

Kapitel 20

DIE "CIRCADIANE CORTISOLTHERAPIE" - EIN FALSCHES ODER NUR EIN FALSCHER ^{Dogma} BEGRIFF

E. Haen, J. Barth, H.W. Möllmann, W. Forth, H.P. Emslander

Bei dem bis heute eigentlich fälschlicherweise als "circadiane Cortisoltherapie" bezeichneten Dosierungsschema für die Therapie mit Glukokortikoiden wird einer Empfehlung von DiRaimondo & Forsham folgend die gesamte zu applizierende Tagesdosis morgens um 08h00 verabreicht (1,2). (Da die Glukokortikoidapplikation zum Zeitpunkt des circadianen Maximums der endogenen (Cortisol-) Sekretion erfolgt, wäre es korrekter, von einer "akrophasischen Cortisoltherapie" zu sprechen.) Harter und Mitarbeiter wandelten dieses Schema ab und applizierten die gesamte Dosis von 2 Tagen jeden zweiten Tag morgens um 08h00 ("alternierende Cortisoltherapie", 3,4). Sprachlich richtiger wird gelegentlich auch ein Dosierungsschema als "circadiane Cortisoltherapie" bezeichnet, bei dem die Tagesdosis auf eine größere morgendliche Gabe und eine kleinere abendliche Gabe aufgeteilt wird (5).

Die "circadiane Cortisoltherapie" ist die wohl älteste Umsetzung chronobiologischer Erkenntnisse in die medizinische Praxis. Gleichwohl ist gerade dieses Therapieschema ein Beispiel dafür, wie eine an sich richtige Beobachtung (die Tageszeitabhängigkeit der Glukokortikoidwirkung) der Einfachheit halber zu einem Dogma hochstilisiert wird, das an klinischen Notwendigkeiten schlicht vorbeigeht bzw. schon längst von der Praxis überholt wurde. Das zeigt sich nicht zuletzt an dem geschilderten Gebrauch dieses Begriffes für höchst unterschiedliche Dosierungsschemata.

Glukokortikoide werden unter zwei Gesichtspunkten therapeutisch eingesetzt:

- in physiologischer Dosis zur Substitution bei ausbleibender oder fehlerhafter endogener Cortisolproduktion (Nebennierenrindeninsuffizienz verschiedener Ursachen). Hier ist die Imitation physiologischer Verhältnisse so gut es irgend geht anzustreben.

- in pharmakologischer Dosis zur Erzielung einer therapeutisch erwünschten Wirkung (Tab. 1, Tab. 2). Die Praxis lehrt jedoch, daß unter diesen Gesichtspunkten ein starres Festhalten an einer "akrophasischen Therapie" eine optimale, krankheitsadaptierte Ausnutzung der pharmakodynamischen Potenz der Glukokortikoide verhindert.

Physiologische Glukokortikoideffekte

Glukokortikoide Wirkungen:

- Beeinflussung des Kohlenhydrat-Stoffwechsels („diabetogene“ Wirkung): Stimulierung von Glukoneogenese und Glykogenspeicherung; Hemmung der peripheren Glukoseutilisation
- Beeinflussung des Proteinstoffwechsels (Eiweißkatabolismus)

Mineralokortikoide Wirkungen:

- Natrium- und Wasserretention (Ödembildung, Steigerung des Blutdrucks)

Pharmakolog. Glukokortikoideffekte

- Hemmung von Entzündungsreaktionen
- Hemmung der Zellproliferation

Tabelle 1: Wirkungen der Glukokortikoide

Die Therapie mit Glukokortikoiden ist nicht zuletzt durch die Einführung zahlreicher synthetischer Derivate mit unterschied-

lichsten pharmakologischen Eigenschaften (Tab. 4) sehr vielschichtig geworden. Bei der klinischen Ausnutzung der Tageszeitabhängigkeit der Glukokortikoidwirkung müssen nicht nur die pharmakodynamischen (Wirkungsstärke), sondern auch die pharmakokinetischen Eigenschaften (Elimination, Plasmaproteinbindung, Lipophilie) und die galenische Verarbeitung (Veresterung, Retardierung) der einzelnen Substanzen berücksichtigt werden.

Kurzfristige Applikationen:

- rheumatisches Fieber
- systemischer Lupus erythematoses
- Status asthmaticus
- anaphylaktischer Schock
- Pemphigus

Langfristige Applikationen:

- entzündliche Gelenkerkrankungen
- nephrotisches Syndrom bei systemischem Lupus erythematoses
- hämatologische Erkrankungen
- Autoimmunerkrankungen
- Allergien
- Asthma bronchiale
- Sarkoidose
- Organtransplantationen
- Augenerkrankungen
- Hauterkrankungen
- Magen-Darm-Erkrankungen
(M. Crohn, Colitis ulcerosa, Zöliakie)
- Hirnödem (nach wie vor umstritten bei posttraumatischem Hirnödem)
- Tumortherapie
- Lebererkrankungen (umstritten)
- Schock (oft angewendet, aber kein Wirkungsnachweis)
- lokale Applikationen in der Orthopädie
(intraartikulär, peritendinös, intrabursal, intraläsional, periartikulär, epidural)

