

1 Einführung

Glucocorticoide sind Steroidhormone, die neben Mineralocorticoiden und Sexualhormonen in der Nebennierenrinde gebildet werden, und deren Synthese und Sekretion der hypothalamisch-hypophysären Steuerung unterliegt. Ihren Namen verdanken die Glucoccorticoide (GC) ihrem Einfluss auf den Kohlenhydrathaushalt, wobei auch der Protein- als auch der Fettstoffwechsel mitbeeinflusst werden. Synthetische Glucocorticoide sind chemisch veränderte Abkömmlinge des Cortisolmoleküls, bei denen die unerwünschten mineralocorticoiden Nebenwirkungen (NW) vermindert und die erwünschten glucocorticoiden Wirkungen verstärkt sind. Davon weisen nur Prednison und Prednisolon eine mineralocorticoide Restwirkung auf. Unter den übrigen Substanzen bestehen quantitative Wirkungsunterschiede in Form von Wirkungsstärke (relative glucocorticoide Potenz) und Wirkungsdauer (Rezeptoraffinität und Plasma-Halbwertszeit).

Die GC-Therapie ist seit langem nicht mehr auf die Substitution bei Nebennierenrindeninsuffizienz (NNR-Insuffizienz) beschränkt, sondern erstreckt sich auf vielfältige verschiedene Medizinbereiche. Die Therapiegrundlage stellt sowohl die antiphlogistische als auch die antiproliferative Wirkung der GC dar. Somit handelt es sich bei der Verwendung von GC um einen symptomatischen Behandlungsansatz. Heutzutage kommen alle möglichen Applikationsformen und Dosierungen zum Einsatz. Allerdings werden intramuskuläre Injektionen aufgrund unzureichender Anpassung an die zirkadiane Rhythmik, lokaler atrophischer Wirkung und des Infektionsrisikos seltener angewandt. Das Anwendungsspektrum reicht von rheumatischen Erkrankungen (Rheumatoide Arthritis (RA), Kollagenosen, systemischer Lupus erythematodes (SLE), Polymyalgia rheumatica), allergischen Erkrankungen (allergischer Schock, Urtikaria), über Blut- (idiopathische Thrombozytopenie, Leukämien), Magen-Darm-Krankheiten (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn), Lungen- (Asthma bronchiale), Haut- und Augenerkrankungen bis hin zu Organtransplantationen (in Kombination mit Immunsuppressiva) und zur Behandlung von malignen Tumoren (in Kombination mit Zytostatika). In letzter Zeit wird eine GC-Therapie auch als frühe Behandlungs-Option bei Erkrankungen durch gram-negative Bakterien angewendet, um generalisierte entzündliche Reaktionen zu reduzieren. GC kommen auch bei Patienten mit bakterieller Meningitis, Pneumocystis carinii-Pneumonien und bei akuten spinalen Operationen zum Einsatz. So gehören die Glucocorticoide zu den wichtigsten und am häufigsten angewandten Medikamenten.¹

Prinzipiell kann die Indikation für die GC-Behandlung als Substitutionstherapie (primäre und sekundäre NNR-Insuffizienz) oder als pharmakodynamische Therapie gestellt werden. Bei der pharmakodynamischen Therapie wird zwischen Akuttherapie, Langzeittherapie und Lokalthherapie unterschieden. Unter Akut-Notfalltherapie wird eine kurze (wenige Tage) und hochdosierte Therapie ohne Suppression des Regelkreises verstanden (bei anaphylaktischem Schock, Status asthmaticus, Quincke-Ödem, akuter Urtikaria, toxischem Lungenödem, Hirnödem, akuter Transplantationsabstoßung). Die sogenannte Stoß-/Pulstherapie ist mit relativ wenigen NW behaftet, welche gut kontrollierbar und nach Dosisreduktion/Absetzen zumeist reversibel sind (Blutzuckerentgleisung, arterielle Hypertonie, psychische Veränderungen). Manche Studien belegen jedoch, dass auch diese Therapieform nicht als ungefährlich angesehen werden kann.² Bei der Langzeittherapie handelt es sich um die häufigste Anwendungsform der GC, wobei meistens niedrige bis mittlere Medikamentendosen verabreicht werden. Die Langzeittherapie der GC stellt somit einen wesentlichen Bestandteil vieler Therapieregime in der Rheumatologie, Gastroenterologie sowie Pulmologie dar. Wegen der erheblichen Nebenwirkungen gilt bei der Langzeittherapie seit Jahren der Satz: „So viel wie nötig und so wenig wie möglich!“. Die Lokalthherapie, die insbesondere in der Ophthalmologie und Dermatologie angewendet wird, wurde lange als ungefährlich angesehen („lediglich“ lokale NW wie Atrophie und Infektionsneigung wurden beschrieben). Mittlerweile sind jedoch auch systemische NW in Abhängigkeit von der Resorptionsquote bekannt.

