

Dexamethason

Synonym:

Dexamethason-21-dihydrogenphosphat, Dinatriumsalz, 9-Fluor-16 α -methylprednisolon-21-dihydrogenphosphat, Dinatriumsalz, 9-Fluor-11 β , 17,21-trihydroxy-16 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion-21-dihydrogenphosphat, Dinatriumsalz

Handelspräparate:

Hefa Pharma:
afpred-DEXA

Medopharm:
Anemul mono

Boehringer Ingelheim:
Auxiloson

Dermapharm:
Cortidexason

Winzer:
Cortisumman Augentropfen
Totocortin

ct-Arzneimittel:
dexa von et

Jenapharm:
Dexa inject Jenapharm

TAD Phrama:
Dexa-Allvoran

Merckle:
Dexabene
Lipotalon

Steigerwald:
Dexa-Brachiaian N

Hormosan:
dexa-clinit

Brenner-Efeka:
Dexa-Effekton

Lichtenstein:
Dexaflam

GALENpharma:
Dexagalen Crinale
Dexamethason Ferring

Mann:
Dexagel
Dexa in der Ophthiole

Hexal:

Dexahexal

Galderma:

Dexa Loscon

Jenapharm:

Dexamethason Jenapharm

Azupharma:

Dexamethason Azupharma

LAW:

Dexamethason LAW

medphano:

Dexamethason-mp

Rotexmedica:

Dexamethason-Rotexmedica

Medice:

Dexamonozon

Ursapharm:

Dexapox

ratiopharm:

Dexa-ratiopharm

Alcon:

Dexa-sine

Isopto-Dex

Kade:

Duodexa

Merck:

Fortecortin

Ichthyol:

Solutio Cordes Dexa

CIBA Vision:

Spersadex

Winzer:

Totocortin

Vorkommen im Trinkwasser:

Über den Urin der Anwender gelangen alljährlich große Mengen der Reinsubstanz über das Abwasser in das Grundwasser und von dort in manches Trinkwasser.

Beschaffenheit:

Weißes bis schwach gelbes, kristallines Pulver, geruchlos oder schwacher Geruch nach Ethanol, sehr hygroskopisch.

Leicht löslich in Wasser, schwer löslich in Ethanol, sehr schwach löslich in Dioxan, praktisch unlöslich in Ether und Chloroform.

Glukokortikoide dringen passiv in die Zielzelle ein und binden sich schnell an zytoplasmatische Steroidrezeptoren. Der Steroid-Rezeptor-Komplex verändert sich nun strukturell, wird dadurch aktiviert und bekommt so eine hohe Affinität für den Zellkern und die DNA.

Der aktivierte Komplex heftet sich an die Akzeptor-Stelle des Kernchromatins und induziert die Synthese von spezifischer mRNA. Nun erfolgt eine Neusynthese von Proteinen in den Ribosomen, die von der hormonregulierten mRNA bestimmt wird.

Diese Proteine sind verantwortlich für die biologische Aktivität der Glukokortikoide in der Zelle.

Die Angriffspunkte der Glukokortikoide im Gewebe sind vielfältig und nur teilweise aufgeklärt. Folgende Einzeleffekte wurden beschrieben:

- Induktion der Synthese von Enzymproteinen,
- Aktivierung von Schlüsselenzymen des Kohlenhydrat- und Eiweißstoffwechsels,
- Verminderung der Histaminausschüttung nach Antigen-Antikörper-Reaktion und Blockierung der Mediatoreffekte,
- Membranstabilisierung (Verminderung der Membranpermeabilität) durch direkte Wechselwirkung mit Membranbestandteilen und Hemmung der Kollagenase.

Dosis-Wirkungs-Beziehung:

Die Glukokortikoidtherapie wird in der Regel empirisch durchgeführt – mit der Absicht, eine effektive Behandlung mit der niedrigst möglichen Dosis zu erreichen, um die Nebenwirkungen gering zu halten. Aus der Beobachtung der Nebenwirkungen ist jedoch bekannt, dass einige Effekte sehr schnell auftreten (z.B. am zentralen Nervensystem, die endokrine Hemmung, die Störung im Elektrolythaushalt, die Hypoglykämie), andere verzögert (z. B. Fettumverteilung, Osteoporose) und wieder andere kumulativ (z.B. Katarakt). Für die therapeutische Praxis bedeutet dies, dass für jede Indikation innerhalb allgemein empfohlener Dosierungsbereiche eine individuelle Dosis für den Patienten gefunden werden muss. (TILLING; TONELLI).

Eine Sonderstellung nimmt jedoch die Behandlung des Schädel-Hirn-Traumas ein, hier konnte eine Dosis-Wirkungs-Beziehung im Tiermodell festgestellt und eine optimale Dosis gefunden werden. (DEISENROTH).

Synergismus:

Da Kortikoide indirekt Prostaglandinsynthesehemmer sind, wird deren Wirkung durch gleichzeitige Verabreichung von Pharmaka, welche ihren Angriffspunkt an der Arachidonsäurekaskade haben, verstärkt. Dies sind in erster Linie nicht steroidale Antirheumatika.

Antagonismus:

Steroide können die Ausscheidung von Salicylaten beschleunigen und ihre Wirkung herabsetzen. Hypokaliämien, welche durch Glukokortikoide verursacht werden können, verstärken bei einer Digitalistherapie die toxische Wirkung von Digitalis.