Tabelle 2: Indikationen für den therapeutischen Einsatz von Glukokortikoiden

Der endogene circadiane Cortisolrhythmus

Die Glukokortikoide gehören zu der Gruppe der Steroidhormone. Das für den Menschen wichtigste Glukokortikoid ist das Cortisol. Pro Tag werden endogen etwa 25-30 mg dieses Hormons in der Nebennierenrinde (NNR) gebildet, die Abgabe ins Blut erfolgt pulsierend (6,7,8). Die Plasmakonzentrationen erreichen beim Gesunden zwischen 06h00 und 10h00 ihren Maximalwert (1), fallen im Laufe des Nachmittags wieder ab, um gegen Mitternacht bis auf Werte unterhalb der Nachweisgrenze der üblichen Meßmethoden abzusinken (9). Dabei wird bei unseren gesunden Probanden eine circadiane Schwankungsbreite von 10 - 183 % des 24h-Mittelwertes durchlaufen, der 24h-Mittelwert selbst liegt bei $11,6 \pm 2,3$ mg/100 ml (entsprechend 319 ± 63 nmol/l, Abb. 1).

Die pulsierende Sekretion von Cortisol aus der Nebennierenrinde ist medikamentös auch bei einer Substitutionstherapie nur sehr schwer nachzuvollziehen. Jedoch kann man recht einfach berücksichtigen, daß etwa 70% der täglichen Cortisolsekretion zwischen Mitternacht und 09h00 erfolgt (1,9,10,11,12). Der pharmakologische Einsatz der Glukokortikoide verfolgt andere Zielvorstellungen. Erfahrungsgemäß sind zur Unterdrückung inflammatorischer Prozesse (Entzündungsreaktionen) deutlich höhere Dosierungen als bei der basalen Substitutionstherapie notwendig. Bei mancher Indikation (z.B. Auslösung nicht Rezeptor-vermittelter, sog. "Membraneffekte") sind sogar ultrahohe Dosen notwendig. Eine solch hochdosierte Therapie wird in der Regel nur kurzfristig durchgeführt. Bei chronischen Erkrankungen wird die Therapie zum schwierigen, feinfühligem Balanceakt zwischen ausreichender therapeutischer Wirkung und gerade noch tolerablen unerwünschten Wirkungen.

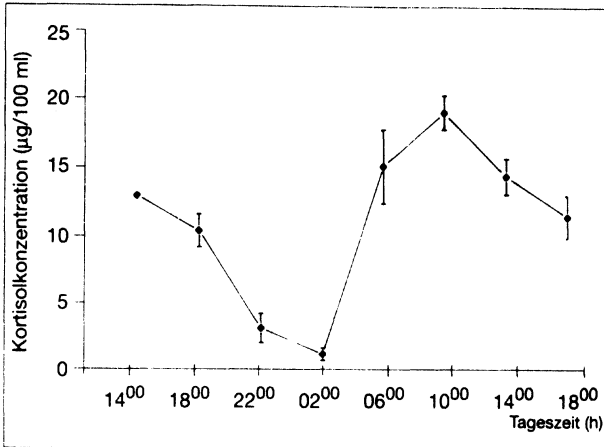


Abb. 1: Der endogene Cortisolrhythmus. Zircadiane Variation der Cortisolkonzentration im Plasma von 12 gesunden Männern im Alter von 19 - 37 Jahren

Unerwünschte Glukokortikoidwirkungen

Oral appliziert bergen einmalige Anwendungen, auch in sehr hohen Dosen, praktisch keine Gefahr unerwünschter Wirkungen. Da sie einige Zeit bis zu ihrer Ausbildung benötigen, sind sie auch bei kurzfristiger Anwendung (über wenige Tage) eher ungewöhnlich (13). Bei längerer Therapiedauer treten aber zwangsläufig ausgeprägte unerwünschte Wirkungen auf (Tab. 3), und zwar abhängig von der Therapiedauer, sowie von Dosis und Wirkungsstärke des eingesetzten Wirkstoffes. Zu ihnen gehört unter anderem auch die Suppression der endogenen Cortisolsekretion, die allerdings zunächst nur einen Labormesswert darstellt: Solange ein exogenes, meist sogar

höherpotentes Glukokortikoid im Körper vorhanden ist, treten keine Hypocortisolismus-Symptome auf. Erst in der Absetzphase wird die fehlende endogene Cortisolausschüttung zu einem relevanten Problem. (Eine Glukokortikoid-Therapie muß daher "ausschleichend" beendet werden. Als Faustregel kann gelten, daß sich das Ausschleichen über einen ebensolangen Zeitraum erstrecken muß, wie die eigentliche Therapie durchgeführt wurde.) Vorwiegend aus endokrinologischer Sicht wurde diesem Punkt aber ein derart starkes Gewicht verliehen, daß er sich unter dem an sich falschen Etikett "circadiane Therapie" therapiebestimmend auszuwirken begann.

