
Pharmakokinetik von Glukokortikoiden nach intra-artikulärer Injektion

Thomas Rau (Projektleiter) & Ulrike Mühlhäuser

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie

1 Einleitung

Glukokortikoide sind stark entzündlich wirksame Medikamente, die zur Therapie degenerativer, rheumatischer und traumatischer Gelenk- und Muskelerkrankungen verwendet werden können.

Die Anwendung von Glukokortikoiden im Leistungssport ist durch komplexe Vorschriften der Welt-Anti-Doping-Agentur und der Nationalen Anti-Doping-Agentur geregelt. Nach den gültigen Regularien muss für eine als nicht-systemisch klassifizierte Anwendung im Wettkampf eine Abgekürzte Therapeutische Ausnahmegenehmigung (Abbreviated Therapeutic Use Exemption, ATUE) und für eine als systemisch klassifizierte Anwendung eine volle Ausnahmegenehmigung (Therapeutic Use Exemption, TUE) beantragt werden. Nicht beantragt werden muss die dermale Applikation (Salben, Cremes), wobei auf eine mögliche Resorption bei schleimhautnaher Anwendung (z. B. perioral) geachtet werden muss.

Hintergrund des Verbots von Glukokortikoiden im Wettkampf ist eine vermutete leistungssteigernde (ergogene) Wirkung der Glukokortikoide, die z. B. auf euphorisierende und glukose-mobilisierende Effekte zurückgeführt werden könnte. Publierte Untersuchungen, die diese Annahme bestätigen könnten, fehlen allerdings.

Die Klassifikation in systemische und nicht-systemische Anwendungen in pharmakologischem Sinne beruht auf dem Erreichen wirksamer Konzentrationen von Arzneistoffen im Blut. Aus pharmakologischer Sicht ist als sicher topisch zu klassifizieren die dermatologische Anwendung. Als weitgehend topisch ist auch die Anwendung spezieller Glukokortikoide zur Inhalation bei Lungenerkrankungen (z. B. Asthma) anzusehen, so lange keine sehr hohen Dosen verabfolgt werden. Bei allen anderen Anwendungsformen muss mehr oder minder mit dem Auftreten von nennenswerten Konzentrationen der Glukokortikoide im Blut gerechnet werden.

Die systemischen Anwendungsformen umfassen naturgemäß die orale, intravenöse, rektale, intramuskuläre und auch intra-artikuläre Injektion. Dieser eher pharmakologischen

Auffassung steht die Auffassung der Anti-Doping-Agenturen hinsichtlich der intra-artikulären Anwendung in einigen Punkten entgegen.

Für die Anwendung in intra-artikulärer und inhalativer Form genügt eine ATUE, während für alle anderen genannten Formen eine volle TUE benötigt wird. Problematisch könnte diese Regelung sein, da aus den Glukokortikoid-Konzentrationen in Plasma und Urin nicht ohne weiteres ersichtlich sein könnte, ob es sich um einen erlaubten oder nicht erlaubten Gebrauch von Glukokortikoiden handelt. Bei einer Anwendung in Depot-Formen (Kristallsuspensionen) könnte es auch noch Tage oder Wochen nach der Anwendung zu einer nachweisbaren Ausscheidung der Substanzen kommen. Dies ist problematisch, da der Gebrauch von Glukokortikoiden lediglich im Wettkampf, nicht aber während Trainingsphasen verboten ist. Die Regelung ist also für Glukokortikoide deutlich verschieden von der Regelung zu anabolen Steroidhormonen, deren Gebrauch auch im Training nicht statthaft ist.

Bei den Glukokortikoiden zur intra-artikulären Anwendung handelt es sich zum einen um lösliche synthetische Glukokortikoide. Diese werden häufig verestert, um schwerer lösliche Depot-Formen zu erzeugen, die sich nur langsam im Gelenk auflösen. Daneben wurden weitere chemische Derivatisierungen durchgeführt, um die Löslichkeit noch weiter zu senken. Vorteil dieser schwer löslichen Formen ist, dass die Wirkung der Glukokortikoide im Gelenk betont und lang anhaltend ist, während die systemischen Effekte beispielsweise auf den Blutzuckerhaushalt, die Muskulatur und die Immunabwehr in den Hintergrund treten. Nachteilig könnte die verstärkte lokale Wirkung auf Reparaturvorgänge im erkrankten Gelenk und auch die verstärkte gelenknahe Osteoporose sein.

