

Diplomarbeit

Cortison – Fluch oder Segen?
Anwendung von Glucocorticoiden
in besonderem Bezug auf dermatologische Erkrankungen

eingereicht von

Julia Pobatschnig

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.ⁱⁿ med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler

Univ.-Ass. Mag.rer.nat. PhD. Julia Kargl

Graz, am 25.08.2019

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 25.08.2019

Julia Pobatschnig eh.

Vorwort

Cortison ist eines der am häufigsten verwendeten, aber gleichzeitig auch eines der umstrittensten Medikamente der heutigen Zeit. Durch seine vielen unterschiedlichen Wirkungen ist es in der Lage ein ebenso vielfältiges Spektrum in der Medizin abzudecken. Innere und äußere Anwendungsgebiete, sowie deren optimale Applikationsformen sollen mit der aktuell zur Verfügung stehenden Literatur recherchiert werden. Hierbei wird besonders auf die dermatologischen Indikationen eingegangen, da Cortison vor allem in diesem Fachgebiet eine große Rolle spielt. Die inaktive Vorstufe des körpereigenen Hormons Cortisol wird in der Nebenniere gebildet und ist das wichtigste Glucocorticoid.

„Glucocorticoide sind die wirksamsten entzündungshemmenden Stoffe, die wir kennen.“ (1) S.160

Neben der entzündungshemmenden Wirkung besitzt das Arzneimittel auch antiallergische und immunsuppressive Effekte. Schon Anfang des 19. Jahrhunderts wurden diese positiven Wirkungen erforscht und kurze Zeit später konnte der Wirkstoff synthetisch hergestellt werden. Da aber noch keine Studien in Bezug auf den Langzeiterfolg vorhanden waren, kam es bei vielen PatientInnen auch zu unerwünschten Folgen wie Hautatrophie, Osteoporose, Diabetes oder Myopathien.

In dieser Arbeit wird neben den vielen Vorteilen auch auf die Nachteile des Medikaments eingegangen.

Wie verhält sich nun Risiko und Nutzen in der Cortisontherapie? Wie wirkt die Substanz auf den Körper? Und sind die Ängste vor Nebenwirkungen und Langzeitfolgen berechtigt?

Das Glucocorticoid-Präparat stößt bei vielen PatientInnen auf Ablehnung, da die Angst vor Nebeneffekten groß ist. Tatsächlich gilt es für die behandelnde Ärztin/ den behandelnden Arzt, bei jeder Patientin/ jedem Patienten individuell zu handeln und unerwünschte Nebeneffekte so gering wie möglich zu halten. ForscherInnen arbeiten derzeit an verbesserten Cortisonvarianten, welche weniger unerwünschte Nebenwirkungen verursachen sollen. Ebenso laufen klinische Studien zu diesem Thema, deren bisherige Ergebnisse in der Arbeit aufgezeigt werden sollen. Cortison - Fluch oder Segen?

Danksagungen

Für die Betreuung von universitärer Seite bedanke ich mich bei Herrn Univ.-Prof. i.R. Mag. pharm. Dr. Beubler und Frau Univ.-Ass. Mag.rer.nat. PhD. Kargl.

Im Besonderen möchte ich mich bei meinen Eltern für ihre tatkräftige Unterstützung nicht nur im Rahmen dieser Arbeit, sondern vor allem während meines gesamten Lebensweges bedanken, ohne diese mein Studium gar nicht möglich gewesen wäre.

Ein großer Dank gilt auch meinen Großeltern, die immer ein offenes Ohr für mich haben und mir mit Rat und Tat zur Seite stehen.

Weiters möchte ich meinem Freund Steve danken, der seit über fünf Jahren an meiner Seite steht und immer für mich da ist.

Zusammenfassung

Das in der Nebennierenrinde produzierte Glucocorticoid Cortisol und das daraus abgeleitete Substrat Cortison, ist seit dessen erstmaliger synthetischer Herstellung eines der meist verordneten Medikamente unserer Zeit. Neben seiner antiinflammatorischen Wirkung, hat es auch immunsuppressive und antiallergische Effekte.

Glucocorticoide Wirkungen sind abhängig von Dosis und Zeit und entfalten sich in Zellen, Geweben und Organen. Sie haben Einfluss auf eine Vielzahl von Prozessen im menschlichen Organismus. Unter anderem wirken sie auf das kardiovaskuläre System, den Elektrolyt- und Wasserhaushalt sowie auf das zentrale Nervensystem.

Aufgrund der unterschiedlichen Effekte, findet das synthetisch hergestellte Medikament in fast allen Bereichen der Medizin Anwendung. Insbesondere bei rheumatoider Arthritis, bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sowie bei zahlreichen Dermatosen wird Cortison eingesetzt. Auch Transplantations- und TumorpatientInnen können von dem vielseitigen Medikament profitieren.

Doch leider gilt, so wie es bei den meisten Medikamenten der Fall ist: erwünschte Wirkungen sind ohne Nebeneffekte kaum möglich. Das umfangreiche Nebenwirkungsprofil der Glucocorticoide ist nicht zu verleugnen. Besonders das Cushingssyndrom mit seinen typischen Symptomen wie Stiernacken, Stammfettsucht und arterieller Hypertonie ist gefürchtet. Hautatrophien, Osteoporose, Myopathien oder die Verschlechterung eines bestehenden Diabetes mellitus gehören ebenso zu den unerwünschten Effekten einer Cortisontherapie.

Um Nebenwirkungen zu minimieren, muss für jede Patientin/ jeden Patienten ein individuelles Risiko-Nutzen-Profil erarbeitet werden. Sowohl die Applikationsform, als auch Dosierung und Anwendungsdauer sind hierfür entscheidend.

Man unterscheidet zwischen der systemischen Anwendung, bei der das Präparat in Tablettenform oder intravenös verabreicht wird und der topischen Applikation, bei der es auf die Haut aufgetragen oder inhaliert wird.

Aufgrund der unsachgemäßen Anwendung und der fehlenden Erfahrung in den Anfängen der Cortisontherapie besteht auch jetzt noch Verunsicherung und Angst bei den PatientInnen. Allerdings konnten bis heute durch zahlreiche Studien genauere Erkenntnisse über den Wirkstoff erarbeitet und exakte Leitlinien zur Anwendung erstellt werden, sodass nach umfassender Aufklärung durch die Ärztin/ den Arzt keine Angst vor cortisonhaltigen Medikamenten mehr bestehen muss.

Abstract

Cortisone is one of the most widely prescribed drugs of our time. It is derived from cortisol, which belongs to the glucocorticoids and produced in the adrenal cortex. In addition to its anti-inflammatory effect, cortisone also has immunosuppressive and anti-allergic effects.

Glucocorticoids can have a variety of effects on the human organism. Among them are the effects on the cardiovascular system, the electrolyte and water balance, as well as the central nervous system. Due to its various fields of use, the synthetically produced drug is utilized in almost all areas of medicine. Cortisone is a main form of therapy in rheumatoid arthritis, chronic inflammatory bowel disease, as well as in numerous dermatoses. The drug also benefits transplantation and even tumour patients.

Unfortunately, this method of treatment can also produce unwanted side effects. One of the most feared effects is the Cushing Syndrome with its typical symptoms such as bull neck, trunk fatness and arterial hypertonia. Also skin atrophy, osteoporosis or myopathies are among the undesirable effects of cortisone.

To minimize side effects, an individual risk-benefit profile must be developed for each patient. Both the form of application, as well as dosage and duration of application are crucial for this. One differentiates between systemic application, in which the drug is taken either in tablet form or intravenously and the topical application, where it is applied to the skin or inhaled.

Due to the possibility of improper usage or a lack of experience in the early stages of cortisone therapy, there is still uncertainty and anxiety among some patients today. However, numerous studies have yielded more precise information about the active substance and clear guidelines for its use have been created. Because of this, doctors can now give comprehensive information about this form of treatment and patients no longer need to fear the use of cortisone.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	ii
Danksagungen	iii
Zusammenfassung	iv
Abstract	vi
Inhaltsverzeichnis	vii
Glossar und Abkürzungen	x
Abbildungsverzeichnis	xi
Tabellenverzeichnis	xii
1 Einleitung	1
1.1 Entdeckungsgeschichte	1
1.2 Hormonbildung in den Nebennieren	2
1.2.1 Die Nebennieren - Anatomie	2
1.2.2 Synthese und Sekretion	3
1.2.3 Chemische Grundlagen	4
1.2.4 Störungen der Synthese	5
1.3 Wirkungsmechanismus	8
1.4 Physiologische Bedeutung	10
1.5 Pharmakologische Wirkung	10
1.5.1 Wirkung auf den Stoffwechsel	11
1.5.2 Antiinflammatorische und immunsuppressive Wirkung	12
1.5.3 Wirkung auf den Elektrolyt- und Wasserhaushalt	12
1.5.4 Wirkung auf das kardiovaskuläre System	13
1.5.5 Wirkung auf das zentrale Nervensystem	13
1.5.6 Wirkungen auf das Blut	13
1.5.7 Weitere Wirkungen	14
1.6 Pharmakokinetik	14
2 Synthetische GC – Cortison als Arzneistoff	15
2.1 Anwendungskriterien	17

2.2	Dosierung, Wirkungseintritt und Wirkungsdauer.....	18
2.2.1	Intravenöse Stoßtherapie	19
2.2.2	Niedrig-Dosis-Therapie.....	20
2.2.3	Cushing Schwelle	20
2.2.4	Beendigung der Therapie	21
2.3	Applikationsformen: lokal (topisch) und systemisch.....	22
2.3.1	Systemische Applikation.....	22
2.3.2	Lokale Applikation	23
2.4	Systemische und lokale Nebenwirkungen unter GC Therapie.....	26
2.4.1	Osteoporose.....	26
2.4.2	Myopathie.....	28
2.4.3	Arterielle Hypertonie	28
2.4.4	Diabetes mellitus	29
2.4.5	Glaukom.....	30
2.4.6	Infektanfälligkeit.....	30
2.4.7	Ulcera duodeni und ventriculi.....	30
2.4.8	Psychische Auswirkungen	31
2.4.9	Hautveränderungen	31
2.5	Maßnahmen zur Reduzierung und Vermeidung von NW	32
2.6	Unerwünschte Wirkungen bei GC-Entzug – Entzugssyndrom.....	34
2.7	Wechselwirkungen	34
2.8	Kontraindikationen	35
2.9	GC in Schwangerschaft und Stillzeit	36
3	Indikationen in der Dermatologie.....	36
3.1	Indikationen für eine topische GC-Therapie	36
3.1.1	Akutes und chronisches Ekzem.....	38
3.1.2	Psoriasis.....	40
3.1.3	Prurigoerkrankungen	42
3.1.4	Hautveränderungen durch UV-Strahlung	43
3.1.5	Sonstige Dermatosen	44
3.2	Indikationen für eine systemische GC-Therapie	46
3.2.1	Pemphigus	46
3.2.2	Bullöses Pemphigoid	47
3.2.3	Sweet Syndrom	47

3.2.4	Dermatitis ulcerosa	47
3.2.5	Dermatomyositis	48
3.2.6	Systemischer Lupus erythematoses	48
4	Indikationen in der Inneren Medizin	49
4.1	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	49
4.2	Internistische Onkologie	49
4.3	Asthma bronchiale	50
4.4	Rheumatoide Arthritis.....	50
4.5	Anaphylaktische Reaktion	51
4.6	Transplantationsimmunologie	51
5	„Cortisonangst“ und Compliance.....	52
6	Neue GC-Präparate	53
7	Material und Methoden	55
8	Diskussion.....	56
9	Literaturverzeichnis	58

Glossar und Abkürzungen

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AK	Antikörper
Bzw.	beziehungsweise
CRH	Corticotropin-releasing Hormon
DM	Diabetes mellitus
GC	Glucocorticoide
GCR	Glucocorticoid-Rezeptor
GI	Gastrointestinaltrakt
KG	Körpergewicht
MR	Mineralcorticoidrezeptor
NN	Nebennieren
NNM	Nebennierenmark
NNR	Nebennierenrinde
NNRI	Nebennierenrindeninsuffizienz
NW	Nebenwirkung(en)
SS	Schwangerschaft

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Regelkreis der Cortisolausschüttung (13)	3
Abbildung 2: Cortisol – Molekülstruktur (16)	4
Abbildung 3: Typische Symptome eines Cushing Syndroms (21)	8
Abbildung 4: Wirkungen von Cortisol im menschlichen Organismus (24)	11
Abbildung 5: Umwandlung von Cortisol in Cortison (25)	15
Abbildung 6: Abhängigkeit des Cortisolspiegels im Plasma von der Tageszeit (zirkadianer Rhythmus) (13)	17
Abbildung 7: Phasendreieck (30)	23
Abbildung 8: Hautatrophie nach 8 jähriger systemischer Cortisontherapie(43) S.135	32
Abbildung 9: Penetration topischer GC (31)	37
Abbildung 10: Ekzemformen (48)	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Auswirkungen der GC auf Blutbestandteile	14
Tabelle 2: Cushingschwelle (28).....	21
Tabelle 3: Wirkstoffklassen topischer GC und ihr therapeutischer Index (31)	25

1 Einleitung

1.1 *Entdeckungsgeschichte*

Die Entdeckung des heute so häufig verordneten Medikamentes Cortison, begann mit der Erforschung der Funktionen der Nebennieren.

Diese wurden als letztes endokrines Organ im Jahre 1564 von dem italienischen Arzt Bartolomeo Eustachio (1524-1574) entdeckt und als „Glandula renibus incumbentes“ beschrieben. Ihre genaue Funktion blieb hingegen noch weitere 300 Jahre unerforscht. WissenschaftlerInnen wie Thomas Addison (1793-1860) und Rudolf Virchow (1821-1902) waren sich über die Lebensnotwendigkeit der Nebenniere uneinig und das Organ galt lange Zeit nur als Platzhalter für andere Organsysteme. Erst 1894 entnahmen ForscherInnen das Hormon Adrenalin aus dem Nebennierenmark. Aus der Rinde des Organs stellte Sir William Osler (1849-1919) anschließend ein Extrakt her, mit welchem man erstmalig die klinischen Symptome einer an Morbus Addison erkrankten Patientin/ eines Patienten therapieren konnte. Osler gab der Substanz den Namen Cortin. Die Erkrankung Morbus Addison wird im Kapitel 1.2.4.1 unter Hypocortisolismus näher erläutert.

Später fanden ForscherInnen in den Nebennieren mehrere Extrakte mit dem gleichen chemischen Grundgerüst, - die Corticosteroide.

Die Entdeckung von Cortison begann im Jahre 1929 mit dem Rheumatologen Philip Hench (1896-1965) und dem Biochemiker Edward Kendall (1886-1972) in einer US-amerikanischen Klinik. Hench erkannte, dass sich durch die Substanz Symptome rheumatischer Erkrankungen verbesserten. Mit der Hilfe von Nebennierengewebe aus geschlachteten Kühen gelang es schließlich Edward Kendall sechs Hormone daraus zu isolieren. Er vergab Buchstaben von A-F. Cortison erhielt den Namen „Compound E“. Klinische Anwendung fand das sogenannte „Compound E“ erstmals 1940 an Morbus Addison PatientInnen, jedoch reichten die Mengen für einen Erfolg nicht aus. Kendall teilte sich mit weiteren WissenschaftlerInnen, die unabhängig voneinander Substanzen aus der Nebenniere extrahierten, den Nobelpreis für Medizin.

Auch im neuen Testament wurde die wundersame Wirkung des Cortisons beschrieben. Ein gelähmter Mann war dadurch plötzlich in der Lage wieder stehen und gehen zu können.

Das körpereigene Stresshormon Cortisol, welches zu Cortison oxidiert, wurde erst viel später entdeckt. Cortison und andere verwandte Analoga gehören auch heute noch zu den am häufigsten verschriebenen Medikamenten. (2–10)

1.2 Hormonbildung in den Nebennieren

1.2.1 Die Nebennieren - Anatomie

Die paarig angelegten NN, lateinisch Glandulae suprarenales sind den Nieren leicht aufsitzende Hormondrüsen, die aus Mark und Rinde bestehen und unterschiedliche Funktionen besitzen.

Das NNM entsteht embryologisch aus dem Ektoderm in der 7.- 8. Entwicklungswoche wohingegen sich die NNR schon ab der 5. Woche aus dem Mesoderm entwickelt. Die NN werden gemeinsam mit den Nieren von einer Fettkapsel umgeben und sind etwa 5x3x1cm groß.

1.2.1.1 Rinde – Cortex

Die Unterteilung der NNR erfolgt in drei Zonen:

- Zona glomerulosa: Bildung von Mineralcorticoiden (Aldosteron), welche den Elektrolythaushalt des Körpers steuern.
- Zona fasciculata: Bildung von Glucocorticoiden (Cortison), welche den Kohlenhydratstoffwechsel steuern.
- Zona reticularis: Bildung von männlichen und weiblichen Geschlechtshormonen (Dehydroepiandrosteron - DHEA)

Diese, den Kohlenhydrat-, Eiweiß-, Fett-, Elektrolyt- und Wasserhaushalt beeinflussenden Hormone halten das biologische Gleichgewicht, die Homöostase aufrecht und lassen den Körper auf innere und äußere Einflüsse reagieren. Ein unbehandelter Ausfall der NNR würde in wenigen Minuten zum Tod führen.

1.2.1.2 Mark – Medulla

Das NNM besteht vorwiegend aus Ganglienzellen, den Adrenalin produzierenden A-Zellen, sowie den Noradrenalin produzierenden N-Zellen. Diese Hormone werden durch psychische Erregung vermehrt ausgeschüttet und aktivieren somit den Sympathikus, der seinerseits unter anderem Herzfrequenz und Blutdruck erhöht. (11,12)

1.2.2 Synthese und Sekretion

Als Corticosteroide bezeichnet man die Steroidhormone der NNR, welche wie schon oben genannt nach ihrer Wirkung grob in die drei Gruppen Glucocorticoide, Mineralcorticoide und Androgene unterteilt werden können. Ihre Bildung erfolgt aus Cholesterol über mehrere Zwischenschritte, wobei Pregnenolon die Ausgangsbasis bildet. Es handelt sich hierbei um eine De-novo-Biosynthese, da die Hormone nicht in der NNR gespeichert, sondern sofort ins Blut abgegeben werden.

Die Synthese der Glucocorticoide erfolgt in einem dreistufigen Regelkreis und wird durch das Adrenocorticotrope Hormon (ACTH) aus dem Hypophysenvorderlappen geregelt, welches wiederum vom Corticotropin-releasing Hormon (CRH) aus übergeordneten Zentren reguliert wird. Es besteht somit eine negative Rückkoppelung und Glucocorticoiden ist es möglich auf allen Ebenen inhibierend zu wirken. Bei der schnellen Phase der negativen Rückkoppelung (Anfluten), kommt es zur sofortigen Unterdrückung der Cortisolsekretion. Die langsame Phase der negativen Rückkoppelung geschieht durch die Hemmung der Bildung von ACTH und dem Corticotropin-releasing Hormon aus dem Hypothalamus.

