

Glukokortikoide und ihr Einfluss auf die Allergietestung

Glukokortikoide finden gerade in der Veterinärmedizin auf verschiedensten Gebieten ihren Einsatz und haben durchaus – wenn sie mit Bedacht und Sorgfalt eingesetzt werden – ihre Daseinsberechtigung. Jedoch sollte man sich auch immer ihrer Wirkungen und Nebenwirkungen auf diverse Organsysteme bzw. Laboruntersuchungen bewusst sein, und genau diesem Thema sei diese Ausgabe gewidmet.

In folgender Tabelle sehen Sie einen Überblick über die verschiedene Dauer der Wirksamkeit der Kortisone (kurzwirksam <12 h, mittelfristig wirksam 12-36 h und langwirkend >36h). Ob ein Glukokortikoid einen Langzeiteffekt besitzt, hängt von der Base in Kombination mit einem Ester des Steroides ab, wie z.B. bei den langwirkenden Kortisonen Paramethason, Betamethason und Dexamethason, deren Wirkdauer deutlich über 36 Stunden liegt.

| Medikament | Equiv. anti-inflammatorische Dosis (mg) | Relative anti-inflammatorische Potenz | Relative mineralokortikoid Aktivität | Plasma Halbwertszeit Hund (min) [Mensch] | Wirkungsdauer nach oraler/i.v. Gabe (Stunden) | Ester Löslichkeit/Dauer der Freisetzung (i.m.) |
|--------------------------|---|---------------------------------------|--------------------------------------|--|---|--|
| Hydrokortison (Cortisol) | 20 | 1 | 1–2 | 52–57 [90] | < 12 (8–12) | Natrium Succinat: sehr/Minuten |
| Betamethason | 0.6 | 25 | 0 | [300+] | > 36 (36–54) | Natrium Succinat oder Phosphat: sehr/Minuten |
| Dexamethason | 0.75 | 30 | 0 | 119–136 [200–300+] | > 36 (36–54) | Natrium Succinat oder Natrium Phosphat: sehr/Minuten Phenylpropionat oder Isonikotinat: mäßig/Tage bis Wochen |
| Flumethason | 1.5 | 15–30 | | | | sehr/Minuten |
| Isoflupredon | | 17 | | | | Acetat: Wirkungsdauer bis zu 48 Stunden |
| Methylprednisolon | 4 | 5 | 0 | 91 [200] | 12–36 | Natrium Succinat: sehr/Minuten Acetat: mäßig/Tage bis Wochen |
| Prednisolon | 5 | 4 | 1 | 69–197 [115–212] | 12–36 | Natrium Succinat: sehr/Minuten Acetat: mäßig/Tage bis Wochen |
| Prednison | 5 | 4 | 1 | [60] | 12–36 | |
| Triamcinolon | 4 | 5 | 0 | [200+] | 24–48 | Acetonid: schlecht/Wochen |

Tabelle nach Donald C. Plumb: Plumb's Veterinary Drug Handbook, 7th Edition, Wiley-Blackwell, 2011

Die Art und Weise wie ein Kortison verabreicht wird, hat auch einen Einfluss auf seine Wirksamkeit und die Wirkungsdauer. Generell

hat man die Möglichkeit Glukokortikoide oral, intramuskulär, subkutan, intraläsional (z.B. Onkologie) oder intravenös zu verabreichen.

| Veterinärmedizinische Einsatzgebiete von Glukokortikoiden | |
|--|--|
| Morbus Addison | autoimmunmedierte hämolytische Anämie |
| Allergische Erkrankungen | autoimmunmedierte hämolytische Thrombozytopenie |
| Nicht-allergische Dermatosen | Begleittherapie Sepsis, Endotoxämie |
| Asthma | Neoplasien (z.B. Lymphom, Mastzellentumor) |
| Otitis | Autoimmunerkrankungen (Pemphigus, systemischer Lupus etc.) |
| Pruritus | Neurologische Funktionsstörungen |
| Myositis der Skelettmuskulatur | ulzerative Kolitis |
| Augenentzündungen | Morbus Cushing (Diagnose) |
| rheumatoide Arthritis | ZNS Trauma und Schock |

Die Aufgabe der Glukokortikoide sowie der Grund ihrer Anwendung (**anti-inflammatorisch, anti-pruritisches, immun-suppressiv**) kann nicht von den metabolischen Nebenwirkungen separiert werden.

