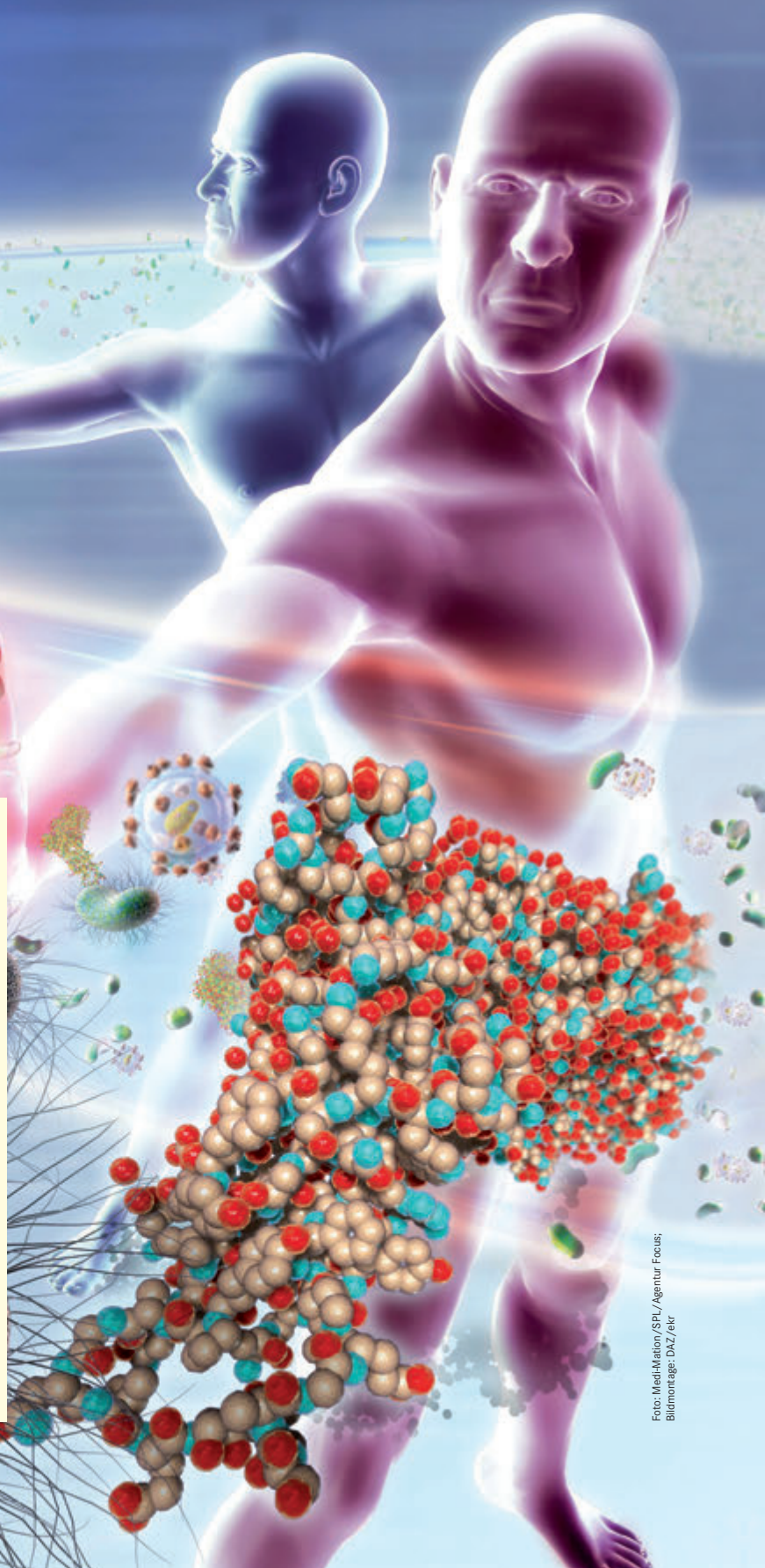


PHARMAKO-LOGISCH!

Glucocorticoide

Endogenes Cortisol und synthetische Glucocorticoide sind Hormone für das Leben. Zudem zählen Glucocorticoide zu den wichtigsten und wirkungsvollsten Arzneimitteln, die jedoch wegen ihrer Nebenwirkungen gefürchtet und oft gemieden werden. Bei richtiger Anwendung ist das Nutzen-Schaden-Verhältnis der Glucocorticoide dennoch immer positiv.

- 41 Aufgaben der Glucocorticoide
- 47 Glucocorticoide – die Wirkstoffe
- 52 Corticoid-Nebenwirkungen
- 58 Arzneimittelinteraktionen
- 61 Therapie und Umgang mit Glucocorticoiden
- 64 Auf einen Blick



Aufgaben der Glucocorticoide

Das endogene Cortisol und die synthetischen Glucocorticoide sind in dreierlei Hinsicht „Hormone für das Leben“: Der Körper bildet in seiner aktiven Tagesphase ständig Cortisol, das als überwiegend kataboles Hormon die Energie für körperliche und psychische Aktivitäten bereitstellt und das Immunsystem kontrolliert. Durch die immunsuppressiv-immunmodulatorische und antientzündliche Wirkung sind Glucocorticoide lebensrettend bei schweren allergischen und auto-immunologischen Reaktionen sowie bei Organtransplantation; schließlich schützen die antientzündlichen Glucocorticoide Organe, Gewebe und Gelenke vor Zerstörung.