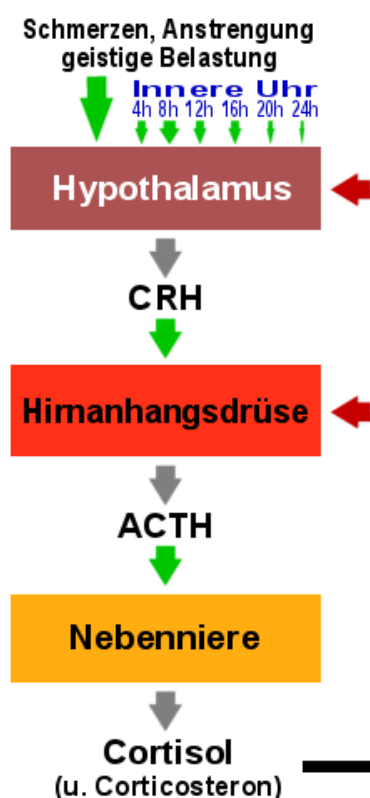


Abbildung 1: Regelkreis der Cortisolausschüttung (13)

Die Cortisolsynthese gliedert sich durch die entstandene Hypothalamus-Hypophysen-NN-Achse in zwei Arten: die zirkadiane Rhythmik und die Sekretion in Stresssituationen. Bei der erst genannten Rhythmik steigt der Cortisolspiegel im Blut in den Morgenstunden ab 3:00 stark an und erfährt um etwa Mitternacht seinen Tiefpunkt. Die Sekretionsrate von Cortisol beträgt beim Menschen etwa 10 - 20 mg pro Tag, wobei Schwankungen von 5 - 20 µg pro 100 ml physiologisch sind.

In Stresssituationen wie bei Infektionen, Operationen oder während einer Geburt steigt die Sekretion von ACTH und Cortisol stark an. Dass Glucocorticoide für die Stressbewältigung sehr wichtig sind ist bewiesen, ihre genaue Wirkung dabei wurde noch nicht erforscht. (14,15)

1.2.3 Chemische Grundlagen

Bei Glucocorticoiden handelt es sich um C21 Steroide, die gemeinsam mit Mineralcorticoiden eine Ketolseitenkette an C17 und ein ungesättigtes Keton am Ring A aufweisen. Ebenso besitzen Glucocorticoide eine 17-alpha-Hydroxylgruppe. Wie schon oben beschrieben, beginnt die Synthese mit der Oxidation von Cholesterol über eine Zwischenstufe zu Pregnenolon und anschließend Progesteron. Aus Progesteron werden schließlich durch Hydroxylierung an C17, sowie C21 und C11 Glucocorticoide gebildet. Die folgende Abbildung zeigt die Molekülstruktur des Cortisols, durch dessen Abwandlungen sich die verschiedenen Wirkungen und Nebenwirkungen ableiten. (12,16)

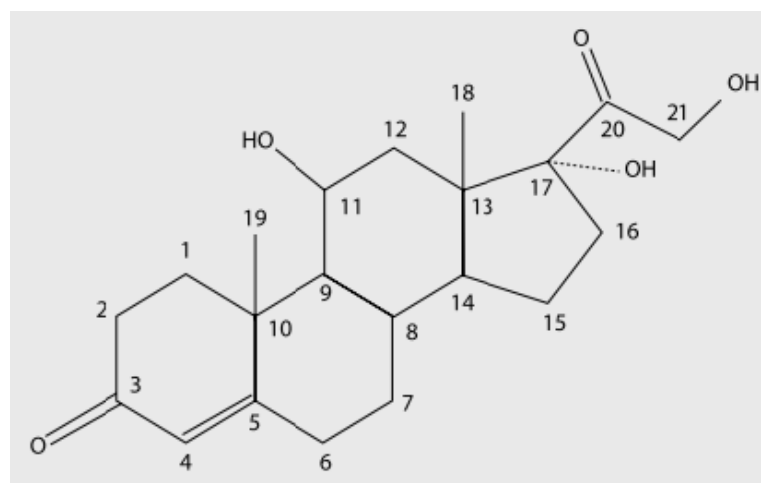


Abbildung 2: Cortisol – Molekülstruktur (16)

1.2.4 Störungen der Synthese

Die Synthese und Sekretion der Glucocorticoide kann auf verschiedene Weise gestört sein. Bei der primären Nebennierenrindeninsuffizienz, dem sogenannten Morbus Addison sinkt die Konzentration der Glucocorticoide im Blut ab und CRH sowie ACTH werden vermehrt gebildet. Die sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz ist auf eine Störung in Hypothalamus oder Hypophyse zurückzuführen. Auch ein Nebennierentumor oder das Cushing Syndrom, bei welchem es zu einer Überproduktion von ACTH kommt, können die Synthese der Hormone stören.

Therapien mit Glucocorticoiden sind ebenfalls mit endogener Überproduktion der Hormone gleichzusetzen. Es kommt aufgrund der Hemmung der übergeordneten Systeme zur Atrophie der inneren Zone der NNR. Aus diesem Grund darf eine Cortisontherapie niemals abrupt abgebrochen werden. Stattdessen sollte die Dosis langsam verringert werden. (14,15)

1.2.4.1 Hypocortisolismus - Primäre Nebennierenrindeninsuffizienz

Bei einem Hypocortisolismus, dem Morbus Addison handelt es sich um eine autoimmun bedingte Zerstörung der NNR. Infektionskrankheiten wie AIDS und Tuberkulose, maligne Neoplasien oder X-chromosomal vererbte Erkrankungen können ebenso zu primärer NNRI führen. Es kommt zu einer Abnahme der Cortisolproduktion und zu einer Zunahme der ACTH Sekretion. Man gliedert die Erkrankung in vier Stadien:

- latente NNRI
- manifeste NNRI
- endokrine Krise
- endokrines Koma

Die Symptome der Erkrankung, die erst ab einer Zerstörung der NNR von etwa 90% auftreten, darunter rasche Ermüdung, Hypotonie, Hyperpigmentation, Gewichtsverlust oder Muskelschmerz sind meist unspezifisch, jedoch kann es auch zu einer Addison Krise, einem lebensbedrohlichen Schockzustand kommen. PatientInnen mit unbekannter latenter Insuffizienz sind hierfür besonders gefährdet und der Schock wird leicht durch körperliche Erregung ausgelöst. Zur Diagnostik von Morbus Addison verwendet man neben der Bestimmung des basalen Hormonspiegels von ACTH und Cortisol auch den ACTH Test. Bei

diesem wird der Cortisolwert im Blut vor und etwa eine Stunde nach intravenöser ACTH Gabe (0,25mg) gemessen. Bei primärer NNRI ist der Basalwert erniedrigt und steigt nach ACTH Verabreichung nicht an.

Die Erkrankung erfordert eine lebenslange Therapie mit Glucocorticoiden und Mineralcorticoiden, deren Dosen bei jeglichen Belastungszuständen der PatientInnen angepasst werden müssen. Ebenso ist eine regelmäßige Betreuung und Schulung der PatientInnen unerlässlich, in welcher auch Verwandte ersten Grades auf Morbus Addison gescreent werden, um eine familiäre Beteiligung auszuschließen. (17,18)

1.2.4.2 Sekundäre NNRI

Bei der sekundären NNRI kommt es zu einer Abnahme der ACTH Produktion, aufgrund einer Insuffizienz der übergeordneten Systeme Hypothalamus und Hypophysenvorderlappen. Wegen dieser Insuffizienz leiden PatientInnen zusätzlich unter anderen endokrinen Mangelercheinungen. Symptomatisch erscheint die Haut im Gegensatz zu Morbus Addison PatientInnen blass und wenig pigmentiert. Zur Diagnose der sekundären NNRI benötigt man neben dem basalen Hormonspiegel von ACTH und Cortisol zusätzlich noch einen CRH-Wert. Der ACTH Test zeigt auch hier einen geringen ACTH Spiegel, der nach CRH Gabe nicht ansteigt. (18)

1.2.4.3 Hypercortisolismus - Morbus Cushing

Das Gegenstück zum Hypocortisolismus, den man bei Morbus Addison findet, bildet das Cushing Syndrom. Es handelt sich hierbei um eine Stoffwechselerkrankung, die durch eine vermehrte Bildung von Glucocorticoiden ausgelöst wird.

Ätiologisch unterscheidet man zwischen der exogenen und der endogenen Form. Erstere, viel häufiger vorkommende Form, wird iatrogen durch die therapeutische Langzeitzufuhr von Glucocorticoiden ausgelöst. Auch das bei der Epilepsiebehandlung eine Rolle spielende ACTH kann ein Auslöser sein.

Das endogene Cushing Syndrom wird wiederum durch eine vermehrt pathologische Cortisolsekretion der NN oder durch erhöhte Sekretion von ACTH verursacht. Man unterscheidet hier zwei weitere Subtypen:

- ACTH abhängiges Cushing Syndrom: dies wird meist durch ein Adenom des Hypophysenvorderlappens ausgelöst und auch als zentrales Cushing Syndrom bezeichnet. Weit weniger häufig findet sich die Ursache bei ektooper, nicht hypophysärer ACTH Sekretion, beispielsweise in kleinzelligen Lungenkarzinomen oder Karzinoiden.
- ACTH unabhängiges Cushing Syndrom: hierbei ist die Glucocorticoidproduktion in den NN ohne ACTH Stimulation erhöht. Dies wird meist durch ein gutartiges Adenom bei Erwachsenen oder einem NNR-Karzinom bei Kindern verursacht. Weiters kann es aber auch durch zu hohe Dosen bei oraler Glucocorticoid Therapie zu einem ACTH unabhängigen Cushing Syndrom kommen.

Das klinische Bild zeigt bei Cushing PatientInnen meist eine Umverteilung des Fettdepots wie Vollmondgesicht, Stiernacken oder stammbetonte Adipositas. Des Weiteren kommt es häufig auch zu Osteoporose, Myopathien und arteriellem Hypertonus. Auf der Haut der PatientInnen zeigen sich Neigungen zu Akne, Ulcera, Striae rubrae oder eine Atrophie.

Sicherheit der Diagnose erzielt man durch mehrere Parameter. Einen pathologischen Dexamethason Kurztest (Serum Cortisol > 2 µg/dl), einen erhöhten Cortisolspiegel um Mitternacht, eine erhöhte Cortisolausscheidung im Urin und einen fehlenden Cortisolanstieg im Insulin-Hypoglykämietest.

Die Therapie erfolgt je nach Ursache durch beispielsweise Adrenalektomie, operative Adenomentfernung, Bestrahlung oder einer medikamentösen Behandlung mit Pasireotid (Somatostatinanalogon). (18–20)

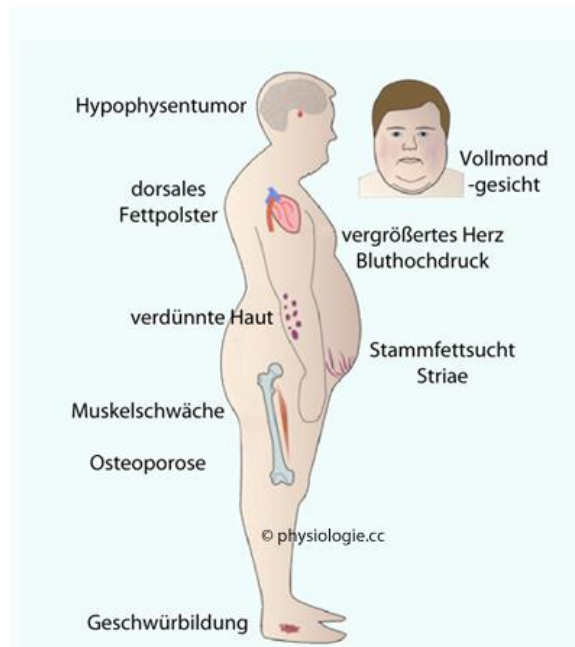


Abbildung 3: Typische Symptome eines Cushing Syndroms (21)

1.3 Wirkungsmechanismus

Glucocorticoide besitzen intrazelluläre Rezeptoren im Cytosol, an welche Cortisol und andere synthetische Glucocorticoide binden. Ist das Steroidhormon noch nicht an einen Rezeptor gebunden liegt es in der Zelle in einer Einheit mit Proteinen vor. Nach der Bindung an den Rezeptor wird es gemeinsam mit diesem in den Zellkern transportiert, wo es in die Ausbildung unterschiedlicher Proteine eingreift. Die Art der Wirkung dieses GC-GC-Rezeptor Komplexes kann auf zwei verschiedene Weisen auftreten:

- Der Komplex bindet im Zellkern an DNA-Sequenzen der Zielgene, wodurch er die Transkription verschiedener Gene über die Rekrutierung von Koaktivatoren vor allem steigern aber auch hemmen kann.
- Der Komplex bindet schon im Zytoplasma an bestimmte Transkriptionsfaktoren und hemmt so ihre Wirkung im Zellkern. Die unterdrückte Aktivität der Transkriptionsfaktoren bewirkt eine Genexpression. Diese Gene spielen für Entzündungsprozesse und Immunreaktionen eine wichtige Rolle und verleihen den GC ihre entzündungshemmenden und immunsuppressiven Effekte. (1,12,14,15)

Generell kommt die Wirkung der GC auf zwei verschiedenen Wegen zustande:

Verzögerter Wirkungseintritt

Die Bindung an DNA oder Zytoplasma haben Effekte zur Folge, die sogenannten genomischen Wirkungen, die erst nach geraumer Zeit (Stunden oder Tage), aber schon bei geringer Dosis auftreten. Das Zielgen, welches vom GC-Rezeptor aktiviert wurde, muss sein gebildetes Transkript vorerst zu reifer mRNA ausbilden, aus dem Zellkern transportieren und schlussendlich die Translation im Ribosom vollenden. In der klinischen Anwendung ist zu beachten, dass die gewünschte Wirkung der GC erst verzögert eintritt, da dieser Prozess viel Zeit in Anspruch nimmt. Hierbei entstehen entzündungshemmende Proteine und es kommt zur Hemmung proinflammatorischer Zytokine. (12,14,15,22)

Rascher Wirkungseintritt

Nicht genomische Wirkungen hingegen setzen rasch und bei hohen Dosen ein, was man sich beispielsweise bei der Behandlung eines anaphylaktischen Schocks mit Prednisolon zu Nutze macht. Die Wirkung der GC kann nicht durch Transkription und Translation gehemmt werden und tritt zu schnell ein. Ihr genauer Mechanismus ist noch weitgehend unklar.(12,14,15,22)

Permissive Wirkung

GC besitzen auch eine sogenannte permissive Wirkung. Das bedeutet, sie können ihre Empfindlichkeit gegenüber anderen Hormonen in verschiedenen Geweben verändern und gemeinsam mit diesen eine Wirkung auslösen. Im Fettgewebe kann Cortisol beispielsweise allein fast kein Fett abbauen, ist aber in der Lage die lipolytische Wirkung von Katecholaminen zu steigern. Die typische Fettumverteilung bei Cushing PatientInnen kommt daher erst bei einer Überdosierung zum Vorschein. (6–8)

„Die antiphlogistische Wirkung beruht auf mehreren Mechanismen: Hemmung der Phospholipase A2, die die Freisetzung von Arachidonsäure bewirkt, weiters die Blockade der COX-2-Induktion und damit die Hemmung der Prostaglandinsynthese, ferner die Hemmung der Interleukin-1-Bildung in Makrophagen und der Interleukin-2-Synthese in T-Lymphozyten.“ (1)

1.4 Physiologische Bedeutung

Da es sich bei Cortisol um das wichtigste Glucocorticoid handelt, beruhen ihre Wirkungen ebenso vor allem auf Cortisol. Diese sehr unterschiedlichen Effekte passen sich der Sekretionsrate bzw. der Gewebskonzentration an. Physiologische Cortisolkonzentrationen erhöhen durch katabole Wirkung den Blutzuckerspiegel, erhöhen die fettabbauende Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin, hemmen die Bildung von Natriumionen und steigern die Sekretion von Kalium und Calcium in der Niere.

In Belastungssituationen und bei therapeutischer Anwendung in höheren Dosen kommt es zusätzlich zur Antiproliferation von Fibroblasten, zur Ausbildung von Entzündungsmediatoren und zur Hemmung der körpereigenen Immunfunktion. Ebenso verbessern sie die Mikrozirkulation im Schockzustand, steigern die Thrombozytenzahl im Blut, erhöhen die Erregbarkeit des Gehirns und vermeiden eine Schädigung des Organismus durch vermehrte Zytokinbildung.

Somit sind GC in physischen und psychischen Stresssituationen ein unentbehrlicher Faktor für den menschlichen Körper.(12)

1.5 Pharmakologische Wirkung

„Glucocorticoide sind die wirksamsten entzündungshemmenden Stoffe, die wir kennen. Daneben wirken sie antiallergisch und immundepressiv. [...] In Kombination mit anderen Antiemetika wirken sie antiemetisch und werden auch bei Tumorerkrankungen eingesetzt.“ (1)

GC unterscheiden sich von anderen Medikamenten durch ihre Vielzahl von Wirkungen aber auch Nebenwirkungen. Eine große Zahl rheumatischer sowie dermatologischer Erkrankungen können mit ihrer Hilfe therapiert werden. Glucocorticoide Wirkungen sind abhängig von Dosis und Zeit und entfalten sich in Zellen, Geweben und Organen. (23)

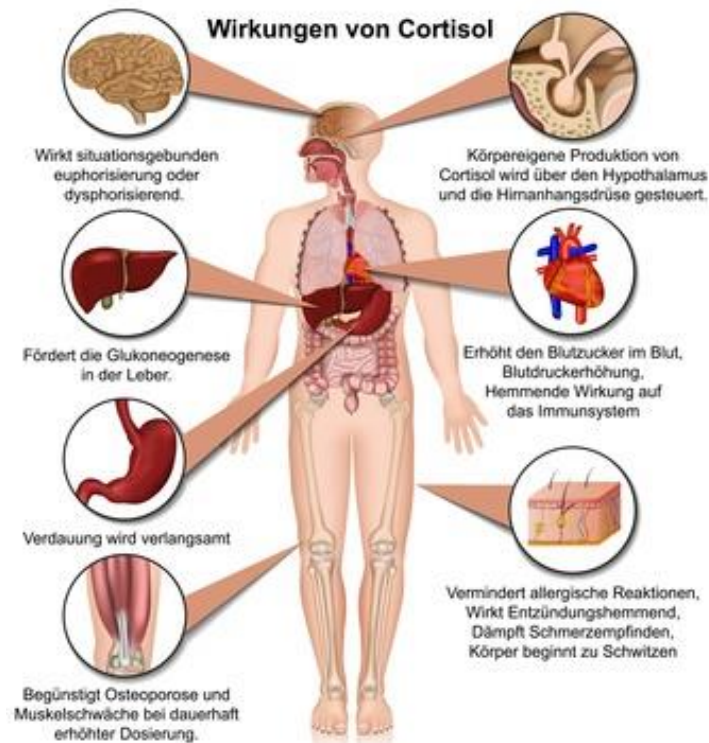


Abbildung 4: Wirkungen von Cortisol im menschlichen Organismus (24)

1.5.1 Wirkung auf den Stoffwechsel

Das breite Spektrum der GC-Wirkungen ist auf den schon oben beschriebenen GC-DNA-Komplex zurückzuführen. GC fördern die Gluconeogenese aus Aminosäuren und Intermediärprodukten wie Laktat, Pyruvat oder Glycin sowie die Speicherung von Glykogen in der Leber, was zu einem Blutzuckeranstieg im Organismus und zu einer gesenkten Insulinempfindlichkeit führt. Folglich kann es klinisch von einem Prädiabetes zu einer latenten oder manifesten Form kommen. Die diabetische Stoffwechsellage wird somit gefördert. Durch die katabole Wirkung der GC werden Aminosäuren und Glycerin bereitgestellt, welche die Leber für die vermehrte Glucoseproduktion benötigt. Der vermehrte Proteinabbau führt ebenso zu einer negativen Stickstoffbilanz im Körper und tritt vor allem an Muskulatur, Skelett und Haut hervor. Als weitere Folge des Katabolismus ist auch noch die Muskelatrophie und Osteoporose zu nennen. Die den Fettstoffwechsel beeinflussende Wirkung der GC ist nicht direkt auf Cortisol zurückzuführen. Sie ist nur eine Verstärkung des lipolytischen Effekts der Katecholamine. (14,15)

1.5.2 Antiinflammatorische und immunsuppressive Wirkung

Die antiphlogistische Wirkung der GC geht immer mit der glucocorticoiden Wirkung einher und ist auf die Protein-Protein-Interaktion zurückzuführen. Physiologische Cortisolproduktionen von etwa 10 - 20 mg täglich sind immer begleitet von immunsuppressiver und antientzündlicher Wirkung. Somit kann man physiologische und pharmakologische Effekte nicht voneinander trennen.

