

EDITORIAL

Der Beitrag der Pharmakokinetik zur differenzierten Therapie mit Glukokortikoiden

Glukokortikoide haben die Behandlung einer Reihe von Erkrankungen möglich gemacht, die früher unheilbares Siechtum bedeuteten; sie gehören unstreitig neben den Analgetika und den Antibiotika zu den wenigen Jahrhundertwürfen, die der Medizin auf dem Gebiete der Pharmakotherapie in der Vergangenheit gelungen sind. Der Hinweis, daß es sich bei den Behandlungserfolgen mit Glukokortikoiden immer nur um eine symptomatische Therapie handelt und nicht um eine „Heilung“, ist weniger eine Beckmesserei als die kritische Erinnerung daran, daß die therapeutischen Konzepte immer neu überdacht und nach Möglichkeit weiterentwickelt werden müssen. Zu den Erkrankungen, bei denen Glukokortikoide angewendet werden, gehören beispielsweise die rheumatoide Arthritis (primär chronische Polyarthrit) oder schwere Allergien wie Asthma und Heuschnupfen. Die erwähnten Krankheiten verlaufen chronisch und machen eine wiederholte oder oft eine langdauernde Anwendung von Glukokortikoiden nötig. Damit steigt das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen, die insbesondere bei der Langzeittherapie gefürchtet sind. Es ist deshalb verständlich, wenn immer wieder die Frage aufgeworfen wird, mit welchem

Typ von Glukokortikoiden und mit welcher Art der Anwendung derartige Gefährdungen minimiert werden können. Die Verfügbarkeit empfindlicher Methoden zum Nachweis von Glukokortikoiden im Blut – zu Beginn der Entwicklung mit immunologischen Methoden, heute mit der spezifischeren HPL-Chromatographie – hat es ermöglicht, die Glukokortikoid-Kinetik besser zu verstehen. Das vor allem deshalb, weil nicht nur das exogen zugeführte Glukokortikoid, vielfach eine halbsynthetisch weiterentwickelte Verbindung, sowie deren Metaboliten im Blut gemessen werden können, sondern auch die körpereigenen Nebennierenrinden-Steroide, vor allem Cortisol. Es ist hier nicht der Platz, die gesamten Erkenntnisse der Biochemie, Physiologie, Pharmakologie und klinischen Erfahrungen über Glukokortikoide zu rekapitulieren (2, 3, 11). Wohl aber ist es lohnend, das, was an neuen Kenntnissen erarbeitet worden ist, im Hinblick auf die therapeutische Anwendung von Glukokortikoiden abzuklopfen. In diesem Zusammenhang kann auch die immer wieder kontrovers diskutierte Frage der Langzeittherapie mit Depot-Glukokortikoiden vorläufig beantwortet werden.

Zusammenhänge zwischen zirkadianem Inkretionsrhythmus der körpereigenen Glukokortikoide, ihrer biologischen Halbwertszeit und den therapeutischen Dosierungsschemata

Die körpereigenen Glukokortikoide Cortisol, Corticosteron und Cortison werden

entsprechend dem Tag-Nacht-Rhythmus unterschiedlich stark ins Blut abgegeben (8). Die höchste Konzentration von Cortisol findet sich beispielsweise morgens zwischen 3 und 8 Uhr; das Minimum der Plasmakonzentration liegt entsprechend dem Minimum der körperlichen Aktivität in den späten Nachtstunden bis Mitternacht. Die Inkretion wird durch die hypothalamisch-hypophysäre Achse im ZNS gesteuert, wobei Eiweißkörper als Freisetzungsfaktoren aus hypothalamischen Zentren die Abgabe von ACTH aus der Hypophyse in Gang setzen. Die Konzentration der körpereigenen Glukokortikoide im Plasma dient im Rückkopplungsmechanismus gewissermaßen als Meßgröße für die Abgabe der Freisetzungshormone und/oder von ACTH. Der zirkadiane Rhythmus der Inkretion von Glukokortikoiden im Blut, der offensichtlich den unterschiedlichen körperlichen Belastungen des Organismus während des Tages angepaßt ist, verleiht dem Organismus die Fähigkeit, sich außergewöhnlichen körperlichen Belastungen gewachsen zu zeigen. Das legt natürlich die Frage nahe, wie sich der zirkadiane Rhythmus der Inkretion von Glukokortikoiden eines Menschen dann verhält, wenn er nicht dem gewöhnlichen 24-Stunden-Rhythmus von Ruhe und Arbeit unterworfen ist. Es gilt als erwiesen, daß Schichtarbeiter beispielsweise ihren Inkretionsrhythmus weitgehend dem Rhythmus der körperlichen Belastung anpassen. Dies kann selbstverständlich nicht ohne Auswirkungen auf die Do-