Die GC-Forschung ist heutzutage unter anderem auf zwei Gebiete konzentriert. Zum einen werden Untersuchungen hinsichtlich der weiterhin unklaren Wirkungsmechanismen durchgeführt. Dies betreffend wurde im Jahre 1998 von Buttgerit et al. unter Berücksichtigung der bisherigen Forschungsergebnisse die „Hypothese der modularen Glucocorticoid-Wirkungen“ vorgestellt.³ Der zweite Forschungsschwerpunkt fokussiert sich auf die Optimierung der GC-Therapie, wobei eine Therapie mit minimalen Nebenwirkungen, die sogenannte „low-dose“ Therapie angestrebt wird.

1.1 Wirkungen der Glucocorticoide

Glucocorticoide gehören zu der Gruppe der Steroidhormone mit einer von den Gonanen abgeleiteten Struktur. Zu dieser Gruppe gehören auch Östrogene, Gestagene, Androgene, Mineralocorticoide sowie Calciferole.

Anfänglich wurden die physiologischen Antworten der Glucocorticoide nur den genomischen Aspekten ihrer Wirkung zugeschrieben. Nach dieser Theorie binden GC an einen intrazellulären Rezeptorhomodimeren intrazellulären Glucocorticoidrezeptor (iGCR), der Rezeptorligandenkomplex wandert vom Zytoplasma in den Zellkern und beeinflusst dort positiv oder negativ die Transkription verschiedener Gene. Seit Jahren gibt es jedoch zunehmend Beweise für schnelle nicht-genomische Effekte, wie z. B. den Einfluss auf die Phospholipase C⁴, den Metabolismus von Phosphoinositiden⁵, den intrazellulären pH-Wert^{6, 7}, das freie intrazelluläre Ca^{8, 9} und die Proteinkinase C.¹⁰

Unter der Annahme, dass die Schnelligkeit des Wirkungseintritts eng mit der Dosierung verbunden ist, entstand eine Hypothese, welche die bisherigen klinischen Erfahrungen und experimentellen Hinweise verbindet (Abb.1-1, Tab.1-1).¹¹