Physiologie der Glucocorticoide

Als Glucocorticoide gelten prinzipiell alle Moleküle, die an den Glucocorticoid-Rezeptor (GR) binden. Im medizinischen Alltag werden damit die synthetischen Glucocorticoide bezeichnet, die als Arzneistoffe eingesetzt werden. Im Gegensatz dazu steht Cortisol (pharmakologisches Synonym Hydrocortison), die aktive Form des Cortisons, für das wichtigste körpereigene (endogene) Glucocorticoid. Da die Wirkmechanismen und Effekte für Cortisol wie für die Glucocorticoide weitgehend gleich sind, gilt das, was zur Physiologie über Cortisol gesagt wird, auch für die anderen weniger relevanten endogenen Corticosteroide sowie für die pharmakologischen synthetischen Glucocorticoide.

Synthese und Abbau

Die endogenen Glucocorticoide werden wie alle Corticosteroide in der Nebennierenrinde (NNR) gebildet (Abb. 1).

Das Grundgerüst bilden 4 Ringe (A-D) sowie 21 Kohlenstoffatome (C1–C21) (Abb. 2). Die Produktion ist streng abhängig vom adrenocorticotropen

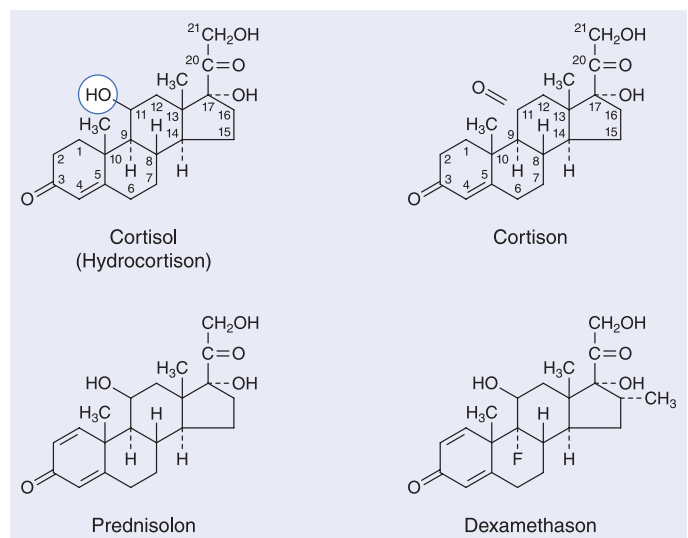


Abb. 2: Struktur von Glucocorticoiden. Die Keton-Gruppe am C-11 des Cortisons inaktiviert das Molekül.

Hormon (ACTH) aus dem Hypophysenvorderlappen (HVL). Ohne ACTH gibt es keine Cortisol-Produktion in der Zona fasciculata der NNR.

Im Gegensatz zu den klassischen Transmittern wird Cortisol nicht gespeichert, sondern ausschließlich über die Synthese reguliert. Alle zwei bis drei Stunden wird das endogene Cortisol vollständig umgesetzt. Cortisol ist der Hauptvertreter der endogenen Glucocorticoide beim Menschen. Es kommt siebenmal häufiger im Plasma vor als Corticosteron, der Hauptvertreter der endogenen Glucocorticoide bei Nagetieren.

Alle Glucocorticoide werden fast vollständig in der Leber abgebaut ▷

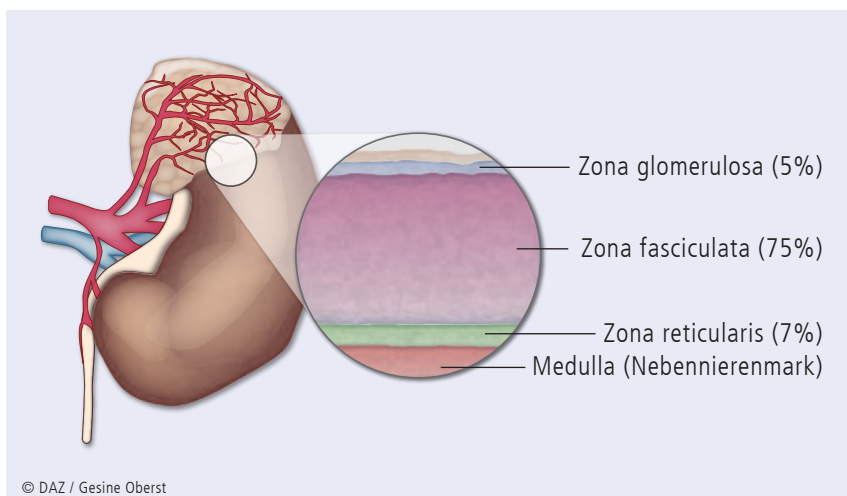


Abb. 1: Anatomie der Nebennierenrinde (NNR). Die Nebenniere sitzt oben auf der Niere, die Rinde wird von außen nach innen eingeteilt in die Zona glomerulosa, die Zona fasciculata und die Zona reticularis (Eselsbrücke: GFR).

Nebenniere – das lange verkannte endokrine Genie

Die Nebennieren tauchen erstmals in einer anatomischen Darstellung 1564 von Bartolomeo Eustachi auf (das ist der Anatom, nach dem die Röhre zwischen dem Mittelohr und dem Nasenrachen benannt ist), beim berühmten Andreas Vasalius besaßen die Nieren noch kein Nebenorgan. Noch zu Beginn des 20. Jahrhunderts war im Lehrbuch des Wiener Professors Alois Hyrtl zu lesen: „Die unbekannte Funktion der Nebennieren sichert dieses Organ vor lästigen Nachfragen in der Heilwissenschaft.“

Die drei Zonen der Nebennieren und ihre Syntheseprodukte (von außen nach innen) (Abb. 1)

Zone	Hauptprodukt	Menge	Stimulation
Zona glomerulosa	Aldosteron	0,15 mg/d	Angiotensin II
Zona fasciculata	Cortisol	10 mg/d	ACTH
Zona reticularis	Androgene	6 – 9 mg/d	

via Hydrierungen und Reduktion von Ketogruppen sowie Glucuronidierung. Die unwirksamen Metaboliten werden über tubuläre Sekretion renal ausgeschieden, ein kleiner Teil über die Galle. Nur ein

unwesentlicher Anteil des auszuscheidenden Cortisols ist noch wirksam.