sierungsschemata bleiben! Schon lange ist bekannt, daß die exogene Zufuhr von Glukokortikoiden den Tagesrhythmus der Inkretion der körpereigenen NNR-Steroide beeinträchtigt. Das hängt verständlicherweise von der verabfolgten Dosis und der Plasma-Halbwertzeit der exogen zugeführten Glukokortikoide ab. Die *biologische Halbwertzeit*, die weitgehend mit der *Halbwertzeit der Wirkung* identifiziert werden kann, ist für die körpereigenen Steroide mit 8 bis 12 Stunden zu veranschlagen. Die meisten halb-synthetischen Glukokortikoide haben längere biologische Halbwertzeiten und selbstverständlich auch längere *Plasma-Halbwertzeiten*.

Um einen Vergleich der Wirksamkeit der verschiedenen Glukokortikoide vornehmen zu können, wurden früh sogenannte *Äquivalenzdosen* eingeführt. Mit ihnen sollten, zumeist aufgrund tierexperimenteller Modelle, Anhaltspunkte über die unterschiedliche Wirkungsstärke der verschiedenen Glukokortikoid-Typen gewonnen werden, die in die unterschiedliche Dosierung bei der Therapie umgesetzt werden können. Ursprünglich wurden die Äquivalenzdosen auf Cortisol bezogen. Später hat sich mehr und mehr der Bezug auf die in der Therapie weiter verbreiteten Glukokortikoide Prednison und Prednisolon verlagert, die vierfach stärker wirksam sind als Cortisol. Geht man beispielsweise von einer Inkretionsmenge von 30 mg/die Cortisol aus, dann sind 7,5 mg/die Prednison bzw. Prednisolon dieser Menge äquivalent.

Werden Glukokortikoide nicht, wie etwa beim Addison-Syndrom, substituiert, sondern zusätzlich zu den physiologischerweise inkretierten Mengen verabfolgt, damit ihre *pharmakodynamische Wirkung* ausgenutzt werden kann, dann stellt diese Menge schon eine Verdopplung der physiologischerweise in 24 Stunden ins Blut abgegebenen Glukokortikoid-Menge dar und muß im Hinblick auf ihre Auswirkung auf das hypothalamisch-hypophysäre Regelsystem untersucht werden. Wenn man sich in der *Dosierung dem zirkadianen Rhythmus anpaßt* und die gesamte äquivalente Dosis morgens bis spätestens 8 Uhr verabfolgt, dann ist – vorausgesetzt, der Patient entspricht aufgrund seiner Lebensweise dem normalen Inkretionsschema – keine Minderung der Ausschüttung von Cortisol aus der NNR ins Blut zu erwarten. Erst oberhalb von 15 mg Prednison muß mit einer totalen Unterdrückung des Tagesrhythmus der ins Blut abgegebenen Cortisol-Menge gerechnet werden, die über mehrere Tage anhalten kann. Weitgehend unbedenklich ist auch die *alternierende Anwendung* von Glukokortikoiden, d. h. morgens jeden zweiten Tag die Verabfolgung der doppelten Äquivalenzdosis, also z. B. 15 mg Prednison oder Prednisolon. Die Äquivalenzdosen der Glukokortikoide geben sicherlich gute Anhaltspunkte für die Kurzzeitanwendung über Tage und Wochen. Sie dürfen aber bei der *Langzeittherapie* sicherlich nicht schematisch und starr angewendet werden. So ist die individuelle Empfindlich-