Enzyminduktion, Enzyminhibition:

Durch Enzyminduktion in der Leber kann der Glukokortikoidabbau durch Barbiturate, Phenytoin und Rifampicin beschleunigt werden. Für Dexamethason fand sich eine Verkürzung der Halbwertszeit um ca. 56 %.

Stoffwechselverhalten:

Bioverfügbarkeit:

Nach der intramuskulären Injektion von Dexamethason-21-dihydrogenphosphat wird der Phosphatester rasch und vollständig resorbiert. Gleichzeitig erfolgt die Hydrolyse des Phosphatesters. 30–60 Minuten nach der intramuskulären Injektion werden maximale Serumkonzentrationen des freien Dexamethasonalkohols erreicht (STEINER).

Nach intravenöser Injektion von Dexamethason-21-dihydrogenphosphat erfolgt die Esterspaltung sehr rasch. Maximalwerte des freien Dexamethasonalkohols werden nach 10 Minuten gemessen. Die Tatsache, dass die Hydrolyse von Dexamethason-21-dihydrogenphosphat im Vollblut *in vitro* 25mal langsamer erfolgt als *in vivo*, lässt darauf schließen, dass die Esterspaltung hauptsächlich intrazellulär, vermutlich in stark durchbluteten Organen wie Leber und Niere, stattfindet.

Bioäquivalenz:

Dexamethason hat eine etwa 30fach stärkere Glukokortikoidwirkung als Kortisol und keine mineralokortikoide Potenz. Eine Dosis von 25 mg Kortisol ist 0,75 mg Dexamethason therapeutisch äquivalent.

Ausmaß der Eiweißbindung:

Dexamethason wird dosisabhängig vorwiegend an Plasma-Albumin gebunden. Im Bereich sehr hoher Dosen zirkuliert der größte Anteil frei, d. h. nicht an Eiweiß gebunden, im Blut.

Diffusion und Konzentration in Geweben:

Verteilungsstudien an Ratten zeigten folgendes:

Nach der intravenösen Injektion von 0,1 mg/kg KG³H-Dexamethason sind nach 5 Minuten 41 % der ³H-Radioaktivität in der Leber lokalisiert; in geringerem Maße findet sich eine Anreicherung in Lunge, Nieren, Pankreas, Nebennieren, Knochenmark und Hypophyse. Nach 8 Stunden zeigt sich eine starke Verminderung der Gewebekonzentration und nach 24 Stunden eine fast vollständige Elimination der radioaktiven Substanz aus den dargestellten Organen; lediglich die Leber besitzt nach 24 Stunden noch eine Restaktivität von etwa 1 %.

Therapeutische Wirkstoffspiegel:

Mit einer Plasmahalbwertszeit von ca. 300 Minuten und einer biologischen Halbwertszeit von 36–54 Stunden gehört Dexamethason in die Kategorie der langwirksamen Kortikoide (MELBY).

Liquorgängigkeit in Prozent der gegebenen Dosis:

Beim Menschen werden 4 Stunden nach der intravenösen Applikation von radioaktivem Dexamethason maximale Dexamethason-Liquorspiegel gemessen, die etwa 1/6 der gleichzeitigen Plasmakonzentration betragen. Der Abfall des Dexamethasonspiegels im Liquor erfolgt anschließend sehr langsam, so dass 24 Stunden post inject. noch etwa 2/3 der maximalen Konzentration vorhanden sind.

Plazentapassage:

Dexamethason kann, im Gegensatz zu anderen Kortikoiden, die Plazenta zum größten Teil passieren. Dies bildet die Grundlage der prophylaktischen Kortikoidgabe an Schwangere bei drohender Frühgeburt. Appliziert man das Glukokortikoid mindestens 24 Stunden vor dem Partus, kann die Lungenreifung des Fetus beschleunigt und auf diese Weise ein Atemnotsyndrom des Frühgeborenen verhindert werden.

Bei bestehender mütterlicher Indikation sollten Prednisolon und Prednison allen anderen Glukokortikoiden (insbesondere den fluorierten Derivaten) vorgezogen werden, da der Durchtritt durch die Plazenta am geringsten ist.

Übergang in die Muttermilch:

Glukokortikoide gehen in so geringer Menge in die Muttermilch über, dass ein Säugling nur weniger als 1/100 der Dosis, die der stillenden Mutter appliziert wurde, erhalten kann.

Sollten bei stillenden Müttern höhere Dosen über längere Zeit aus Krankheitsgründen verabreicht werden, so empfiehlt sich das Abstillen.

Metabolismus:

Dexamethason-21-dihydrogenphosphat wird beim Menschen hauptsächlich als Dexamethason ausgeschieden. Zu einem kleinen Teil erfolgt eine Hydrierung bzw. Hydroxylierung der Moleküle, wobei als Hauptmetaboliten 6-Hydroxydexamethason und 20-Dihydrodexamethason entstehen. 30–40% der im Urin ausgeschiedenen Menge sind beim Menschen an Glukuronsäure oder Schwefelsäure gebunden.

Ausscheidung:

Dexamethason-21-dihydrogenphosphat wird beim Menschen hauptsächlich als freier Dexamethasonalkohol über die Nieren im Urin ausgeschieden. Zum Teil erfolgt eine Metabolisierung.

Nach Konjugierung mit Glukuron- oder Schwefelsäure in der Leber werden die Metaboliten ebenfalls hauptsächlich durch die Nieren ausgeschieden.

Indikationen:*Systemische Anwendung:*

Hirnödem, ausgelöst durch Schädel-Hirn-Trauma, intrazerebrale Blutung, neurochirurgische Eingriffe.

