich zu topischen und systemischen Antihistaminika ist v.a. hinsichtlich einer Verbesserung der Nasenatmungsbehinderung für einige GKS eine bessere Wirkung gezeigt worden. Während bislang die Studienergebnisse eine Überlegenheit der Antihistaminika im Bezug auf allergische Konjunktivitis-Symptome nahelegten, zeigen neuere Ergebnisse auch eine gute Wirksamkeit von Fluticasonfuroat auf die okulären Symptome.

Zahlreiche Studien bei Patienten mit Heuschnupfen zeigten eine gute Wirksamkeit von GKS für diese Indikation. Eine erhebliche bis vollständige Symptomreduktion kann je nach Präparat in 60–90 Prozent der Patienten erwartet werden.

Interessanterweise haben nasale GKS einen positiven Effekt auf den asthmatischen Reizhusten und andere Asthma-Symptome sowie die bronchiale Hyperreagibilität, sodass sie besonders bei Rhinitis-Patienten mit Asthma indiziert sind. Bei ganzjähriger allergischer Rhinitis wird eine ausreichende Symptomreduktion bei alleiniger Therapie mit nasalen GKS nur bei ca. 55 Prozent der Patienten erreicht. Nach einer initialen kurzzeitigen Therapie mit systemischen GKS oder Antihistaminika steigt dieser Anteil jedoch auf ca. 75 Prozent der Patienten.

Auch bei ganzjähriger nicht allergischer Rhinitis können GKS effektiv die nasalen Symptome reduzieren. Dies gelingt jedoch nicht in allen Fällen. Besonders effektiv sind GKS bei Rhinitiden mit hohem Eosinophilengehalt, wie z.B. dem NARES. Daher

kann in diesen Fällen eine Nasenzytologie vor Therapiebeginn sinnvoll sein. Die Wirksamkeit bei nicht entzündlicher nasaler Hyperreaktivität ist gering.

## Weniger Rezidive nach Nasennebenhöhlen-OP

Für die Therapie mit topischen GKS wurde eine Verkleinerung der Poly-



Dr. med. Peter Schendzielorz

pen und ebenso eine Abnahme der assoziierten Symptome gezeigt. Noch interessanter ist die Erkenntnis, dass eine GKS-Behandlung nach Nasennebenhöhlen-Operationen die Zahl der Rezidive senkt, was besonders für Patienten mit mehreren vorangegangenen Eingriffen gilt.

Ein leichtes Brennen und Niesreiz bei der Anwendung von Nasensprays bei einer hyperreaktiven Nasenschleimhaut ist eher ein Symptom der Erkrankung als eine Nebenwirkung und verschwindet gewöhnlich nach ein paar Tagen.

Trockene, z.T. blutig tingierte Nasenschleimhäute entwickeln sich nicht selten. Obwohl diese Nebenwirkung der durch GKS-Salben induzierten Einblutung in die Haut gleicht, ist die Pathogenese wahrscheinlich unterschiedlich. Diese Annahme wird durch die Beobachtung unterstützt, dass sich die hämorrhagische Verborbung der Nase schon nach wenigen Behandlungstagen entwickeln kann und sich offenbar während der Langzeitbehandlung nicht verschlimmert. Selten muss die Behandlung wegen Epistaxis temporär unterbrochen werden. Normalerweise können die Patienten weiter sprühen, wenn sie regelmäßig neutrale Nasensalben anwenden.

Es gibt mittlerweile einige wenige Fallberichte über die Entwicklung einer Nasenseptumperforation nach intranasaler GKS-Therapie. Obwohl es schwierig ist, andere Ursachen für eine Perforation auszuschließen, scheint es sich um eine Nebenwirkung der früher gebräuchlichen GKS-Sprays (falsche Anwendung, FCKW) zu handeln. Das Risiko hierfür ist heute sehr gering.

Als die GKS-Sprays erstmals eingeführt wurden, gab es basierend auf den Erfahrungen mit der GKS-Behandlung der Haut beträchtliche Bedenken über das Risiko einer Schleimhautatrophie. Dennoch geben die klinische Langzeiterfahrung und einige Studien mit Biopsien keinen Hinweis darauf, dass ein solches Risiko in der Nase existiert. Es gibt zwei mögliche Erklärungen für diesen auffälligen Unterschied zwischen der Haut und der nasalen

Schleimhaut für das Risiko einer Atrophie. Erstens verbleiben die auf die Haut als Salbe oder Creme applizierten GKS-Moleküle für mehr als 24 Stunden in situ, während sie von der Schleimhaut der Atemwege in wenigen Stunden entfernt werden. Zweitens sind die Kollagenfasern der Atemwege widerstandsfähiger als jene in der Haut gegen den katabolischen Effekt der GKS. Im Gegenteil



Prof. Dr. med. Ludger Klimek

führt die Langzeitanwendung topischer GKS zu einer Hemmung der Entzündung und damit zu einer Normalisierung der Schleimhautmorphologie. In einer Langzeitstudie bei perennialer Rhinitis allergica zeigte sich unter Mometasonfuroat eine vollständige Restitution der entzündlich zerstörten Schleimhaut. So führen auch der Morbus Cushing und die orale Langzeitbehandlung mit GKS zu einer Hautatrophie, nicht aber zu Schleimhautatrophien.