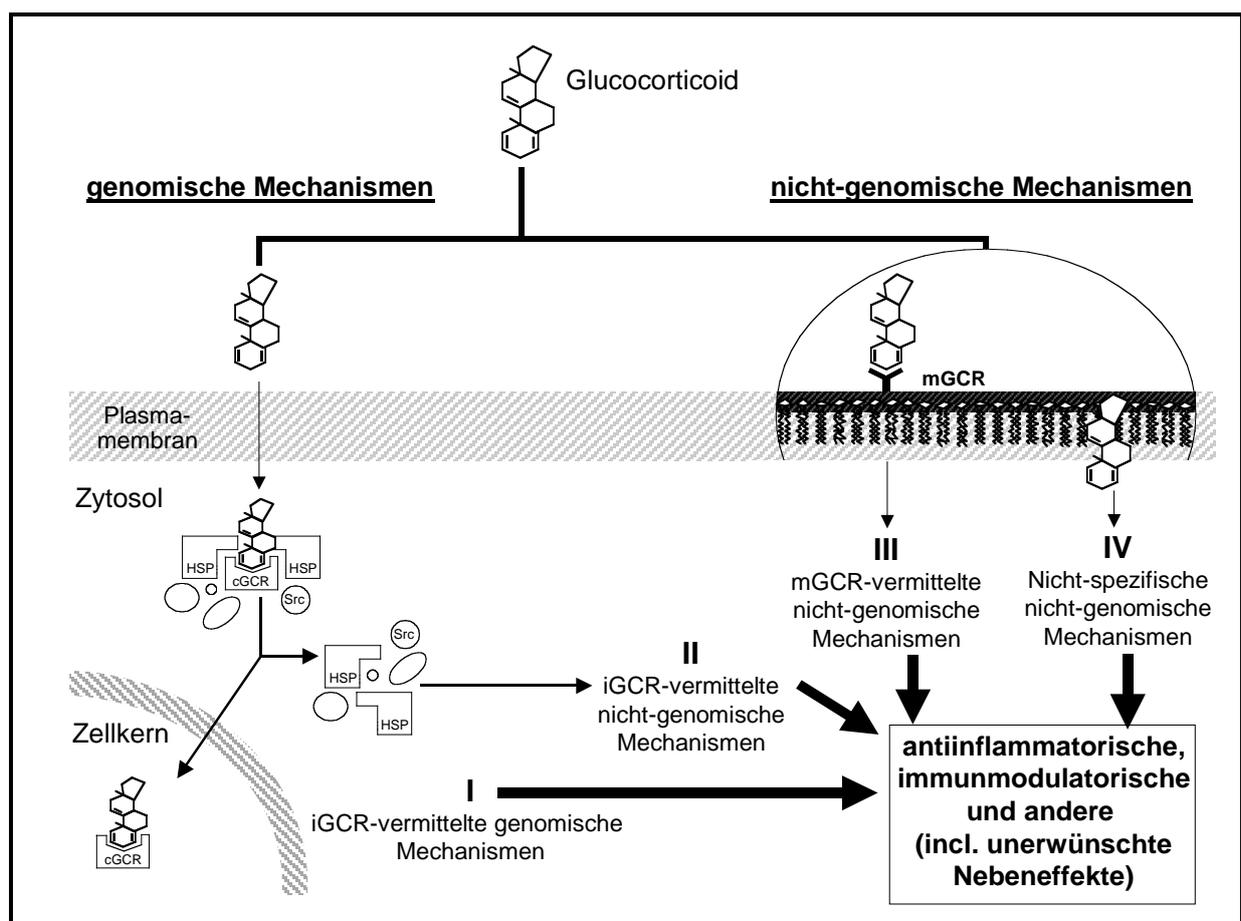


Abbildung 1-1 Wirkmechanismen der Glucocorticoide (aus: Buttgerit et al., Arthritis Rheum 2004).¹¹

Bei niedrigen GC-Dosen sind die genomischen als die am besten untersuchten Effekte bedeutsam (Abb.1-1, Mechanismen I). Aus Studien ist bekannt, dass bei

Dosen zwischen 7,5 bis 15 mg 42-63% der intrazellulären Rezeptoren besetzt sind.¹² Bei Dosissteigerung sind wahrscheinlich ab ca. 200-300 mg Prednisolonäquivalent alle Rezeptoren besetzt. Zunächst wurde die Wiederverwendung derselben Rezeptoren und deren schnelle Neusynthese diskutiert, um den Wirkungsmechanismus der klinisch seit Jahren erfolgreich verwendeten hohen Dosen zu erklären. Viele Erfahrungen deuten aber darauf hin, dass auch andere Mechanismen eine wichtige Rolle spielen. Die Hypothese der nicht-genomischen Effekte umfasst sowohl durch iGCR vermittelte Effekte (Mechanismen II), membranständige Glucocorticoidrezeptoren (mGCR, Mechanismen III) als auch physikochemische Interaktionen mit der Zellmembran (Mechanismen IV). Die Wirkung von GC wird als Kombination aller vier Mechanismen angesehen. Bei geringen Dosen sollen hauptsächlich genomische Effekte eine Rolle spielen, ab mittleren Dosen zusätzlich mGCR ihre Wirkung vermitteln und bei sehr hohen Dosen (z.B. bei der klinisch relevanten „Pulstherapie“) zusätzlich noch membranbezogene physikochemische Effekte relevant sein. In Tabelle 1-1 wurden die verschiedenen Dosierungen und die wahrscheinlichen Wege der Glucocorticoidwirkung dargestellt.