2 Methoden

Die Untersuchung stellte eine systematische Literaturübersicht zur Pharmakokinetik von intra-artikulär applizierbaren zugelassenen Glukortikoiden zusammen und verglich diese mit der Kinetik nach intramuskulärer Injektion und der Kinetik nach intravenöser Injektion nicht-veresterter Formen. Untersucht wurden die Jahre 1960 bis 2005. Datenbankrecherchen wurden in den Datenbanken Embase und Medline durchgeführt. Die Daten wurden mit Hilfe eines standardisierten Protokolls extrahiert und in tabellarischer Form und grafisch aufgearbeitet. Wenn Messwerte lediglich in Grafiken verfügbar waren, wurden diese der Grafik entnommen, um ggf. weitere pharmakokinetische Berechnungen mit Hilfe des Programms WinNonlin durchzuführen.

3 Ergebnisse

Gegenwärtig sind in Deutschland zahlreiche Glukokortikoide zur intraartikulären Injektion zugelassen. Die meisten Stoffe sind „reine“ Glukokortikoide“ ohne wesentliche Effekte auf den Aldosteronrezeptor. Lediglich Prednisolon und seine Derivate haben hier noch nennenswerte Einflüsse.

Die Stoffe zur intra-artikulären Anwendung sind artifizielle Glukokortikoide, die im menschlichen Organismus *physiologischer Weise* nicht vorkommen. Dies erleichtert die Nachweisbarkeit im Vergleich z. B. zu anabolen Steroiden (wenn naturidentische Stoffe verwendet werden). Die Analytik kann durch Radioimmunoassays (RIA) oder modernere chemische Methoden (chromatographische Trennung z. B. als HPLC mit nachfolgender Massenspektroskopie) erfolgen. Die Nachweismethoden sind durch die Fortschritte in der Analytik heute weniger störanfällig und weniger technisch aufwändig als die RIAs, die in den 1970er bis 1980er Jahren überwiegend zum Nachweis verwendet worden sind.

Es liegen mehrere Hundert Untersuchungen zur Pharmakokinetik der Glukokortikoide nach intravenöser Injektion vor. Demgegenüber konnten nur wenige aussagekräftige Arbeiten zur Pharmakokinetik (etwa 20) nach intra-artikulärer Injektion identifiziert werden, was sich mit den Ergebnissen einer Übersichtsarbeit deckt (Caldwell, 1996). Die meisten der Studien untersuchten eine relativ geringe Patientenzahl mit unterschiedlichen Erkrankungen, was die Generalisierbarkeit der getroffenen Aussagen sicher einschränkt. Systematische Untersuchungen zur Kinetik mit neueren Messverfahren fehlen völlig. Der weit überwiegende Teil der Untersuchungen wurde in den 70er und 80er Jahren mit immunologischen Messmethoden durchgeführt.

Besonders störend vom Blickwinkel der Dopingkontrolle ist das Fehlen von systematischen Studien, die gleichzeitig Plasmakonzentrationen und Konzentrationen im Urin untersuchen. Auch Untersuchungen zur Metabolisierung der Glukokortikoide und der Halbwertszeit der im Körper entstehenden Abbauprodukte sind relativ selten. Die Übersicht musste daher auf die Plasmakonzentrationen beschränkt bleiben, obwohl auch zur Analytik im Urin ausreichend spezifische und empfindliche Messmethoden vorliegen.

Hinsichtlich der Pharmakokinetik bestehen erhebliche Unterschiede zwischen den verwendeten Substanzen. Dies soll an zwei Beispielen illustriert werden.