Die therapeutische Anwendung bietet jedoch ein breites Spektrum und einen großen klinischen Wert. Ihre immunsuppressive Wirkung wird bei Erkrankungen der zellulären sowie der humoralen Immunreaktion eingesetzt. Beide Wirkungen sind mit der Leukozytenfunktion eng verknüpft, weshalb GC bei der Behandlung einiger Leukämien und Lymphome eingesetzt werden. GC hemmen die Aktivität von Transkriptionsfaktoren, die beim Ablauf von Immun- und Entzündungsreaktionen eine große Rolle spielen. Diese Hemmung folgt aus der Inhibition von Genen entzündlicher Enzyme und der Aktivierung nicht entzündlicher Proteine. Auch die immunsuppressive Wirkung geht generell aus einer verminderten Effektivität von Mediatoren der Immunreaktion hervor.

Klinisch ist die antiphlogistische Wirkung im Vordergrund, sowie aber auch die verzögerte Wundheilung und ulzerogene Wirkung bei Hypercortisolismus oder erhöhter Dosis zu nennen. (14,15)

1.5.3 Wirkung auf den Elektrolyt- und Wasserhaushalt

Auch hierbei kommt die permissive Wirkung der GC ins Spiel. Sie erhöhen die glomeruläre Filtration und die Wasserclearance in den Nieren. Ebenso besitzen sie eine geringe mineralcorticoide Wirkung. Sie steigern die Wiederaufnahme von Natrium im Tubulus und Sammelrohr der Niere sowie die Ausscheidung von Kalium und Wasserstoff. Durch diese Wasserretention nimmt das Extracellulärvolumen zu und es kommt zu Kaliummangel und metabolischer Alkalose. Dickdarm, Schweiß- und Speicheldrüsen sind weitere Zielorgane der GC-Wirkung. Neben der mineralcorticoiden Wirkung laufen die gesteigerte glomeruläre Filtration und die renale Wasserausscheidung über einen GC-Rezeptor. (14,15)

1.5.4 Wirkung auf das kardiovaskuläre System

Aufgrund der gesteigerten Vasokonstriktion von Noradrenalin und Angiotensin 2 durch GC, kommt es zum Blutdruckanstieg. Dies ist darauf zurückzuführen, dass GC Phospholipase A2, sowie die COX2 Expression unterdrücken und somit die Gegenspieler der vasokonstriktorischen Wirkung von Noradrenalin und Angiotensin fehlen. Durch ihre permissive Wirkung steigern GC die Ansprechbarkeit der kleinen Gefäße für Noradrenalin, was in der Therapie des septischen Schocks genutzt wird.

Eine Studie an Tieren (RALES-Studie) zeigt, dass die Blutdrucksteigerung über den Mineralcorticoidrezeptor zu kardiovaskulären Schädigungen führen kann. Aldosteron ruft eine kardiale Hypertrophie, Fibrose sowie Entzündungen der umliegenden Gefäße auf. Aus diesem Grund sind Mineralcorticoidrezeptor-Antagonisten in der Lage die Mortalität bei schwerer Herzinsuffizienz um etwa 30% zu senken. (14,15)

1.5.5 Wirkung auf das zentrale Nervensystem

Neben den indirekten Einwirkungen auf das ZNS erhöhen GC durch direkte Beeinflussung die Erregbarkeit des Gehirns sowie verursachen psychische Verhaltensveränderungen, wie Depressionen aber auch Euphorie. Es werden häufig EEG-Veränderungen beobachtet und selten folgen sogar akute Stimmungsschwankungen und Antriebslosigkeit bis hin zu Psychosen. Durch die Beteiligung der Mineralo- als auch der GC-Rezeptoren im übergeordneten System kommt es zu Hemmung der ACTH- und CRH- Ausschüttung. (14,15)

1.5.6 Wirkungen auf das Blut

GC können zelluläre Blutbestandteile maßgeblich beeinflussen. Diese Effekte sind beispielsweise beim Cushing Syndrom nachzuweisen, bei dem es häufig zu Polyzythämie kommt. Die folgende Tabelle demonstriert eine solche pathologische Zusammensetzung des Blutes.

Tabelle 1: Auswirkungen der GC auf Blutbestandteile

+	-
Erythrozyten und Hämoglobinkonzentration	Lymphozyten und lymphatisches Gewebe
Thrombozyten	Monozyten
Neutrophile Granulozyten	Eosinophile und basophile Granulozyten

Als klinische Folge kann man die Infektanfälligkeit und gesteigerte Thrombosegefahr nennen, sowie aber auch ihre antiallergische und immunsuppressive Wirkung. (1,14,15)

1.5.7 Weitere Wirkungen

Die Skelettmuskulatur wird durch GC indirekt und direkt beeinflusst. Bei hoch dosierter Cortisontherapie beispielsweise kann es zur Atrophie der Muskulatur kommen und bei NNR-Insuffizienz tritt rasch Ermüdung und Muskelschwäche auf. Auch das kindliche Wachstum wird von GC beeinflusst. Erhöhte Dosen können zu einer Hemmung der Zellteilung und somit des Wachstums führen.

Ebenso kommt es zu einer selektiven Hemmung der DNA Synthese in ausgewählten Geweben wie Fibroblasten, Epidermis oder Magenschleimhaut. (14,15)

1.6 Pharmakokinetik

Etwa 90% des Cortisols sind im Blut an ein Glykoprotein, das Transcortin gebunden. Wird die Plasmakonzentration von 200 µg/L überschritten bindet Cortisol verstärkt an Albumin. In der Leber wird freies Cortisol zu Dihydrocortisol oder Tetrahydrocortisol umgewandelt, anschließend inaktiviert und über den Urin ausgeschieden. Bei dieser metabolischen Elimination spielt das Enzym CYP3A4 eine wesentliche Rolle. Dessen Enzymaktivität kann über den ausgeschiedenen Urin überprüft werden. Halbwertszeit der GC beträgt im menschlichen Organismus ca. 1,7 Stunden. (12,15)

2 Synthetische GC – Cortison als Arzneistoff

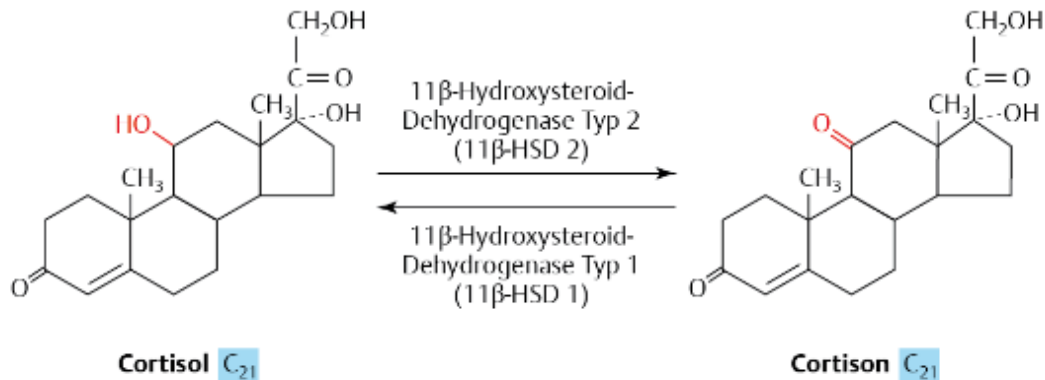


Abbildung 5: Umwandlung von Cortisol in Cortison (25)

GC können wie oben genannt eine große Anzahl an verschiedenen Effekten hervorrufen, die abhängig von Dosis und Konzentration auftreten. Besonders hervorzuheben ist nochmal ihre antientzündliche, antiallergische und immunsuppressive Wirkung, welche in der klinischen Praxis häufig Anwendung finden. Begleitet werden die positiven Effekte von zahlreichen Nebenwirkungen. Klinisch ist deshalb vor jedem Therapiebeginn und für jede Patientin/ jeden Patienten das Wirkungs - Nebenwirkungsrisiko abzuwägen. Früher wurde Cortison bei vielen Krankheiten angewandt, für die es noch keine andere wirksame Therapie gab. Häufig kamen dabei nur seine NW zum Vorschein.

Nachdem der Wirkmechanismus der körpereigenen GC Ende des 19. Jahrhunderts erforscht war, wollte man dieses „Wundermittel“ mit der gleichen Potenz, aber geringeren NW auch industriell herstellen. Vom körpereigenen Hormon Cortisol ausgehend, entstanden eine Vielzahl synthetischer GC. (12,22,23,26,27)

Ein wichtiger Schritt dabei war durch mikrobiologische Dehydrierung eine Doppelbindung zwischen C-1 und C-2 herzustellen. Eine Wirkungssteigerung um das Vierfache konnte aus dem aus Cortisol gewonnenen Prednisolon und aus dem in Cortison enthaltenen Prednison erzielt werden, wobei der Elektrolytstoffwechsel nur gering belastet wird. Weiters konnte die Wirkung durch die Gewinnung von Methyl- und Hydroxylgruppen gesteigert werden, ebenso wie durch die Einführung eines Fluoratoms in die 9-alpha-Position. So positiv der

Effekt der Wirkungssteigerung bei der synthetischen Herstellung ist, so negativ ist, dass sich die Nebenwirkungen nicht vermindern lassen. Neben der entzündungshemmenden Wirkung nimmt beispielsweise auch der Einfluss auf den Glucosestoffwechsel zu. (12)

Agonisten

Ausgehend vom körpereigenen Cortisol wurde eine Vielzahl synthetischer GC hergestellt. Zu nennen sind an dieser Stelle, die am häufigsten eingesetzten Wirkstoffe Prednisolon, Methylprednisolon, Dexamethason, Triamcinolon, sowie Budesonid und Beclometason.

Industriell hergestellte Corticosteroide besitzen eine weitaus größere Neigung zu GC-Rezeptoren als Cortisol. Mit der klinisch beobachteten Potenz gehen auch Veränderungen bei der Rezeptoraktivierung im Metabolismus der Zielzelle, sowie in dessen Aufnahme und in der Pharmakokinetik des gesamten Organismus einher. Die Potenz der Corticosteroide über den GC-Rezeptor ist eng verknüpft mit ihren entzündungshemmenden und immunsuppressiven Effekten, läuft jedoch nicht parallel zu ihrer mineralcorticoiden Wirkung. Durch ein paar wie folgt aufgezählte Veränderungen am Molekül des Cortisols, kann man mineralcorticoide und glucocorticoide Wirkungen trennen.

- Einfügen einer Doppelbindung zwischen C-1 und C-2
- Substitution an C-6, C-9 und C-16

Neue Substanzen

Mit der Hilfe des verbesserten Wissens über den Wirkungsmechanismus der GC, versucht man nun Substanzen zu entwickeln, die selektiv an den GC-Rezeptor binden und nur an spezifischen Zielgenen die Transkription steigern oder hemmen. Dies soll mit Hilfe unterschiedlicher Koregulatoren passieren. Ähnlich wie bei den selektiven Estrogenrezeptor Modulatoren (SERMs) ist auch für die GC-Rezeptor Komplexe eine promotor- und zellspezifische Wirkung denkbar. Somit hätten die selektiven GC-Rezeptor-Agonisten im besten Fall die erwünschten Wirkungen, jedoch keine NW mehr. In Tierversuchen wurden bereits erste Substanzen getestet, die eine antiphlogistische Wirkung aufweisen, es aber weniger häufig zu Hautatrophien und Hypertonie kommt als bei den zurzeit eingesetzten GC. Klinische Studien am Menschen blieben bisher aus. (14)

Antagonisten

In hohen Dosen wirkt Mifepriston als Antagonist am GC-Rezeptor. Es steigert durch die Inhibition der negativen Rückkoppelung den ACTH- und Cortisolspiegel im Blut. Mifepriston kann unter bestimmten Bedingungen auch agonistisch wirken. (14)

2.1 Anwendungskriterien

„Glucocorticoide sollen nur bei strenger Indikationsstellung und unter sorgfältiger Beachtung der Nebenwirkungen angewandt werden.“ (12) S. 402

Es muss beachtet werden, dass die passende Dosis für einen therapeutischen Effekt von PatientIn zu PatientIn unterschiedlich ist und eine Verbesserung bzw. Verschlechterung regelmäßig kontrolliert werden muss. Weiteres kommt es meist bei sehr hohen Dosen zu unerwünschten Effekten, wenn die Therapie nur über wenige Tage erfolgt. Die Tagesdosis an GC sollte wenn möglich in den frühen Morgenstunden verabreicht werden, da zu diesem Zeitpunkt die NNR-Funktion weniger gehemmt wird und das Risiko einer NNR-Atrophie sinkt. Ist eine zweite Dosis nötig, sollte diese aus demselben Grund im besten Fall in den frühen Abendstunden gegeben werden. (12)

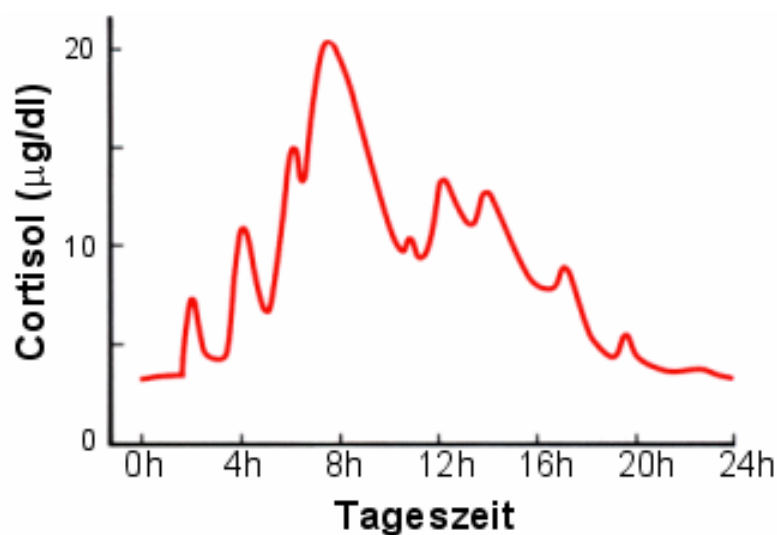


Abbildung 6: Abhängigkeit des Cortisolspiegels im Plasma von der Tageszeit (zirkadianer Rhythmus) (13)

2.2 Dosierung, Wirkungseintritt und Wirkungsdauer

GC können auf zwei verschiedene Weisen angewandt werden und ihre Dosierung erfolgt entsprechend der oben genannten Kriterien. Als erstes ist die **Substitutionstherapie** zu nennen. Hierbei wird das körpereigene Hormon Cortisol dem physiologischen Bedarf entsprechend verabreicht, was in etwa 10 - 15 mg Cortisol pro Tag beträgt und aufgrund individueller Schwankungen für jede Patientin/ jeden Patienten angepasst werden muss. Ebenso erfolgt eine Anpassung an die physiologischen Sekretionsverhältnisse durch eine Verteilung der Tagesdosis auf drei Gaben, wobei am Morgen die Hälfte und mittags und abends jeweils ein Viertel verabreicht wird. In akuten Stresssituationen muss die Dosis erhöht und angepasst werden und kann bis zu 300 mg/Tag betragen. Für die Substitutionstherapie bei NNR-Insuffizienz, sowie dem androgenitalen Syndrom wird das natürliche GC Cortisol verwendet. Bei akuter NNR-Insuffizienz (Addison Krise) wird ein wasserlösliches Cortisolpräparat mit einer Dosis von etwa 200 - 300 mg/Tag intravenös infundiert.

Die zweite Art GC anzuwenden erfolgt **auf pharmakodynamischer Basis**. Dabei kommt es zu einer Zufuhr in unphysiologisch hohen Dosen. Zu beachten ist jedoch, dass

- GC nicht kausal, sondern nur symptomatisch wirken
- je länger die Anwendung dauert, desto größer ist das Risiko für NW
- bei der Behandlung der jeweiligen Erkrankungen richtet sich die Dosierung nach deren Schwere und Aktivität, sowie nach dem Ansprechen der Patientin/ des Patienten. In schwerwiegenden Fällen kann sogar eine hochdosierte intravenöse Stoßtherapie notwendig sein.

Prednisolon wird als Standardpräparat für die systemische Therapie verwendet, da es eine kürzere Wirkdauer und geringere mineralcorticoide Wirkung als Cortisol besitzt.