Transport im Plasma

95% des Cortisols werden im Plasma an Transcortin (syn. Cortisol-bindendes Globulin, CBG, aus der Leber) sowie niederaffin an Albumin gebunden. Diese Bindungen schützen Cortisol vor unspezifischer Anlagerung an Membranen, vor Inaktivierung bzw. Ausscheidung und stellen eine zirkulierende Hormonreserve dar. Nur der freie Teil, ca. 10% des zirkulierenden Cortisols, ist wirksam. Eine erhöhte Synthese von Transcortin, z. B. als Folge der „Pille“ oder einer Schwangerschaft, erhöht auch den Gesamt-Cortisolspiegel. Umgekehrt führen Leberfunktionsstörungen zu niedrigen Transcortin- und Albumin-Spiegeln und erhöhtem freiem Cortisol.

! Ein Unterschied zwischen Cortisol und synthetischen Glucocorticoiden besteht in der hochaffinen Bindung von Cortisol an das Transcortin.

Die Wirkmechanismen der Glucocorticoide

Genomische Wirkung

Der Haupteffekt der Glucocorticoide ist die Expressionskontrolle vieler Gene (Abb. 3). Glucocortico-

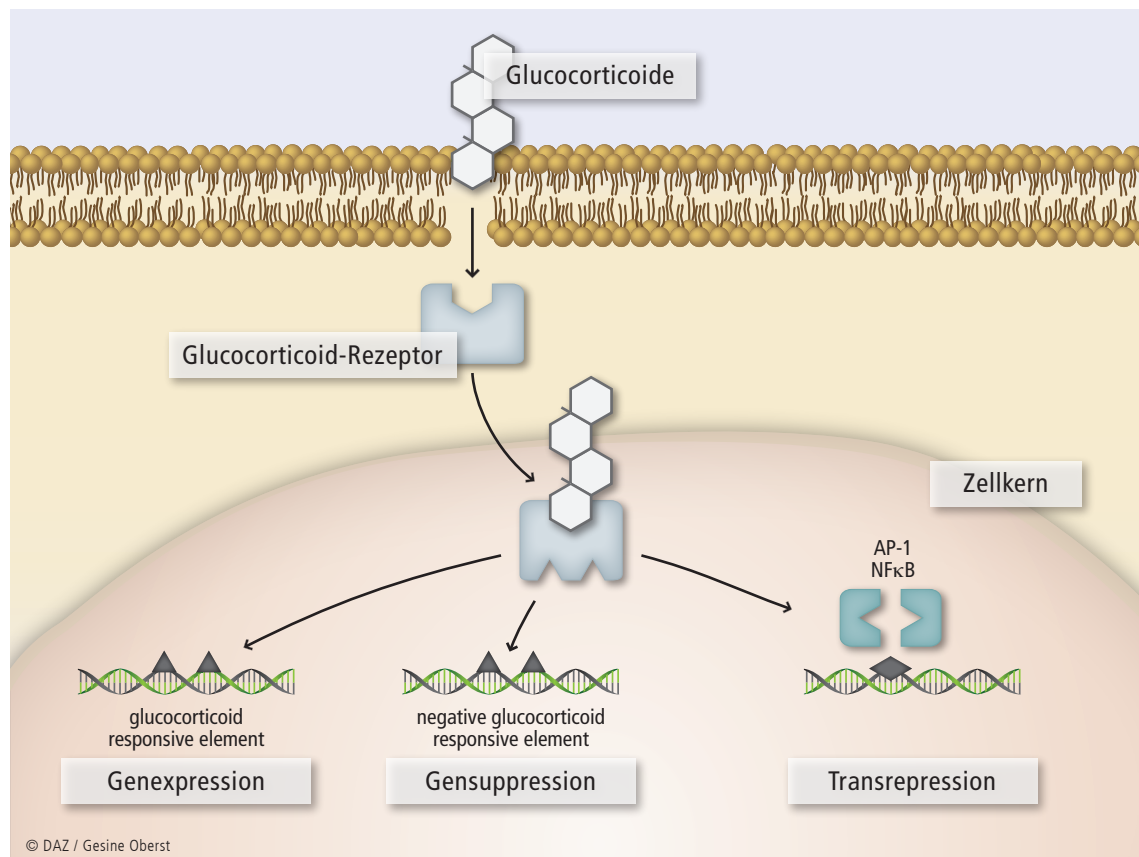


Abb. 3: Genomische Pharmakodynamik. Glucocorticoide (GC) binden im Zytoplasma an den Glucocorticoid-Rezeptor (GR), und der GC-GR-Komplex transloziert in den Zellkern. Dort wird die Genexpression durch Bindung von GC-GR-Dimeren an spezifische regulative DNA-Elemente induziert (Genexpression) oder gehemmt (Gensuppression). GC-GR-Monomere hemmen die Aktivität anderer Transkriptionsfaktoren (Transrepression) [nach Herdegen, 2011].