Gless et al. (1981) untersuchten die Pharmakokinetik von Betamethason nach Injektion von 4 mg Betamethasonphosphat/3 mg Betamethasonacetat bei 31 Patienten vorwiegend mit degenerativen und posttraumatischen Krankheitsbildern des Knies. Bei der Kombination von Betamethasonphosphat/Betamethasonacetat handelt es sich um die Mischung eines leicht löslichen Phosphatesters mit einem schwerer löslichen Acetatester. Die Plasma-

konzentrations-Zeitkurve zeigt zunächst einen raschen Anstieg, der von einem relativ raschen Konzentrationsabfall gefolgt wird (siehe Abbildung 1). Diese ersten Komponenten der Plasmakonzentrations-Zeitkurve werden auf die rasche Resorption von Betamethasonphosphat zurückgeführt. Anschließend folgt ein langsamer Abfall der Plasmakonzentration, der aus der langsamen Freisetzung von Betamethason aus dem Acetat resultiert. Die Plasmakonzentrationen fielen in der Untersuchung von Gless et al. nach etwa acht Tagen unter die Nachweisgrenze, wenngleich die Fachinformation feststellt, dass noch nach zwei Wochen damit zu rechnen sei, dass Betamethason im Plasma nachgewiesen werden könne. Parallel mit dem raschen Anstieg der Betamethason-Konzentration kommt es zu systemischen Effekten auf die körpereigene Kortisolproduktion. Durch die Stimulation zentraler Rezeptoren im Hypothalamus kommt es zu einer Verminderung des Hormons (ACTH), das für die Stimulation der körpereigenen Kortisolsynthese verantwortlich ist. Die Produktion von Kortisol ist daher einen Tag nach der Injektion von Betamethason praktisch vollständig unterdrückt. Am dritten Tag nach der Injektion ist die endogene Kortisolproduktion wieder weitgehend normalisiert.

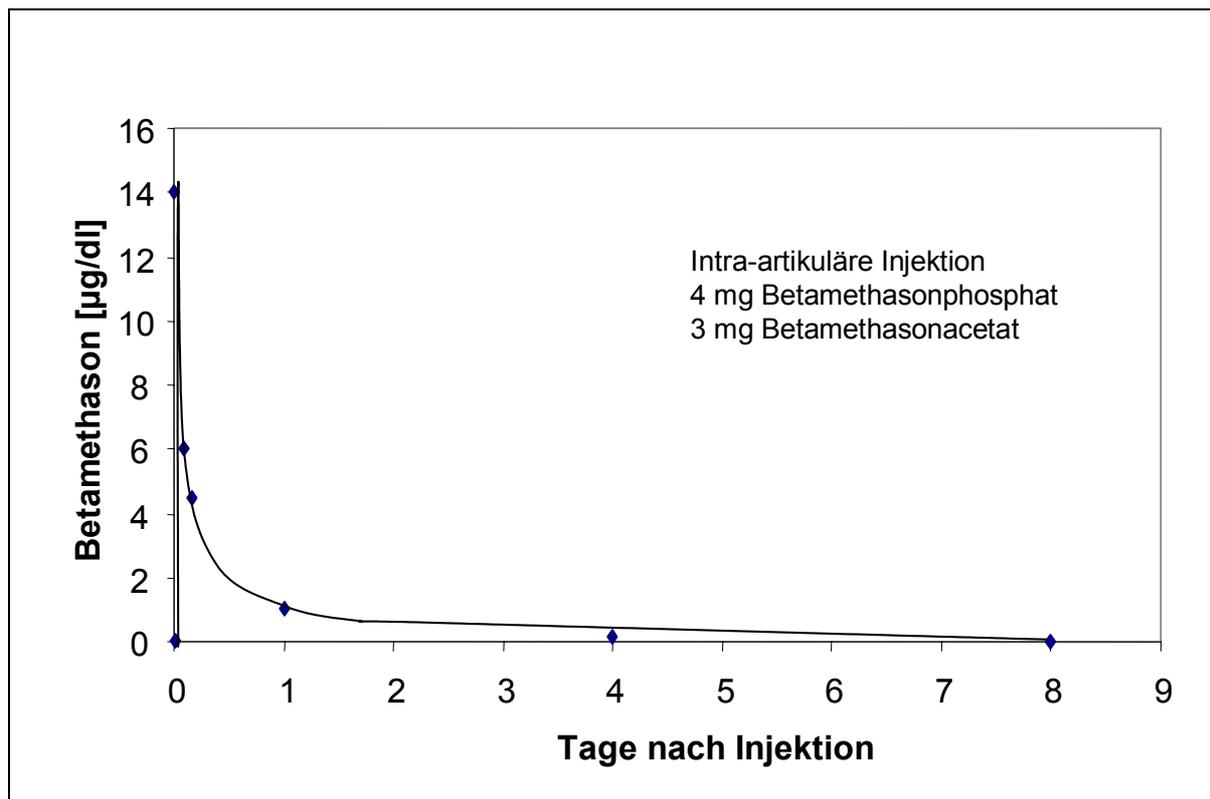


Abb. 1: Plasmakonzentration von Betamethason nach intra-artikulärer Injektion (nach Gless et al., 1981)