keit eines Patienten gegenüber Glukokortikoiden ein ganz wesentlicher Faktor, der nur in der ärztlichen Beurteilung des Patienten erfaßt werden kann. Aus diesem Grund wird auch die Bezeichnung *Cushing-Schwellendosis* nicht mehr gerne benutzt. Statt dessen spricht man lieber von einer *Grenzdosis für die Langzeittherapie*. Sie liegt bei 7,5 mg Prednison pro die und entspricht etwa gerade der Verdopplung des täglich inkretierten Glukokortikoid-Potentials im Organismus. Im Hinblick auf die Äquivalenzdosen hat sich übrigens auch herausgestellt, daß sie für die jeweiligen Therapieschemata bestimmter Krankheiten unterschiedlich sind. So wird für die Therapie der chronischen Polyarthritiden eine geringere Dosierung ausreichen als beispielsweise für das allergische Asthma oder einen Heuschnupfen. Schließlich hängen die therapeutisch äquivalenten Mengen von den pharmakokinetischen Eigenschaften der Glukokortikoide ab. Ein eindrucksvolles Beispiel ist die unterschiedliche Wirkungsstärke von Triamcinolon und Triamcinolonacetamid, das als Verbindung für sich und nicht etwa als ein Stoff zu betrachten ist, der im Organismus als Triamcinolon wirksam würde. Bei obstruktiven, allergischen Atemwegserkrankungen erweist sich Triamcinolonacetamid (z. B. Delphicort® Amp., Volon A 10®) als gerade etwa doppelt so stark wirksam wie Triamcinolon (z. B. Delphicort®, Volon®). Dabei ist allerdings anzumerken, daß Triamcinolon täglich oral über 3 Wochen verabfolgt wurde und Triam-

EDITORIAL

cinolonacetonid als Depot nur einmal in dieser Zeit parenteral (4, 6). Mit anderen Worten heißt das, daß diese Resultate für die Berechnung einer Äquivalenzdosis ungeeignet sind. Die Abschätzung der Wirksamkeit der beiden Glukokortikoid-Präparationen ist aber unerläßlich, will man nicht die Patienten durch Überdosierungen gefährden.

Die pharmakodynamische Dosierung von Glukokortikoiden

Selbstverständlich gibt es eine Reihe von Erkrankungen, die eine weit höhere Dosierung von Glukokortikoiden erforderlich machen, als es der physiologischerweise im zirkadianen Rhythmus über den Tag inkretierten Menge entspricht. Dadurch, daß die Angleichung der Therapie-schemata an die physiologischen Inkretionsrhythmen zu stark in den Vordergrund gestellt wurden, hat es Verunsicherungen gegeben! Bei der pharmakodynamischen Dosierung von Glukokortikoiden wird wenigstens zeitweise die Unterdrückung der zirkadian gesteuerten Inkretion körpereigener Glukokortikoide in Kauf genommen. Schon bei der Anwendung von Prednison oder Prednisolon ist die Plasma-Halbwertzeit gegenüber derjenigen von Cortisol etwa verdoppelt und die biologische Halbwertzeit nahezu verdreifacht (siehe bei 10)! Für Präparate, die 6 α -Methylprednisolon, Fluorocortolon oder Triamcinolon enthalten, gilt das gleiche. Für Präparate mit Paramethason, Betamethason und Dexamethason ist die Plasma-Halbwertzeit gegenüber Cor-