Apoplexie, Hirntumor, Hirnabszess, Gehirnentzündung Hirnhautentzündung, Strahlenschäden oder Vergiftungen (Heroin, Kohlenmonoxid).

Das Hirnödem tritt als Begleitsyndrom bei traumatischen, hämorrhagischen, ischämischen, tumorösen oder entzündlichen Schädigungen des Gehirns auf. Es führt wegen der starren Schädelkapsel zu einem erhöhten Hirndruck und in schweren Fällen zu Einklemmungen des Gehirns in den Tentoriumschlitz, oder das Hinterhauptsloch.

Die Notfalltherapie des *Schädel-Hirn-Traumas* mit Fortecortin Mono ist ein wichtiges Indikationsgebiet. Die bis heute andauernde intensive wissenschaftliche Diskussion führte einerseits zu einer Konkretisierung des Therapieschemas und andererseits zu einer weiteren Differenzierung der Indikation (ALTEMEYER; BAETHMANN; FAUPEL; GOBIET; HAIN; HARTMANN, KRETSCHMER; KUNZE; MARSCH; SCHIEFER). Da das Schädel-Hirn-Trauma ein unvorhersehbares Ereignis ist, bereitet die Notwendigkeit der möglichst frühzeitigen Applikation von Fortecortin Mono nach dem Unfall oft große Schwierigkeiten. Nicht zuletzt aus diesem Grund konnte neben den positiven Wirkungsnachweisen in manchen Studien keine Wirkung des Dexamethasons gefunden werden. Vergleichende Auswertungen aller Studien führen zu dem Ergebnis, dass Kortikoide nur dann wirksam sein können, wenn sie möglichst frühzeitig, d. h. innerhalb der 1- bis 2-Stundengrenze nach dem Trauma, verabreicht werden (BRAUGHLER; KRETSCHMER). Neben dem oft zu späten Applikationszeitpunkt der Initialdosis sind weitere Gründe für eine fehlende Wirksamkeit die zu niedrige Dosierung des Dexamethasons und die Anwendung bei Patienten mit infauster Prognose. Je schwerer die Traumatisierung, desto mehr profitieren jüngere Patienten von einer rechtzeitig eingeleiteten und hochdosierten Therapie mit Glukokortikoiden. Fortecortin wirkt nicht akut hirndrucksenkend, führt aber durch die langsam abschwellende Wirkung zu einer statistisch signifikanten Reduktion der pathologischen Hirndruckanstiege nach dem Trauma. Der Kortikoidtherapie des Schädel-Hirn-Traumas mit Fortecortin kommt somit die Funktion einer Basistherapie zu, die nur zusammen mit anderen Maßnahmen zur Hirndrucksenkung (z. B. Osmo-/Onkotherapie) gesehen werden darf (GOBIET).

Von der pathophysiologischen Seite her ist das durch eine Vergiftung, eine *intrazerebrale Blutung* bzw. einen *neurochirurgischen Eingriff* ausgelöste Hirnödem mit dem Hirnödem infolge eines Schädel-Hirn-Traumas vergleichbar.

Tierversuche haben gezeigt, dass die frühzeitige Verabreichung von Dexamethason in hoher Dosierung nach einer experimentellen *Apoplexie* die Entwicklung des Perinfarktödems vermindert und die zusätzliche Schädigung der Hirndurchblutung, der Blutgasreaktivität und der Autoregulation im perifokalen Randgebiet reduziert (BARBOSA-COUTINKO; OKOMATSU; HARTMANN). Bei Menschen entwickelt sich um den 2.–4. Tag nach ausgedehnten apoplektischen Insulten ein Hirnödem mit erheblicher Massenverschiebung, welches zusammen mit anderen Therapiemaßnahmen (z. B. Diuretika) eine möglichst frühzeitig nach dem Insult einsetzende hochdosierte Dexamethasontherapie für kurze Zeit rechtfertigt. Der positive Einfluss von Fortecortin Mono auf das durch einen *Hirntumor* hervorgerufene Hirnödem konnte wegen der relativ stabilen Ausgangslage der Patienten schon relativ früh objektiviert werden. Die Therapie des tumorbedingten Hirnödems mit Fortecortin Mono ist wissenschaftlich anerkannt und die Wirksamkeit klinisch unbestritten (FLÜGEL; HAFERKAMP; HEINKELEIN; SEIDEL, FROHBERG; LOKICH; WEINSTEIN; ALBERTI; BROCK; HIEBSCHER; MELBY, NEUNDÖRFER; PRANGE; ROILA; SUCHENWIRTH).

Ähnlich wie beim Hirntumor bildet sich beim *Hirnabszess* ein perifokales Ödem, das unter antibiotischer Abschirmung mit Fortecortin verkleinert werden kann (KUNZE; WOLLENFANG).

Treten im Rahmen von *Enzephalitiden* und *Meningitiden* klinische Hirndrucksymptome auf, so wird auch hier der Einsatz von Fortecortin zur Behandlung des Hirnödems empfohlen, wenn gleichzeitig eine kausale Therapie (Antibiotika) durchgeführt wird (ALEXANDER; ODIO; TONELLI).

Der hirndrucksenkende Effekt von Fortecortin wird auch zur Therapie von begleitenden Hirnödemen ausgenutzt, die im Laufe einer kurativen oder palliativen *Bestrahlungstherapie* (Radiatio) auftreten können – ebenso wie bei Vergiftungen. (FROHBERG; HARTMANN).