Deutlich verschieden von diesem Konzentrationszeitverlauf ist die Pharmakokinetik von Triamcinolonhexacetonid, die in der Untersuchung von Derendorf et al. (1986) analysiert

wurde. Triamcinolonhexacetonid ist ein Ester des Triamcinolonacetonids. Triamcinolonacetonid wird aus diesem Ester sehr langsam freigesetzt, so dass sich der in Abbildung 2 dargestellte Konzentrationsverlauf über die Zeit ergibt. Es konnte noch nach mehr als 20 Tagen Triamcinolonacetonid im Blut nachgewiesen werden. Hinsichtlich der systemischen Effekte dieses Medikaments wurde wiederum die Suppression der endogenen Bildung von Kortisol untersucht. Hier zeigte sich ebenfalls ein völlig anderes Verhalten. Bei geringen Dosen (20 mg) von Triamcinolonhexacetonid war nur eine angedeutete Unterdrückung der endogenen Glukokortikoidsynthese nachweisbar. Demgegenüber war die Glukokortikoidsynthese unter der Dosierung von 40 mg deutlich reduziert und normalisierte sich langsam im Verlauf von etwa zehn Tagen.

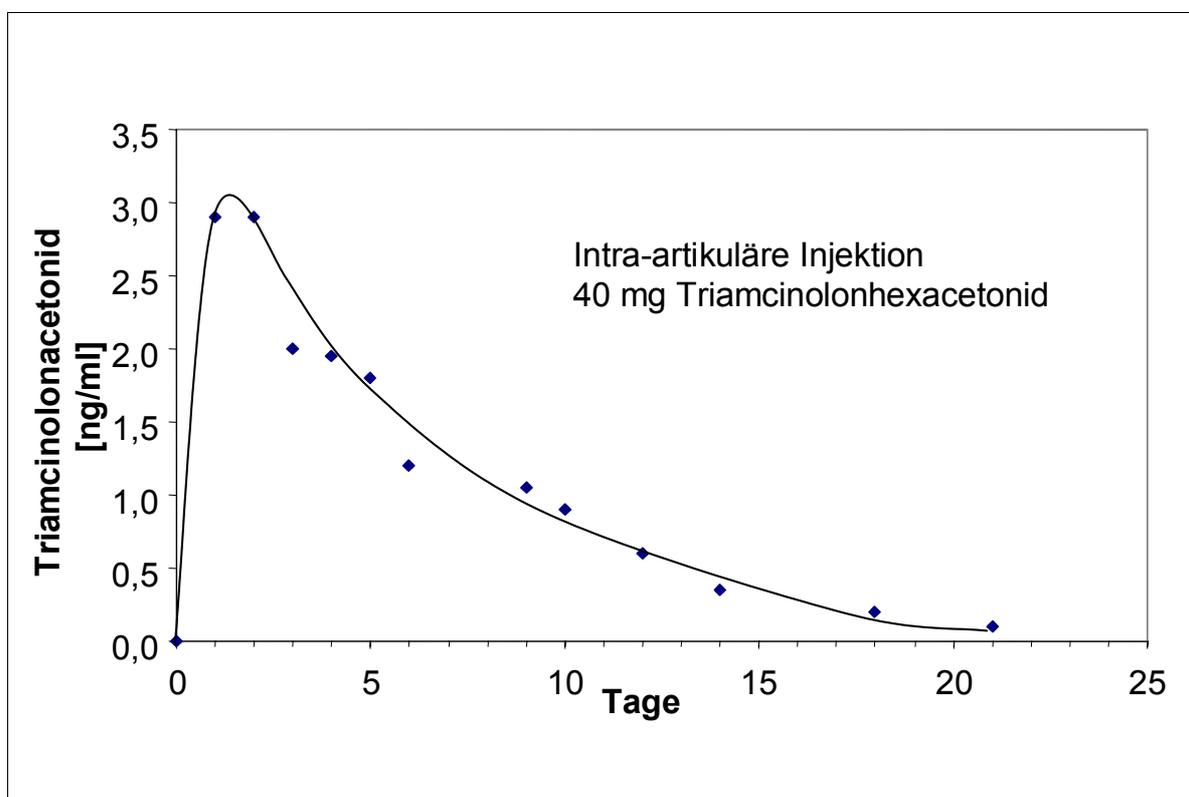


Abb. 2: Plasmakonzentration von Triamcinolonhexacetonid nach intra-artikulärer Injektion (nach Derendorf et al., 1986)

Insgesamt hängt die Dauer der Nachweisbarkeit eines Glukokortikoids kaum von der Plasmahalbwertszeit ab. Diese ist auch bei den relativ lipophilen Derivaten relativ kurz (im Bereich von Stunden). Vielmehr wird die Dauer der Nachweisbarkeit entscheidend von den resorptiven Vorgängen im Gelenk bestimmt. Die Eigenschaft der Glukokortikoide kann am besten durch die mittlere Verweildauer im Gelenk charakterisiert werden (Tabelle 1).

Tab. 1: Mittlere Verweildauer verschiedener Glukokortikoide im Gelenk nach intra-artikulärer Injektion (nach Derendorf et al., 1990)

Glukokortikoid	Mittlere Verweildauer im Gelenk
Rimexolon	25 Tage
Triamcinolonhexacetonid	6 Tage
Triamcinolonacetonid	3,8 Tage
Betamethasonacetat	2,8 Tage
Methylprednisolonacetat	2,6 Tage

Dementsprechend bleibt Rimexolon sehr lange nachweisbar, nämlich über einen Zeitraum von mindestens vier Monaten.