- iatrogenes Cushing Syndrom: Vollmondgesicht, Stammfettsucht, Stiernacken, Striae, Ekchymosen, Akne und Hirsutismus
- Osteoporose
- Magen-, Darmulzera mit Blutungen
- Diabetogene Stoffwechsellage (Hyperglykämie, Glukosurie)
- Erhöhte Infektanfälligkeit
- Charakteristische Myopathie
- Verhaltens-, Wesensveränderungen
- Kataraktbildung am Auge
- Unterdrückung der körpereigenen Cortisolproduktion bis hin zur Nebennierenrindeninsuffizienz

Tabelle 3: Unerwünschte Kortikoidwirkungen

Tageszeitabhängigkeit der Glukokortikoidwirkungen

Man erkannte schon sehr früh, daß nach einer einmaligen Dosis eines kurzwirksamen Glukokortikoids die körpereigene Cortisolsekretion am nächsten Morgen unterschiedlich stark supprimiert

wurde, je nach Uhrzeit der Applikation (Abb. 2; 14,15,16). Etwas Ähnliches gilt aber auch für alle anderen Wirkungen der Glukokortikoide. Moeller hat für eine Cortisol-Substitutionstherapie ein recht anschauliches Diagramm publiziert, das die "Cushing-Schwelle" wiedergibt, so wie sie sich im Laufe des Tages entwickelt (Abb. 3, 17). Beim adrenogenitalen Syndrom (bei dem die körpereigene Cortisolproduktion vorzeitig abbricht und androgen, aber nicht glukokortikoid wirksame Substanzen ins Blut abgegeben werden) kann man die erfolgreiche Substitution an der Abnahme der 17-Hydroxyprogesteron-Konzentration im Blut ablesen: Immer, wenn durch das substituierte Glukokortikoid diese Schwelle überschritten wird, sinkt die 17-Hydroxyprogesteron-Konzentration ab; gleichzeitig kommt es beim Überschreiten dieser treppenförmigen Schwelle zum Auftreten der Cushing-Symptomatik. Wie man sieht, werden am Morgen sehr viel höhere Cortisolkonzentrationen benötigt als in der Nacht. Ganz analog kann man diese tageszeitlich definierte Schwelle auch auf andere Glukokortikoid-Indikationen übertragen. Für die synthetischen Substanzen reduziert sie sich um den Faktor, den diese Substanzen stärker als Cortisol (Hydrocortison) wirksam sind.

Es gibt nur sehr wenige klinische Untersuchungen, die die Tageszeitabhängigkeit der erwünschten Wirkungen belegen. Eine derartige Serie von Studien wurde von Reinberg und seinen Mitarbeitern in Paris bei Patienten mit Asthma bronchiale durchgeführt. Bei Asthma-kranken Kindern verbesserten 40 mg Methylprednisolon Na-Succinat i.v. die maximale Atemstromstärke (PEF) deutlich stärker, wenn sie nachmittags um 15h00 appliziert wurden; morgens um 03h00 oder 07h00 zeigte sich eine mäßige Wirkung, abends um 19h00 kein Unterschied zu der Zeit vor Behandlung (18). Durch die Applikation um 15h00 wurde auch die circadiane Variation der maximalen Atemstromstärke um ca 6 Stunden phasenverschoben, d.h. die schlechtesten Werte traten nicht mehr in den frühen Morgenstunden auf, sondern im Verlaufe des Vormittags, wenn die Patienten wach waren und die Therapie deshalb besser an ihre individuellen

Beschwerden abgepaßt werden konnte. In einer anderen Untersuchung verabreichten Reinberg und seine Mitarbeiter an erwachsene Asthmapatienten 35 Tage lang täglich um 08h00 eine Tablette mit 4 mg Prednisolon-Acetat und 2 mg Prednisolon-Alkohol und nachmittags um 15h00 eine weitere Tablette mit 2 mg Prednisolon-Alkohol und 8 mg Cortison-Acetat (19). Während des Beobachtungszeitraumes nahm unter dieser Medikation die maximale Atemstromstärke zu, ohne daß sich eine nennenswerte Nebennierenrinden-Suppression einstellte.

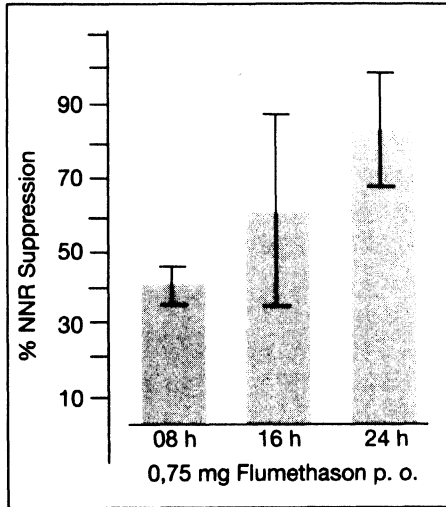


Abb. 2: Tageszeitabhängigkeit der Suppression der Nebennierenrinde (NNR) durch die Gabe von Glukokortikoiden