Werden eine Langzeittherapie oder sehr hohe Dosen benötigt, wie es beispielsweise beim Hirnödem infolge von Hirnmetastasen oder einem Hirnabszess der Fall ist, wird das lang wirkende Dexamethason eingesetzt. Auch bei der Prophylaxe des Atemnotsyndroms bei Frühgeborenen findet es Anwendung, da Dexamethason, anders als andere Corticoide, die

Plazentaschranke unmetabolisiert passieren kann. Angaben zu genauen Dosierungen kann bei der systemischen Therapie mit GC nicht gemacht werden, da sich diese je nach Erkrankung und individuellen Umständen stark unterscheiden. (12,14,18)

Aufgrund der unterschiedlichen Potenz der GC sind auch deren Dosierungen verschieden. Grundsätzlich kann man aber sagen, dass meist eine höhere Anfangsdosis nötig ist um Beschwerden zu lindern und bei Beendigung der Therapie das Medikament ausgeschlichen werden muss, um eine sekundäre NNR-Insuffizienz zu vermeiden. (1)

2.2.1 Intravenöse Stoßtherapie

Die **intravenöse Stoßtherapie**, ist eine **Hoch-Dosis Therapie** und wird bei akut entzündlichen Erkrankungen, wie einer Lupus-Encephalitis oder einer nekrotisierenden Glomerulonephritis eingesetzt sowie bei Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantationen. Die Behandlung wird mit Prednisolon 500 - 1500 mg pro Tag begonnen und etwa 6 Tage verabreicht. Danach setzt man mit einer oralen Therapie fort. Die Dosis wird hierbei sehr langsam reduziert, da ein abruptes Absetzen, wie oben schon erwähnt, zu einer akuten sekundären Nebenniereninsuffizienz führen kann. (14,15)

Wenn eine Cortisonbehandlung über einen längeren Zeitraum notwendig ist, wie bei einer chronisch entzündlichen Erkrankung, zum Beispiel der rheumatoiden Arthritis, muss durch Ausprobieren für jede Patientin/ jeden Patienten die niedrigste, klinisch ausreichende Dosis bestimmt und immer wieder angepasst werden. Es gilt somit das Prinzip der Erhaltungsdosis für den gewünschten therapeutischen Effekt. Hierbei existieren prinzipiell zwei Behandlungsmöglichkeiten, die beide den periodischen Rhythmus der ACTH-Ausschüttung simulieren. (15)

- **Zirkadiane Applikation:** bei dieser für längerer GC-Therapie übliche Applikationsweise wird immer morgens zwischen 6:00 und 8:00 eingenommen, da zu diesem Zeitpunkt das gebildete Cortisol bereits ins Blut abgegeben wurde und die ACTH Sekretion am unempfindlichsten auf GC reagiert. Dabei wird die gesamte Tagesdosis auf einmal verabreicht

und die Ausbildung einer NNR-Atrophie verhindert. Für die zirkadiane Applikation sind GC mit einer kurzen Wirkdauer besonders geeignet, z.B.: Prednisolon. (14)

- **Alternierende Applikation:** bei dieser Dosierungsvariante wird jeden zweiten Tag morgens die doppelte Dosis verabreicht, was weniger NW, dafür auch eine geringere Wirkung mit sich bringt. (14)

2.2.2 Niedrig-Dosis-Therapie

Bei einer **Low-dose Therapie** wird eine GC-Tagesdosis von etwa 10 - 20 mg verabreicht, was der physiologischen täglichen Cortisolproduktion entspricht. Prednisolon ist viermal potenter als das körpereigene Cortisol, weshalb es 2,5 - 5,0 mg Prednisolon entspricht. Die Niedrig-Dosis Therapie wird als Langzeitbehandlung bei chronisch kranken PatientInnen eingesetzt. Hierfür ist Prednison MR (modified release), welches vor dem zu Bett gehen eingenommen werden soll, zugelassen. Das Medikament reduziert durch seine verzögerte Wirkungsfreisetzung die starke Morgensymptomatik dieser PatientInnen. (14,15)

2.2.3 Cushing Schwelle

Als Cushing-Schwellendosis bezeichnet man die GC-Dosis, die bei regelmäßiger und täglicher Einnahme gerade noch kein Cushing Syndrom auslöst. Wird die Dosis überschritten, kommt es zu den in Kapitel 1.2.4.3. beschriebenen typischen Symptomen. Sie lässt sich von der physiologischen täglichen Cortisolsynthese ableiten. (15,18)

„Jede, also auch die niedrigste Glukokortikoid-Dosierung addiert sich zur Menge des täglich ausgeschütteten endogenen Kortisols. Wohl auch deshalb können niedrige Dosierungen bei langer Anwendung unerwünschte Wirkungen hervorrufen, die als Symptome einer milden Form des Cushing-Syndroms angesehen werden müssen.“(15) S. 381

Tabelle 2: Cushingschwelle (28)

Stoff	Relative entzündungshemmende Wirkstärke	„Cushing-Schwellendosis (mg)“
Cortison	1	40
Prednison	4	10
Prednisolon	4	10
Methylprednisolon	5	8
Triamcinolon	2,5-5	4-8
Dexamethason	25	2
Betamethason	30	1,5
Fluocortolon	4	10

2.2.4 Beendigung der Therapie

Da GC die ACTH- und Cortisolsekretion hemmen, besteht bei abruptem Absetzen des Medikaments nach einer Einnahme von über 2 Wochen die Gefahr einer NNR-Insuffizienz. Bei längerfristiger GC-Therapie kann es auch zur Atrophie der NNR kommen, weshalb in manchen Fällen die Zeit für die Wiederherstellung der Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Achse über 12 Monate betragen kann. Dauert eine Behandlung über 4 Wochen an, muss die Dosis sehr langsam reduziert, also ausgeschlichen werden. Das wären etwa 2,5 - 5,0 mg Prednisolonäquivalent alle 1-2 Wochen. Durch das Ausschleichen des Medikaments werden eine GC-Unterversorgung der PatientInnen, ein Steroidentzugssyndrom, sowie eine Verschlechterung der Grunderkrankung verhindert.

Dauert eine GC-Therapie nur über wenige Tage an, kann sie auch bei hoher Dosierung ohne Gefahr einer NNR-Insuffizienz beendet werden. Dies gilt ebenso dann, wenn vor Absetzen der Behandlung bei längeren Therapien der adrenale Regelkreis durch ein Cortisoltagesprofil oder einen ACTH-Test geprüft wird. (14,18)

2.3 Applikationsformen: lokal (topisch) und systemisch

Grundsätzlich können GC auf zwei verschiedenen Arten appliziert werden: systemisch oder lokal. Bei der erst genannten Form ist die Konzentration an GC eher gering, wohingegen bei topischer Anwendung auf der Haut wiederum eine hohe Konzentration von Nöten ist.

Sowohl nach oraler oder rektaler Gabe als auch aus Cremes oder Salben erfolgt eine Resorption der GC. (15)

2.3.1 Systemische Applikation

Systemische GC werden oral, intravenös oder intramuskulär appliziert, wobei die orale Verabreichung bevorzugt wird. Hierbei kommen Verbindungen großer oraler Bioverfügbarkeit zum Einsatz, wie zum Beispiel Prednisolon oder Methylprednisolon. Wie schon in Kapitel 2.2.1. erklärt, gibt es die zirkadiane und alternierende Applikation, wobei die zirkadiane Gabe zumeist empfohlen wird.

Die an C-21 veränderten intravenös zu applizierenden Präparate finden vor allem bei Notfällen ihren Einsatz. Sie kommen durch die Veresterung der C-21-OH-Gruppe mit Bernstein- oder Phosphorsäure zu hydrophilem Ester zustande. Depotpräparate wie Triamcinolon-acetonid mit einer Wirkdauer von 4 - 6 Wochen werden ebenfalls angeboten und werden intraartikulär, periartikulär sowie intrafokal injiziert. Für die intramuskuläre Applikation ist von diesen Depotpräparaten abzuraten, wenn eine allergische Rhinitis oder eine andere Allergie vorliegt. Auch bringt sie neben der fehlenden Steuerbarkeit einige Nachteile mit sich, da die Konzentration an GC stetig hoch ist und die Gefahr für systemische NW steigt. Es kommt häufig zu lokalen NW, Fettgewebs- und Muskelatrophien sowie Abszessen. Vorteile bringt die intramuskuläre Gabe für PatientInnen, die ihre Medikamente unregelmäßig einnehmen, da die GC nur langsam und kontinuierlich freigesetzt werden. Insgesamt ist eine intramuskuläre Gabe zu überdenken und wird von vielen ExpertInnen als kritisch erachtet.

Systemisch besteht ebenso noch die Möglichkeit einer rektalen Applikation bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, die aufgrund der unregelmäßigen Resorptionsverhältnisse der oralen Therapie unterlegen ist. (1,14,15,29)

2.3.2 Lokale Applikation

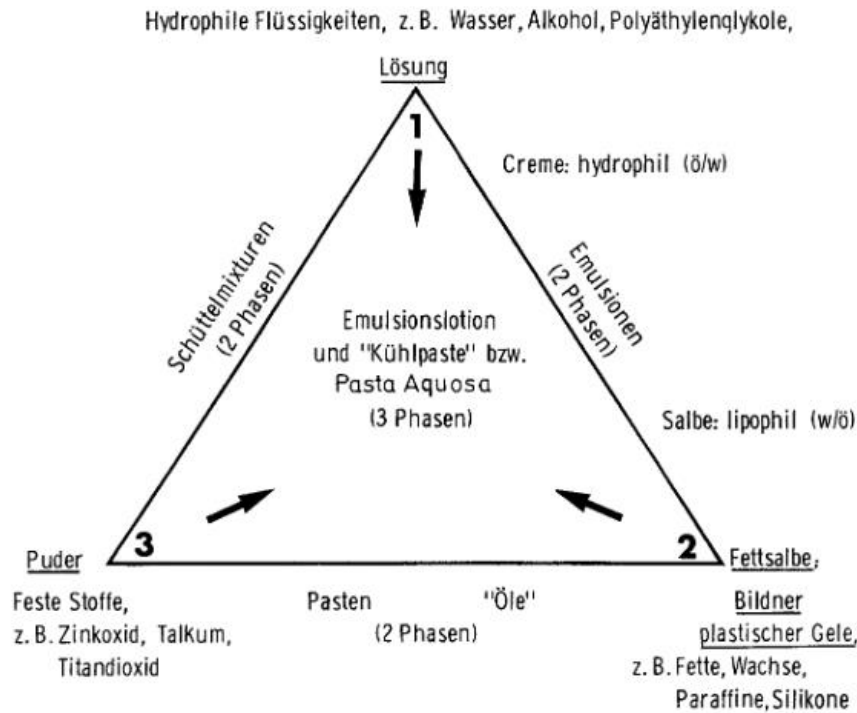


Abbildung 7: Phasendreieck (30)

GC stehen zur lokalen Applikation auf die Haut als Cremes, Salben, Lösungen oder Gele zur Verfügung sowie auch als Augen- und Nasentropfen, Dosieraerosole zur Intervallbehandlung von Asthma und als Kristallsuspensionen für intraartikuläre Injektionen. Bei der topischen Anwendung stehen vor allem die entzündungshemmende und antiproliferative Wirkung im Vordergrund, aber auch die juckreizstillenden, immunsuppressiven und vasokonstriktischen Effekte. Bei allen lokalen Anwendungen, besonders bei großflächiger Applikation auf der Haut unter Okklusionsverbänden und bei intraartikulärer Injektion, kommt es zur Resorption und damit auch zu entsprechenden systemischen NW. Der intraartikulären Injektion ist noch hinzuzufügen, dass sie nur unter streng sterilen und aseptischen Bedingungen durchgeführt werden darf, da das Infektionsrisiko bei dieser Applikationsform erhöht ist.

Budesonid, Beclometason-dipropionat, Fluticason-propionat und Ciclesonid sind Wirkstoffe mit geringer oraler Bioverfügbarkeit und werden aus diesem Grund für die inhalative GC-Therapie eingesetzt. Inhalative GC haben nur eine geringe systemische Wirkung und konnten somit die Behandlung von Asthma bronchiale revolutionieren. Der Grund dafür liegt im ausgeprägten First-Pass-Metabolismus, durch den nur ein sehr kleiner Anteil des Wirkstoffs den systemischen Kreislauf

erreicht. Denn nach Inhalation erreicht nicht die gesamte Dosis die Lunge, etwa 70-90% verbleiben im Mund-Rachen-Raum, werden verschluckt und aus dem Darm resorbiert. Somit unterscheiden sich die verschiedenen inhalativen Applikationsarten wie Pulver, Aerosol oder Autohaler im Anteil der applizierten Dosis, der tatsächlich in der Lunge verbleibt. Auch systemische NW sind bei der Inhalation von GC minimiert, da der über die Lunge aufgenommene Anteil ebenfalls bei der präsystemischen Leberpassage metabolisiert wird und die Plasmakonzentration somit gering bleibt. Trotz allem muss auch bei inhalativen GC darauf geachtet werden, nur die geringste therapeutische Dosis zu applizieren, denn auch hierbei wurden schon unerwünschte systemische Wirkungen, wenn auch nur in geringem Maße, aufgezeigt. Darunter beispielsweise die Hemmung der Cortisolsekretion aus der NNR nach Inhalation hoher GC-Dosen. Bei der Anwendung höherer Dosen über mehrere Jahre fand sich bei älteren Personen ein Zusammenhang mit dem Auftreten behandlungsbedürftiger Katarakte.

Auch bei anderen lokalen Anwendungen wird die Verwendung von Substanzen mit hohem First-Pass-Effekt ausgenutzt. Hier ein paar Beispiele:

- Bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen kann Budesonid oral oder rektal verabreicht werden.
- Als Nasenspray zur Behandlung einer allergischen Rhinitis wird Mometason, Fluticason oder Budesonid angewandt.
- Bei Hauterkrankungen werden lokale GC mit sehr hoher Wirkstoffpotenz eingesetzt. Ihre Wirksamkeit hängt nicht nur von der Potenz, sondern auch vom Eindringen des Wirkstoffs in die Haut ab. Diese Penetration ist wiederum abhängig vom Wirkstoff selbst, vom Zustand der Haut, von der Zubereitung und von der Art des Verbandes. Mit Okklusionsverbänden erreicht man unabhängig vom Wirkstoff die größten Erfolge. Auf der Haut kommen meist Corticoide zum Einsatz, die entweder Esterderivate oder speziell für die Haut entwickelte Substanzen sind. C-21 Ester werden somit durch kutane Esterasen in ihre wirksame Form überführt. Dermatologische Erkrankungen sollten anfangs immer mit dem stärksten möglichen Präparat, welches die Dermatose gerade noch zulässt unter Einbeziehung der Lokalisation und Ausprägung behandelt und sobald die Therapie wirkt mit dem Ausschleichen begonnen werden. Es erfolgt die sogenannte

Stufentherapie. Die Resorption bei topischer Anwendung auf der Haut hängt nicht nur vom Hautareal, sondern ebenso von der Art der galenischen Zubereitung ab. Beim Auftragen von Salben wird mehr Wirkstoff resorbiert, als bei Cremes oder Gelen. Generell werden bis zu 10% des Wirkstoffs aufgenommen und in der Hornschicht für mehrere Tage gespeichert. Ausgeschieden wird die resorbierte Substanz größten Teils über die Nieren oder sie wird wie es bei Esterbindungen der Fall ist, in der Haut hydrolytisch gespalten. Eine lokale Therapie mit GC erfolgt bei vielen Hauterkrankungen, wie Psoriasis, Ekzemen, Autoimmunerkrankungen, Prurigo und entzündlichen Lichtdermatosen. Auf die einzelnen Erkrankungen und ihre genaue Behandlung wird später in der Arbeit genauer eingegangen. Von einer kontinuierlichen Anwendung, die ein oder mehrmals täglich erfolgt, sollte so rasch wie möglich auf eine Intervall- oder Tandemtherapie übergegangen werden. Dabei handelt es sich um ein wechselndes Auftragen eines GC freien und eines GC haltigen Produktes.

Topische GC werden anhand ihrer Wirkstärke in vier Klassen von schwach wirksam bis sehr stark wirksam unterteilt. Zusätzlich lässt sich ihre Intensität anhand des therapeutischen Index ableiten. Dies ist ein Algorithmus aus dem erwünschte und unerwünschte Effekte quantifiziert und somit die Nutzen-Risiko-Relation abgeleitet werden kann (TIX= erwünschte Wirkungen/unerwünschte Wirkungen).

Tabelle 3: Wirkstoffklassen topischer GC und ihr therapeutischer Index (31)

Wirkklasse	Wirkstoff	TIX
I	<i>Hydrocortison</i>	1,00
II	<i>Triamcinolonacetonid</i>	1,06
II	<i>Prednicarbat</i>	2,00
III	<i>Betamethasonvalerat</i>	1,20
III	<i>Momethasonfuroat</i>	2,00
IV	<i>Clobetasolpropionat</i>	1,50

Kategorie 1 (TIX<2): Präparate mit einem annähernd ausgeglichenen Verhältnis zwischen erwünschten und unerwünschten Wirkungen. Dazu gehören beispielsweise Hydrocortison, Betamethasonvalerat, Triamcinolonacetonid und Clobetasolpropionat.

Kategorie 2 (TIX 2-3): Präparate mit überwiegend unerwünschten Wirkungen. Dazu gehören Prednicarbat, Mometasonfuroat, Methylprednisolonaceponat und Hydrocortisonbutyrat.

Da GC genau dosiert werden müssen, werden Kombinationspräparate aus lokalen GC und anderen Arzneistoffen nur in Ausnahmefällen verwendet.(1,12,14)

2.4 Systemische und lokale Nebenwirkungen unter GC Therapie

Dass GC in der Medizin therapeutisch einen sehr hohen Stellenwert haben und sogar in der Lage sind Leben zu retten, wurde in den vorherigen Kapiteln ausführlich beschrieben. Erfolgt die Behandlung kurzfristig, z.B. nur über eine Woche und bleibt die Dosierung minimal, haben GC meist keine schädigende Wirkung und sind harmlos.

Werden GC länger verabreicht, steigt auch die Häufigkeit und Schwere der unerwünschten Wirkungen proportional mit Dosis und Behandlungsdauer. Die Mehrheit der Nebenwirkungen sind Folgen der physiologischen Effekte der GC. Daher sind erwünschte Wirkungen von unerwünschten oft nicht klar abzugrenzen. Ist die Dosis des GC-Präparats über einen längeren Zeitraum höher als die der physiologischen Tagesproduktion entsprechenden Dosierung, muss mit unerwünschten Wirkungen gerechnet werden.

Folgend werden die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen aufgelistet. Unter diesen sind auch das iatrogene Cushingsyndrom und die NNRI zu nennen, welche im Kapitel 1.2.4 beschrieben wurden. (14,15)

2.4.1 Osteoporose

Eine der schwerwiegendsten NW in der GC-Therapie ist das Auftreten einer steroidinduzierten Osteoporose, deren Risiko bei Langzeittherapie ungefähr 30-50% beträgt. Die durch GC ausgelöste Osteoporose ist die häufigste Form der

sekundären Osteoporose. Hierbei existiert keine Schwellendosis, unter der es nicht zu der systemischen Skeletterkrankung kommen kann, weshalb man davon ausgeht, dass das Risiko - anders als bei anderen NW- auch bei niedriger Dosierung gegeben ist. Bei dem Begriff Osteoporose handelt es sich laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) um einen rein messtechnischen Begriff, der mit dem Verlust von Knochenmasse einhergeht. Dieser Verlust kommt durch die Auflösung der mesenchymalen Knochenmatrix, durch die Hemmung der Knochenneubildung sowie auch durch Vitamin D3 antagonistische Wirkung der GC zustande. Direkte Auswirkungen am Knochen sind beispielsweise die Veränderung bestimmter Funktionen der Osteoblasten und deren allgemeine Minderung, sowie eine Hemmung der Synthese an Osteocalcin und Kollagen Typ I. Indirekt besteht eine negative Calciumbilanz aufgrund zu geringer Aufnahme und vermehrter Ausscheidung und ein sekundärer Parathyreoidismus, der allerdings nicht bei allen PatientInnen nachzuweisen ist. In den ersten 6-12 Monaten ist der Verlust an Knochenmasse am größten, wobei sich die Abnahmegeschwindigkeit im weiteren Therapieverlauf mindert. Zur genauen Ermittlung der Knochenmasse wird der sogenannte T-Score bestimmt. Liegt der Wert unter -2,5 wird dies als Osteoporose eingestuft.

Ist es zu einem Schwund an trabekulärer Struktur gekommen, ist dieser irreversibel und führt zu einer starken Beeinträchtigung der PatientInnen. Am häufigsten von GC-induzierter Osteoporose betroffen sind Menschen mit eingeschränkter motorischer Aktivität. Aufgrund der unzureichenden Knochenfestigkeit und der negativen Veränderung in der Mikroarchitektur des Knochengewebes kommt es zu einer erhöhten Frakturneigung. Weiters kann es zu Wachstumsstörungen bei Kindern und Zyklusstörungen bei Frauen kommen.