Aldosteron und der Mineralocorticoid-Rezeptor

Weitgehend unabhängig von ACTH, aber positiv bzw. negativ reguliert von Angiotensin II und erhöhtem Kalium wird Aldosteron ausschließlich in der Zona glomerulosa gebildet (Abb. 1). Dieses Mineralocorticoid enthält als einziges Steroid am C-18 eine Aldehydgruppe, deren Bildung durch die nur in der Zona glomerulosa exprimierte C18-Hydroxylase katalysiert wird. Aldosteron bindet ausschließlich an den Mineralocorticoid-Rezeptor (MR), der analog zu den Glucocorticoid-Rezeptoren die Transkription beeinflusst.

! Aldosteron besitzt nur 1/100 der Wirkstärke von Cortisol. Daher muss für einen spezifischen mineralocorticoiden Effekt das Cortisol in den Aldosteron-sensitiven, d.h. den MR-exprimierenden Zellen, effektiv inaktiviert werden.

ide penetrieren infolge ihres Steroidgerüsts gut durch die aus Steroidmolekülen aufgebaute Zellmembran. Im Zytoplasma binden sie an einen spezifischen Glucocorticoid-Rezeptor (GR). Zwei GR (ein sog. Homodimer) und Glucocorticoide bilden nach komplexen molekularen Aktivierungen wie der Abspaltung von Hitzeschockproteinen (Hsp) den Glucocorticoid/Cortisol-Rezeptor-Komplex. GR können auch Heterodimere mit dem Mineralocorticoid-Rezeptor (MR) oder anderen Proteinen bilden. Fast ausnahmslos jede Zelle verfügt über 1.000 bis 10.000 GR-Moleküle. Der Komplex dissoziiert in den Zellkern und bindet an spezifische Regulations-elemente in der DNA, sog. glucocorticoid-response elements (GRE). ! In jeder Zelle werden 10 bis 100 verschiedene Gene Cortisol-abhängig exprimiert. Glucocorticoide besitzen drei verschiedene genomische Wirkungen, die in einer Zelle gleichzeitig ablaufen können und die Komplexität der Glucocorticoid-Effekte erklären:

- **Aktivierung der Expression.** Früher als zweit-rangig unterschätzt, gilt heute die Genexpression als ähnlich wichtig wie die Transrepression. Wichtige exprimierte Zielgene (Tab. 1 und 2) sind Annexin A1, das die Phospholipase A2 hemmt, oder der GC-induced leucine zipper (GILZ), der die Transkription inflammatorischer Gene verhindert und die vorausgehende Signalkaskade blockiert.
- **Unterdrückung (Suppression) der Expression** über ein negatives GRE; dies betrifft nur 1% der Zielgene, darunter das POMC (Pro-Opio-Melanocortin). Von diesem Vorläufermolekül wird ACTH abgespalten. Die Suppression von POMC vermittelt die negative Rückkopplung von Cortisol und Glucocorticoiden auf die Hypophyse.
- **Hemmung anderer Transkriptionsfaktoren (sog. Transrepression).** Damit modulieren die Glucocorticoide die Expression vieler Gene. Gerade die Unterdrückung der Immunantwort wird durch Transrepression z.B. von AP-1- oder NFκB-Transkriptionsfaktoren bewirkt. Dabei fangen Glucocorticoid-GR-Monomere andere

Transkriptionsfaktoren ab, verändern Histonkomplexe oder beschleunigen die Degradation von RNA. Dazu gehört auch die Hemmung durch das Glucocorticoid-induzierte Protein GILZ.

Zusätzlich beeinflussen Glucocorticoide post-transkriptionale Aktivitäten und Proteinfunktionen.

! Das Prinzip der genetischen Wirkungen der Glucocorticoide gleicht dem anderer Steroide wie der Sexualhormone, Steroid-Vitamine oder der Schilddrüsenhormone.

Stimulation des Glucocorticoid-Rezeptors

! Fast jede Zelle besitzt tausende Glucocorticoid-Rezeptoren (GR) – allein diese Aussage verdeutlicht die „Sprengkraft“, die eine fehlerhafte oder zu hohe Cortison-Therapie besitzen kann. Die α-Isoform des GR (777 Aminosäuren groß) ist aktiv, die kleinere β-Isoform inaktiv. Die Funktion des β-GR ist noch unklar, er scheint Liganden abzufangen und Zellen vor zu starker Stimulation zu schützen. Die GR weisen charakteristische Spezifitäten für das Bindungsverhalten ihrer Liganden auf: Die Affinität für einen Liganden

- ist grundsätzlich individuell,
- unterscheidet sich zwischen Organen,
- bleibt konstant für das ganze Leben.

Stimulation des Mineralocorticoid-Rezeptors

Der Mineralocorticoid-Rezeptor (MR) funktioniert genauso wie der Glucocorticoid-Rezeptor. Cortisol bindet mit ähnlicher Affinität wie Aldosteron an den MR. Damit der MR nicht überstimuliert wird, wird Cortisol in den Aldosteron-sensitiven Zellen bzw. Organen durch die 11β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase (11β-HSD2) inaktiviert. Dies lässt sich besonders gut an den Nieren zeigen, einem klassischen Aldosteron-sensitiven Organ.

Dauer der genomischen Wirkungen

Die Wirkung der Glucocorticoide setzt langsam ein und macht sich erst dann bemerkbar, wenn eine genügend hohe wirksame Konzentration des neu-synthetisierten Proteins erreicht ist. Deren Präsenz bestimmt dann die Dauer der durch Glucocorticoide angestoßenen Wirkungen, auch wenn die Glucocorticoide längst aus dem Blut verschwunden sind. Der Beginn der Wirkung bei Hemmung der Genexpression dauert noch länger, da erst die vorhandenen Proteine verschwinden müssen, bis sich das Fehlen der Neusynthese bemerkbar macht. Die Applikationsart von Glucocorticoiden spielt daher für die Kinetik der genomischen Wirkung keine Rolle.