Anaphylaktischer Schock:

Neben Adrenalin als Primärsbstanz sind Kortikoide die Therapeutika der ersten Wahl zur Behandlung eines anaphylaktischen Schocks. Während bei den meisten anaphylaktischen Reaktionen Sensibilisierungen mit Arzneimitteln, Tierseren, Bienengift, Blütenstaub und anderen Allergenen vorausgegangen sind,

können auch ohne Sensibilisierungen beim ersten Kontakt mit Kontrastmitteln und in seltenen Fällen mit Infusionslösungen schwere anaphylaktische Reaktionen ausgelöst werden, die ein rasches und gezieltes Eingreifen erforderlich machen (KILIAN; LANGREHR; McEWEN).

Akute, schwere Hautkrankheiten:

Der lebensbedrohliche Pemphigus vulgaris stellt eine absolute Indikation für eine Kortikoidbehandlung dar. Auch schwerste generalisierte Erythrodermien reagieren im allgemeinen prompt auf parenterale Kortikoidgaben.

Akute Blutkrankheiten:

Bei akuten hämolytischen Anämien und akuter thrombozytopenischer Purpura überwindet man schwere akute Schübe mit hochdosierten parenteralen Kortikoidgaben und reduziert die Dosierung, sobald eine eindeutige Besserung des Zustandes erreicht ist. Im Rahmen der kombinierten Chemotherapie von akuten Leukämien wird neben Prednisolon auch Dexamethason verwendet (AVENARIUS; GROSS, WEISS).

Akute Nebennierenrindeninsuffizienz:

Während einer akuten primären Nebennierenrindeninsuffizienz (Addison-Krise) steht die parenterale Kortikoidtherapie mit an erster Stelle; außerdem reguliert man den Elektrolyt-Glukose-Flüssigkeitshaushalt durch Infusionen. Eine sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz beobachtet man u. a. bei Patienten, die über längere Zeit Kortikoide eingenommen haben. In diesen Fällen vermag die Nebennierenrinde bei schwerem Stress, z.B. durch Unfall, Operationen oder Infektionskrankheiten, den Mehrbedarf an Kortisol nicht mehr zu decken, so dass es zu Addison-ähnlichen Zuständen kommen kann. Hier entspricht die Kortikoidbehandlung einer echten Substitution. Im allgemeinen wird die Therapie der akuten Nebennierenrindeninsuffizienz zwar mit Hydrokortison durchgeführt, jedoch ist die initiale Behandlung im Notfall auch mit Fortecortin Mono möglich.

Lokale Anwendung:

Neben der Anwendung von Dexamethason-Kristallsuspension ist wegen des schnelleren Wirkungseintritts, der kürzeren Halbwertszeit und zur Verhinderung von möglichen Reizerscheinungen durch die Kristalle bei manchen Krankheitsbildern bzw. Patienten der Einsatz eines wasserlöslichen Dexamethasonpräparates indiziert. So werden bei der intraartikulären Injektion in sehr kleine Gelenke wasserlösliche Präparate im allgemeinen bevorzugt.

Für die lokale Applikation von Fortecortin Mono-Ampullen sind einwandfreie Injektionstechnik und absolut steriles Vorgehen die wichtigsten Voraussetzungen.

Subkonjunktivale Injektion:

Bei akuten und chronischen Erkrankungen der vorderen Augenabschnitte wie Konjunktivitis, Skleritis, Iridozyklitis und Uveitis lassen sich durch Injektion von Fortecortin Mono-Ampullen unter die untere Bulbusbindehaut gute therapeutische Ergebnisse erzielen. Bei subkonjunktivaler Anwendung kommt es zu vorübergehenden brennenden Schmerzen am Auge, die in der Regel bis 15 Minuten anhalten. Bleibende Schäden sind nicht zu erwarten. Da in vielen Fällen der o.g. Indikationen das Augenlicht des Patienten bedroht ist, muss im Einzelfall eine besonders sorgfältige Nutzen-Risikoabwägung vor Anwendung des Präparates vorgenommen werden. Es ist zu beachten, dass lokale Kortikoidanwendungen am Auge, in seltenen Fällen auch systemische Kortikoidgaben, zur Erhöhung des intraokularen Drucks führen können, (BEHRENS-BAUMANN; HOFFMANN).

Kontraindikationen:

Absolute Kontraindikationen:

In akuten Notfällen gibt es keine Gegenanzeigen.

Bei länger dauernder systemischer Anwendung, die über die Notfalltherapie und die Substitution hinausgeht: Magen- und Darmulzera; schwere Osteoporose; psychiatrische Anamnese; Herpes simplex, Herpes zoster (virämische Phase); Varizellen; ca. 8 Wochen vor bis 2 Wochen nach Schutzimpfungen; Amöbeninfektion; Systemmykosen; Poliomyelitis mit Ausnahme der bulbärenzephalitischen Form; Lymphadenitis nach BCG-Impfung; Eng- und Weitwinkelglaukom.

Bei intraartikulärer Injektion oder Infiltration ohne kausale Zusatzbehandlung: Infektionen im Anwendungsbereich.

Warnhinweis:

Fortecortin Mono 40 und Fortecortin Mono 100, jeweils Ampullen und Fertigspritzen, dürfen nicht bei Bronchialasthmatikern mit Sulfit-Überempfindlichkeit angewendet werden; ebenfalls nicht bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber Alkyl-4-hydroxybenzoaten (Parabenen).