tisol gut verdreifacht und die biologische Halbwertzeit nahezu vervierfacht (siehe bei 10)! Das bedeutet, daß selbst bei der Applikation der dem zirkadianen Rhythmus entsprechenden physiologischerweise inkretierten Mengen dieser Glukokortikoid-Typen nicht mehr von einem physiologischen Muster der Kinetik gesprochen werden kann. Schon gar nicht trifft dies bei der Applikation pharmakodynamischer Dosen zu. Hier ist weniger die Therapie selbst als deren Beendigung problematisch (7). Da bei der pharmakodynamischen Glukokortikoidtherapie auch aus anderen Gründen eine Dosierung rund um die Uhr vorgenommen wird, beispielsweise mit täglich 3 bis 4 Dosierungen, versucht man bei der Beendigung der Therapie zunächst die mittäglichen und abendlichen Dosierungen zu verringern und langsam abzusetzen. Schließlich schleicht man sich durch die weitere Verringerung der morgendlichen Dosierung und deren Angleichung an die physiologischerweise inkretierten Mengen aus. Dabei hat man gelernt, daß die Applikation von Glukokortikoiden, auch wenn sie kurzfristig hoch dosiert angewendet werden müssen, solange keine nachteiligen Wirkungen erkennen läßt, solange die Glukokortikoidkonzentration im Plasma ausreichend hoch ist.

Schwierigkeiten können dann auftreten, wenn im Zuge des Ausschleichens nach einer mittellangen oder über längere Zeit durchgeführten Therapie gerade noch etwa Mengen von 15–20 mg/die

Prednison morgens verabreicht werden, die hypothalamisch-hypophysäre Regulation aber noch nicht wieder so weit hergestellt ist, daß sie die physiologische Adaptation an Belastungen des Organismus auffangen kann: die täglich physiologischerweise inkretierten Mengen an Cortisol können bei Belastung bis zum Zehnfachen gesteigert werden! Diese Situation kann zum gefürchteten *Kortikoid-Entzugssyndrom* führen, dann nämlich, wenn die im Plasma verfügbaren Mengen zur Bewältigung einer Belastungssituation nicht ausreichen. Das Entzugssyndrom ist nicht in seiner ganzen klinischen Symptomatik mit dem Morbus Addison zu vergleichen. Schließlich ist durch die gehemmte Regulation der Inkretion von Glukokortikoiden aus der Nebenniere nicht der Mineralokortikoid-Anteil betroffen. Die Therapie besteht dementsprechend in dem Ersatz entsprechender Mengen von Glukokortikoiden, die den Organismus wieder belastungsfähig machen.

Depot-Glukokortikoide

Auf den ersten Blick scheint es paradox, daß Depot-Glukokortikoide den Organismus unter Umständen weniger belasten als äquieffektive Dosen oral zu verabfolgender Glukokortikoide. Beispielsweise konnte mit einem Depot von 40 mg Triamcinolonacetonid, das als Kristallsuspension i. m. injiziert wurde, nachgewiesen werden, daß die Suppression der Cortisolinkretion sich innerhalb von 14 bis längstens 21 Tagen wieder normalisiert (1, 5). Der

EDITORIAL

ACTH-Test war bei einer Patientin, der Triamcinolona-cetonid schon seit 10 Jahren in Abständen von 2 Monaten verabfolgt wurde, bereits 7 Tage nach der letzten Injektion wieder im Bereich der Norm (9). Damit soll nun keineswegs der Therapie mit Depot-Glukokortikoiden das Wort geredet werden; sie wird auf die Fälle beschränkt bleiben, die anders nicht zu behandeln sind. Einleuchtend aber ist, daß dann, wenn ein hinreichend großes Intervall zwischen den Depotinjektionen eingehalten wird, die Gefahr einer Regulationsstörung im hypothalamisch-hypophysären Regulationszentrum geringer zu veranschlagen ist als bei einer über Wochen anhaltenden täglichen hochdosierten Glukokortikoidgabe, die notgedrungenermaßen durch die ständig hohen Konzentrationen an Glukokortikoiden im Plasma eine Erholung der hypothalamisch-hypophysären Achse unmöglich macht. Die Fälle, bei denen auf eine Behandlung mit Depot-Glukokortikoiden zurückgegriffen werden muß, weil die Exazerbationsgefahr bei der zirkadianen oder alternierenden oralen Therapie zu groß ist, sind vor allem bei den allergischen Erkrankungen angesiedelt: obstruktive Lungenerkrankungen und schwere Formen des Heuschnupfens.