Dargestellt wird die prozentuale Abnahme der endogenen Cortisolproduktion am Morgen nach einmaliger oraler Applikation einer Dosis von 0,75 mg Flumethason zu verschiedenen Tageszeiten ($\bar{x} \pm SD$, $n = 3$; gezeichnet nach Segre EJ et al: Calif. Med. 104, 363-365, 1966)

Bemerkenswerterweise blieb aber auch der für das Asthma bronchiale typische Einbruch der Lungenfunktion in den frühen Morgenstunden unbeeinflusst. Mit einer etwas höheren Dosierung (7 mg Prednisolon-Acetat, 4 mg Prednisolon-Alkohol morgens um 08h00; 3 mg Prednisolon-Alkohol, 15 mg Cortison-Acetat um 15h00) über 8 Tage ergab sich später das gleiche Ergebnis (5). Wurde die größere Glukokortikoiddosis abends um 20h00 statt morgens um 08h00 verabreicht, dann wurde (analog der Wirkung einer einmaligen Injektion von Methylprednisolon um 19h00) die maximale Atemstromstärke weniger verbessert (niedrigerer 24h-Mittelwert), vor allem das nächtliche Tief der Lungenfunktion blieb weiterhin stark ausgeprägt (nach wie vor große circadiane Schwankungsbreite).

Es sieht somit so aus, daß bei der Behandlung asthmatischer Atemwegsobstruktionen die Applikation am Nachmittag am wirkungsvollsten ist. Wird das Glukokortikoid später appliziert, setzt die Wirkung zu spät ein, um die frühmorgendliche Verschlechterung der Lungenfunktion noch verhindern zu können. Leider wurde in keiner der beiden Langzeit-Untersuchungen im Laufe des Nachmittags eine Glukokortikoid-Dosis verabreicht, die den 40 mg Methylprednisolon der ersten Untersuchung an Kindern äquivalent war (vgl. Tab. 4). Die Studien sind daher nicht direkt miteinander vergleichbar. Es ist nicht auszuschließen, daß das ausgeprägte nächtliche Tief der maximalen Atemstromstärke unter der Langzeit-Therapie nur deswegen bei den erwachsenen Patienten erhalten blieb, weil die in den langfristigen Studien um 15h00 applizierten Glukokortikoid-Dosen zu niedrig waren, um die circadiane Variation der maximalen Atemstromstärke meßbar in spätere Stunden des Tages zu verschieben.

Die Gruppe um Reinberg versuchte, sich einer wirklich "circadianen Cortisoltherapie" zu nähern. Sie benutzten dazu allerdings das etwas umständliche, und unter Berücksichtigung der Pharmakokinetik sicherlich nicht ausgereifte Dosisregime mit der Kombination von Prednisolon, Prednisolonacetat und Cortisonacetat. Klinisch werden in der Therapie obstruktiver

Atemwegserkrankungen schon viele Jahre lang über den Tag verteilte Dosen von Prednisolon und Methylprednisolon eingesetzt (etwa 2/3 morgens + 1/3 abends, 20,21,22). Außerdem gibt es Hinweise darauf, daß auch die Pharmakokinetik der synthetischen Derivate im Laufe des Tages unterschiedlich ist (23,24). In wie weit solche Phänomene aber zu den unterschiedlichen Effektivitäten beitragen, ist eine offene Frage.

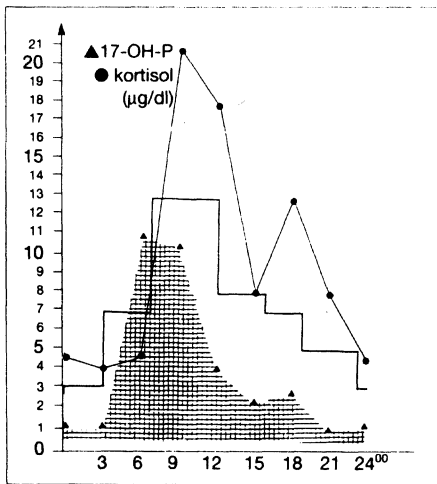


Abb. 3: Tageszeitabhängig definierte Wirksamkeitsschwelle für Cortisol (Hydrocortison)

Bei der Substitutionstherapie des adrenogenitalen Syndroms ist dann genügend Cortisol substituiert, wenn die Plasmakonzentration an 17-Hydroxy-Progesteron (schraffiert) abfällt. Dies ist immer dann der Fall, wenn die Plasmacortisolkonzentration (durchgezogene Linie) die angegebene Schwelle überschreitet. Je länger und je höher diese Schwelle aber überschritten wird, desto größer ist auch die Wahrscheinlichkeit, daß die Symptome eines iatrogenen Cushing-Syndroms auftreten.