Relative Kontraindikationen:

Hinweis:

Anwendung bei schweren Infektionen nur in Kombination mit kausaler Therapie. Bei Tuberkulose in der Anamnese Anwendung nur unter Tuberkulostatika-Schutz.

Bei lokaler Anwendung mögliche systemische Neben- und Wechselwirkungen beachten.

Während einer Schwangerschaft, besonders in den ersten 3 Monaten, soll die Behandlung nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden. Bei Langzeittherapie sind intrauterine Wachstumsstörungen nicht auszuschließen. Bei einer Behandlung zum Ende der Schwangerschaft besteht für den Feten die Gefahr einer Atrophie der Nebennierenrinde, die eine ausschleichende Substitutionstherapie beim Neugeborenen erforderlich machen kann.

Glukokortikoide gehen in die Muttermilch über. Bei Anwendung höherer Dosen oder bei einer Langzeitbehandlung sollte das Abstillen empfohlen werden.

Toxizität:

Akute Toxizität LD₅₀(mg/kg KG):

Glukokortikoide haben eine sehr geringe akute Toxizität. Nach einmaliger subkutaner Applikation beträgt die LD₅₀ für Dexamethason bei der Maus mehr als 700 mg/kg KG und bei der Ratte etwa 120 mg/kg KG innerhalb der ersten 7 Tage. Über einen Zeitraum von 21 Tagen beobachtet, verschieben sich diese Werte in niedrigere Bereiche, was als Folge schwerer Infektionskrankheiten gedeutet wird, verursacht durch die hormonbedingte Immunsuppression (FROHBERG; TONELLI).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass beim Menschen, selbst bei einer sehr hohen Dosis mit Dexamethason, immer nur Bruchteile der in toxikologischen Untersuchungen verabreichten Dosen angewandt werden. 500 mg Dexamethason sind die bislang höchste verabreichte Einzeldosis; 1700 mg Dexamethason/2 Tage die höchste innerhalb kurzer Zeit gegebene Menge; hierunter wurden keine Intoxikationssymptome festgestellt (DEISENROTH).

Chronische Toxizität (betroffene Organe):

Bei einer längerfristigen Therapie mit den Dosen muss mit ausgeprägten Nebenwirkungen gerechnet werden, wobei dem erhöhten Infektionsrisiko eine besondere Bedeutung zukommt.

Teratogene Wirkung:

Im Gegensatz zum Tier (Maus, Ratte, Kaninchen) sind Glukokortikoide beim Menschen nicht sicher embryotoxisch. Es liegen jedoch Fälle mit Gaumenspaltenbildung und intrauterinen Wachstumsstörungen nach Glukokortikoidtherapie vor. Aus diesem Grund sollte eine Behandlung mit hoch dosierten Glukokortikoiden in den ersten 3 Monaten der Schwangerschaft vermieden werden (FRICKE; FROHBERG).

Toxische Effekte in der Schwangerschaft:

Wird eine unter Kortisoltherapie stehende Frau schwanger, so besteht nach heutiger Kenntnis kein erhöhtes Risiko für eine Missbildung des Kindes.

Im Tierexperiment konnte bei hohen Dosen von Kortikoiden Missbildungen, insbesondere Gaumenspalten, festgestellt werden. Beim Menschen sind aber bei den üblicherweise verwendeten Dosen keine Beweise für eine teratogene Wirkung erbracht worden. Die Zahl der Neugeborenen mit Gaumenspalte war bei kortikoidbehandelten Müttern nicht höher als bei Müttern, die niemals ein Kortisonpräparat einnahmen. Die Schwangerschaft stellt deshalb nach übereinstimmender Meinung keine Kontraindikation gegen eine

begründete Therapie dar. Dennoch sollte man in den ersten drei Monaten einer Schwangerschaft eine kritische Nutzen-Risiko-Abwägung durchführen.

Wird die Schwangere gegen Ende der Gravidität mit Kortikoiden behandelt, kann das über die Plazenta zum Kind gelangende Hormon eine Atrophie der kindlichen Nebennierenrinde hervorrufen. Das Neugeborene kommt dann mit einer Nebennierenrindeninsuffizienz zur Welt und bedarf deshalb einer entsprechenden Substitutionsbehandlung.

Mutagenität:

Nicht bekannt.

Karzinogene Wirkung:

Keine Erkenntnisse.

Gewöhnung, Abhängigkeit:

Infolge der Wirkung auf die Psyche ist bei Dauerbehandlung eine Abhängigkeitsentwicklung nicht auszuschließen.

Therapeutischer Index:

Unerwünschte Wirkungen von Dexamethason sind abhängig von Dosis und Dauer der Behandlung sowie von Alter, Geschlecht und Grunderkrankung des Patienten.

Die Gefahr unerwünschter Wirkungen ist bei kurzfristiger Glukokortikoidtherapie (bis zu 10 Tagen), selbst mit hohen Dosen, gering.

Zu achten ist jedoch auch bei der Kurzzeitbehandlung auf intestinale Blutungen, herabgesetzte Glukosetoleranz und reduzierte Infektesistenz. Diese Probleme lassen sich therapeutisch z.B. durch Gabe von Antacida oder bei erhöhten Blutzuckerwerten durch passagere Gabe von Insulin beherrschen.

Bei länger dauernder systemischer Therapie (über 14 Tage) von Glukokortikoiden sind unerwünschte Wirkungen zu erwarten, wenn die Cushing-Schwellendosis (1,5 mg bei Dexamethason) überschritten wird.