Tabelle 1-1 Verschiedene dosisabhängige Wirkungsmechanismen der Glucocorticoide (aus: Buttgerit et al., Arthritis Rheum 2004).¹¹

Dosierung (PÄ/Tag)	genomische Effekte (Rezeptorsättigung)	nicht-genomische Effekte	
		unspezifische	mGCR vermittelte
niedrige Dosen (≤7,5 mg/Tag)	+	-	?
	(<50%)		
mittlere Dosen (>7,5 bis ≤30 mg/Tag)	++	(+)	(+)
	(>50 bis <100%)		
hohe Dosen (>30 bis ≤100 mg/Tag)	++(+)	+	+
	(fast 100%)		
sehr hohe Dosen (>100 mg/Tag)	+++	++	+(+?)
	(fast 100%)		
Pulstherapie (≥250 mg/d über einige Tage)	+++	+++	+(+++?)
	(100%)		

1.1.1 Genomische Effekte

Dieser Mechanismus ist gut bekannt. Die GC wandern als lipophile Substanzen durch die Zellmembran und binden im Cytosol an gut charakterisierte und auch bereits geklonte^{13, 14} homodimere intrazelluläre Rezeptoren.

Die antiproliferativ-antiinflammatorische Wirkung der GC wird hauptsächlich durch die Inhibition der Zytokinproduktion vermittelt. Dieser Prozess geschieht auf zwei Ebenen: transkriptional und posttranskriptional. Eine transkriptionale Repression der Zytokingenexpression kann auf direktem und indirektem Wege geschehen. Der **direkte transkriptionale Mechanismus** beruht auf der Bindung von GC an die iGCR. Der iGCR existiert in zwei Isoformen. Der GCR β ist inaktiv und agiert als Antagonist von GCR α .¹⁵⁻¹⁹ Es gibt Studien, die darauf hinweisen, dass die GCR α /GCR β Ratio verantwortlich für die Resistenz von Patienten gegenüber einer GC-Therapie ist.²⁰ Zhang et al. fanden eine starke positive Korrelation zwischen GCR α Expression bzw. eine negative Korrelation zwischen GCR β Expression und dem Ansprechen von Patienten mit Colitis ulcerosa auf eine GC-Therapie.²¹

Der GCR α befindet sich im Zytoplasma und ist an einen Multi-Protein-Komplex von sog. Chaperonen gebunden, der unter anderem den Steroid receptor coactivator (Src), HSP-90 (heat-shock-protein) und Immunophilin HSP-56 enthält. Chaperone gehören zu den konservierten eukaryontischen und prokaryontischen Proteinen und sind mit großer Wahrscheinlichkeit für die Erhaltung der Funktionsfähigkeit von iGCR verantwortlich. Derart gebundene iGCR bleiben inaktiv, besitzen aber eine hohe Affinität zu GC. Die Bindung von GC an GCR α löst eine Konformationsänderung aus, die zur Dissoziation des GC-GCR α Komplexes vom HSP-90 führt. Der GC-GCR α Komplex wandert in den Zellkern, ist kurzzeitig an HSP-56 gebunden und bindet sich dann an die DNA, speziell an die "glucocorticoid-responsive elements" (GRE)-(GGTACAnnnTGTTCT).^{22, 23} Auf diese Weise inhibieren (Transrepression) beziehungsweise aktivieren (Transaktivierung) GC die Transkription von verschiedenen Genen (z.B. Annexine, Endonucleasen, Endopeptidasen, Angiotensin Converting Enzym). Besonders wichtig ist dabei auch die Hemmung der Phospholipase A₂-Synthese. Dadurch wird die Arachidonsäurekaskade beeinflusst, und es kommt zur Inhibition der Produktion von Entzündungsmediatoren.²⁴ Der Wirkungsmechanismus via Transaktivierung scheint überwiegend endokrine und metabolische Effekte hervorzurufen, wogegen die Transrepression vor allem anti-