(gezeichnet nach Moeller H: Eur. J. Pediatr. 144, 370-373, 1985)

Eliminationshalbwertszeit - Dosis - Wirkdauer

Will man tatsächlich "akrophasisch" therapieren, so ist zu beachten, daß nach der von Moeller publizierten Schwelle zwischen Mitternacht und etwa 03h00 morgens überhaupt kein Glukokortikoid oder zumindest nur sehr wenig in der Blutbahn meßbar sein sollte. Dies ist von vornherein nicht mit Präparaten möglich, die so langsam aus dem Körper ausgeschieden werden, daß sie in jedem Fall die endogene circadiane Cortisolsekretion zudecken (Abb. 4). Cortisol zeigt eine Eliminations-Halbwertszeit von ca 90 Minuten, in einem ähnlichen Bereich liegt die Halbwertszeit von Cloprednol; Prednison, Prednisolon und 6a-Methylprednisolon nehmen mit 140-200 min eine Mittelstellung ein, mit 200-400 min ist bei Triamcinolon, Dexamethason und Betamethason die Halbwertszeit am längsten (Tab. 4).

Die pharmakokinetische Eliminationshalbwertszeit entscheidet aber nicht alleine über die Verweildauer eines Wirkstoffes im Körper des Patienten. Sehr oft wird übersehen, daß die Wirkdauer auch ganz wesentlich von der eingesetzten Dosis abhängt: Eine Verdoppelung der Dosis läßt den Wirkstoff eine Halbwertszeit länger im Körper verweilen. Man kann also die endogene circadiane Cortisolsekretion auch durch genügend hohe Dosierung eines Wirkstoffs mit kurzer Eliminations-Halbwertszeit zudecken.

Eine Besonderheit der Glukokortikoide ist, daß ihre klinische Wirkung gegenüber dem Konzentrationsverlauf des Wirkstoffs im Körper zeitversetzt ist: Sie tritt verzögert ein und kann noch lange nach der vollständigen Elimination biologisch nachgewiesen werden. Aus der pharmakokinetischen Eliminations-Halbwertszeit kann man daher nicht direkt auf die Wirkdauer zurückschließen. Als therapeutische Implikation bleibt aber zu bedenken, daß ein Wirkstoff nach seiner Elimination keine neuen Wirkungen mehr initiieren kann. Nach Einmaldosierungen gibt es daher kaum klinisch relevante

Beispiele, die belegen, daß ein biologischer Effekt länger als 12 bis 16 Stunden anhält. Bei den Versuchen einer "alternierenden

Steroid	Rezeptor- bindungsaffinität (relativ)	$t_{1/2}$ (min)	Plasma- protein- Bindung	rel. Potenz
<i>Orale Glukokortikoide:</i>				
Cortisol (Hydrocortison)	9	78-96	87%	1
Fluocortolon	67	58-92	89%	5
Cloprednol	64	110-126	85%	k.A.
6 α -Methyl- prednisolon	42	141-168	62%	5
Prednisolon	16	162-240	87%	4
16-Methylen- prednisolon	14	162	80-90%	k.A.
Triamcinolon	89	160-300	42%	6
Dexamethason	100	201-255	75%	30
Betamethason	56	300-400	67%	25
<i>Inhalative Glukokortikoide:</i>				
Beclometason- dipropionat (Hauptmetaboliten: Beclomethason- monopropionat, Beclomethason)	<40	k.A.	87%	500
Budesonid	1022	k.A.	k.A.	360
Flunisolid	59	k.A.	k.A.	80
	854	150-168	88%	830
	246	96-108	k.A.	100

Tabelle 4: Pharmakologische Charakteristika von Glukokortikoiden

Angegeben sind die Daten der Grundmoleküle. Von diesen abgeleitet wurden wasserlösliche Ester zur intravenösen Injektion. Sie werden durch Spaltung der Esterverbindung in die obigen Moleküle überführt (Halbwertszeit der

Esterspaltung zwischen 9 und 30 Minuten). Auch die Kristallsuspensionen sind aus den Grundmolekülen abgeleitet. Je nach ihrer galenischen Verarbeitung werden sie verzögert aus dem Depot freigesetzt; dadurch werden Wirkdauern bis zu 3 Wochen erreicht. Cortison und Prednison werden im Körper metabolisch in ihre aktive Form Cortisol bzw. Prednisolon übergeführt (Reduktion der Ketogruppe in Stellung 11 zu einer Alkoholgruppe).

?: keine Angaben

relative Rezeptor-Bindungs-Affinität: Auf Dexamethason (=100) bezogenen Affinität zum Glukokortikoid-Rezeptor der menschlichen Lunge. Die Wirkungsstärke hängt außer von der Rezeptor-Bindungs-Affinität von der Konzentration des Wirkstoffs am Rezeptor ab, die von den pharmakokinetischen Eigenschaften (Elimination, nicht an Plasmaproteine gebundener Anteil, Penetrationsvermögen in die Zelle) und der galenischen Verarbeitung des Wirkstoffes bestimmt wird.