Zur Prophylaxe gibt es noch keine ausführlichen Langzeitstudien. Körperliche Bewegung, Vermeidung von Alkohol und Nikotin, Einnahme von Calcium-, und Vitamin D Präparaten sowie von Thiaziddiuretika gelten als allgemeine Empfehlungen. In einer Studie an 103 PatientInnen konnte gezeigt werden, dass die prophylaktische Gabe von 1000 mg Calcium und 0,6 µg Calcitonin während einer GC Therapie einen positiven Effekt auf die Minderung der Knochendichte im Bereich des Achsenskeletts besitzt. (12,18,32–34)

2.4.2 Myopathie

Man unterscheidet bei der relativ selten auftretenden steroidinduzierten Myopathie zwischen der akuten und der chronischen Form. Diese variieren in Klinik, Histologie und Laborchemie. Die akute Myopathie beginnt schon nach wenigen Tagen hochdosierter GC-Therapie und ist durch generalisierte Muskelschwäche, Tetraplegie bis hin zu respiratorischer Insuffizienz (laborchemisch Rhabdomyolyse) gekennzeichnet.

Bei der chronischen Erkrankung kommt es zu einer proximalen Muskelschwäche, welche sich unter anderem in einer sichtbaren Muskelatrophie äußert. Hier sind vermehrt die Muskeln an Schultern und Becken betroffen, was vor allem das Treppensteigen und Aufstehen stark beeinträchtigt. Im Gegensatz zur akuten steroidinduzierten Myopathie entsteht die chronische erst nach längerer Einnahme höherer GC-Dosen. Für die Diagnosefindung spielt die Anamnese die wichtigste Rolle. Laborparameter hingegen können nur ergänzend hilfreich sein. Besteht bei einer Patientin/ einem Patienten mit GC-Behandlung eine proximal beginnende Parese ohne Sensibilitätsstörung und ist diese auch noch schmerzlos, besteht der Verdacht auf eine steroidinduzierte Myopathie, wobei die Sicherung der Diagnose anschließend mittels Skelettmuskelbiopsie erfolgt. Behandelt wird die Myopathie durch Reduktion der GC-Dosis unter 30 mg Prednisolonäquivalent pro Tag. Denn eine Studie an 60 Asthma bronchiale PatientInnen zeigte, dass 50% derer, die eine Prednisolon Dosis von über 40 mg pro Tag erhielten an Myopathie erkrankten oder Anzeichen dafür aufwiesen. In der Regel ist diese Nebenwirkung der GC-Therapie reversibel und es kann durch Muskeltraining und Diät vorgebeugt werden. (14,35)

2.4.3 Arterielle Hypertonie

Beim Einsatz synthetischer GC kann es zu einer Verschlechterung oder Entstehung eines Bluthochdrucks kommen. Daher ist bei allen PatientInnen mit Einnahme von Steroidpräparaten, unabhängig von Art und Dosis, eine regelmäßige Blutdruckkontrolle zu vollziehen sowie gegebenenfalls eine antihypertensive Therapie einzuleiten bzw. zu erhöhen.

Die Wirkung der GC erfolgt bei chronisch hohen Dosen über Mineral- und GC-Rezeptoren. Dabei wird das Blutdruck regulierende System in allen Bereichen beeinflusst.

- An der Niere nimmt die mineralcorticoide Wirkung Überhand und es kommt zu Kaliumverlust sowie zur Retention von Natrium und Volumen.
- Am Herzen kommt es aufgrund der vermehrten Katecholaminsynthese zu einer positiv inotropen Wirkung.
- An den Gefäßen führen GC zu einer verstärkten Vasokonstriktion. Die Herzauswurfleistung wird gesteigert und der periphere Widerstand erhöht.

Da der aus den genannten Punkten resultierende Bluthochdruck nicht durch Gegenregulation gesenkt werden kann, geht man davon aus, dass GC auch zentralnervös wirken.

Im Falle der Diagnose einer arteriellen Hypertonie mit gleichzeitigem Vorliegen einer Adipositas sollte ein Cushing Syndrom als Differentialdiagnose nicht außer Acht gelassen werden.(32,36)

2.4.4 Diabetes mellitus

Der steroidinduzierte Diabetes mellitus ist ein unphysiologischer Anstieg der Blutglucose bei PatientInnen mit oder ohne bestehendem Diabetes, da die Erkrankung durch GC verschlimmert oder sogar ausgelöst werden kann. Man beurteilt einen DM nach den Kriterien der ADA (American Diabetes Association). Ein Nüchternblutzucker über 7 mmol/L, ein Wert von über 11,1 mmol/L zwei Stunden nach oralem Glucosetoleranztest (75 g) oder ein HbA1c von über 6,5% weisen auf einen DM hin.

Der Einfluss der GC auf den Glucosestoffwechsel ist ganz unterschiedlich und hängt von Dosis und Wirkstärke des Präparats sowie von der Dauer der Einnahme ab. GC führen über ihren Rezeptor zu einer peripheren Insulinresistenz an den Zielorganen, zu einer Dysfunktion der Betazellen und zu einer gesteigerten Glukagonfreisetzung. Gleichzeitig wird die Glucoseaufnahme und die Glykogensynthese im Skelettmuskel gehemmt. Sie stimulieren die hepatische Glucosebereitstellung und vermindern die periphere Glucoseutilisation im Muskelgewebe, weshalb es folglich zu einer ebenso verminderten Glucosetoleranz kommt. Bei PatientInnen mit wenig sekretorischer Insulinreserve führt dies zu einer diabetischen Stoffwechsellage, die durch Diät oder mit oralen Antidiabetika therapiert werden kann. Bei PatientInnen mit bereits bestehendem DM kann es wie oben beschrieben zu einer erheblichen Verschlechterung dessen und im schlimmsten Fall zu ketoazidotischer oder hyperosmolarer Entgleisung

kommen. Aus diesem Grund ist bei jeder Patientin/ jedem Patienten eine regelmäßige Kontrolle des Blutzuckers unerlässlich.

Der Steroiddiabetes entspricht pathophysiologisch einem demaskierten Diabetes Typ II, weshalb seine Behandlung ebenfalls diesem gleicht. Da DiabetespatientInnen ein erhöhtes kardiovaskuläres und arteriosklerotisches Risiko mitbringen ist eine Behandlung dringend indiziert. (32,37–39)

2.4.5 Glaukom

GC können zu einem erhöhten intraokularen Druck und damit zu einem Glaukom mit anschließender Erblindung führen. Dabei macht es keinen Unterschied, ob das Medikament direkt im Auge oder systemisch angewandt wird. Die Erhöhung des Augeninnendrucks ist bei etwa 30% der PatientInnen reversibel, solange noch keine Veränderung am Kammerwinkel erkennbar ist. (12,32)

2.4.6 Infektanfälligkeit

Aus der immunsuppressiven und antiphlogistischen Wirkung der GC ergibt sich sowohl ein erhöhtes Infektionsrisiko, als auch eine Verschlechterung von vorhandenen Infektionen, wie Tuberkulose, Soor, Aspergillose oder viraler Erkrankungen. Treten während der GC-Behandlung Infektionen auf, muss die Therapie nicht abgesetzt, sondern nur zusätzlich nach Erregerisolierung und Antibiogramm therapiert werden. Besonders unter Behandlung mit hohen Dosen Prednisolonäquivalent über 20 mg pro Tag kommt es zu erhöhter Anfälligkeit gegenüber Infektionen. Daher sollten vor Beginn jeder Langzeittherapie mit GC Infektquellen gezielt behandelt werden. (14,32)

2.4.7 Ulcera duodeni und ventriculi

Geschwüre in Duodenum oder Magen sind schwere Komplikationen. Es ist noch unklar, ob GC an deren Entstehung überhaupt kausal beteiligt sind. Bisher konnte nur festgestellt werden, dass Steroidpräparate bereits bestehende Ulcera verschlimmern und Perforationen oder gastrointestinale Blutungen häufiger vorkommen. Besonders gefährdet sind PatientInnen, die neben GC auch nichtsteroidale Antiphlogistika einnehmen. Als Ursache gelten die antiproliferative Wirkung und der verminderte Schleimschutz, wodurch es zu Störungen in der Ulcusheilung sowie zur Reaktivierung alter Ulcera kommen kann. (14)

2.4.8 Psychische Auswirkungen

Bei etwa 5% der PatientInnen können GC in hoher Dosierung (über 40 mg Prednisolonäquivalent pro Tag) zentralnervöse und psychotische Störungen auslösen. Diese äußern sich in Schlafstörungen, Nervosität, Antriebslosigkeit, Euphorie oder Appetitsteigerung, aber auch in manisch depressiven Psychosen und Schizophrenie. Meist kommen die genannten Symptome bei Dosisreduktion eines GC-Präparates zustande, was das Ausschleichen dessen erschwert.

Bereits bestehende oder durchgemachte psychische Erkrankungen stellen keine Prädisposition dar. Besteht eine latente Epilepsie, können Krampfanfälle durch GC Gabe ausgelöst bzw. bei manifester Erkrankung verschlimmert werden.

Umgekehrt besitzen GC bei 50%-80% der PatientInnen auch eine euphorisierende Wirkung, die sowohl von chronisch Kranken als auch von Ärztinnen/ Ärzten als positiv anerkannt wird.

Tritt eine Psychose auf, ist die GC-Dosis sofort zu reduzieren bzw. das Ausschleichen abubrechen. (14,15,32)

2.4.9 Hautveränderungen

Nebenwirkungen an der Haut sind auf die Hemmung der Fibroblastenfunktion zurückzuführen und treten sehr vielfältig auf. Darunter sind Hautatrophien in Form von Striae rubrae bzw. distensae zu nennen, sowie Hyperpigmentierungen, Hirsutismus, Teleangiektasien oder periorale Dermatitis. Selten treten auch Purpura, Follikulitis oder Kontaktallergien auf. Zu diesen lokalen unerwünschten Wirkungen kommt es abhängig von Behandlungsdauer, Dosis und Applikationsart der GC. Die wichtigste und häufigste der oben genannten Nebenwirkungen einer Cortisonbehandlung ist die Hautatrophie, ein Gewebsverlust, der mehrere Hautschichten oder nur einzelne Strukturen betreffen kann. GC sind in der Lage sowohl den GC- als auch den Mineralcorticoidrezeptor zu aktivieren, welche beide in der Epidermis liegen. Es besteht daher die Hypothese, dass die epidermale Atrophie mit der Besetzung der Mineralcorticoidrezeptoren durch GC zusammenhängt. In einer Studie aus dem Jahr 2015 wurde untersucht, ob bei Anwendung des topischen GC Clobetasol und gleichzeitiger Gabe eines Mineralcorticoidrezeptor (MR)- Antagonisten die Atrophie der Epidermis reduziert oder gar gestoppt werden kann. In kultivierten menschlichen Hautexplantaten war zu sehen, dass die GC-induzierte Atrophie durch den MR-Antagonisten

maßgeblich begrenzt wurde. Auch in der sogenannten SPIREPI Studie, einem randomisierten Doppelblindversuch, wurde anhand von 23 gesunden ProbandInnen über einen Zeitraum von 28 Tagen getestet, ob der MR-Antagonist Spironolacton eine Hautatrophie während GC Gabe reduzieren kann. Hierbei wurden Gele, die Clobetasol, Spironolacton, beide Wirkstoffe gleichzeitig oder ein Placebo enthielten verteilt und von den ProbandInnen auf vier Zonen des Unterarms angewandt. Das Ergebnis zeigte eine signifikante Begrenzung der Atrophie bei Anwendung beider Präparate, wobei Spironolacton die Dicke der Epidermis nicht beeinflussen konnte. Zusammengefasst kann man sagen, dass ein MR-Antagonist eine gute Wahl zur Begrenzung der Hautatrophie während einer topischen GC-Behandlung darstellt und in der Lage ist diese Nebenwirkung zu begrenzen.(12,16,40–42)



Abbildung 8: Hautatrophie nach 8 jähriger systemischer Cortisontherapie(43) S.135

2.5 Maßnahmen zur Reduzierung und Vermeidung von NW

Die in fast allen Bereichen der Medizin angewandten GC bilden aufgrund ihrer vorwiegend entzündungshemmenden und immunsuppressiven Effekte die Basis für eine Reihe von pharmakologischen Einsatzgebieten. Es kommt jedoch im Rahmen einer solchen Therapie auch häufig zu teils schweren unerwünschten Nebenwirkungen, die kaum oder gar nicht vermieden werden können. Dies ist auf die pleiotrope Wirkung der GC zurückzuführen. Dabei unterscheidet man

zwischen den NW einer Substitutionstherapie während einer primären oder sekundären NNR-Insuffizienz und den unerwünschten Wirkungen einer pharmakologischen GC-Therapie. Bei Ersterer wird die endogen ausgefallene Cortisolproduktion lediglich ersetzt, weshalb es bei adäquater Dosierung kaum zu NW kommt, da hierbei sämtliche Effekte erwünscht sind. Anders ist es bei der wesentlich häufiger vorkommenden pharmakologischen Therapie, welche höhere Dosen erfordert und es durchaus zu unerwünschten Wirkungen kommen kann.

(32)

„Die unerwünschten Wirkungen und die daraus resultierenden therapeutischen Probleme beruhen einerseits auf einer Suppression des adrenalen Regelkreises und andererseits auf den deletären Folgen erhöhter Glukokortikoidkonzentrationen auf zahlreiche Organsysteme und –funktionen.“ (32)

Durch die sehr komplexen Wirkungen der GC gestaltet sich eine Vermeidung negativer Effekte schwierig. Dennoch gilt es, sich während der Behandlung an einige Grundsätze zu halten und somit die Nutzen-Risiko Relation positiv zu beeinflussen sowie durch einzelne prophylaktische Maßnahmen und rechtzeitiges Erkennen negative Folgen für PatientInnen zu verhindern.

Im Folgenden werden eine Reihe sinnvoller Maßnahmen zur Reduzierung oder Vermeidung der häufigsten NW erläutert:

- Eine Indikation sollte in jedem Fall genau überprüft werden und Nutzen und Risiko für jede Einzelne/ jeden Einzelnen abgewogen werden.
- Bei pharmakologischer Therapie sollten nur GC mit geringer mineralcorticoider Komponente eingesetzt werden.
- Kurz wirksame Präparate wie Prednison oder Prednisolon sind länger wirkenden GC vorzuziehen. Dies beruht auf einer optimalen entzündungshemmenden und immunsuppressiven Wirkung bei gleichzeitiger durch GC verminderter Hemmung der endogenen Cortisolproduktion.
- Es sollte stets geprüft werden, ob eine topische Therapie möglich ist, da diese der systemischen vorzuziehen ist.

- Nach dem Prinzip: „So viel wie nötig und so wenig wie möglich“ handeln bzw. dosieren.
- Möglichst zirkadian oder alternierend applizieren.
- Die Therapie nicht abrupt absetzen bzw. davor die endogene Cortisolproduktion überprüfen.
- Die PatientInnen müssen vor Beginn der Therapie ausführlich aufgeklärt werden und regelmäßige Kontrolluntersuchungen währenddessen sollten erfolgen. (32)

2.6 Unerwünschte Wirkungen bei GC-Entzug – Entzugssyndrom

Während des Absetzens einer GC-Therapie sollte die Patientin/ der Patient häufiger und genauer untersucht werden. Denn es kann unter anderem durch die Verschlechterung der Grunderkrankung, durch Hemmung der endogenen Cortisolproduktion oder durch ein Steroidentzugssyndrom zu Schwierigkeiten kommen. Die Ursachen für ein Entzugssyndrom sind noch weitgehend unerforscht. Ein solches liegt vor, wenn es im Rahmen einer Dosisreduktion nach lang andauernder GC-Therapie zu charakteristischen Symptomen kommt ohne Hinweis auf eine gestörte endogene Cortisolproduktion. Zu diesen Symptomen zählen Fieber, Arthralgien, Myalgien, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit und Schwindelgefühl. Diese Beschwerden sind schwer von der Verschlechterung einer rheumatischen Erkrankung abzugrenzen. Nur sehr selten folgt nach Beendigung einer GC-Behandlung ein intrakranieller Druckanstieg mit Papillenödem.

Um ein Steroidentzugssyndrom zu verhindern, sollte die Dosis nur schrittweise reduziert werden (2,5 - 5 mg Prednisolonäquivalent alle 1-2 Wochen) und vor dem endgültigen Absetzen einer Langzeittherapie die körpereigene Cortisolproduktion überprüft werden. Kommt es trotzdem zu einer Entzugssymptomatik können 10 - 20 mg Hydrocortison die Symptome bessern. (14,32)

2.7 Wechselwirkungen

Arzneimittelinteraktionen, die sich sowohl aus den eigentlichen Wirkungen, als auch aus der Pharmakokinetik ergeben, treten vor allem bei gleichzeitiger Gabe von GC mit nichtsteroidalen Antirheumatika (besonders mit Salicylsäure-Derivaten) auf. Hierbei steigt die Gefahr gastrointestinaler Blutungen, denn die Toxizität auf den Magen-Darm-Trakt wird gesteigert. Weiters vermindern GC die

Wirkung von Gerinnungshemmern und von oralen Antidiabetika, wodurch die Senkung der Blutglucose vermindert ist und der Diabetes mellitus schlechter eingestellt werden kann. Bei Gabe zusammen mit Diuretika wie Thiaziden oder Schleifendiuretika erhöht sich die Gefahr einer Hypokaliämie. Diese GC-bedingten Kaliumverluste verstärken die Effekte der Herzglykoside. Antimykotika beispielsweise, welche den Abbau von GC hemmen, können sogar bei topischer Anwendung ein Cushing-Syndrom auslösen. Barbiturate (Injektionsnarkotika), Phenytoin (Antiepileptikum) und Rifampicin (Antibiotikum/Antituberkulotikum) wiederum können durch Enzyminduktion die Wirkung der GC vermindern. Kombiniert werden können topische GC gut mit verschiedenen Antibiotika und Antiemetika, da sie die erwünschte antiemetische Wirkung weiter verstärken. (1,12,14)

2.8 Kontraindikationen

Die meisten Kontraindikationen für eine pharmakologische GC-Therapie sind relativ. Darunter befinden sich die Osteoporose, Diabetes mellitus, Infektionskrankheiten wie Tuberkulose, Virus- und Pilzkrankungen, Hypertonus und Magen-Darm-Ulcera. Eine durch GC ausgelöste Myopathie gilt ebenfalls als Kontraindikation für die Fortführung einer Behandlung mit Steroiden. Als relative Kontraindikation wird auch der Zeitraum acht Wochen vor und zwei Wochen nach einer Schutzimpfung gesehen, genauso wie eine Frühschwangerschaft, obwohl GC keine teratogene Wirkung zugesprochen wird. Es ist von großer Wichtigkeit immer eine personenbezogene Nutzen-Risiko-Analyse durchzuführen. Bei vitalen Indikationen, wie einem Status asthmaticus oder einem anaphylaktischen Schock gibt es keine Kontraindikationen, da hierbei die GC-Therapie nur sehr kurz erfolgt und auch schwere NW in Kauf genommen werden.

Als absolute Kontraindikation für eine GC Therapie sind akute Virusinfektionen, HBsAG-positive chronische Hepatitis B und eine Lymphadenitis nach Tuberkulose-Impfung zu nennen.