## Risiko von Nebenwirkungen sehr gering

Die intranasale Langzeitbehandlung von Erwachsenen mit Mometasonfuroat, Flunisolid und Budesonid zeigte, dass das Risiko systemischer GKS-Nebenwirkungen sehr gering ist. Es gibt einen einzigen Fallbericht über eine posteriore subkapsuläre Katarakt nach intranasaler Steroidanwendung. Es kann außerdem nicht vollkommen ausgeschlossen werden, dass der kontinuierliche Gebrauch zur Osteoporose bei postmenopausalen Frauen beitragen könnte. Im Hinblick auf systemische GKS-Effekte wurde jedoch gezeigt, dass die modernen nasalen GKS der zweiten Generation (Fluticasonpropionat, Mometasonfuroat, Fluticasonfuroat) in equipotenter Dosierung eine geringere systemische Aktivität als die älteren Präparate (Dexamethason, Beclomethasondipropionat u.a.) haben. Kürzlich ist diesbezüglich eine Mitteilung zur Hemmung des Längenwachstums bei Kindern nach Langzeitgebrauch von Beclomethasondipropionat in der empfohlenen Dosierung erschienen. Die topischen GKS der zweiten Generation zeigen diesen negativen Effekt offensichtlich nicht. Auf der Grundlage der bisherigen Daten haben die britischen und US-amerikanischen Behörden daher ein „class labeling“ abgegeben, welches insbesondere bei Kindern die Anwendung der modernen Präparate empfiehlt. Für eine abschließende Beurteilung des Risikos speziell für diesen sehr empfindlichen Parameter „Längenwachstum bei Kindern“ müssen weitere Studien abgewartet werden. *ve* ♦



Mit topischen GKS kann eine Verkleinerung der Polypen und ebenso eine Abnahme der assoziierten Symptome erreicht werden.

GKS dennoch eine hochpotente antiinflammatorische Wirkung entfalten können, wird einerseits dadurch ermöglicht, dass diese Wirkstoffe direkt in das Entzündungsgebiet appliziert werden, wo sie aufgrund ihrer hohen Lipophilie durch ausgeprägte Gewebepenetration lange verbleiben und damit nachhaltig hohe lokale Wirkstoffspiegel erzielt werden.

Andererseits weisen die nasalen GKS eine deutlich höhere intrinsische Aktivität auf. Diese gegenüber den parenteral angewandten GKS verstärkte Wirkpotenz wird in erster Linie durch eine erhöhte Rezeptoraffinität der Wirkstoffe erreicht.

Ein weiterer deutlicher Unterschied der nasal angewandten GKS im Vergleich zu den klassischen systemisch eingesetzten liegt in der effizienten Inaktivierung durch ihren hepatischen Metabolismus, sobald sie aus dem entzündeten Gewebe in die systemische Zirkulation gelangen. In gleicher Weise werden nach topischer Applikation verschluckte Dosisanteile durch einen ausgeprägten First-Pass-Metabolismus inaktiviert. Dieses spiegelt sich in der prozentualen oralen Bioverfügbar-

keit von 20,5 pg/mL. Damit ist das Risiko für das Auftreten von systemischen Nebenwirkungen nach Applikation einer regulären Dosis verschwindend gering.

## Richtige Sprühtechnik muss geübt werden

Eine sorgfältige Patienteninstruktion ist wichtig für ein erfolgreiches Ergebnis der Therapie. Es ist notwendig, dem Patienten die richtige Sprühtechnik beizubringen. Der Spraystoß sollte parallel zum Nasenseptum in der sagittalen Ebene appliziert werden. Dies wird am besten in stehender Position und mit Blick auf die eigenen Füße erreicht, wobei für die rechte Nasenseite die linke Hand gebraucht wird und vice versa. Ein Sprühstoß in den oberen und einer in den unteren Teil der Nase verbessert die intranasale Verteilung der Substanz. Bei Pumpsprays sollte das Einsprühen mit einem kurzen Schniefen kombiniert werden.

Den Patienten muss gesagt werden, dass im Gegensatz zu dem, was sie von vasokonstriktiven Sprays