inflammatorisch wirksam sein soll. Diese Annahme führte in letzter Zeit zur verstärkten Suche nach selektiven GC-Agonisten, deren Wirkung auf die Transrepression beschränkt sein soll.^{11, 25-27}

Der **indirekte transkriptionale Mechanismus** beruht auf einer Interaktion zwischen dem GC-GCR α Komplex und verschiedenen Transkriptionsfaktoren, z.B. AP-1 (Dimer von c-Fos und c-Jun)²⁸⁻³⁰, NF- κ B³¹⁻³² und NF-AT³³⁻³⁵. Dies passiert auf unterschiedlichen Wegen. Bekannterweise besteht NF- κ B, ein Heterodimer, aus zwei Proteinen, typischerweise p65 und p50 (auch p52, Rel, Rel B usw.).³⁶ Als Inhibitoren von diesem Transkriptionsfaktor fungieren I κ B β und I κ B α , indem beide das Wandern von NF- κ B in den Zellkern und die Bindung an bestimmte DNA-Abschnitte verhindern (der Komplex NF- κ B+ I κ B β + I κ B α ist inaktiv). GC steigern die I κ B α Synthese, was wiederum NF- κ B inaktiviert.^{37, 38} Jedoch wird diese Inaktivierung als unabhängiger oder zellspezifischer Prozess angesehen, welcher nur teilweise, wenn überhaupt, für die anti-inflammatorischen Wirkungen der GC verantwortlich gemacht wird.³⁷⁻⁴² Der GC-GCR α -Komplex kann auch größere Komplexe mit Transkriptionsfaktoren bilden, und dadurch die Bindung an die entsprechenden DNA Abschnitte reduzieren (z.B. GC-GCR α -p65p50 Komplex, GC-GCR α -NF-AT Komplex).^{43, 44} Eine dritte Möglichkeit ist die Konkurrenz zwischen NF- κ B und GC-GCR α um bestimmte Koaktivatoren wie z.B. p300 und CBP.⁴⁵ GC-GCR α kann auch Komplexe mit p65p50 bilden, die sich dann an bestimmte DNA-Stellen binden und antagonistisch zum NF- κ B wirken. Der indirekte transkriptionale Mechanismus wurde bis jetzt nur für hohe GC Dosen beschrieben.⁴⁶

Zusätzlich sind **posttranskriptionale und posttranslationale Effekte** bekannt, welche die Beeinflussung der mRNA Stabilität, deren Transkription und Sekretion beinhalten.⁴⁷⁻⁵² Glucocorticoide reduzieren beispielweise die Lebensdauer der mRNA von verschiedenen Zytokinen wie IL-1, IL-2 und TNF- α . Weiterhin haben GC die Fähigkeit, die durch Zytokine hervorgerufenen Signalkaskaden zu blockieren.⁵²

1.1.2 Nicht-genomische Effekte

Nach jahrelangen von klinischen und experimentellen Untersuchungen zur Existenz von nicht-genomischen Effekten stützen sich heute die Hinweise für nicht-genomische GC Effekte auf bisherige Beobachtungen: die GC Effekte (1) treten schneller auf, als es durch intrazelluläre Signaltransduktion möglich wäre und werden

(2) sogar bei Blockade der iGCRs beobachtet. Konjugierte nicht zellmembrangängige GC (3) sowie hohe GC Dosen (4), bei denen die iGCRs schon vollständig besetzt sind, rufen ebenfalls GC Effekte hervor.