4 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Im Gegensatz zu den zahlreichen Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Glukokortikoiden nach intravenöser Applikation sind nur wenige Untersuchungen zur Pharmakokinetik nach intra-artikulärer Injektion verfügbar. Die Studienkollektive sind relativ klein und hinsichtlich der Erkrankungen heterogen. Da für die Dopinganalytik in der Regel Urin zur Verfügung steht, ist das Fehlen von systematischen Untersuchungen zu der Ausscheidung der Glukokortikoide im Urin besonders beklagenswert.

Die Nachweisbarkeit der Glukokortikoide nach intra-artikulärer Injektion wird im Wesentlichen von ihrem Resorptionsverhalten bestimmt. Für Rimexolon muss noch nach vier Monaten, für Triamcinolonhexacetonid noch nach einem bis eineinhalb Monaten mit einer Nachweisbarkeit gerechnet werden. Für das ebenfalls gebräuchliche Betamethasonacetat muss noch zwei Wochen nach intra-artikulärer Injektion mit einer Nachweisbarkeit im Blut gerechnet werden.

Insbesondere Untersuchungen zum Konzentrationszeitverlauf der Ausscheidung mit dem Urin sollten durchgeführt werden, um zu klären, ob sicher anhand der erhobenen Messwerte zwischen erlaubtem und unerlaubtem Gebrauch unterschieden werden kann. Insbesondere bei den langwirksamen Medikamenten könnten sich hier Schwierigkeiten ergeben.

5 Literatur

- Caldwell, J. R. (1996). Intra-articular corticosteroids. Guide to selection and indications for use. *Drugs*, 52, 507-514.
- Derendorf, H., Mollmann, H., Gruner, A., Haack, D. & Gyselby, G. (1986). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glucocorticoid suspensions after intra-articular administration. *Clin Pharmacol Ther*, 39, 313-317.

- Derendorf, H., Mollmann, H., Voortman, G., Van den Ouweland, F. A., Van de Putte, L. B., Gevers, G. et al. (1990). Pharmacokinetics of rimexolone after intra-articular administration. *J Clin Pharmacol*, 30, 476-479.
- Gless, K. H., Klee, H.R., Vecsei, P., Weber, M., Haack, D. & Lichtwald, K. (1981). [Plasma concentration and systemic effect of betamethasone after intra-articular injection] (author's transl). *Dtsch Med Wochenschr*, 106, 704-707.