t 1/2: Eliminations-Halbwertszeit

*relative Potenz: Auf Cortisol (f = 1, orale Präparate) bzw. Dexamethason (f = 0,8, topische Aktivität der inhalativen Präparate) bezogener Faktor, um den sich Dosen der einzelnen Präparate unterscheiden, mit denen die gleichen pharmakologischen Effekte erreicht werden. Sie basieren zum einen auf klinischen Erfahrungen, zum anderen auf (tierexperimentellen) Untersuchungen im Hinblick auf einzelne Effekte (z.B. Hemmung der Ödembildung in der Rattenpfote). Daraus wird ersichtlich, daß sie sicherlich nur ein grobes Maß zum Vergleich der zweifelsfrei vorhandenen unterschiedlichen Wirkungsstärken darstellen, beeinflußt u.a. vom Problem der Übertragbarkeit tierexperimenteller Befunde auf den Menschen (es gibt glukokortikoidsensible und -resistente Spezies) und dem Problem der Äquivalenz hinsichtlich des Effektes (äquipotent in der Ödemhemmung muß nicht equipotent in der Suppressionswirkung auf die Nebennierenrinde sein). In der klinischen Praxis wird immer wieder über große Streubreiten berichtet: Einzelne Patienten reagieren äußerst unterschiedlich auf eine bestimmte Dosis oder ein bestimmtes Präparat; auch sollen die Faktoren bei einzelnen Krankheitsbildern unterschiedlich ausfallen (25). Ein Problem stellt sicherlich die Frage dar, an Hand welches objektiven klinischen Kriteriums die "Wirkung" eines Glukokortikoids beurteilt werden könnte. In jedem Fall können nur solche Untersuchungen zur Bestimmung der Faktoren herangezogen werden, bei denen die Glukokortikoide streng zur gleichen Tageszeit verabreicht wurden;

- der Applikationsweg der verabreichten Präparate übereinstimmt (oral ist nicht mit intramuskulär, intramuskulär nicht mit intravenös vergleichbar);

- "Identische" Wirkstoffe auch wirklich identisch sind: Triamcinolon-Acetonid ist eine andere Substanz als Triamcinolon (freier Alkohol), 6 α -Methylprednisolon zur intravenösen Injektion ein anderer Wirkstoff als 6 α -Methylprednisolon zur oralen Applikation.

Trotz der Fülle der vorhandenen Literatur ist es praktisch unmöglich, Daten zu finden, die diesen Kriterien entsprechen.

Angaben nach Literaturstelle 26,27,28,29,30,31

Therapie" von Glukokortikoid-bedürftigen Erkrankungen (Asthma bronchiale, rheumatoide Arthritis) wurde dies in der klinischen Praxis an der ungenügenden Wirkung sehr schnell deutlich.

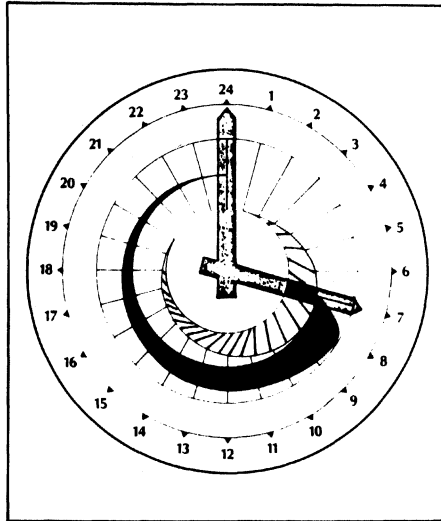


Abb. 4: Idealisierte Darstellung des Konzentrationsverlaufes eines exogenen Glukokortikoides bei einer korrekt durchgeführten "akrophasischen Cortisoltherapie"

Das schraffierte Feld gibt den circadianen Verlauf der endogenen Plasmacortisolkonzentration wieder, das schwarze Feld den Plasmakonzentrationsverlauf eines exogenen Glukokortikoides nach oraler Applikation um 07h00 (die Dicke der Felder entspricht der Höhe der Plasmakonzentration). Zwischen Mitternacht und 03h00 sollte kein exogenes Glukokortikoid im Körper sein. Man beachte, daß bei einer Verdoppelung der Dosis auch der an sich "ideale" Wirkstoff bis Mitternacht noch nicht vollständig ausgeschieden wäre. (gezeichnet nach Synthestan^R-Werbeschrift).

Will man mit einer an sich ausreichenden Wirkstoffkonzentration durchgängig eine optimale Wirkung erzielen, so kann (als schlechtere, aber an einem "akrophasischen Therapiepostulat" orientierten Lösung) die Morgendosis angehoben werden. Es ist aber auch möglich, auf ein Therapieschema überzugehen, das wiederholte Gaben mit der geringst nötigen Dosis unter Kenntnis der pharmakokinetischen Eigenschaften des gewählten Glukokortikoids erlaubt.