Schnelle neurophysiologische Effekte wurden intensiv an *Taricha granulosa* studiert, wo ein Effekt schon nach 3 bis 8 Minuten beobachtet wurde.⁵³ Ähnliche neurologische Effekte wurden am Hypothalamus von Ratten, Katzen und Kaninchen beobachtet.⁵⁴⁻⁵⁷ Koukouriataki et al. zeigten, dass Dexamethason (0,1 μM) binnen 15 Minuten die Polymerisation von Aktin in menschlichen endometrialen Adenotumorzellen steigert. Die Zugabe des GC-Antagonisten RU-486 blockiert im Gegensatz zu Actinomycin D diesen Effekt. Daher ist ein nichttranskriptionaler Weg wahrscheinlich.^{58, 59} Venero et al. zeigten eine Modulation der Neurotransmission im Hippocampus der Ratten nach intraperitonealer Injektion der GC binnen 15 Minuten, klassische Antagonisten der iGCR sowie Inhibitoren der Proteinsynthese konnten diese nicht blockieren.⁶⁰ Darüber hinaus inhibiert Corticosteron den Ca-Fluss in PC12 Zellen bei maximalen Effekten mit hohen Dosen. Dieser Effekt wurde auch bei BSA-konjugiertem, nicht zellmembrangängigem Corticosteron beobachtet.⁶¹

iGCR-vermittelte nicht-genomische Effekte

In letzter Zeit weisen Daten darauf hin, dass der klassische intrazelluläre GCR nicht nur für genomische, sondern auch für nicht-genomische Steroideffekte verantwortlich ist. So zeigten Croxtall et al., dass die „epidermal growth factor“ (EGF) stimulierte Aktivierung der zytosolischen Phospholipase A2 mit konsekutiver Arachidonsäurefreisetzung durch Dexamethason schnell inhibiert werden konnte. Dieser Effekt konnte durch einen GCR-spezifischen GCR-Antagonisten aufgehoben (RU486) werden, wurde aber nicht durch einen Transkriptioninhibitor (Actinomycin) beeinflusst.⁶³ Marchetti et al. berichteten ebenfalls über einen nicht-genomisch iGCR-vermittelten Einfluss von GC auf die phosphatidylinositolspezifische Phospholipase C (PI-PLC) bei der Apoptosevermittlung von Thymozyten.⁶⁴

Es wird angenommen, dass durch die Bindung von GC an den Multi-Protein-Komplex nicht nur die Freisetzung des GC-GCR α Komplexes, sondern auch die Freisetzung der Src-Kinase bewirkt wird, welche möglicherweise für die schnellen nicht-genomischen iGCR-bedingten Effekte benötigt wird.^{63, 64} So blieb die GC-spezifische Phosphorylierung des Lipocortin 1 durch die Behandlung von A549

Zellen mit Geldanamycin (eine Substanz, die die Translokation des GC-GCR-Komplexes in den Zellkern hemmt) unbeeinflusst. Eine spezifische Inhibition der src-Kinase führte dagegen zu einer Inhibition der Lipocortin 1-Phosphorylierung.⁶³

Unspezifische nicht-genomische Effekte

Unter unspezifischen nicht-genomischen Wirkungsmechanismen von GC wird eine physikochemische Wechselwirkung von GC mit Plasmazell- und Mitochondrienmembranen verstanden. Die GC vermindern die Permeabilität für Kationen in den durch Concanavalin A stimulierten Thymozyten.⁶⁵ Klinisch relevante Konzentrationen von MP inhibieren den Transport von Calcium und Natrium über die Zellmembran, jedoch mit nur geringer Beeinflussung der Proteinsynthese.⁶⁶ Dieser Mechanismus ist unspezifisch und wird nur bei sehr hohen Dosen von GC beobachtet.^{3, 67}

Membranständige Glucocorticoidrezeptoren (mGCR)