Wirkungen auf das Nervensystem:

Euphorie und Dysphorie, Verhaltens- und Wesensveränderungen, Krampfschwelle wird herunter gesetzt, Appetitsteigerung, Polyphagie, Polydipsie

Gastrointestinal-Trakt:

Reduzierte Kalzium und Eisen Absorption, Förderung der Fettabsorption, erhöhter Säuregehalt, Pepsin u. Trypsin, Vomitus, Diarrhoe, Gastrointestinale Ulzerationen, Pankreatitis

Leber:

Verstärkte Glykogeneinlagerung in den Hepatozyten, erhöhte Serumlevel der Transaminasen ALT und AST (früher GPT und GOT), auch die GGT (Gamma Glutamyl Transpeptidase) kann erhöht sein, häufig starke Erhöhung der AP (alkalische Phosphatase): beim Hund wird das temperaturstabile Isoenzym der AP durch endogene oder therapeutisch verabreichte Glukokortikoide, aber auch durch andere Medikamente induziert. Die Erhöhung kann 2-4 Wochen nach Absetzen der Medikamente bestehen bleiben. Zur Abklärung kann der Anteil hitzestabiler AP bestimmt werden, bei

83-100% der Hunde mit Cushing findet sich ein erhöhter Wert.

Skelettmuskulatur:

Muskelschwäche, Muskelatrophie, Osteoporose, Gewichtszunahme (Stammfettsucht)

Haut:

Atrophie und Dickenabnahme, Calcinosis cutis, Alopezie, Komedonenbildung, Ödeme, Wundheilungsstörungen

Hämatopoetisches System:

Involution (Zurückbildung) von lymphatischem Gewebe (speziesabhängig), Abnahme von peripheren Lymphozyten, Monozyten und eosinophilen Granulozyten, Zunahmen von peripheren neutrophilen Granulozyten, Thrombozyten (aber Aggregation vermindert) und Erythrozyten, Abnahme der Blutgerinnungszeit, Abnahme der Fähigkeit zur Phagozytose, Produktion von Prostaglandinen, Bradykinin, Histamin und Interleukinen wird blockiert

Kardiovaskuläres System:

Positiv inotroper Effekt, reduzierte Permeabilität der Kapillaren, Vasokonstriktion, Arterielle Hypertonie (NaCl und Wasserretention), Steigerung des Blutdruckes (durch gesteigertes Blutvolumen + Vasokonstriktion)

Respiratorisches System:

Tachypnoe (Hecheln)

Nieren:

Gesteigerte Resorption von Wasser, Natrium und Chlorid, erhöhte Ausscheidung von Kalium

und Kalzium und Erhöhung des extrazellulären Wasserhaushaltes, ADH-Wirkung wird gehemmt, daher Polyurie

Knochen:

Hemmung der Kollagensynthese, welche durch die Fibroblasten erfolgt, Beschleunigung von Knochenresorption, Serumkalziumspiegel wird gesenkt, Vitamin D Antagonist

Hormonsystem:

Suppression der HHNR- (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden) Achse „Addison“, Glukokortikoid-induzierter Diabetes mellitus oder wesentliche Verschlechterung eines bereits bestehenden Diabetes mellitus

Zellen:

Stabilisierung der liposomalen/lysosomalen Membran, Verminderung der Reaktion der Makrophagen auf den *migration inhibition factor*, Sensibilisierung der Lymphozyten ist blockiert, zelluläre Antwort auf Entzündungsmediatoren ist blockiert, Hemmung der Fibroblasten-Proliferation