Für eine Substitutionstherapie bei Cortisolmangel gelten diese Kontraindikationen nicht, da bei adäquater Dosierung keine unerwünschten Wirkungen auftreten. (12,14,15,18)

2.9 GC in Schwangerschaft und Stillzeit

Generell darf eine notwendige GC-Therapie während Schwangerschaft und Stillzeit mit der niedrigsten noch effektiven Dosis und mit inaktiven Formen wie Prednisolon angewandt werden, da diese vom Fetus nicht in aktive Hormone umgewandelt werden können. Dennoch ist von einer systemischen Therapie in der frühen SS (erste drei Monate) abzuraten. Auch nach hohen Dosen ist mit dem Stillen einige Stunden zu warten, da geringe Mengen des Präparats in die Muttermilch übergehen können. Bei Tierversuchen konnten teratogene und embryotoxische Effekte nachgewiesen werden, die zu Wachstumsretardierung und einem geringen Geburtsgewicht führen. Im menschlichen Organismus sind diese Effekte nicht erkennbar. Aborte, Früh- oder Totgeburten sind sehr selten, können unter GC-Therapie aber auch nicht ausgeschlossen werden.

GC sind zwar in der Lage die Plazentaschranke zu passieren, führen beim Neugeborenen jedoch nicht zu einer veränderten Cortisolproduktion oder zum Cushing-Syndrom. Eine Überwachung des Neugeborenen ist dennoch indiziert, da eine passagere NNR-Insuffizienz auftreten kann, obwohl dies ebenfalls nur sehr selten passiert. (1,16,32)

3 Indikationen in der Dermatologie

Besonders in der Dermatologie wird das GC Cortison bei einer Vielzahl von Erkrankungen eingesetzt und erfreut sich aufgrund seines breiten Wirkungsspektrums großer Beliebtheit. Obwohl GC nur symptomatisch und nicht kausal wirken, erzielen sie oft gute Behandlungserfolge. (12)

Im Folgenden werden die häufigsten Indikationen sowohl für eine lokale als auch für eine systemische GC-Therapie näher erläutert:

3.1 Indikationen für eine topische GC-Therapie

Wie schon oben beschrieben, werden lokale GC in vier Klassen unterteilt. Je höher die Klasse, desto wirksamer ist das Präparat. Je nachdem wie stark ausgeprägt die Dermatose ist und wo sie lokalisiert ist, wird die richtige Substanz aus den verschiedenen Wirkstoffklassen gewählt. (44)

Eine lokale Dermatotherapie bildet meist eine Kombination aus einer Grundlage und einem Wirkstoff, bei dem der antiphlogistische und antiproliferative Effekt im Vordergrund steht. Bei den sogenannten Grundlagen handelt es sich um Salben, Cremes, Lotionen, Gele, Schüttelmixturen oder Pasten, die auch alleine auf der Haut angewandt werden können und eine wichtige Basis für die dermatologische Therapie darstellen. Aufgrund des Depoteffekts in der Hornschicht, reicht meist eine einmal tägliche Applikation des Wirkstoffpräparats zuzüglich einer Pflegebehandlung mit Salbengrundlage aus. Eine Verstärkung der Effekte erzielt man durch einen Zusatz von Salizylsäure oder durch Okklusionsverbände, mit welchen es zu einer Verbesserung der Resorption kommt. Durch einen undurchlässigen Plastikverband oder Bedeckung der betroffenen Hautstelle mit einem Plastikhandschuh wird der unsichtbare Wasserverlust (Perspiratio insensibilis) und somit eine maximale Quellung der Hornschicht gefördert, wodurch die Penetrierbarkeit um etwa das 10-fache ansteigt.

Grundsätzlich werden topische GC vermehrt bei entzündlichen Dermatosen nichtinfektiöser Genese eingesetzt. Entzündungen sind durch spezifische Symptome, wie Rötung, Juckreiz, Überwärmung, Schwellung und Funktionsbeeinträchtigung gekennzeichnet. Ihre Ursachen und pathogenetischen Zusammenhänge können vielfältig sein, weshalb die Therapie meist nur unspezifisch erfolgen kann und Symptome gelindert werden. (12,44–46)

Penetrations-Gradient für topische Corticoide

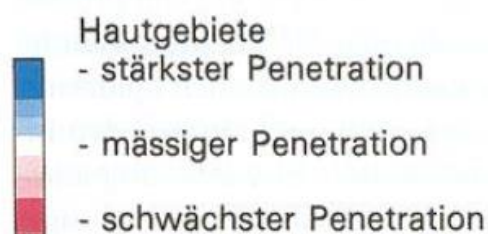


Abbildung 9: Penetration topischer GC (31)

3.1.1 Akutes und chronisches Ekzem

Unter dem Begriff Ekzem versteht man eine heterogene Gruppe von Hautentzündungen, die mit typischer Histologie und Morphologie einhergehen. Bei einem akuten Ekzem findet man meist gerötete, überwärmte, brennende, juckende oder nässende Haut, während im fortgeschrittenen chronischen Stadium schuppige, lichenifizierte oder hyperkeratotische Veränderungen zu sehen sind. Bei Ekzemen kommt es zu einer Schädigung der Epidermis bzw. zu einer Schwächung der Hautbarriere durch meist äußerlich einwirkende, nichtinfektiöse Noxen. Dies führt zu einer T-Zell vermittelten Entzündungsreaktion verschiedener Ursache und somit auch zu verschiedenen Ekzemformen. Diese unterscheiden sich wie erwähnt in ihrer Ätiologie, Pathogenese und Klinik. Der stadienhafte Ablauf klinisch-histologischer Symptome ist derselbe, welcher anhand des folgenden Unterpunktes dargestellt wird:

3.1.1.1 Akutes Ekzem

Histologisch ist dieses Stadium von einer akuten Spongiose und Akanthose mit lymphohistiozyter Infiltration gekennzeichnet.

- Stadium erythematosum: nach Einwirkung eines Irritans, wie zum Beispiel Alkalien, Säuren oder pflanzlichen Substanzen, reagiert die Haut mit einem scharf begrenzten, matten und hellen Erythem. In diesem Stadium kann das Erythem noch problemlos durch Abschuppung abheilen. Ist dies nicht der Fall gelangt es in die nächste Stufe.
- Stadium vesiculosum: hierbei kommt es zu kleinen Erhabenheiten auf der Haut, zu stark juckenden mit klarer Flüssigkeit gefüllten spongiotischen Bläschen, die meist die Größe eines Stecknadelkopfes nicht überschreiten.
- Stadium madidans et crustosum: durch das Platzen der Bläschen tritt in diesem Stadium starkes Nässen und in weiterer Folge Krustenbildung auf.
- Stadium squamosum: nach wenigen Tagen beginnt die Abheilung des Ekzems durch Krustenbildung.

3.1.1.2 Chronisches Ekzem

Histologisch überwiegen in diesem Stadium die Akanthose, sowie Para- und Hyperkeratose.

Wirkt eine Noxe wiederholt oder ständig ein, bleibt eine Abheilung aus und es kommt zu Chronifizierung des Ekzems. Das klinische Bild entwickelt sich charakteristisch fort und es folgt ein Zusammenspiel vieler Effloreszenzen, darunter Krusten, Schuppen und Lichenifikationen, die nach längerem Bestehen zu einer chronischen Entzündungsreaktion ausarten.

Weiters klassifiziert man Ekzeme in drei pathogenetische Prototypen: das toxische und allergische Kontaktekzem, sowie die atopische Dermatitis. Alle weiteren Erscheinungsformen sind Abweichungen dieser Prototypen mit unterschiedlichen Begleiterscheinungen. Die folgende Abbildung zeigt einige Beispiele.(41,46)



Abbildung 10: Ekzemformen (47)

3.1.1.3 Therapie

Die Therapie akuter Ekzeme verläuft meist unproblematisch, da sie gut auf Cortison ansprechen. In den meisten Fällen reicht eine lokale Applikation aus, nur in sehr schwerwiegenden Fällen wird eine systemische GC-Therapie herangezogen.

Bei chronischen Ekzemen ist die Ätiologie oft unklar, weshalb sie schwieriger nachzuweisen und zu eliminieren sind. Wie bei der atopischen Dermatitis beispielsweise, kann die Ursache mit dem Beruf, dem persönlichen Umfeld oder der Disposition der PatientInnen zusammenhängen. Daher müssen neben einer

entzündungshemmenden GC-Therapie auch begleitende Maßnahmen, wie die Vermeidung etwaiger irritativer Substanzen oder Situationen eingeleitet werden. Für beide Ekzemformen gilt: je nässender ein akutes Ekzem ist, desto hydrophiler und je chronischer es ist, desto lipophiler ist die Grundlage zu wählen. Salben sind hier generell zu bevorzugen, da sie weniger irritierende Emulgatoren sowie Stabilisatoren enthalten und auch mehr GC freisetzen können. Um Schüben bei einer atopischen Dermatitis vorzubeugen, wird die sogenannte proaktive Therapie verwendet. Bei dieser erfolgt die Applikation des GC- Präparats zuerst alle zwei Tage, dann zweimal in der Woche und schließlich einmal in der Woche. In Studien konnte gezeigt werden, dass durch diese Methode Rezidivrate, Schubdauer und GC-Verbrauch bei atopischer Dermatitis maßgeblich gesenkt werden kann. (44,46)

3.1.2 Psoriasis

Die Psoriasis oder auch Schuppenflechte ist eine, durch vorwiegend an den Streckseiten begrenzte erythemosquamöse Plaques gekennzeichnete entzündlich-exanthemische Hauterkrankung. Sie ist eine in der europäischen Gesellschaft häufig vorkommende erbliche Dispositionskrankheit, die episodisch-rezidivierend oder chronisch-stationär verläuft. Man nimmt für Psoriasis eine multifaktorielle Vererbung an, bei der 10 verschiedenen Gene bekannt sind und der Faktor PSORS 1 am häufigsten auftaucht, der unter anderem den HLA-Typ Cw6 codiert. Auch der Typ der Schuppenflechte ist genotypisch determiniert. Hierbei unterscheidet man zwischen der Psoriasis vulgaris, der Psoriasis arthropathica, die neben der Haut auch die Gelenke befällt und der Psoriasis pustulosa, bei der es wie der Name schon sagt zu Pustelbildung kommt. Näher wird folgend nur auf die am häufigsten vorkommende Psoriasis vulgaris eingegangen. (41,46)

3.1.2.1 Psoriasis vulgaris

Man unterscheidet bei der Psoriasis vulgaris zwei Typen:

Typ 1:

- an diesem Typ leiden etwa 60-70% der PatientInnen
- sie manifestiert sich schon im jungen Alter von 10-25 Jahren
- der klinische Verlauf ist meist schwerwiegender

- starke Koppelung mit HLA-Cw6 und HLA-Dr7

Typ 2:

- an diesem Typ leiden etwa 30-40% der PatientInnen
- Manifestation im Alter von 35-60 Jahren
- der klinische Verlauf fällt meist leichter aus
- geringe Koppelung mit HLA-Typen

Das klinische Bild beider Typen wird geprägt durch erythematosquamöse Plaques mit locker aufsitzender silbriger Schuppung. Am häufigsten befindet sich diese Effloreszenz an den Streckseiten der oberen und unteren Extremität, der Kopfhaut und der Sakralregion. Unter Verschlechterung der Symptomatik kommt es häufig zu starkem Juckreiz der betroffenen Stellen. Die Schuppenflechte verläuft meist in Schüben mit besseren und schlechteren Phasen und ist von Triggerfaktoren geprägt. Diese sind beispielsweise Infektionen der oberen Atemwege mit beta-hämolisierenden Streptokokken Gruppe A, Medikamente wie Betablocker oder Lithium, mechanische Reizung der Haut (Köbner-Phänomen) oder psychische Faktoren. Auch die Jahreszeiten können die Psoriasis beeinflussen, wobei in den Sommermonaten eine Besserung ihrer Symptomatik eintritt.

Die genau Ursache und der pathogenetische Vorgang der Erkrankung sind bis heute nicht bekannt. Im Wesentlichen kann man Psoriasis als kutane Dysregulation mit Einbindung mehrerer Zelltypen und Mediatorsysteme beschreiben. Es handelt sich also um eine TH-1 Zellen dominierende Entzündungsreaktion mit Hyperproliferation und Differenzierungsstörung der Epidermis. (41,46)

3.1.2.2 Therapie

Die Therapie der Schuppenflechte beruht auf drei Säulen, der Lokaltherapie, der Phototherapie und der systemischen Therapie, die jedoch nur bei unzureichender Besserung durch die erst genannten Behandlungen zum Einsatz kommt.

Zu Beginn jeder Psoriasis-therapie wird durch eine lokale Monotherapie versucht, Schuppen zu lösen und mit den Wirkstoffen an die entzündete Haut zu gelangen. GC zählen zu den bei Psoriasis am häufigsten verwendeten Medikamenten, da sie schnell wirken und die Erkrankung auf ihren entzündungshemmenden und auch

juckreizstillenden Effekt gut anspricht. So kann dem Köbner-Phänomen und erneuten Läsionen durch Kratzen vorgebeugt werden. Welche Wirkstoffklasse der GC verwendet wird, die Anwendungsdauer und Art sowie die Grundlage ist abhängig von Lokalisation und Hautbefund. Zu bevorzugen ist die Klasse 3-4 welche einmal täglich, dem zirkadianen Rhythmus der endogenen GC entsprechend, am besten abends auf die betroffene Hautstelle appliziert wird. Als Grundlage eignen sich für erythemosquamse Plaques generell am besten Salben, wohingegen sich Lotionen und Emulsionen auf der behaarten Kopfreion bewährt haben. Auch im Gesicht können topische GC angewandt werden, wobei hierbei die Wirkstoffklasse 2 am besten geeignet ist und eine Anwendungsdauer von zwei Wochen nicht überschritten werden darf. An der eher unempfindlicheren Haut an Handflächen und Fuhlen wiederum können hartnäckige Psoriasisherde mit GC längerfristig und als Kombination aus Cremes, Lösungen und unter einer Folie behandelt werden.

Das Behandlungsziel besteht nicht darin alle Psoriasisherde zu eliminieren, da dies meist gar nicht möglich ist, sondern die Erreichung eines Stadiums, in der die Krankheit für die PatientInnen als erträglich erscheint. Auch eine Nichtbehandlung einzelner Herde stellt keine Verschlechterung der Prognose dar. (41,44,46,48)

3.1.3 Prurigoerkrankungen

Unter den relativ häufig vorkommenden Prurigoerkrankungen versteht man eine Gruppe von Dermatosen, deren Ursache unklar und vielfältig ist, sie jedoch die Symptomatik stark juckender Knötchen auf der Haut gemeinsam haben. Genauer handelt es sich hierbei um entzündliche Papeln, die einer urtikariellen Basis aufsitzen. Man unterscheidet im Verlauf zwischen akut, subakut und chronisch.

3.1.3.1 Prurigo simplex acuta

Diese akut juckende Form der Erkrankung tritt meist bei Kindern zwischen dem 2. und 10. Lebensjahr auf und verläuft ohne Allgemeinsymptomatik in mehreren Schüben. Die geröteten urtikariellen Papeln treten vermehrt im Bereich der Flanken und Extremitäten auf und bilden ein zentrales Bläschen. Die Krankheit wird vermutlich durch Triggerfaktoren, wie Heu, Insektenstiche oder Staub ausgelöst und ist in den meisten Fällen selbstlimitierend. Nur in schwereren Fällen kommen lokale GC zum Einsatz.

3.1.3.2 Prurigo simplex subacuta und chronica

Hierbei handelt es sich um eine über Wochen oder Monate ablaufende Dermatose, die ebenfalls mit stark juckenden Papeln einhergeht. Meist sind davon Frauen zwischen dem 20.- 50. Lebensjahr betroffen. Die Papeln sind linsengroß, entzündlich gerötet und tragen alte und neue Kratzdefekte, die als atrophe Narben abheilen. Obwohl die Ätiologie oft unbekannt ist, geht man davon aus, dass das Kratzen ursächlich sein könnte, denn die Läsionen treten nur an den mit den Händen erreichbaren Stellen auf, wodurch die Rückenmitte meist frei bleibt. Nicht außer Acht lassen sollte man auslösende Erkrankungen wie einen Diabetes mellitus, metabolische oder maligne Ursachen.

Daher ist es das primäre Ziel einer Therapie die Ursache für die Hautläsionen zu finden. Ist das wie in den meisten Fällen nicht möglich, kommt es zum Einsatz von Antipruriginosa und lokalen GC. (41,46)

3.1.4 Hautveränderungen durch UV-Strahlung

Die Verbrennung der Haut kann in drei Grade eingeteilt werden.

- Grad 1: die Haut bildet ein Erythem, ist also geschwollen und gerötet. Hierbei ist nur die obere Schicht der Epidermis betroffen.
- Grad 2: Es kommt zu Blasenbildung, deren Grund bei leichterer Verbrennung gleich wie die Haut rot oder bei schwerer Schädigung weiß und derb erscheint. Hier ist die gesamte Epidermis oder auch schon Teile der Dermis betroffen.
- Grad 3: Die Haut wird nekrotisch und es kommt zur vollständigen Zerstörung aller drei Hautschichten. (41)

3.1.4.1 Sonnenbrand

Ein Sonnenbrand ist eine durch UV-Licht geschädigte entzündlich gerötete Haut und geht mit Juckreiz und Schmerz einher. Ein leichter Sonnenbrand führt zu Proliferation der Epidermis, sowie zu Hyperkeratose und Hyperpigmentierung, während ein schwerer Sonnenbrand zu Blasen- und anschließender Narbenbildung führen kann.

Therapiert wird eine geringe Hautschädigung durch die lokale Applikation von GC der Klasse 2. Wird rechtzeitig mit der Therapie begonnen, kann das Ausbrechen der Symptome sogar ganz verhindert werden. Als Grundlage empfiehlt sich die

Verwendung von kühlenden Lotionen, Cremes oder Gelen. Weniger empfehlenswert sind hier Salben. Bei schwerer sonnengeschädigter Haut wird neben der lokalen Therapie auch eine systemische Behandlung mit Prostaglandinhemmern durchgeführt. (41)

3.1.4.2 Wiesengräserdermatitis

Hierbei handelt es sich um eine durch UVA-Strahlung und Pflanzenextrakte verursachte Entzündung der Haut. Diese phototoxische Hautreaktion wird verzögert etwa ein bis zwei Tage nach Sonnenexposition und Pflanzenkontakt sichtbar, wobei es zu netzförmigen Rötungen, Blasenbildung, Brennen und Juckreiz kommt. Die Abheilung erfolgt nach zwei bis vier Wochen mit starker Hyperpigmentierung.

Eine Therapie wird durch lokale Applikation mit GC durchgeführt, wobei es in schweren Fällen auch zum Einsatz von systemischen GC kommen kann. (41)

3.1.4.3 Polymorphe Lichtdermatose

Bei der polymorphen Lichtdermatose handelt es sich um eine meist im Sommer durch Licht provozierte Hauterkrankung, deren Ätiologie unbekannt ist. An den sonnenexponierten Stellen, wie Dekolleté, Hals und Armen kommt es zu starkem Juckreiz, Papeln, Bläschen oder sogar lichenoiden Hautveränderungen. Die Symptomatik und Effloreszenz kann von Mensch zu Mensch variieren, wobei es auch zu einem akneformen Erscheinungsbild kommen kann, welches Hände und Gesicht ausspart.

Neben der allgemeinen Vermeidung des Sonnenlichts und Auftragen von Lichtschutzfaktoren, besteht die Therapie bei frischen Läsionen aus einer lokalen Applikation mit GC. (41)

3.1.5 Sonstige Dermatosen

Unter diesem Punkt wird auf weitere Hauterkrankungen eingegangen, bei denen ebenfalls eine topische GC-Therapie angewandt wird, nicht jedoch in jedem Fall oder als alleinige Therapie.

