

AMB 2008, 42, 42

### **Prednison-Präparat mit verzögerter Freisetzung des Wirkstoffs verkürzt die Dauer der Morgensteifigkeit bei Rheumatoider Arthritis**

Kortikosteroide (GC) wie Prednisolon oder Prednison zusammen mit dem „Disease-modifier“ Methotrexat sind immer noch die Standard-Therapie bei beginnender und nicht sehr schwerer Rheumatoider Arthritis (RA). Diese Therapie verzögert auch die Entwicklung von Gelenkdestruktionen. Wegen der bekannten unerwünschten Wirkungen der GC soll die tägliche Dosis möglichst niedrig gehalten werden (so viel wie nötig, so wenig wie möglich).

Viele Patienten mit RA klagen besonders morgens nach dem Aufstehen über Schmerzen und Steifigkeit der Gelenke (Morgensteifigkeit). Dieses Symptom ist vermutlich u.a. verursacht durch ein nächtliches Ansteigen der proinflammatorischen Zytokine, wie Interleukin 6, im Gewebe und im Plasma bei RA-Patienten. Fast alle RA-Patienten nehmen ihr GC-Präparat gleich nach dem Aufwachen (6 bis 8 Uhr morgens) ein. Physiologischerweise beginnt die zirkadiane Kortisolsekretion bereits gegen 3-4 Uhr morgens, und die Plasmakonzentration erreicht zwischen 6 und 8 Uhr ihr Maximum. Arvidson et al. (1) haben gezeigt, dass bei Verabreichung des GC-Präparats gegen 2 Uhr nachts - im Vergleich mit der üblichen morgendlichen Einnahme - die Dauer der Morgensteifigkeit bei RA deutlich verkürzt wird. Die nächtliche Einnahme stört aber den Schlaf.

Vor diesem Hintergrund entwickelte Merck/Darmstadt zusammen mit einer französischen Firma eine „Controlled-release“(CR)-Kapsel, die nach Einnahme gegen 22 Uhr ziemlich genau 4 Stunden später 1 bzw. 5 mg Prednison schlagartig freisetzt. Zu dieser Zeit hat sich die Kapsel so stark mit Wasser voll gesogen, dass sie platzt.

In einer doppelblinden, randomisierten Studie wurde multizentrisch in Deutschland und Polen bei 288 Patienten mit RA und deutlicher Morgensteifigkeit trotz morgendlicher Einnahme von 2,5-10 mg Prednison das neue CR-Präparat getestet. Hierüber berichten im Lancet F. Buttgerit (aus Berlin) et al. (2). 144 Patienten nahmen weiter ihre bisherige Dosis Prednison morgens, 144 bekamen die gleiche Prednisondosis in Form der CR-Kapsel(n) vor dem Schlafengehen. Hatten Patienten

zuvor 2,5 oder 7,5 mg Prednison eingenommen, wurde die Dosis auf 3 bzw. 7 mg auf- bzw. abgerundet. Die zuvor genommene Dosis Methotrexat oder anderer „Disease modifier“ musste beibehalten werden. „Biologicals“ (z.B. Etanercept) waren zuvor und während der Studie nicht erlaubt.

Primärer Studienendpunkt war die Dauer der Morgensteifigkeit, die von den Patienten täglich mit einem standardisierten Fragebogen bis zum Ende der Vergleichsstudie nach 12 Wochen registriert wurde. Weitere Endpunkte waren Wiederkehr der Steifigkeit im Laufe des Tages, die Intensität von Gelenkschmerzen, der von Ärzten basal und dann nach 2, 6 und 12 Wochen erhobene Untersuchungsstatus von 28 Gelenken, die Interleukin-6-Konzentration, die BSG und der Osteokalzinspiegel an den Untersuchungstagen am Vormittag.

In einer Tabelle und im Abstract der Arbeit wird berichtet, dass sich die Dauer der Morgensteifigkeit unter CR-Prednison bei einem anfänglichen Wert von  $164 \pm 101$  Minuten um 22,4% ( $44 \pm 136$  Minuten) reduzierte, während die Reduktion nach üblichem morgendlichem Prednisolon bei einer basalen Dauer von  $182 \pm 125$  Minuten nur minus 0,4%, aber absolut minus  $23 \pm 138$  Minuten, betrug, was nicht zusammenpasst. Die absolute Differenz wird zugunsten der CR-Gruppe mit einer um 29 Minuten kürzeren Dauer der Morgensteifigkeit angegeben, was klinisch bedeutsam sein kann. Schon nach zwei Wochen begann die Morgensteifigkeit in der CR-Gruppe abzunehmen. Die Interleukin-6-Konzentration im Plasma nahm in der CR-Gruppe, nicht aber in der Kontroll-Gruppe, nach 12 Wochen signifikant ( $p = 0,032$ ) ab. BSG, CRP und Osteokalzin sowie der Gelenkstatus an 28 Gelenken waren in beiden Gruppen nach 12 Wochen fast unverändert. Unerwünschte Ereignisse oder Symptome waren in beiden Gruppen gleich häufig.

Es handelt sich um eine „Proof-of-principle“-Studie von klinischem Interesse. Das sehen auch die Kommentatoren aus Utrecht so (3). Jeder kleine therapeutische Schritt, der die Lebensqualität bei RA verbessert, ist zu begrüßen. Noch ist das CR-Präparat nicht auf dem Markt. Vermutlich wird es nach seiner Zulassung wieder einmal viel teurer sein als übliche Prednison-Präparate. Bei GC-Therapie ist Prednisolon dem Prednison grundsätzlich vorzuziehen, da Prednison ein Pro-drug ist, das in der Leber erst zu Prednisolon reduziert werden muss. Vielleicht haben die

Hersteller bewusst Prednison gewählt, da durch den obligatorischen hepatischen Metabolismus eine geringe zusätzliche Verzögerung des Wirkungseintritts erreicht werden könnte.

**Fazit:** Eine neue, noch nicht im Handel erhältliche, mit Prednison beladene „Controlled-Release“-Kapsel setzt das Glukokortikoid erst vier Stunden nach Einnahme frei. Nach Ergebnissen einer Studie lässt sich, wenn das Präparat vor dem Schlafengehen eingenommen wird, die belästigende Morgensteifigkeit bei Rheumatoider Arthritis im Vergleich mit erst am Morgen eingenommenen üblichen Prednison-Präparaten um etwa 30 Minuten verkürzen.

### **Literatur**

1. Arvidson, N.G., et al.: Ann. Rheum. Dis. 1997, **56**, 27.
2. Buttgereit, F., et al.: Lancet 2008, **371**, 205.
3. Bijlsma, J.W., und Jacobs, J.W.: Lancet 2008, **371**, 183.