Reproduktionstrakt:

Teratogen im Frühstadium der Schwangerschaft, im letzten Stadium der Trächtigkeit bei Wiederkäuern und Pferden Geburtinduktion, weniger zutreffend auf Hunde und Katzen

Augen:

Erhöhung intraokulärer Druck, Glaukom, Katarakt, Exophthalmus

Wachstum:

Wachstumshemmung Jungtiere (CAVE: Einsatz bei jungen, wachsenden Tieren)

Immunsystem:

Reduzierte Spiegel von zirkulierenden T-Lymphozyten, Hemmung von Lymphokinen, Migration von Neutrophilen, Makrophagen und Monozyten wird gehemmt, reduzierte Produktion von Interferon, Chemotaxis und Phagozytose werden gehemmt, Antagonisierung Komplement-Kaskade, Verschleierung von den klinischen Anzeichen einer Entzündung, reduzierte Zahl an Mastzellen, Histamin-Synthese wird unterdrückt, verringerte Anzahl Typ1 allergischer Effektorzellen im Blut (Basophile), resultierend aus allen Punkten: Immunsuppression und Infektionsanfälligkeit (z.B. Harnwegsinfekte)

| Monitoring unter Kortisontherapie |
|--|
| Gewicht, Appetit |
| Anzeichen von Ödemen |
| Elektrolyte in Serum, Harnuntersuchung |
| Totalprotein, Albumin |
| Blutzucker |
| Leberenzyme |
| Wachstum und Entwicklung Jungtiere |
| ACTH-Stimulationstest (iatr. Cushing) |

Glukokortikoide weisen eine ausgeprägte anti-inflammatorische Wirkung auf, durch die es zu einer Unterdrückung der Symptome akuter und chronischer, immunogener und nicht immunogener Entzündungen kommt. Ein wesentlicher Punkt dabei stellt der Membranstabilisierende Effekt dar, welcher sich auf praktisch alle biologischen Membranen erstreckt. Dadurch wird z.B. die Degranulation und Ausschüttung von Entzündungsmediatoren verhindert, und die Kapillarpermeabilität und damit exsudative Prozesse herabgesetzt. Ein weiterer Wirkmechanismus betrifft die rasch eintretende Hemmung der Cyclooxygenase und damit der Prostaglandinsynthese. Zusätzlich erfolgt auch nach einigen Stunden eine zusätzlich eintretende Blockade der Arachidonsäurekaskade. Dieser frühe Eingriff in die Arachidonsäurekaskade hat zur Folge, dass nicht nur die Bildung von Prostaglandinen sondern auch von Leukotrienen unterdrückt wird. Letztere spielen z.B. wegen ihrer bronchokonstriktiven Wirkung bei obstruktiven, allergischen Atemwegserkrankungen eine wichtige Rolle.

| Kontraindikationen | |
|-----------------------------------|----------------|
| systemische Pilzinfektion | Tuberkulose |
| virale Infektionen | Magenulkus |
| Hornhautulkus | Demodikose |
| im-Injektion bei Thrombozytopenie | Morbus Cushing |