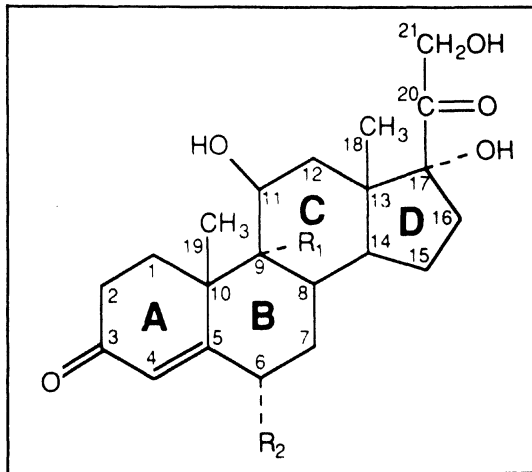


Abb. 5: Strukturformel der Glukokortikoide

Die Substituenten R₁ und R₂ sind beim endogenen Cortisol Wasserstoffatome, durch Halogene und Methylgruppen in diesen Positionen wird die Wirkung zum Teil erheblich verstärkt. Eine zweite Doppelbindung im Ring A (zwischen C₁ und C₂) verstärkt vor allem die glukokortikoiden Wirkungen (Prednisolon); fast alle synthetischen Glukokortikoide sind daher Prednisolonderivate.

Die "circadiane Cortisoltherapie" im eigentlichen Sinn

Die Tageszeitabhängigkeit der Glukokortikoidwirkungen bedeutet nicht, daß um Mitternacht keine Glukokortikoide im

Körper sein dürfen. Im Gegensatz zu dem bislang üblichen Vorgehen können und müssen auch in der zweiten Tageshälfte Wirkstoffkonzentrationen im Körper des Patienten angestrebt werden, sofern das klinisch indiziert ist. Die Tageszeitabhängigkeit der Glukokortikoidwirkungen bedeutet aber, daß in der zweiten Tageshälfte der erwünschte therapeutische Effekt mit niedrigeren Wirkstoffkonzentrationen erzielt werden kann. Der Applikationszeitpunkt, die Dosierung und das Dosisintervall sind dabei so zu wählen, daß jederzeit die minimal therapeutisch notwendigen Wirkstoffkonzentrationen zur Verfügung stehen ("circadiane Cortisoltherapie" im eigentlichen Sinn). Eine solche Definition schließt ausdrücklich die Möglichkeit ein, daß es bei bestimmten Indikationen (z.B. Prophylaxe des nächtlichen Asthmas) klinisch sogar sinnvoll sein kann, das bislang übliche Therapieschema umzudrehen und die Glukokortikoide bevorzugt in der zweiten Tageshälfte zu applizieren, da zur Erzielung desselben Effektes bei nur morgendlicher Applikation viel zu hohe Dosen notwendig wären. Die Tageszeitabhängigkeit der Glukokortikoidwirkungen wird auf diese Weise genutzt, um Überdosierungen (und damit letztlich unnötige unerwünschte Wirkungen) zu vermeiden. Die eingesparten Substanzmengen senken darüberhinaus die Therapiekosten.

Die praktische Durchführung einer Therapie mit Glukokortikoiden hat also die folgenden Punkte zu berücksichtigen:

- die klinische Indikation
- den Applikationszeitpunkt
- die Eliminationshalbwertszeit des eingesetzten Wirkstoffes
- die zu applizierende Dosis
- die Wirkungsstärke des eingesetzten Wirkstoffes
- die galenische Verarbeitung des eingesetzten Präparates

Die Entscheidung für ein bestimmtes Dosierungsschema kann nur individuell und streng nach klinischen Kriterien gefällt werden. Eine für alle Fälle verbindliche Dosierungsempfehlung kann weder nach Höhe noch nach Applikationszeitpunkt gegeben werden.

Literatur

1. Di Raimondo VC, Forsham PH: *Some Clinical Implications of the Spontaneous Diurnal Variation in Adrenal Cortical Secretory Activity.* *Am. J. Med.* 21, 321-323, 1956
2. Di Raimondo VC, Forsham PH: *Pharmacophysiologic Principles in the Use of Corticoids and Adrenocorticotropin.* *Metab.* 7, 5-24, 1958
3. Harter JG et al: *Studies on an intermittent Corticosteroid Dosage Regimen.* *N. Engl. J. Med.* 269, 591-596, 1963
4. Harter JG: *Corticosteroids: Their Physiologic Use in Allergic Disease.* *N.Y. State J. Med.* 66, 827-840, 1966
5. Reinberg A, Gervais P, Chaussade M, Fraboulet G, Duburque B: *Circadian Changes in Effectiveness of Corticosteroids in Eight Patients with Allergic Asthma.* *J. Allergy Clin. Immunol.* 71, 425 - 433, 1983
6. Krieger DT, Allen W, Rizzo F, Krieger HP: *Characterization of the Normal Temporal Pattern of Plasma Corticosteroid Levels.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 32, 266-284, 1971
7. Ceresa F, Angeli A, Boccuzzi G, Perotti L: *Impulsive and Basal ACTH Secretion Phases in Normal Subjects, in Obese Subjects with Signs of Adrenocortical Hyperfunction and in Hyperthyroid Patients.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 31, 491-501, 1970