Dosis-Wirkung der genomischen Effekte

Die intrazellulären Effekte von Cortisol scheinen einer gewissen Konzentrations-Wirkungs-Beziehung zu folgen:

- Niedrige zelluläre Konzentration: Bindung an den MR.



- Mittlere bis hohe Konzentration: Bindung an und Absättigung aller GR.
- Sehr hohe Konzentration: Transrepression z. B. via Hemmung von NFκB oder AP-1.

Nicht-genomische Wirkungen

In sehr hohen Dosen (> 200 mg Prednisolon-Äquivalent) werden Glucocorticoide als Notfalltherapeutika eingesetzt, z. B. bei allergischen Ödemen oder schwerem Asthmaanfall. Hier wirken sie innerhalb von Sekunden bis Minuten. Dies schließt eine Gentranskription aus, denn selbst die schnellste Proteinsynthese erfordert eine Latenzzeit von mindestens 60 Minuten.

Als nicht-genomische Mechanismen gelten direkte Membraneffekte wie „Membranabdichtung“ bzw. „Membranstabilisierung“ durch

- Interkalierung in Zellmembranen, dadurch wird die osmotische Resistenz erhöht; auch intrazelluläre Membraneffekte werden beobachtet wie die Einlagerung in die Mitochondrienmembran,
- Bindung an spezifische Membranproteine, sog. Glucocorticoid-Membranrezeptoren, die aber nichts mit den klassischen GR/MR zu tun haben,
- Änderung der Elektrolytströme (Pumpen-Effekte) wie die Hemmung der Calcium- und Natrium-Passage durch die Membranen von Immunzellen,
- Modulation von intrazellulären Signalwegen. Glucocorticoide blockieren die Signaltransduktion zum Vasocortin-1, das für die Histaminfreisetzung verantwortlich ist. Im Nervensystem wird im Zytoplasma die Lipidperoxidation bzw. die nachfolgende Bildung von Radikalen unterdrückt.
- Eine Freisetzung von Catecholaminen mit nachfolgender Vasoconstriktion. Die erhöhte Empfindlichkeit von Catecholaminen nach Glucocorticoid-Gabe wird als „permissive Wirkung“ bezeichnet.

! Die Sofortwirkungen treten erst im Mikromol-Bereich auf, wie nach i.v.-Gabe ultrahoher Glucocorticoid-Dosierungen.

Organspezifische Regulation der Cortisol-Wirkungen

Die individuelle Ansprechbarkeit einer Zelle bzw. eines Organs und damit auch die individuelle Wirkung eines Glucocorticoids wird bestimmt durch

- die Menge der exprimierten GR-Moleküle,
- das Verhältnis von α - zu β -Isoform der GR,
- die Aktivierung oder Inaktivierung von Cortisol, z. B. durch die 11 β -HSD
- die Hetero-Dimerisierung von GR und MR mit Änderung der Bindungsaffinität.

11 β -HSD: Aktivator und Inaktivator

Die 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenasen (11 β -HSD) liegen in zwei Formen vor, die die Aktivierung (HSD1) oder Inaktivierung (HSD2) von Glu-