Glukokortikoide und Allergietests

Bei Katzen mit felinem Asthma werden **inhalative Glukokortikoide** 2 Wochen vor Durchführung eines Intrakutan-Testes (IDST) oder Serum-IgE-Testes abgesetzt (CHANG et al., 2011). Auch REEDY (1997) empfiehlt bei **injizierbaren Kortikoiden** eine Mindestzeit von 6-8 Wochen einzuhalten. Auch CLARKE et al. (2000) wussten, dass Hunde, welche mit Langzeit-Kortikoiden behandelt wurden und anschließend ein negatives Ergebnis im ALLERCEPT®-Test (*Anmerkung:* Fcε-Rezeptor-Test) lieferten, nach dem Absetzen der Glukokortikoide wieder positive Testergebnisse zeigten. Hinsichtlich der **oralen Verabreichung von Glukokortikoiden** und deren Einfluss fand KUNKLE (1994), dass eine Behandlung von Hunden mit Prednison in einer Dosierung von 1 mg/kg SID für 4-6 Wochen eine signifikante Reduktion der Reaktionen im IDST zeigte. Eine andere Studie zeigte, dass Prednisolon und auch Cetirizin die Reaktionen im Intrakutantest erheblich beeinflussen können (TEMIZEL, 2011). Die orale Gabe von Kortison reduziert auch die Serum IgE-Level deutlich (SCHIESSL et al., 1998). Absetzfristen gelten auch für **topisch** verabreichte Formulierungen und **kortison-haltige Otika/Salben**. Eine Studiengruppe verwendete einen 1%igen Hydrokortison-haltigen Conditioner (ResiCORT Virbac), welcher 1mal täglich 3 Tage lang appliziert wurde. Nach der Behandlung zeigte sich eine Reduktion der Quaddelgröße im IDST (RIVIERREL, 2000). Eine andere Studie (BIZIKOVA, 2010) untersuchte den Einfluss eines lokalen Hydrokortison-Aceponat Spray (Cortavance Virbac®). Der Spray verminderte die IDST Reaktionen und führte nach einer längeren Gabe auf allen behandelten Stellen zu einer Atrophie der Haut. Daher wird ein Absetzen des Sprays für 2 Wochen vor Durchführung eines Allergietestes empfohlen. 8 weitere Hunde wurden in einer Studie (GINEL, 2007) mit Otomax® (Betamethason-haltiges Otikum) 2mal täglich für 2 Wochen therapiert. Die Reaktionen im IDST waren signifikant reduziert.

Obwohl einige Absetzfristen hinsichtlich Glukokortikoiden, Antihistaminika und Cyclosporin in diversen Studien kontrovers diskutiert werden, empfiehlt Ihnen unser Laboklin Allergieteam dennoch – basierend auf langjähriger klinischer und labortechnischer Erfahrung – generell die Absetzfristen vor einem serologischen Allergietest einzuhalten:

| Präparat | Absetzfrist |
|------------------------------------|--------------------------------|
| orale Glukokortikoide | 6 - 8 Wochen |
| Depot/Injektions-Präparate | 12 Wochen |
| topische/lokale Steroide und Otika | 2 Wochen |
| Antihistaminika | nur bei IDST mind. 10 Tage |
| Sedativa | nur bei IDST mind. 2 Tage |
| Cyclosporin | Laut Studie keine Absetzfrist* |

*laut Publikation keine Absetzfrist, es wird jedoch darauf hingewiesen, dass es dennoch Tiere gibt, bei denen es zu einer Antikörperreduktion kommen kann und somit in der Folge zu falsch negativen Resultaten, wir empfehlen daher im Zweifelsfall eine Absetzfrist wie bei Cortison einzuhalten.

Das Ziel ist es nach wie vor, die klinische Diagnose der Allergie anhand der Anamnese und der klinischen Symptomatik zu stellen, und die ursächlichen Allergene mittels Allergietest ausfindig zu machen, um diese dann gezielt zu vermeiden oder um eine allergen-spezifische Immuntherapie (ASIT) durchzuführen. Daher sollten diese Absetzfristen sicherheitshalber eingehalten und im Zweifelsfall immer vor Therapiebeginn mit Kortison Blut genommen werden. Abzentrifugiertes Serum ist im Kühlschrank einige Wochen und im tiefgefrorenen Zustand einige Monate haltbar. Ein Allergietest, welcher innerhalb der Absetzfrist der Glukokortikoide durchgeführt wird oder werden muss, ist im Falle eines positiven Ergebnisses für vollwertig anzusehen (eventuell sollten die Reaktionsklassen höher interpretiert werden). Im Falle eines negativen Ergebnisses, kann man jedoch nicht beurteilen, ob dieses Resultat durch den Effekt der Glukokortikoide nicht falsch negativ ist.