Insgesamt hat Dexamethason eine große therapeutische Breite, wenn man die Kurzzeittherapie betrachtet. Bei der Langzeittherapie ist wie bei allen Glukokortikoiden - insbesondere bei nicht zirkadianer Anwendung - mit Suppression der Nebennierenrindenfunktion zu rechnen. Wichtig hierbei erscheint eine individuelle Anpassung der therapeutischen Dosis zur Behandlung der jeweiligen Erkrankung unter Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Aspekts.

Dexamethason besitzt als 9 α -fluoriertes Glukokortikoid eine ausgeprägte Hemmwirkung auf die Hypophyse.

Nebenwirkungen:

Die Gefahr von Nebenwirkungen ist bei der kurzfristigen Dexamethasontherapie gering. Man achte jedoch auf Magen- und Darmulzera (oft stressbedingt), die infolge der Kortikoidbehandlung symptomarm verlaufen können, und auf die Herabsetzung der Glukosetoleranz und Infektesistenz (Anwendung bei schweren Infekten nur in Verbindung mit kausaler Therapie).

Während einer Langfristtherapie mit Dexamethason können die bekannten Nebenwirkungen der Glukokortikoide auftreten, die als übersteigerte Hormonwirkungen dem Cushing-Syndrom ähnlich sind.

Vollmondgesicht; Stammfettsucht; Muskelschwäche; Hypertonie; Osteoporose; verminderte Glukosetoleranz; Diabetes mellitus; Störungen der Sexualhormonsekretion (Amenorrhö, Hirsutismus, Impotenz); Striae rubrae; Petechien; Ekchymosen; Steroidakne; Natriumretention mit Ödembildung; vermehrte Kaliumausscheidung; Inaktivität bzw. Atrophie der NNR; Vaskulitis (auch als Entzugssyndrom nach Langzeittherapie); Magenbeschwerden; Ulcus ventriculi; Erhöhung des Infektionsrisikos; Behinderung der Immunvorgänge; verzögerte Wundheilung; Wachstumsverzögerung bei Kindern; aseptische Knochennekrosen (Femur- und Humeruskopf); Glaukom; Katarakt; psychische Störungen; Erhöhung des Thromboiserisikos; Pankreatitis.

Hochdosierte Fortecortin Mono-Ampullen/Mono-Fertigspritzen sollten bei intravenöser Anwendung langsam (2-3 Minuten) injiziert werden, da bevorzugt bei zu rascher Injektion kurzfristige, bis zu 3 Minuten anhaltende, an sich harmlose Nebenerscheinungen in Form von unangenehmem Krabbeln oder Parästhesien auftreten können.

Da Dexamethason-21-dihydrogenphosphat, Dinatriumsalz, besonders bei Patienten mit allergischer Diathese (z.B. bei Asthma bronchiale), in sehr seltenen Fällen allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock auslösen kann, sollte die Bereitschaft zur Notfallbehandlung (z.B. Adrenalin, Infusion, Beatmung) gegeben sein.

Fortecortin Mono Ampullen und Fertigspritzen enthalten Alkyl-4-hydroxybenzoate (Parabene), dadurch können in seltenen Fällen Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten.

Literatur:

- AAPRO, M. S., et al.: High-Dose Dexamethasone for Prevention of cis-Platin-induced Vomiting, *Cancer Chemother. Pharmacol* (1981) 7: 11.
- ALBERTI, E., et al.: The Effect of large doses of Dexamethasone on the cerebrospinal fluid pressure in patients with supratentorial tumors, *J. Neurol.* 217 (1978):173.
- ALEXANDER, M.: Die Behandlung der Meningitis, *Intensivbeh.* 8 (1983) 4:119.
- ALTEMEYER, K. H., et al.: Fehlermöglichkeiten bei der Erstversorgung schwerverletzter Kinder, *Ztschr. Kinderchir.* 33 (1981): 4.
- ASSMUSS, H., et al.: Das Karpaltunnel-Syndrom, *Dtsch. Ärztebl.* 73 (1976): 1665.
- AVENARIUS, H. J., et al.: Basistext Hämolytische Anämien – Teil 2, *Med. Welt* 28 (1977) 4:199.
- AVERY, G. B., et al.: Controlled Trial of Dexamethasone in Respirator-Dependent Infants with Bronchopulmonary Dysplasia, *Pediatrics* 75 (1985) 1:106.
- BAETHMANN, A., et al.: Überwachungsmethoden und therapeutische Konzepte zum Schädel-Hirn-Trauma. In: *Der polytraumatische Patient*, Symposium, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1982:127.
- BAHOUS, I., et al.: Lokalbehandlung chronischer Arthritiden, *Med. Klin.* 71 (1976): 2229.
- BARBOSA-COUTINHO, L. M., et al.: Wirkung von Dexamethason auf die Extravasation von Serumproteinen beim experimentellen Herzinfarkt des Affen: Eine immunhistochemische Studie, *Acta Neuropathol.* 65 (1985): 225.
- BEHRENS-BAUMANN, W., et al.: Der Einfluss von Cortison bei der Behandlung der Pseudomonas-aeruginosa-Keratitis, *Klin. Mbl. Augenheilk.* 178 (1981): 200.
- BERNDT, S. F., und Fuhrmeister, U.: Cerebrospinal fluid levels of cortisol, prednisolone and dexamethasone following intravenous and intrathecal injection in man, *Joint Meeting of the British and German Pharmacological Societies in Berlin*, Sept. 11.–14., 1973, *Arch. Pharmacol., Suppl.* 279.
- BRANDT, H.: Ergebnisse der Infiltrations- und intraartikulären Therapie mit einer Dexamethason-Lösung, *Berliner Med.* 13 (1962): 430.
- BRAUGHLER, J. M., et al.: Current application of „high-dose“ steroid therapy for CNS injury, *J. Neurosurg.* 62 (1985): 806.
- BROCK, M.: The Effect of Dexamethasone on Intracranial Pressure in Patients with supratentorial Tumors. In: Pappius, H. M., et al.: *Dynamics of Brain Edema*, Springer, New York (1976).
- BRUERA, E. D., et al.: Improved Control of Chemotherapy – induced Emesis by the Addition of Dexamethasone to Metoclopramide in Patients Resistant to Metoclopramide, *Cancer Treatm. Rep.* 67 (1983) 4: 381.
- CASSILETH, P. A., et al.: Antiemetic Efficacy of Dexamethasone Therapy in Patients Receiving Cancer Chemotherapy, *Arch. Int. Med.* 143 (1983): 1347.
- CLARK, J. E., et al.: Local Injections of Corticosteroids, *Curr. Therap. Res.* 32 (1982):761.
- CZERWINSKI, A. W., et al.: Effects of a single, large, intravenous injection of dexamethasone, *Clin. Pharmacol. Ther.* 13 (1972) 5: 638.
- DAHMEN, G.: Klinische Erfahrungen mit Dexamethason in Kristallsuspension und in löslicher Form bei der lokalen Anwendung, *Med. Welt* 13 (1962): 2226.
- DEISENROTH, K, MEINIG, G., und SCHÜRMANN K.: Dosis- und zeitabhängige Dexamethasonwirkungen beim Kälteläsion-induzierten Hirnödem der Ratte [Experimentelle Begleitforschung zur „German Ultrahigh Dexamethasone Head Injury Study (GUDHIS)“], *Neurochirurgia*, No. 1, Vol. 33, Jan. 1990.
- ETTINGER, D. S., et al.: Antiemetic Efficacy of Dexamethasone: Randomized Double-Blind Crossover Study with Prochlorperazine, *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 3, 20. Meet. (1984): 90.
- FAUPEL, G., et al.: Dexamethason bei schweren Schädel-Hirn-Traumen, *akt. traumatol.* 8 (1978): 265.
- FAUPEL, G., et al.: Erfahrungen und Vorschläge zur Frühprognose gedeckter Schädel-Hirn-Verletzungen, insbesondere traumatischer intrakranieller Hämatome, *Nervenarzt* 51 (1980): 91.
- FITZGERALD, R. H.: Intrasyovial Injection of Steroids, *Mayo Clin. Proc.* (1976) 51 : 655.