Hierzu zählt unter anderem der chronisch diskoidale Lupus erythematosus. Dabei handelt es sich um eine in Schüben verlaufende entzündliche Dermatose, die sich meist auf das Gesicht beschränkt und durch scheibenförmige schuppige

Plaques mit einer zentralen Atrophie gekennzeichnet ist. Bei Entfernung einer Schuppe zeigt sich das für den kutanen Lupus typische Tapeziernagelphänomen, ein keratotischer Sporn an der Unterseite der Schuppe. Die genaue Pathogenese und Ätiologie ist bei dieser Krankheit nicht ganz klar. Man geht davon aus, dass es sich um eine Autoimmunerkrankung handelt und auch UV-Strahlung eine tragende Rolle spielt. In Biopsien betroffener Hautareale zeigt sich histologisch ein sogenanntes Lupusband, typische granuläre Ablagerungen entlang der Basalmembran. Die Basis der Behandlung bilden ausreichender Sonnenschutz und topische GC. Eine Lokalthherapie ist bei Befall einzelner Hautareale zu empfehlen, wofür sich GC der Wirkstoffklasse 2 und 3 besonders eignen. Da der kutane Lupus vorwiegend im Gesicht auftritt, ist auf eine kurze Anwendungsdauer besonders zu achten. Auch eine intraläsionale Injektion mit verdünnten Corticosteroidkristallsuspensionen ist eine Therapieoption. (41,49,50)

Eine weitere Indikation für eine lokale Therapie mit GC ist die Alopecia areata. Die Erkrankung beginnt meist plötzlich mit runden Kahlstellen am behaarten Kopf, wobei auch Wimpern, Augenbrauen oder bei Männern der Bartbereich betroffen sein können. Die Haut selbst ist an den betroffenen Stellen unauffällig und zeigt keine Atrophie. Im Randbereich der Kahlstellen findet man sogenannte Kolbenhaare, deren Durchmesser zur Kopfhaut hingehend kleiner wird, die Haare hier wenig pigmentiert und am Ende meist gespalten sind. Als Auslöser der Krankheit vermutet man immunologische Prozesse. Bei etwa 5-10% der PatientInnen schreitet die Alopecia areata bis zum völligen Verlust der Haare voran. Da keine kausale Therapie möglich ist, werden topische GC zur Entzündungshemmung angewandt. In schweren Fällen kann sogar eine niedrigdosierte Dauertherapie mit oralen GC notwendig sein. (41,51)

Auch für die Behandlung von hypertrophen Narben, die etwa 6 Wochen nach einem Eingriff zumeist an den Beugeseiten der großen Gelenke sowie an den Fingern auftreten, werden unter anderem GC verwendet. Hierbei handelt es sich um eine intraläsionale Injektion mit Corticosteroiden. Diese erzielt nur zusammen mit anderen Methoden wie Narbenmassagen, Kompressionstherapien oder einer Kryotherapie eine Verbesserung. (52)

Ebenso bei der mit Ekzemen und Schwielen eng verwandten Lichen simplex chronicus besteht die Indikation einer lokalen GC-Therapie. Dies ist eine durch ständiges Kratzen oder Scheuern der Haut hervorgerufene Lichenifikation. (46)

3.2 Indikationen für eine systemische GC-Therapie

Ist eine lokale Therapie nicht ausreichend oder beispielsweise aufgrund der Lokalisation gar nicht möglich, wird eine medikamentöse systemische Therapie zum Einsatz kommen. Diese hat den Vorteil einer möglicherweise leichteren Applikation (oral) und einer stärkeren Wirkung. Der Nachteil liegt vor allem in dem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen, sowie einer genaueren und häufigeren Überwachung der Behandlung. (53)

3.2.1 Pemphigus

Die Pemphigus-Gruppe umfasst eine Reihe von teils lebensbedrohlichen Autoimmunerkrankungen, die mit intraepidermaler Blasenbildung in Haut und Schleimhaut einhergehen. Histologisch gekennzeichnet sind alle Formen durch sogenannte Pemphiguszellen, bei welchen es sich um abgerundete Keratinozyten im Blasenlumen handelt und durch spezielle Pemphigus-Antikörper.

Die Pemphiguserkrankungen gliedern sich in folgende Untergruppen:

- Pemphigus vulgaris: Die Erkrankung bleibt lange unscheinbar, bis es an beliebigen gesunden Hautstellen zur Bildung schlaffer Blasen mit klarem Inhalt kommt. Diese platzen schon nach kurzer Zeit und es entstehen schmerzhaft Erosionen und Krusten. Bei mehr als 50% der PatientInnen beginnt die Erkrankung in der Mundschleimhaut, ebenso kann die Genitalschleimhaut betroffen sein.
- Pemphigus vegetans: seltene Sonderform des Pemphigus vulgaris mit zusätzlichen papillomatösen Wucherungen.
- Pemphigus foliaceus: Auch diese Form ist von rasch aufplatzenden schlaffen Blasen gekennzeichnet. Prädilektionsstellen sind unter anderem die Kopfhaut, das Gesicht und der Rumpf. Nach dem Platzen der Blasen kommt es zu nässenden Erosionen mit meist unangenehmen Fötor. Hier sind die Schleimhäute nur selten betroffen.

- Medikamenteninduzierter Pemphigus: Nach Medikamenteneinnahme kann es zu den oben beschriebenen Symptomen kommen. Diese bilden sich nach Absetzen des Präparats meist von selbst zurück.
- Paraneoplastischer Pemphigus: Diese Erkrankung ist mit Neoplasien wie Lymphomen, Leukämien oder anderen Tumorerkrankungen assoziiert. Es entsteht ein polymorphes klinisches Bild aus Blasen, Erythemen und Erosionen an Haut und Schleimhäuten.

Bei allen Pemphiguserkrankungen sind systemische GC die Therapie 1. Wahl. Man beginnt mit einer hohen Dosis (1-2 mg Prednisolon pro kg KG), die bei Abzeichen einer Rückbildung reduziert werden kann. Das langsame Ausschleichen der Therapie dauert meist bis zu einem Jahr. (29,41,54)

3.2.2 Bullöses Pemphigoid

Charakteristisch für diese Erkrankung sind prall gefüllte bis zu haselnussgroße Blasen bevorzugt in Hautfalten, auf Bauch, Oberschenkeln und den Armen. Die Blasen bilden sich auf gesunder Haut oder auf Basis erythematöser Plaques.

Das bullöse Pemphigoid spricht sowohl auf lokale als auch auf systemische GC an. Begonnen wird die Therapie mit einer mittleren Dosis von etwa 40-50 mg Prednisolon pro Tag, später wird die Dosis dem Verlauf angepasst. (29,41)

3.2.3 Sweet Syndrom

Das Sweet Syndrom ist eine seltene neutrophile Dermatose mit unbekannter Ätiologie, aber gehäufterem Auftreten bei chronischen Entzündungen oder neoplastischen Ereignissen. Von den roten bis bläulich sukkulenten Plaques sind meist die Streckseiten der Extremitäten sowie Gesicht und Hals betroffen.

Therapiert wird die Erkrankung nach Ausschluss eines malignen Geschehens mit einer Initialdosis von etwa 0,5-1,5 mg Prednisolon pro kg KG mit anschließendem Ausschleichen über einen Zeitraum von 4-6 Wochen. (29,41)

3.2.4 Dermatitis ulcerosa

Bei Dermatitis ulcerosa, auch Pyoderma gangraenosum genannt, handelt es sich um ein Hautgangrän mit schmierig belegten Ulcera. Als Ursache nimmt man eine heterogene Autoimmunerkrankung an und es folgt vermehrtes Auftreten bei Bestehen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung. Klinisch bestehen

anfangs noch kleine Pusteln, die sich rasch vergrößern, geschwürig zerfallen und narbig abheilen.

Die Erkrankung spricht sehr gut auf systemische GC an und der Befund verbessert sich nach etwa 4 Wochen Prednisolongabe. Da es häufig zu Rückfällen kommt, ist eine GC-Gabe in niedriger Dosierung über mehrere Monate meist notwendig. (29,41)

3.2.5 Dermatomyositis

Bei einer Dermatomyositis sind systemische GC die Therapie der 1. Wahl. Es handelt sich um eine Autoimmunkrankheit der Haut sowie auch der Skelettmuskulatur, der Niere, dem Herzen und der Lunge. 20-70% der PatientInnen leiden bereits an einem Malignom und es liegt eine genetische Prädisposition vor. Klinisch zeigen sich typische symmetrisch angeordnete fliederfarbene Erytheme auf Stirn, Dekolleté oder Fingerrücken. Nach Tumorsuche liegt die Dosierung mit systemischen GC bei ca. 1-2 mg Prednisolon pro kg KG. Je nach Verlauf der klinischen Symptomatik, den Blutwerten und der Kreatin-Ausscheidung kann die Dosis reduziert werden. Allerdings ist auch bei der Dermatomyositis meist eine niedrigdosierte GC-Therapie über einen längeren Zeitraum notwendig. (29,41)

3.2.6 Systemischer Lupus erythematoses

Bei dieser Systemkrankheit kommt es zur Zerstörung von Gewebe und Zellen durch Autoimmunprozesse. Durch die Bildung verschiedener Autoantikörper werden Zellkernbestandteile geschädigt. Das klinische Erscheinungsbild des systemischen Lupus kann sehr vielfältig sein. Auf der Haut besteht es meist aus dem sogenannten Schmetterlingserythem im Gesicht, dem disseminierten Exanthen am Rumpf sowie Teleangieektasien am Nagelfalz.

Liegt eine Organmanifestation mit Allgemeinsymptomatik vor, wird eine Therapie mit systemischen GC mit einer Initialdosis von 100-200 mg Prednisolon pro Tag eingeleitet, die später dem Verlauf der Erkrankung angepasst wird. (41)

4 Indikationen in der Inneren Medizin

Da das Hauptaugenmerk dieser Arbeit auf den dermatologischen Indikationen einer Cortisontherapie liegt, werden nur die wichtigsten Anwendungsgebiete in der inneren Medizin ohne nähere Erläuterung exemplarisch aufgezählt.

Aufgrund der vielen unterschiedlichen Wirkungen der GC, ergibt sich daraus ein vielfältiges Anwendungsspektrum. (15)

4.1 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Morbus crohn und Colitis ulcerosa sind durch persistierende oder rezidivierende Entzündungen in verschiedenen Abschnitten des Gastrointestinaltrakts mit starken Abdominalschmerzen und Diarrhoe charakterisiert. Dieser chronische Krankheitsprozess schränkt PatientInnen in ihrer Lebensqualität stark ein und führt zu psychischer Belastung. Da Ursache und Pathogenese der Darmerkrankungen noch unklar sind, kann keine kausale Therapie stattfinden. Ein gutes Ansprechen auf GC konnte jedoch belegt werden. In einer Tierstudie fand man heraus, dass Cortison Einfluss auf die Gefäßpermeabilität und den Einstrom von Entzündungszellen in den betroffenen Darmabschnitt hat, sowie die Phagozytose von Antigenen beeinflusst. Die Dosierung wird größtenteils an das Therapieschema der europäischen Crohnstudie angepasst, wobei die Dosis über 30 mg pro Tag, wie sie bei akuten Schüben gegeben wird, im Verhältnis 2:1 morgens und abends aufgeteilt wird. Bei mildem Verlauf können Remissionsraten von bis zu 50% erreicht werden. Auch eine topische Applikation von GC gehört zur Standardtherapie. Diese kommt vor allem bei rektalem linksseitigem Darmbefall zum Einsatz und ist bei Colitis ulcerosa besser wirksam als bei Morbus crohn. (18,55,56)

4.2 Internistische Onkologie

Aufgrund der hohen Zahl an zu therapierenden Erkrankungen in diesem Bereich, kommt es zu vielseitigem Einsatz der GC. Ihre Effekte auf den menschlichen Organismus, wie unter anderem die Induktion der Apoptose und Auflösung neoplastisch veränderter lymphatischer Zellen, sowie auch die immunsuppressive Wirkung sind in der Onkologie sehr hilfreich. Aus diesem Grund werden sie in der

Behandlung verschiedener Tumorerkrankungen eingesetzt und beispielsweise in die Chemotherapie akut lymphatischer Leukämien oder maligner Lymphome eingeschlossen. Auch bei soliden Tumoren insbesondere der Brust, Prostata und des Thymus werden GC als Bestandteil einer Kombinationstherapie eingesetzt. Ebenso bei der Minderung von NW einer Strahlen- oder Chemotherapie, wie Übelkeit, Müdigkeit oder Hautreaktionen und der Symptomenkontrolle finden GC ihren Einsatz. Eine Dosis-Wirkungsbeziehung ist in der onkologischen GC-Therapie nicht gegeben. (15,56)

4.3 Asthma bronchiale

Asthma bronchiale ist durch eine chronische Atemwegsentzündung charakterisiert und hat als Leitsymptom anfallsartige Atemnot mit expiratorischem Stridor infolge von Atemwegsobstruktion. Bei Asthma gehören GC sowohl in der Akut- als auch in der Dauerbehandlung zu den am stärksten wirksamen Medikamenten, da sie in der Lage sind die Entzündungsreaktion in den Bronchien zu unterdrücken sowie die bronchiale Hyperreaktivität zu hemmen. In der Langzeittherapie werden GC grundsätzlich in inhalativer Form verabreicht. Ist diese nicht ausreichend und bestehen die Symptome weiter, kommt auch eine orale Dauertherapie in Frage. Bei Erwachsenen besteht die Indikation zur inhalativen GC-Therapie, wenn die Asthmasymptome mehr als dreimal pro Woche auftreten, bei Kindern bereits wenn sie mindestens einmal im Monat erscheinen. Die Dosierung beträgt je nach Schwere der Erkrankung 200 - 2000 µg pro Tag. Bei der oralen Therapie wird eine Initialdosis von etwa 40 – 80 mg Prednisolonäquivalent verabreicht, wobei eine Tagesdosis von über 15 mg in der Langzeittherapie nicht überschritten werden soll. In der Akuttherapie, wie bei einem Status asthmaticus, werden GC nur intravenös verabreicht. (18,56)

4.4 Rheumatoide Arthritis

Auch bei dieser chronisch-entzündlichen Systemerkrankung kommt Cortison zum Einsatz. Symptomatisch zeigen sich eine durch Synovialitis ausgelöste Polyarthritits, Bursitis und Tendovaginitis, sowie eine extraartikuläre Organmanifestation. Unbehandelt führt die Erkrankung zu einer Zerstörung der Gelenke. Daher sollte eine rasche Therapie mit GC erfolgen, deren Ziel es ist, die Entzündung zu unterdrücken, Knochendestruktion zu verhindern, Schmerzen zu

lindern und die Funktionsfähigkeit zu erhalten. Die Initialdosis mit GC beträgt 0,5 - 1 mg pro kg KG, wobei die Dosis wöchentlich reduziert wird. Bis ein Therapieerfolg erzielt ist, sollte die Behandlung mit etwa 5 mg pro Tag aufrechterhalten werden. (18,57,58)

4.5 Anaphylaktische Reaktion

Als Anaphylaxie wird eine massive Überempfindlichkeitsreaktion des Körpers mit möglichem tödlichen Verlauf beschrieben, was sich hauptsächlich an Haut, Atemwegen, GI-Trakt und dem Herz-Kreislaufsystem bemerkbar macht. Meist tritt sie im Rahmen einer allergischen IgE vermittelten Typ I Sofortreaktion auf und kann sich auf den gesamten Organismus ausbreiten. Ursächlich sind meist Insektengifte, Nahrungsmittel oder Medikamente. Therapeutisch muss bei einer solchen lebensbedrohlichen Reaktion sofort gehandelt werden, wobei GC aufgrund ihres verzögerten Wirkungseintritts bei der akuten Behandlung nur eine untergeordnete Rolle spielen. Dennoch können sie helfen vor allem durch ihren bronchodilatatorischen Effekt protrahierten und biphasischen Verläufen vorzubeugen. Ebenso wichtig in der Therapie der anaphylaktischen Reaktion ist die antiinflammatorische Wirkung der GC und die Hemmung der Aktivität der Entzündungszellen, womit verzögerte kutane oder asthmatische Symptome behandelt werden können. Bevorzugt wird die intravenöse Applikation gefolgt von einer oralen Gabe, da der Wirkungseintritt weit über 30 Minuten beträgt. Die Dosisempfehlung zur Vorbeugung biphasischer Verläufe variiert zwischen 1-2 mg Methylprednisolon alle 6h und einer einmaligen Gabe von 250-500 mg. (59–61)

4.6 Transplantationsimmunologie

Die Durchführung von Organtransplantationen wurde in den letzten Jahren stark verbessert, ist nun als therapeutische Intervention angesehen und kann für PatientInnen lebensrettend sein. Die zusätzlichen Kenntnisse im immunsuppressiven Bereich und über die Funktion des Immunsystems selbst ermöglichten diese rasche Weiterentwicklung. GC sind in der Lage die Unterdrückung des Immunsystems aufrecht zu erhalten und Abstoßungsreaktionen nach Transplantationen zu verhindern. Ebenso werden sie bei akuten Abstoßungsreaktionen eingesetzt. Aufgrund ihrer vielen bekannten NW werden sie für die immunsuppressive Dauertherapie weiterhin diskutiert. (62)

5 „Cortisonangst“ und Compliance

Obwohl GC schon seit Jahrzehnten bei zahlreichen Erkrankungen sowohl topisch, als auch systemisch eingesetzt werden und auch gute Erfolge erzielen, lehnen viele PatientInnen eine Behandlung mit Cortison immer noch ab.

Laut einer Studie vom Jahr 2007, in der 807 PatientInnen mit atopischer Dermatitis oder allergischer Rhinitis, 1632 Menschen ohne chronischer Erkrankung sowie 453 Ärztinnen/ Ärzte befragt wurden, haben mehr als die Hälfte der an Rhinitis leidender PatientInnen und über 40% derer mit atopischer Dermatitis eine sogenannte Steroidphobie. Über 80% der chronisch kranken ProbandInnen gaben darüber hinaus an zu glauben, dass Steroide unabhängig von systemischer oder lokaler Applikation zu Gewichtszunahme, Müdigkeit und Hautveränderungen führen. Ebenso kam in der Studie heraus, dass die wenigsten PatientInnen über die eigentliche vor allem entzündungshemmende Wirkung des Cortisons Bescheid wussten. Somit sollten Ärztinnen/ Ärzte in jedem Fall sorgfältig auf die Bedenken ihrer PatientInnen eingehen und über Wirkungen und Nebenwirkungen des Medikamentes aufklären. (63)

„Laut Studie förderte die Erklärung des Arztes, er verschreibe ein „niedrig dosiertes modernes und nur lokal in der Schleimhaut wirkendes Kortison“, signifikant die Bereitschaft, ein solches Präparat anzuwenden.“ (63)

Für PatientInnen ist es ebenso hilfreich, Informationen zu Studienergebnissen in Bezug auf Risiken und Nebenwirkungen zu erhalten, sowie über Vergleiche mit Medikamenten ohne glucocorticoide Wirkstoffe und Langzeitanwendungen.