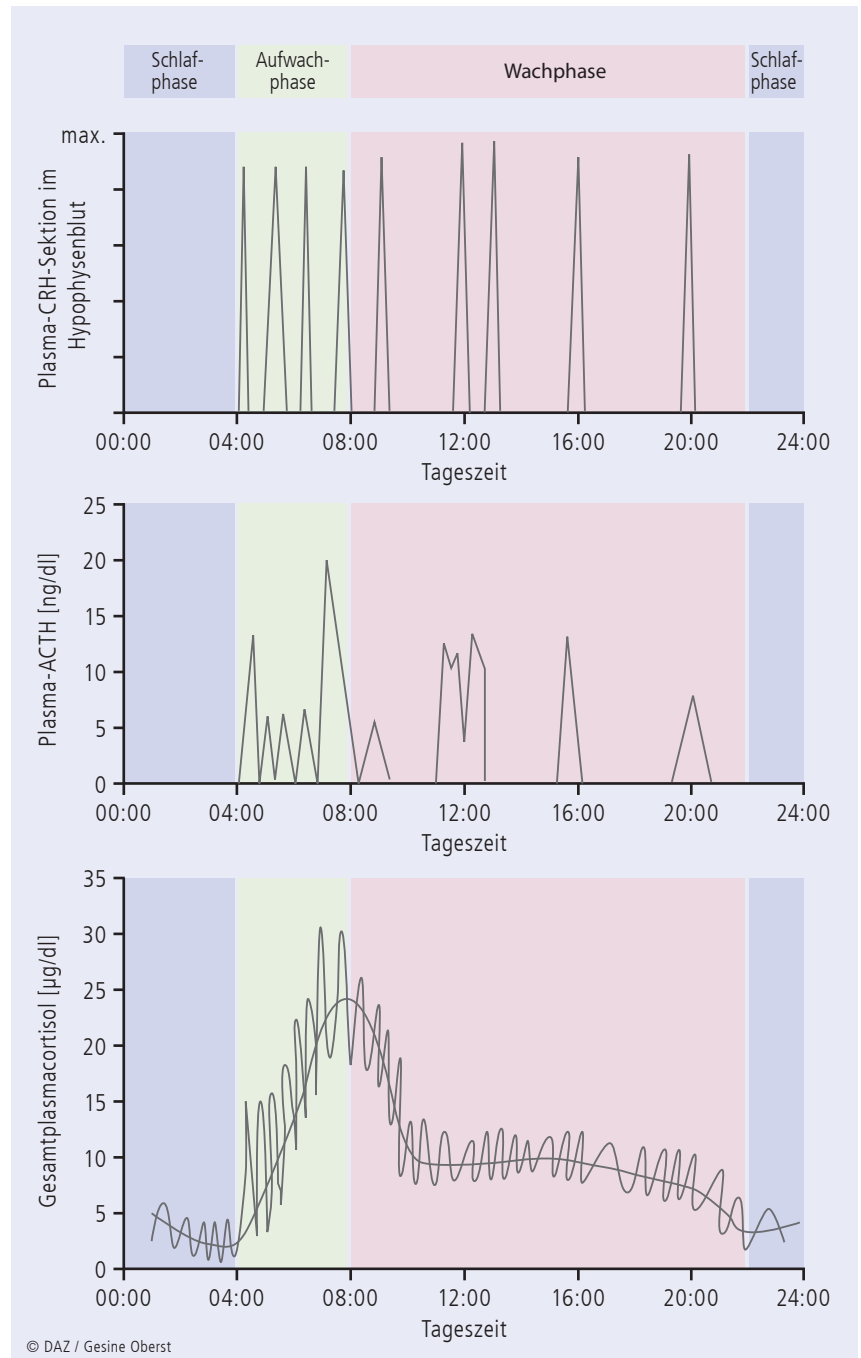


Abb. 4: Zirkadiane Rhythmik der Gehirn-NNR-Achse. Das Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) wird pulsatil aus dem Hypothalamus freigesetzt, seiner „burst activity“ folgt die Ausschüttung des ACTH aus dem Hypophysenvorderlappen und unmittelbar darauf die von Cortisol aus der NNR. Cortisol seinerseits hemmt die Freisetzung der zentralnervösen Mediatoren [nach Hatz, 2004].

cocorticoiden katalysieren. Die HSD2 inaktiviert Cortisol durch Oxidation der 11- β -Hydroxygruppe zu inaktiven 11-Oxosteroiden in jenen Organen, die viele MR exprimieren und Aldosteron-sensitiv sind, wie den Nieren, dem Dickdarm oder der Plazenta. Cortisol liegt in den Nieren in einer 1000-fach höheren Konzentration als Aldosteron vor. Eine insuffiziente Inaktivierung von Cortisol kann dort über eine Stimulation des MR zur Vorlast- und damit Blutdruckerhöhung führen (s. u. Hochdruck durch Lakritze).

In der Leber, aber auch in Fettgewebe, Herz, Lunge oder Gonaden, bildet HSD1 durch Hydroxylierung am C-11 das Hydrocortison, das aktive Cortison (= Cortisol). Von den synthetischen Glucocorticoiden wird nur Prednison durch HSD1 zum Prednisolon aktiviert.

! HSD1 bestimmt die Glucocorticoid-Sensitivität, HSD2 die Mineralocorticoid-Sensitivität einer Zelle.

! Es sollte immer das bereits aktive Prednisolon verordnet werden, damit eine mögliche verminderte Syntheseleistung der Leber mit eingeschränkter Aktivierung von Prednison nicht zu berücksichtigen ist.

Endokrine Regulation

Der entscheidende Stimulator für die Cortisol-Produktion ist das ACTH (HWZ 7–12 min), das im Hypophysenvorderlappen (HVL) durch Stimulation des Corticotropin-Releasing-Hormons CRH aus dem Hypothalamus (HTL) gebildet wird. Das HTL-HVL-NNR-System ist das wichtigste stressregulierende endokrine System. Es zeigt grundlegende Eigenschaften, deren Berücksichtigung wesentlich für die richtige Anwendung von Glucocorticoiden ist:

- Cortisol hemmt die Freisetzung von CRH-ACTH (hormonale Feed-back-Reaktion).
- Die Sekretion von Cortison ist morgens um 8 Uhr maximal, um 16 Uhr betragen die Spiegel nur noch weniger als 50% und sind am frühen Morgen kaum noch nachweisbar.
- Stress erhöht die Produktion von ACTH.
- ACTH ist der bestimmende Reiz für die Cortisol-Freisetzung, die bereits 2 Minuten nach ACTH-Stimulation deutlich ansteigt.
- Die Nebennieren sezernieren nur 6 Stunden am Tag, die tägliche Produktion beträgt in Ruheaktivität 10 bis 25, maximal 30 mg Cortisol.

- Insgesamt gibt es 8 bis 12 Sekretionsepisoden von Cortisol, denen eine entsprechende „burst activity“ von CRH und ACTH vorausgeht (Abb. 4).

- Stress und Traumata: schwere Infektionen, Operationen, starke Schmerzen und Verletzungen, Geburt, Sauerstoffmangel, psychischer Stress einschließlich Depression, Kälteexposition oder Fieber aktivieren innerhalb von Minuten die CRH- und ACTH-Freisetzung und damit die erhöhte Cortisol-Produktion.

! Patienten mit NNR-Insuffizienz können nicht mehr mit einer Steigerung der endogenen Cortisol-Produktion auf diese Situationen reagieren.

Physiologische Wirkungen

Die Tabellen 1 und 2 geben einen Überblick über die mannigfachen Cortisol-Effekte und die Zielgene. ! Verstärkung dieser Wirkungen durch synthetische Glucocorticoide führen zu entsprechenden Wirkungen und Nebenwirkungen.