Der mGCR wurde erstmals auf *Taricha granulosa* (Amphibium) identifiziert und charakterisiert.⁶⁸⁻⁷⁰ Das Protein wurde als 63 kDa schweres Glycoprotein beschrieben.⁷⁰ Untersuchungen mittels Antikörpern gegen den iGCR auf Zellmembranen von S-49 Lymphomzellen von Mäusen^{71, 72}, Rattenleberzellen⁷³ und menschlichen CCRF-CEM Zellen (akute lymphoblastische Leukämie)^{74, 75} ließen die Existenz von zwei unterschiedlichen Rezeptoren vermuten^{53, 70, 76-77}. Studien an CCRF-CEM Zellen haben Unterschiede zwischen mGCR und iGCR bezüglich der zellulären Lokalisation, molekularen Größe und Spezifität gezeigt. Eine Scatchard Analyse mit Dexamethason ergab eine K_D von 239 nM für die mGCR im Vergleich zu dem K_D von 19,5 nM für iGCR.⁷⁸ Andererseits gab es auch Hinweise dafür, dass ein und derselbe modifizierte Rezeptor vorliegt.^{71, 72, 74, 79} So wurden Ähnlichkeiten zwischen beiden Rezeptorproteinen gefunden. Beispielsweise haben beide Rezeptoren gemeinsame Epitope für verschiedene monoklonale Anti-GC-Antikörper; mGCR und iGCR binden dieselben Klassen von Steroiden, beide binden an GRE-DNA sowie an die gleichen Heat Shock Proteine. Außerdem werden sowohl mGCR als auch iGCR phosphoryliert.⁷²

Bis dato wurden hauptsächlich zwei Methoden für den Nachweis von mGCR angewendet, Membranpräparation durch Dichtegradientenzentrifugation^{80, 81} und konventionelle Färbung mit konjugierten GC oder monoklonalen Antikörpern gegen

intrazelluläre GC-Rezeptoren^{74, 82}. Durch unsere Arbeitsgruppe wurden zum ersten Mal mGCR auf Lymphozyten im peripheren Blut von gesunden Probanden, Patienten mit rheumatoider Arthritis, Impflingen⁸² sowie Patienten mit systemischem Lupus erythematoses⁸³ gefunden. Die konventionelle Färbung mit monoklonalen Antikörpern gegen iGCR hat sich dabei, im Gegensatz zu Untersuchungen der Östrogen-⁸⁴ oder Testosteronrezeptoren⁸⁵, als nicht sensitiv genug erwiesen. Die Verwendung von mit Fluoreszenzmolekülen gefüllten Liposomen ermöglichte eine Verstärkung des Signals und eine Darstellung der mGCR mit der Durchflusszytometrie. Diese Untersuchungen wurden mittels Fluoreszenzmikroskopie bestätigt.

1.2 Nebenwirkungen der Glucocorticoide

Das Spektrum der unerwünschten GC-Wirkungen reicht von dermalen Nebenwirkungen wie Petechien, Hautatrophie, Striae, Teleangiectasien oder Hypertrichose bis hin zu schweren Nebenwirkungen wie Glaukom, Steroiddiabetes, Osteoporose oder sogar lebensgefährlichen Nebenwirkungen wie gastrointestinalen Blutungen. Dies führte zur Limitation bzw. genauen Abwägung der Behandlungsindikation von GC. In der Tabelle 1-2 sind die GC-Nebenwirkungen bei Langzeittherapie zusammengestellt.

Tabelle 1-2 GC-Nebenwirkungen bei systemischer Therapie nach Schäcke et al.²⁶

frühe Nebenwirkungen

Müdigkeit
Gemütslabilität
Stammfettsucht
Diabetes mellitus
peptische Ulzera*
Akne

Nebenwirkungen bei Langzeittherapie

Cushingoider Habitus
Suppression der hypothalamisch-hypophysären Steuerung
Infektanfälligkeit
Osteonekrose
Myopathie
verzögerte Wundheilung