Auch die Compliance und der Rat der ApothekerInnen spielt beim Thema Cortisontherapie eine große Rolle. Eine GC-Behandlung kann nur wirksam sein, wenn Einnahme bzw. Applikation genau nach Anweisung erfolgen. Dies ist vor allem bei verordneter Therapie bei Kindern mit beispielsweise atopischer Dermatitis sehr schwer. Denn bei den Eltern ist die Angst vor möglichen unerwünschten Wirkungen groß und in eine regelrechte Phobie übergegangen. Auch hier ist nur eine entsprechende Aufklärung seitens der Ärztinnen/ Ärzte hilfreich, die jedoch oft nicht ausreicht, wenn das Präparat bei ApothekerInnen gekauft wird, die PatientInnen falsch beraten bzw. nur über die NW aufklären. Eine Studie aus Frankreich, an der 500 Apotheken teilnahmen ergab, dass 84,3% der

ApothekerInnen ihren Kundinnen/ Kunden dazu rieten eine GC-haltige Salbe möglichst gut zu verteilen, um die Dosis so gering wie möglich zu halten. Ebenso waren über 50% der Meinung, dass bei atopischer Dermatitis Feuchtigkeitscremes ein besseres Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweisen als Cortison haltige Salben.

Obwohl Cortison und seine Analoga schon lange auf dem Markt sind und über die Jahre starke Verbesserungen in Bezug auf Nebenwirkungen durchmachten, kann der Unmut über dieses Medikament wohl nie gänzlich aus der Welt geschafft werden. (63,64)

6 Neue GC-Präparate

Trotz der, in den letzten Jahren gewonnenen Erkenntnisse über genomische und nicht genomische GC-Wirkungen befinden sich neuartige GC-Rezeptorliganden in Entwicklung, um besonders bei der Langzeiteinnahme höherer Dosen Verbesserungen zu erzielen und das Risiko-Nutzen-Verhältnis dieses wichtigen Medikamentes zu verbessern. Dafür will man bestehende GC optimieren oder gänzlich neue Substanzen entwickeln. Bei solchen „verbesserten GC“ handelt es sich zum Beispiel um die sogenannten selektiven Glucocorticoidrezeptoragonisten (SEGRAS), welche vor allem die Inhibition der Proteinsynthese (Transrepression) hervorrufen, ihre Transaktivierung jedoch reduzieren sollen. Viele der unerwünschten Wirkungen werden über Transaktivierung vermittelt, während erwünschte Effekte hauptsächlich über Transrepression ausgeführt werden. Hierfür stehen noch Studienergebnisse an Menschen aus.

Weitere vielversprechende Substanzen, die bisher nur in Tierversuchen getestet wurden sind:

- NO-Glucocorticoide, die dauerhaft geringe Mengen an Stickstoffmonoxid freisetzen und so NW reduzieren sollen.
- Liposomale GC, die sich durch in Vesikel verpackte GC-Moleküle in hoher Konzentration in der Entzündung ansammeln und länger wirken sollen.

Ein bereits seit 2007 für die Therapie der rheumatoiden Arthritis zugelassenes Glucocorticoid ist das modifizierte Prednison, dessen Galenik verändert wurde und dessen Wirkstoff nach Einnahme erst vier Stunden später freigesetzt wird. Somit können den typischen nächtlichen Beschwerden bei rheumatoider Arthritis sowie

der morgendlichen Gelenksteife bei abendlicher Einnahme von Prednison MR („modified release“) vorgebeugt werden. Das aus Cortison gewonnene Präparat ist biologisch untätig und wird in der Leber zu Prednisolon umgebaut.

Bei den bereits genannten Innovationen handelt es sich um konkrete Entwicklungen, wohingegen es sich bei membrangebundenen GC-Rezeptoren nur um hypothetische Überlegungen handelt. Vermutlich vermitteln GC ihre relevanten Wirkungen auch über membranständige GCR, welche bereits in Lymphom- und Leukämiezellen festgestellt werden konnten, wo sie deren Apoptose induzieren. Es wird weiter vermutet, dass eine Immunstimulation zu einer verstärkten Expression membrangebundener GCR auf Immunzellen führt und somit die Aktivität des Immunsystems reduziert wird. (40,65–67)

„Denkbar ist daher eine gezielte Ansteuerung dieser Rezeptoren mit Liganden, die nicht in die Zelle gelangen, wohl aber an die mGCR andocken können. So könnte gezielt die Apoptose von aktivierten Immunzellen ausgelöst werden, was konsekutiv die Entzündungshemmung bzw. Immunsuppression verstärkt.“ (66)

7 Material und Methoden

Diese Arbeit beruht auf einer ausführlichen Literaturrecherche über Cortison bzw. Glucocorticoide als körpereigene Hormone und als synthetisch hergestelltes Arzneimittel. Vor allem die zu Beginn der Arbeit beschriebenen anatomischen und physiologischen Grundlagen, sowie die Kapitel Wirkmechanismus und pharmakologische Wirkung stützen sich auf Literaturrecherchen aus renommierten Fachbüchern. Die gesamten in der Arbeit beschriebenen Therapieschemata und Dosisangaben beziehen sich auf Erwachsene.

Der Hauptteil der Arbeit besteht aus einer exemplarischen Darstellung der Hauptindikationsgebiete in besonderem Bezug auf die Dermatologie. Diese basieren sowohl auf Fachliteratur, als auch auf wissenschaftlich medizinisch publizierten Artikeln der letzten Jahre. Der zum Schluss in die Arbeit eingebrachte Neuheitswert, in dem bereits zugelassene neue glucocorticoidhaltige Medikamente und noch hypothetische Überlegungen diskutiert werden, beruht auf aktuellen klinischen Studien und Publikationen der medizinischen Literaturdatenbank „PubMed“.

8 Diskussion

Cortison- Fluch und Segen zugleich?

Das stark entzündungshemmende Medikament lindert bei einer Vielzahl von Erkrankungen die Beschwerden der Betroffenen, verursacht bei länger andauernder Anwendung aber auch zahlreiche Nebenwirkungen.

Der Wirkstoff Cortison wurde vor über 70 Jahren von mehreren WissenschaftlerInnen aus aller Welt erforscht und erstmals an PatientInnen mit rheumatoider Arthritis eingesetzt, was als Meilenstein in der Behandlung entzündlicher Erkrankungen angesehen wurde.

Es handelt sich um einen synthetisch hergestellten Abkömmling des körpereigenen Stresshormons Cortisol, welches in der Nebennierenrinde produziert wird. Die Wirksamkeit des wichtigsten Glucocorticoids auf unter anderem das kardiovaskuläre System, den Elektrolythaushalt oder das Blut, wurde bereits in unterschiedlichen Studien belegt.

Mit dem entzündungshemmenden und immunsuppressiven Arzneimittel kann nicht die Ursache einer Erkrankung behandelt, sondern nur deren Symptome gelindert werden, was bei PatientInnen mit Ekzemen, Psoriasis, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder Rheumatoider Arthritis jedoch schon eine große Entlastung darstellt. Das topisch oder systemisch anzuwendende GC bildet die Behandlungsgrundlage für anaphylaktische Reaktionen und Asthma oder ist die Therapie der 1. Wahl bei unterschiedlichen Dermatosen.

Da diese Arbeit nicht nur die positiven Seiten von Cortison aufzeigen soll, sind die bei einer Therapie auftretenden Nebenwirkungen nicht zu verleugnen. Es handelt sich um teils schwere unerwünschte Wirkungen, wie Hautatrophien, Osteoporose oder Cushing Syndrom. Ein Risiko-Nutzen Verhältnis abzuwägen ist daher vor jedem Behandlungsbeginn indiziert und für jede Patientin/ jeden Patienten individuell.

Trotz der vielen positiven Effekte geriet das Medikament vor allem zu Beginn häufig in die Schlagzeilen und PatientInnen stehen Cortison auch heute noch skeptisch gegenüber. Dafür verantwortlich ist die geringe Erfahrung mit dem Medikament Mitte des 19. Jahrhunderts und ihre daraus folgende unsachgemäße Anwendung. Heute gibt es Langzeitstudien zu Wirkungen und Nebenwirkungen, sowie Leitlinien für eine ordnungsgemäße Anwendung.

Ob man Cortison nun als Fluch oder Segen bezeichnen kann, hängt sowohl von Ärztinnen/ Ärzten, als auch von den jeweiligen PatientInnen ab. Denn eine ausführliche Aufklärung der behandelnden Ärztin/ des behandelten Arztes über die genaue Dosierung und Anwendungsdauer, sowie regelmäßige Kontrollen während der Therapie sind für einen reibungslosen Ablauf unerlässlich. Ebenso spielt die Compliance der PatientInnen eine große Rolle. Wird das Medikament nicht nach Vorschrift eingenommen oder wird es von der Patientin/ dem Patienten selbst abgesetzt, kann dies neben einem Ausbleiben des Therapieerfolgs zu unerwünschten Effekten führen.

Aus diesem Grund laufen derzeit unterschiedliche Studien und Versuche zu neuen verbesserten Glucocorticoidvarianten. Bei diesen sollen die positiven bzw. benötigten Wirkungen verstärkt und negative Effekte herabgesetzt werden. Gelingt dies den ForscherInnen, ist ein großer Fortschritt für die Medizin getan und GC können ohne Angst eingenommen werden.

Cortison ist ein wirkungsvolles Medikament, bei welchem die Vorteile den Nachteilen bei sachgemäßer Anwendung deutlich überwiegen. (68)

9 Literaturverzeichnis

1. Beubler E: Kompendium der Pharmakologie. 4. Auflage. Springer Verlag, Wien; 2018.
2. Kaiser H: Zur Geschichte des Cortisons. Neuere Ergebnisse in der Osteologie. Springer Berlin Heidelberg; 1989.: 469–73.
3. Saenger AK: Discovery of the Wonder Drug: From Cows to Cortisone. Clin Chem. 2010 Aug 1;56(8):1349–50.
4. Glyn J: The discovery and early use of cortisone. J R Soc Med. 1998 Oct;91(10):513–7.
5. Glyn J: The discovery of cortisone: a personal memory. BMJ. 1998 Sep 19;317(7161):822-824.
6. Bidlingmaier M: Addison, Sir Thomas. Springer, Berlin, Heidelberg; 2019:24.
7. Haas N, Czarnetzki BM: Rudolf Virchow (1821-1902) und seine Beziehungen zur Dermatologie. Der Hautarzt. 1995 Mar 1;46(3):204–10.
8. Fachinformation zu Bartolomeo Eustachius:
<http://www.brainimmune.com/bartolomeo-eustachius-and-the-discovery-of-adrenal-glands/> [Zugriff am 24.04.2019]
9. Fachinformation zu Philip S. Hench:
<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1950/hench/biographical/> [Zugriff am 19.05.2019]
10. Fachinformation zu Edward C. Kendall:
<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1950/kendall/facts/> [Zugriff am 19.05.2019]
11. Anderhuber F, Pera F, Streicher J: Waldeyer Anatomie des Menschen, Lehrbuch und Atlas in einem Band. 19. Aufag. DE Gruyter; 2012.

12. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer H, et al.: Mutschler Arzneimittelwirkungen. 10. Auflage, editor. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart; 2012.
13. Fachinformation zu Glukokortikoid-Hormonen:
https://www.med4you.at/laborbefunde/lbef3/lbef_glukokortikoide.htm [Zugriff am 16.04.2019]
14. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F et al.: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 12. Auflag. Urban & Fischer München; 2017.
15. Graefe K, Lutz W BH: Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. 2. Auflage. Thieme; 2016.
16. Ehrchen J: Prinzipien der Steroidtherapie. Hautarzt. 2012;63:973–84.
17. Mp H, Erlich M, Gj K, Addison M, George M, Kahaly J, et al.: Morbus Addison und pluriglanduläre Syndrome. J für Klin Endokrinol und Stoffwechsel. 2013;6(62):5–11.
18. Herold G: Innere Medizin. 2018.
19. Raff H, Carroll T: Cushing’s syndrome: from physiological principles to diagnosis and clinical care. J Physiol. 2015 Feb 1;593(3):493–506.
20. Beuschlein F, Arlt W AB. Das Cushing-Syndrom: Diagnostik und Therapie.
21. Brunner HR, Laragh JH, Baer L, Newton MA, Goodwin FT, Krakoff LR, et al.: Essential Hypertension: Renin and Aldosterone, Heart Attack and Stroke. N Engl J Med. 1972 Mar 2;286(9):441–9.
22. Kaiser H: Cortisontherapie heute. Wien Klin Wochenschr. 2003;1151(2): 6–21.
23. Frank Buttgerit P-D: Wirkungsmechanismen und Wirkungen der Glucocorticoide OSTEOPOROSE – WORKSHOP. Z Rheumatol. 2001;60:117–9.
24. Fachinformation zu Cushing-Syndrom:
<https://gesundpedia.de/Datei:Cushing-Syndrom.jpg> [Zugriff am 15.04.2019]

25. Fachinformation zu Steroidhormonsynthese:
<https://viamedici.thieme.de/lernmodule/biochemie/steroidhormone+synthese?langtext=false> [Zugriff am 15.04.2019]
26. Müller-Ladner R, Nauheim B, Lorenz H-M, Schneider H: Meilensteine in der Rheumatologie. *Z Rheumatol.* 2016;75:591–4.
27. Kaiser H, Klinkenberg N: Cortison. Die Geschichte eines Medikaments. Wissenschaftliche Buchgesellschaft, Darmstadt; 1988.
28. Fachinformation zu Cushingschwelle:
<http://kbu-express.ru/cushing-schwelle/> [Zugriff am 19.05.2019]
29. Ehrchen J: Systemische Glukokortikoide bei Hauterkrankungen. 2015;57–64.
30. Habermann E, Löffler H: Äußerliche Behandlung von Hautkrankheiten und Verordnung von Externa. In Springer, Berlin, Heidelberg; 1983. p. 71–89.
31. Fachinformation zu Topische Therapie der Haut (B. Schilling):
http://www.uk-essen.de/fileadmin/user_upload/Hautklinik/Fuer_Studenten/Topische_Therapie_der_Haut_Schilling_SS2014_final_slides_for_homepage.pdf [Zugriff am 16.04.2019]
32. Schöfl C, Von der Mühlen A: Vermeidung unerwünschter Wirkungen einer Glukokortikoidtherapie. *Internist (Berl).* 1997;371–2.
33. Müller-Ladner U, Nauheim B, Leitung E, Genth AG, Schett EH, Stürz GJ, et al.: Glukokortikoid-induzierte Osteoporose. *Z Rheumatol.* 2007 ;66:129–38.
34. Lehnert H, Willenberg H.S.: Grundlagen und Management der glukokortikoid-induzierten Osteoporose. *Internist.* 2008;49:1186–96.
35. Caesar I, Gross V, Roth M, Andus T, Hohenberer W, Schölmerich J: Steroidinduzierte Myopathie bei linksseitiger Colitis ulcerosa. *Coloproctology.* 1998;20:18–23.
36. Dodt C, Wellhöner J.P, Schütt M, Sayk F: Glukokortikoide und Hypertonie. *Internist.* 2009;50:36–41.

37. Meyer G, Badenhoop K: Glukokortikoidinduzierte Insulinresistenz und Diabetes mellitus. *Medizinische Klin - Intensivmed und Notfallmedizin*. 2003: 266–70.
38. Willms A, Schumm-Draeger P.M, Siegmund T: Glukokortikoide und Diabetes. *Der Diabetol*. 2016:127-137.
39. Hwang JL, Weiss RE: Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014 Feb;30(2):96–102.
40. Dziurla R: Wie Glukokortikoide auf Zellen wirken. *CME*. 2016:7–14.
41. Moll I: *Dermatologie*. 8. Auflage. Thieme; 2016.
42. Maubec E, Laouénan C, Deschamps L, Nguyen VT, Scheer-Senyearich I, Wackenheim-Jacobs A-C, et al.: Topical Mineralocorticoid Receptor Blockade Limits Glucocorticoid-Induced Epidermal Atrophy in Human Skin. *J Invest Dermatol*. 2015 Jul 1;135(7):1781–9.
43. Rassner G: *Dermatologie Lehrbuch und Atlas*, 8. Auflage. Urban & Fischer München; 2006.
44. Schultheis K, Messerschmidt A, Ochsendorf F: Topische Therapie von entzündlichen Dermatosen, Juckreiz und Schmerz sowie Hyperhidrose. *Hautarzt*. 2014;65:197–206.
45. Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M: *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. Springer Verlag; 2018.
46. Fritsch P: *Dermatologie Venerologie*. Springer; 2003.
47. Fachinformation zu Ekzem:
<https://www.psoeasy.com/de/was-hilft-gegen-ekzeme> [Zugriff am 17.04.2019]
48. Gerdes S, Mrowietz U: Klassische Therapien der topischen Psoriasisbehandlung. *Hautarzt*. 2006;57:666–71.
49. Heidt C: Der Haut-Lupus hat fünf Gesichter. *CME*. 2011 Jun;8(6):26–7.
50. Günther C, Beissert S: Lupus erythematoses. *Der Hautarzt*. 2015 Aug 30;66(8):611–6.

51. Freyschmidt-Paul P, Happle R, Hoffmann R: Alopecia areata. *Der Hautarzt*. 2003 Aug 1;54(8):713–22.
52. Starostzik C: Behandlungsoptionen für hypertrophe Narben und Keloide. *Ästhetische dermatologie & kosmetologie*. 2013 Jun 3;5(3):14–5.
53. Rassner G: *Dermatologie, Lehrbuch und Atlas*, 9. Auflage. Urban & Fischer München; 2009.
54. Schmidt E, Bröcker E-B, Zillikens D: Pemphigus. *Der Hautarzt*. 2000 May 11;51(5):309–18.
55. Zepp F: Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen. *Monatsschrift Kinderheilkd*. 2010; 158(8):736–7.
56. Illiger H.J: Glukokortikoide – Teil II Anwendungen in der Inneren Medizin. *Internist*. 1997:485–93.
57. Lorenz H-M: Rheumatoide Arthritis: Diagnostik und Therapie 2012. *Orthopade*. 2012 Jul 4;41(7):514–9.
58. Bastian H, Feist E, Krause A: Rheumatoide Arthritis. *CME*. 2014 Jan 29;11(1):53–64.
59. Sperl A, Klimek L: Ursachen, Therapie und Prävention der Anaphylaxie. *CME*. 2016 Dec 25;13(12):51–61.
60. Ring J, Brockow K, Duda D, Eschenhagen T, Fuchs T, Huttegger I, et al.: Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen. *Allergo J*. 2007 Sep 2;16(6):420–34.
61. Rietschel E, Hutegger I, Lange L, Urbanek R: Anaphylaxie. *Medizinische Klin - Intensivmed und Notfallmedizin*. 2013 Apr 19;108(3):239–51.
62. Van Sandwijk M, Bemelman F, Ten Berge I: Immunosuppressive drugs after solid organ transplantation. *Neth J Med*. 2013;71(6):281–9.
63. *Allergo J*: Auf “Kortison”-Angst eingehen. *Therapieforum*. 2008:409.
64. Kraus D: Schüren Apotheker die Angst vor Kortison? *hautnah*. 2016:36–8.
65. Dziurla R, Buttgereit F: Glukokortikoide in der Rheumatologie. *Z Rheumatol*. 2008 Nov;67(7):583–92.

66. Buttgereit F, Song I-H, Straub RH, Burmester G-R: Aktueller Stand zur Entwicklung neuer Glucocorticoidrezeptorliganden. *Z Rheumatol.* 2005 Apr;64(3):170–6.
67. Puckett Y, Bokhari AA: Prednisone. *StatPearls.* 2019.
68. Palmowski Y, Buttgereit T, Buttgereit F: The 70th anniversary of glucocorticoids in rheumatic diseases: the second youth of an old friend. *Rheumatology.* 2019 Apr 1;58(4):580–7.