Immunsystem:

Entzündungshemmung und Immunsuppression

Von besonderem pharmakologischem Interesse sind die komplexen Auswirkungen der Glucocorticoide auf das Immunsystem. Deshalb werden diese Effekte ausführlich beschrieben. Grundsätzlich lassen sich drei Wirkungsbereiche beschreiben, die ineinander übergehen:



Tab. 1: Physiologische Wirkungen von Cortisol bzw. der Stimulation von Glucocorticoid- und Mineralocorticoid-Rezeptor (GR bzw. MR)

Organ	GR	MR
Intermediärstoffwechsel	Lipolyse ↑ Glucoseutilisation ↑ Fettspeicherung ↑	
Muskelgewebe	Protein-Katabolismus ↑ Lipolyse ↑ Insulinresistenz ↑	
Leber	Glykogensynthese ↑ Gluconeogenese ↑	
Lunge	surfactant factor ↑	
Knochengewebe	Collagen-Synthese ↓ Hemmung Osteoblasten Stimulation Osteoklasten	
Immunsystem	immunsuppressiv anti-entzündlich	
Magen-Darm	Magensäure ↑	
Endokrines System	Wachstumshormon ↓	
Nervensystem	Appetit ↑	Appetit auf Salz ↓
kardiovaskuläres System	Empfindlichkeit der Barorezeptoren ↑ Gefäßkontraktilität ↑	Blutdruck ↑ (Vorlast ↑) Remodeling am Herzen
Niere	GFR ↑	Natrium-Retention ↑ Kalium-Ausscheidung ↑
Darm	Calcium-Resorption ↓	

Tab. 2: Zielgene von Cortisol (Auswahl)

Expression	
IκB	Inhibitor von NFκB
MKP-1	Inhibitor von MAP Kinasen
IL-10	antiinflammatorisches Zytokin
GILZ	GC-induced leucine zipper, ein Inhibitor von NFκB und AP-1
Annexin A1	Synonym Lipocortin 1; Inhibitor von Phospholipasen wie PL-A2
Direkte Suppression oder Suppression durch Transrepression	
IL-1, 2, 4, 6, 13	Interleukine
TNFα	Zytokin
IFNγ	Interferon
MMP	Matrixmetalloproteasen
ICAM, VCAM	Adhäsionsmoleküle
Osteocalcin	Marker des Knochenaufbaus

- Entzündungshemmung in der Frühphase der Entzündung durch Unterdrückung einer unspezifischen Immunantwort.
- Entzündungshemmung in der Spätphase der Entzündung durch Abschwächung von spezifischen Immunantworten.
- Veränderung der Zahl und Aktivität von Immunzellen. Neben hemmenden Effekten werden aber auch stimulierende Prozesse des Immunsystems beobachtet.

Glucocorticoide beeinflussen v.a. das sekundäre, weniger das primäre Immunsystem. Ihre Entzündungshemmung ist stärker als die immunsuppressive Wirkung.

Veränderung der Genexpression. Die Expression von antientzündlichen Proteinen ist mindestens so wichtig wie die Transrepression von Entzündungsmediatoren wie Zytokinen, Chemokinen etc. Besonders relevant ist die Expression der Lipocortine: Diese Proteine aus der Familie der Annexine sind die wichtigsten entzündungshemmenden Proteine und wahrscheinlich die zentralen Mediatoren der anti-inflammatorischen Effekte der Glucocorticoide. Lipocortine blockieren die Phospholipase A2, Cyclooxygenasen (v.a. COX-2) und Lipoxygenasen. Sie reduzieren damit die Bildung von entzündungsfördernden Prostaglandinen und Leukotrienen.

Mastzellen. Glucocorticoide unterdrücken die Freisetzung von Histamin und anderen Mediatoren aus Mastzellen und Monozyten.

Veränderung von Granulozyten im Blut. Glucocorticoide verschieben Immunzellen zwischen dem Intra- und Extrazellulärraum. Dadurch sinkt im Blut die Zahl von Monozyten, basophilen und eosinophilen Leukozyten. Andererseits steigt die Zahl der neutrophilen Granulozyten, denn Glucocorticoide setzen sie aus dem Knochenmark frei, hemmen aber ihre Einwanderung ins Entzündungsgebiet. Dieser sog. Pooling-Effekt erreicht sein Maximum nach 4 bis 8 Stunden und normalisiert sich nach 72 Stunden.

Lymphozytopenie. Lymphozyten werden von Glucocorticoiden vielfältig beeinflusst. So wird die Abwanderung aus dem Knochenmark eingeschränkt oder die Reifung von Vorstufen unterdrückt. T-Helferzellen sind davon stärker betroffen als T-Suppressorzellen.

Hemmung der Zytokin-Produktion. Glucocorticoide supprimieren die Expression der klassischen Entzündungsmediatoren wie TNFα, Interleukin 1 (IL-1) oder Interferon γ (INFγ). Dadurch werden antiallergische und immunsuppressive Wirkungen erzielt sowie eine Fiebersenkung oder ein Rückgang der Akut-Phase-Proteine. In niedriger physiologischer Dosierung wird nur in den ruhenden T-Zellen die Zytokin-Produktion gehemmt; für die Hemmung in aktivierten Zellen sind höhere Glucocorticoid-Konzentrationen notwendig.

Hemmung der Antikörper. Der Mensch wie das Meerschweinchen gehören bezüglich der spezifischen Immunantwort zu den Cortisol-resistenten Spezies, denn Glucocorticoide hemmen kaum die Bildung von Antikörpern. Glucocorticoide können aber unter Langzeitgabe die Produktion von Immunglobulinen senken und die Funktion von Antikörpern beeinträchtigen wie z.B. die Antigenbindung.