späte Nebenwirkungen

Osteoporose
Hautatrophie
Katarakt
Arteriosklerose

Wachstumsverzögerung
Fettleber

seltene Nebenwirkungen

Psychoseähnliche Komplexbilder

Pseudotumor cerebri

Glaukom

Pankreatitis

Hirsutismus oder Virilisation

Hepatomegalie

Herzinsuffizienz

* bei gleichzeitiger NSAR-Therapie

Die Abwägung der Vor- und Nachteile einer GC-Therapie gehört heutzutage zur Kunst der Therapieplanung. Seit Jahren versucht man eine Dosis zu finden, die eine „ungefährliche“ Behandlung mit GC erlaubt. So entstand der Begriff der „low-dose“ Therapie. Als Ausgangspunkt dafür wurde die so genannte Cushing-Schwellendosis verwendet, von Harvey (Chirurg aus Philadelphia, 1869-1939), als die interindividuell stark variierende Grenzdosis für GC definiert, ab der bei längerer systemischer Anwendung ein Cushing-Syndrom ausgelöst wird. Um die GC untereinander vergleichen zu können, entstand der Begriff der „Prednisolon-Äquivalentdosis“ (PÄ), die sich nur auf die antiphlogistische Wirkung des Medikaments bezieht. Vor Jahren wurde die Schwellendosis als 10 mg Prednisolonäquivalent pro Tag definiert. Heutzutage spricht man eher von 7,5 mg/d, jedoch wird häufiger von der „individuellen Schwellendosis“ gesprochen, die auch von Alter, Geschlecht und Krankheitsbild beeinflusst wird.¹ Unter Cushingsyndrom wird ein komplexes Bild von GC-Nebenwirkungen verstanden, welches das „Vollmondgesicht“, die Stammfettsucht, den sogenannten „Stiernacken“, den Hirsutismus, die arterielle Hypertonie, blaurote Striae (= Striae lividae), Osteoporose, Muskelschwäche, herabgesetzte Glukosetoleranz und Wachstumshemmung bei Kindern, Amenorrhoe und Potenzstörung zusammenfasst.

Vor einigen Jahren wurde gezeigt, dass viele Nebenwirkungen hauptsächlich durch Transaktivierung hervorgerufen werden, wogegen die antiinflammatorischen Effekte hauptsächlich durch Transrepression zu Stande kommen.²⁵ Dieses neue Verständnis der Glucocorticoidwirkung auf molekularer Zellebene ist besonders interessant für die Suche nach „ungefährlichen“ GC. Nicht alle Nebenwirkungen können jedoch nach

heutigem Stand der Transaktivierung zugeschrieben werden. Der Steroiddiabetes sowie das Glaukom scheinen auf dem Weg der Transaktivierung hervorgerufen zu werden. Die zwei wichtigsten Enzyme der Gluconeogenese, essentiell für die Entwicklung des Diabetes, Phosphoenolpyruvatcarboxykinase^{86, 87} und Glukose-6-phosphatase⁸⁸ werden durch GC aktiviert. In der Steroidglaukomentwicklung spielt die gesteigerte Synthese der extrazellulären Matrixproteine eine bedeutende Rolle. Die Langzeittherapie mit GC ruft eine Steigerung der 55-kDa TIGR/MYOC Genprodukte hervor, die sich in dem Trabekelwerk des menschlichen Auges ablagern.⁸⁹ Im Gegensatz dazu scheint die Wundheilungsstörung via Transrepression vermittelt zu sein.⁹⁰ In der Osteoporoseentwicklung sind wahrscheinlich beide Wege beteiligt.^{91, 93} In der Tabelle 1-3 sind wichtige NW der GC mit den Mechanismen zusammengefasst.

Tabelle 1-3 Mechanismen der GC-Nebenwirkungen nach Schäcke et al.²⁶

Transrepression

Supression von ACTH
Wundheilungsstörung
Infektanfälligkeit
Osteoporose

Transaktivierung

Diabetes mellitus
Glaukom
Muskelatrophie/Myopathie
Osteoporose

Unbekannte Mechanismen

Katarakt
peptische Ulzera
Hypertonus

Die Hypothese, wonach vor allem Transaktivierungsmechanismen GC-Nebenwirkungen hervorrufen, führte zur Entwicklung einer neuen Medikamentengruppe, den sogenannten SEGRAs (selective glucocorticoid receptor agonists), welche hauptsächlich über den Weg der Transaktivierung ihre Wirkung entfalten.