Literatur beim Verfasser

Professor Dr. W. Forth
Institut für Pharmakologie
und Toxikologie
Medizinische Fakultät
der Ludwig-Maximilians-
Universität München
Nußbaumstraße 26
8000 München 2

Wadenkrämpfe in der Schwangerschaft durch Magnesium gebessert

5,9 Prozent der untersuchten Schwangeren klagten über Wadenkrämpfe. Die Beschwerden traten fast ausschließlich in der zweiten Hälfte der Gravidität auf. Ein Zusammenhang zwischen EPH-Gestosen oder Gewichtszunahme wurde nicht beobachtet, wohl aber ein Magnesiummangel. Patienten mit Wadenkrämpfen gehören somit nicht zu einer Risikogruppe. Die Hälfte der betroffenen Frauen erhielt $2 \times 1,8$ g Monomagnesium-L-Asparat pro Tag. Nach 4 Wochen waren die meisten Patienten unter der Magnesiumtherapie beschwerdefrei, ganz im Gegensatz zu den Patienten der Gruppe ohne Magnesiumtherapie. Ein latenter Magnesiummangel in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft kann mitverantwortlich für das Auftreten von Wadenkrämpfen sein. See

Riss, P.; Bartl, W.; Jelinic, D.: Zur Klinik und Therapie von Wadenkrämpfen in der Schwangerschaft, *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 43 (1983) 329–331, II. Universitätsfrauenklinik, Spitalgasse 23, A-1090 Wien

Sollte „leichte“ Hypertonie behandelt werden?

Die gegenwärtige Unsicherheit hinsichtlich der klinischen Vorteile und Gefahren der Behandlung leichter Hypertonie – etwa ein diastolischer Blutdruckwert zwischen 90 und 104 mmHg – überläßt dem Hausarzt die unangenehme Entscheidung: Behandlung ja oder nein?

Bei dieser schwierigen therapeutischen Entscheidung, die auf bislang unvollständigen Befunden basiert, sind die Berücksichtigung der individuellen Kreislauf-Risikofaktoren jedes einzelnen Patienten sowie Anamnese, Medikationstoleranz und die Wahrscheinlichkeit der Zustimmung des Patienten zur

Therapie die einzigen Anhaltspunkte. Während experimentell bisher keine klaren Behandlungsvorteile nachgewiesen wurden, bedeutet das nicht zwangsläufig, daß diese nicht existieren. Zu hoffen ist, daß künftige wie auch diverse laufende Studien (z. B. British MRC Trial) Klarheit bringen. Bis Endgültiges vorliegt, scheint die intensive Beobachtung der leichten Hypertonie ein vernünftiges Vorgehen. Dpe

McAlister, N. H.: Should We Treat 'Mild' Hypertension? *JAMA* 249 (1983) 379–382, Dr. N. H. McAlister, Research Computing Department, Eaton-N 12–233, Toronto General Hospital, 101 College St, Toronto, Ontario, Kanada M5G 1L7

Notiz

Warnung vor asiatischen Heilmitteln

Das Bundesgesundheitsamt in Berlin warnt vor Kauf und Anwendung einer Reihe asiatischer Asthma- und Rheumamittel, die in der Bundesrepublik Deutschland nicht zugelassen sind und z. Z. verstärkt über Anzeigen in der Laienpresse angeboten werden. In den Anzeigen wird dazu aufgefordert, die Präparate im Ausland zu bestellen und die oft hohen Rechnungsbeträge auf ausländische Konten zu überweisen. Die Arzneimittel werden häufig als „rein pflanzliches Mittel“, „homöopathische Arzneimittel“ oder „Waschlotion“ bezeichnet, obwohl sie oft nicht deklarierte, hochwirksame und nicht ungefährliche Arzneistoffe enthalten. Zum Teil werden sie unter Umgehung arzneimittelrechtlicher und zollrechtlicher Bestimmungen eingeführt. Nach Auffassung der für die Überwachung des Verkehrs mit Arzneimitteln zuständigen Länderbehörden und des Bundesgesundheitsamtes bestehen gegen diese Arzneimittel schwere medizinische Bedenken. Ihre Aufmachung ist irreführend und ihre pharmazeutische Qualität mangelhaft. BGA/H