Analgesie durch Entzündungshemmung

Glucocorticoide wirken in vielen Krankheitssituationen schmerzstillend. Diese Analgesie wird ausschließlich über die Entzündungshemmung erreicht.

Immunstimulation

In Abhängigkeit von der Dosis und dem pathophysiologischen Kontext können Glucocorticoide einschließlich des endogenen Cortisols vor allem in physiologisch niedrigen Konzentrationen auch Immunreaktionen stimulieren.

Hemmung der 11β-HSD1: eine Therapiestrategie gegen Diabetes?

Die Bedeutung der 11β-Hydroxysteroid-Dehydrogenasen (11β-HSD) für die Glucocorticoid-Wirkungen sowie die der Glucocorticoide für den Kohlenhydratstoffwechsel verdeutlicht eine Studie mit NCB13739, einem Inhibitor der HSD1. Dieser Hemmstoff wurde einmal täglich oral bei Typ-2-Diabetikern gegeben, die unter Metformin nur unzureichend eingestellt waren. Nach 12 Wochen war das HbA_{1c} um 0,6% und die Insulinresistenz um 24% gesenkt, ebenso der Nüchternblutzucker.

! Möglicherweise ergeben sich hier weitere Therapieoptionen, z.B. gegen Osteoporose oder psychisch-kognitive Störungen, die mit einem zerebralen Hypercortisolismus verbunden sind.



Foto: creative soul - Fotolia.com

Störungen des Cortisol-Stoffwechsels und der Cortisol-Wirkung

Krankheiten oder genetische Mutationen können zu klinisch relevanten Störungen der Cortisol-Effekte führen.

Verminderung der Cortisol-Produktion

- Atrophie der NNR wie bei M. Addison mit fehlender endogener Cortisol-Produktion.
- Corticoid-Resistenz: Unter einer Glucocorticoid-Therapie kann sich die Ansprechbarkeit der Rezeptoren, ihre Expression oder die Signalweiterleitung in die Zelle vermindern. Auch angeborene Defekte sind beschrieben (s. u.).
- Bei rheumatoider Arthritis oder Psoriasis kann CRH und ACTH vermindert sein und damit die Cortisol-Produktion.

Erhöhung der Cortisol-Produktion

- Stress, körperlich wie psychisch.
- Depression: Die Zunahme der Neurosteroiden im ZNS und die erhöhte Aktivität des CRH gelten als wichtige Komponenten der Pathogenese affektiver Störungen (DAZ 2010, Nr. 5, S. 514 ff.).
- Erhöhte ACTH-Produktion wie beim adrenogenitalen Syndrom mit Hyperplasie der Zona fasciculata.

Relevantes Hintergrundwissen

- Der Hauptteil der endogenen Cortisol-Produktion wird morgens ausgeschüttet.
- Glucocorticoide haben die gleichen qualitativen Wirkungen wie Cortisol.
- Cortisol und Glucocorticoide verändern als Haupteffekt die Genexpression. Ihr pharmakodynamischer Mechanismus entspricht dem der anderen Steroidhormone.
- Der wichtigste pharmakologische Effekt der Glucocorticoide ist die Hemmung von Entzündungs- und Immunreaktionen.
- In sehr hohen Dosierungen wirken Glucocorticoide sofort über nicht-genomische Effekte.



Foto: DAZ/Slert

- Steigerung der Aktivität bzw. Expression von 11 β -HSD1 im Entzündungsgebiet wie in Gelenken (Synovia) bei Rheumatikern.
- M. Cushing. ◀

Glucocorticoide – die Wirkstoffe

Es gibt eine Vielzahl von synthetischen Glucocorticoiden, die zur Therapie zahlreicher Krankheiten eingesetzt werden. Die Glucocorticoide unterscheiden sich in der Applikationsform und ihrer Wirkstärke. Akute Krankheiten erfordern den Einsatz hochpotenter Glucocorticoide. Die inhalativ verabreichten Glucocorticoide werden in einem späteren Artikel zum Thema Asthma und COPD besprochen.

Allen Glucocorticoiden gemeinsam ist die Bindung an den Glucocorticoid-Rezeptor (GR). In niedriger Dosierung unterstützen sie die physiologischen Wirkungen des endogenen Cortisols. Mit zunehmender Dosierung dominieren sie die gesamten GR-vermittelten Wirkungen. Ähnlich wie bei den Benzodiazepinen (DAZ 2011, Nr. 9, S. 1085–1123), Cyclooxygenase-Inhibitoren (d. h. den nicht-steroidalen Analgetika, NSA; DAZ 2011, Nr. 18, S. 2162–2202) und den meisten Opioiden (DAZ 2011, Nr. 35, S. 3952–3987) stellt sich auch bei den Glucocorticoiden die Frage: Wie werden Wirkstoff-spezifische Effekte erzielt, wenn alle Mitglieder der Wirkstoffklasse an den gleichen Rezeptor binden? Die Unterschiede ergeben sich bei den Glucocorticoiden wie bei den anderen

Wirkstoffklassen auch aus der individuellen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik (PK/PD).

Pharmakodynamik

Wirkstärke

Alle Glucocorticoide weisen nur eine sehr kurze (1–2 h) bis kurze (3–4 h) Plasmahalbwertszeit auf. Ihre Wirkdauer und Wirkstärke ergeben sich aus der Bindungsaffinität zum Glucocorticoid-Rezeptor (GR) mit entsprechender Transkriptionsaktivität und aus der Dauer der transkriptionalen Wirkung. Gezielte chemische Modifikationen des Cortisol-Grundgerüsts erhöhen die Wirkstärke. ▷