8. Gallagher TF, Yoshida K, Roffwarg HD, Fukushima DK, Weitzman ED, Hellman L: ACTH and Cortisol Secretory Patterns in Man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 36, 1058-1068, 1973
9. Laidlaw JC, Jenkins D, Reddy WJ, Jakobson T: The Diurnal Variation in Adrenocortical Secretion. *J. Clin. Invest.* 33, 950, 1954
10. Pincus G: A Diurnal Rhythm in the Excretion of Urinary Ketosteroids by Young Men. *J. Clin. Endocrinol.* 3, 195-199, 1943
11. Migeon CJ, Tyler FH, Mahoney JP, Florentin AA, Castle H, Bliss EL, Samuels LT: The Diurnal Variation of Plasma Levels and Urinary Excretion of 17-Hydroxy-Corticosteroids in Normal Subjects, Night Workers, and Blind Subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 16, 622-633, 1956
12. Halberg F: Some Physiological and Clinical Aspects of 24-hour Periodicity. *The Journal-Lancet* 73, 20-32, 1953
13. Bethge H: *Praktische Durchführung der Corticoid-Therapie.* *Der Internist* 13, 270-275, 1972
14. Nichols T, Nugent CA, Tyler FH: Diurnal Variation in Suppression of Adrenal Function by Glucocorticoids. *J. Clin. Endocr.* 25, 343-349, 1965
15. Ceresa F, Angeli A, Boccuzzi G, Molino G: Once-a-Day Neurally Stimulated and Basal ACTH Secretion Phases in Man and Their Response to Corticoid Inhibition. *J. Clin. Endocr.* 29, 1074-1082, 1969
16. Segre EJ, Klaiber EL: Therapeutic Utilization of the Diurnal Variation in Pituitary-Adrenocortical Activity. *Calif. Med.* 104, 363-365, 1966
17. Möller H: Chronopharmacology of Hydrocortisone and 9 α -Fluorhydrocortisone in the Treatment for Congenital Adrenal Hyperplasia. *Eur. J. Pediatr.* 144, 370-373, 1985

18. Reinberg A, Halberg F, Falliers C.J: *Circadian Timing of Methylprednisolone Effects in Asthmatic Boys. Chronobiologia 1, 333 - 347, 1974*
19. Reinberg A, Guillet P, Gervais P, Ghata J, Vignaud D, Abulker C: *One Month Chronocorticotherapy (Dutimelan^R 8 15 Mite). Control of the Asthmatic Condition without Adrenal Suppression and Circadian Rhythm Alteration. Chronobiologia 4, 295 - 312, 1977*
20. Möllmann HW, Schmidt EW, Rohdewald P, Straub H, Barth J, Ulmer WT, Haack, Weik U: *Einfluß einer langfristigen oralen Glukokortikoidtherapie sowie einer mehrjährigen Behandlung mit Cortikoid-Kristallsuspensionen auf die Nebennierenrindenfunktion. Allergologie 6, B63-B70, 1983*
21. Möllmann HW, Ulmer WT, Schmidt HW: *Klinisch-pharmakologische Aspekte der Glukokortikoid-Therapie bei chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen. Atemw.-Lungenkrkh. 7, 233-237, 1981*
22. Möllmann HW, Barth J: *Glukokortikoide. in Nolte D, Dorow P (eds): Pneumologisches Kolloquium 4, Asthma bronchiale. Walter de Gruyter Berlin 1988, pp 109-141*
23. Angeli A, Frajria R, De Paoli R, Fonzo D, Ceresa F: *Diurnal Variation of Prednisolone Binding to Serum Corticosteroid-Binding Globulin in Man. Clin. Pharmacol. Ther. 23, 47-53, 1978*
24. English J, Dunne M, Marks V: *Diurnal Variation in Prednisolone Kinetics. Clin. Pharmacol. Ther. 33, 381-385, 1983*
25. Kunkel G (ed): *Neuester Stand der Äquivalenzdosen. Diskussion anläßlich des Seminars "Corticosteroide - Versuch einer Standortbestimmung" Berlin 11.2.1983. Allergologie 6, B20 - B21, 1983*
26. Kümmerle HP: *Klinisch-pharmakologische Arzneimittelprofile. Ecomed Verlag Landsberg 1990*

27. Möllmann HW, Barth J, Schmidt EW, Rohdewald P: Glukokortikoidtherapie bei chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen. *Atemw.-Lungenkrkh.* 12, 158-168, 1986
28. Möllman HW, Barth J, Schött D, Ulmer WT, Derendorf H, Hochhaus G: Differentialtherapeutische Aspekte zum Einsatz von Glukokortikoiden nach Reizgasvergiftungen. *Intensivmed.* 26, 2-15, 1989
29. Johannsson S-A, Andersson K-E, Brattsand R, Gruvstad E, Hedner P: Topical and Systemic Glucocorticoid Potencies of Budesonide and Beclomethasone Dipropionate in Man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 22, 523-529, 1982
30. Chaplin MD, Rooks W, Swenson EW, Cooper WC, Nerenberg C, Chu N: Flunisolid Metabolism and Dynamics of a Metabolite. *Clin. Pharmacol. Ther.* 27, 402 - 413, 1980
31. Pakes GE, Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS: Flunisolide: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy in Rhinitis. *Drugs* 19, 397-411, 1980