- FLÜGEL, K. A.: Prophylaxe und Therapie des Schlaganfalls, Fortschr. Med. 98 (1980): 773.
- FRENCH, L. A., et al.: The Use of Steroids for Control of Cerebral Edema, Clin. Neurosurg., Bd. 10, Baltimore (1964): 212.
- FRICKE et al.: Drug Profiles; Basic Information on Medical Active Substances, API GO VI Verlag GmbH, Frankfurt am Main 1984.
- FROHBERG, H., et al.: (Dexamethason) Prüfung auf akute Toxizität für Mäuse, Ratten und Kaninchen nach oraler Applikation sowie für Mäuse und Ratten nach subkutaner Injektion, Kurzbericht, E. Merck, Darmstadt (1974).
- FROHBERG, H.: Embryotoxische Wirkung von Glucocorticoiden bei Tier und Mensch, Habilitationsschrift, Ruprecht-Karl-Universität, Heidelberg (1975).
- GEMEN, E.: Zur Therapie der akuten vertebra-genen Schmerzzustände, Med. Wef 14 (1963): 335.
- GOBIET, W.: Ergebnisse intrakranieller Druckmessungen im akuten posttraumatischen Stadium, Anästhesist 26 (1977) 4:187.
- GOBIET, W.: Fortschritte der Behandlung des Schädel-Hirn-Traumas im Kindesalter Chirurg (1977): 461.
- GOBIET, W.: Intensivtherapie nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma, Dtsch. Ärztebl. 74 (1977): 437.
- GOBIET, W.: The Influence of various Doses of Dexamethasone on intracranial Pressure in Patients with Severe Head Injury. In: Pappius, H. M., et al.: Dynamics of Brain Edema, Springer Verlag, New York (1976).
- GRABER, J.: Intraartikuläre und periartikuläre Injektionen an Hüft-, Knie- und Sprunggelenken, med. orthop. Techn. 105 (1985): 91.
- GROSS, R.: Idiopathische Thrombozytopenie: Abgrenzung und therapeutische Konsequenzen, Dtsch. Ärztebl. 82 (1985) 9:584.
- HABEL, A. H., et al.: Dexamethasone in Herpes Simplex Encephalitis, Lancet I (1972): 695.
- HAFERKAMP, G., et al.: Neuere pathophysiologische Aspekte zur Behandlung des Hirnödems, Schweiz. Rundsch. Mod. (Praxis) 67 (1978): 92.
- HAFERKAMP, G., et al.: Erstmaßnahmen beim „apoplektischen Insult“, Notfallmed. 4 (1978): 109.
- HAFERKAMP, G.: Diagnose und Therapie des akuten Schlaganfalls, Schwerpunktmed. 5 (1982) 3:54.
- HAIN, M., et al.: Intensivtherapie beim Kind mit Schädel-Hirn-Trauma, Ztschr. Kinderchir. 33 (1981): 1.
- HARE, L. E., et al.: Bioavailability of dexamethasone, Clin. Pharmacol. and Ther., Vol. 18, No. 3, (1975): 330–337.
- HARTMANN, A., et al.: Medikamentöse Behandlung des Hirnödems, 7. Int. Kongress f. Neurochirurgie, München 1991, Merck Report.
- HARTMANN, A., et al.: Die regionale Gehirndurchblutung des Pavians beim ischämischen Hirninfarkt unter Dexamethasonbehandlung, Fortschr. Neurol. Psych. 49 (1981) 10:380.
- HARTMANN, A.: Die medikamentöse Behandlung des Hirnödems, Nervenarzt 54 (1983): 277.
- HARTMANN, A.: Die Wirkung von Furosemid und Dexamethason auf den Liquordruck beim Hirntumor Med. Heft 27 (1976): 884.
- HEINKELEIN, J., et al.: Der unblutige Hirnschlag, Zschr. Allg. Med. 60 (1984): 893.
- HERTEL, E.: Stellenwert der Corticoide in der Orthopädie, Therapiewoche 31 (1982): 6248.
- HIELSCHER, H.: Intrakranielle Raumforderungen, Zschr. Allg. Med. 58 (1982): 1528.
- HOFFMANN, T.: Subkonjunktivale Steroidtherapie, Ärzt. Prax. 17 (1965) 44: 2280.
- JANE, J. A., et al.: Outcome and Pathology of Head Injury. In: Grossmann, R. G., et al.: Head Injury – Basic and Clinical Aspects, Raven Press, New York 1982: 229.
- KAISER, H.: Arzneimittelinteraktionen mit Kortikoiden, Fortschr. Med. 99 (1981): 1827.
- KAISER, H.: Intraartikuläre Therapie, med. orthop. Techn. 105 (1985): 81.
- KAISER, H.: Intraartikuläre Kortikoidtherapie, Therapiewoche 25 (1975): 3866.
- KAISER, H.: Praxis der Cortisontherapie, Urban & Schwarzenberg, München – Wien – Baltimore 1982.
- KARITZKY, D., et al.: Untersuchungen zur Erholung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenschicht nach hochdosierter Dexamethason-Therapie, Dtsch. med. Wschr. 105 (1980) 31: 1086.
- KILLIAN, J.: Die Notfalltherapie des anaphylaktischen Schocks, Notfallmed. 3 (1977) 3: 138.
- KRETSCHMER, H.: Möglichkeiten und Grenzen der Intensivtherapie schwerer Schädel-Hirn-Verletzungen, Akt. traumatol. 13 (1983): 139.
- KRETSCHMER, H.: Konservative oder operative Behandlung spontaner intrazerebraler Blutungen, Med. Welt 34 (1983): 844.

- KRETSCHMER, H.: Prognose schwerer Schädel-Hirn-Verletzungen im Kindes- und Jugendalter, *J. Ped. Neurol. Neurosurg.* 14 (1983): 176.
- KRETSCHMER, H.: Für und wider Dexamethason bei schweren Schädel-Hirn-Traumen, *Unfallheilk.* 87 (1984): 119.
- KRETSCHMER, H.: Sofortmaßnahmen und Frühbehandlung bei schweren Schädel-Hirn-Verletzungen, *Schwerpunktmed.* 5 (1982) 3:5.
- KUNZE, S.: Komplikationen beim Schädel-Hirn-Trauma, *Med. Welt* 36 (1985): 173.
- KUNZE, S.: Diagnose und Therapie der Hirnabszesse, *Therapiewoche* 35 (1985): 564.
- KUNZE, S.: Hirnabszess – Diagnose und Therapie, *Dtsch. Ärzteblatt* 78 (1981): 2477.
- LANGREHR, D., et al.: Epidemiology of Adverse Reactions in Anaesthesia in Germany and the Netherlands, *Klin. Wschr.* (1982): 1010.
- LANSER, K., et al.: Therapie der Schocklunge, *Dtsch. med. Wschr.* 109 (1984): 868.
- LICHTENBERGER, E., et al.: Überwachung und konservative Intensivbehandlung, *Kliniker* (1981): 40.
- LOKICH, J.J.: The Management of Cerebral Metastasis, *J. Amer. med. Ass.* 234 (1975): 748.
- MARKMAN, M., et al.: Antiemetic Efficacy of Dexamethasone, *New Engl. J. Med.* 311 (1984): 549.
- MARSH, M.L., et al.: Neurosurgical Intensive Care, *Anaesthesiology* 47 (1977) 2: 149.
- MCEWEN, L.M.: Corticosteroids in treatment of Anaphylaxis (letter), *Br. Med. J.* III, (1975). 649.
- MEINIG, G., et al.: Clinical, Chemical and CT-Evaluation of short-term and long-term Antiedema Therapy with Dexamethasone and Diuretics *Adv. Neurol.* (1980) 28: 471.
- MELBY, J.C., et al.: Clinical pharmacology of water-soluble corticosteroid esters, *Amer. Practit.*, Vol. 12, No. 3 (1961): 155–161.
- MELBY, J.C.: Adrenocorticosteroids in medical emergencies, *Med. Clin. N. Amer.*, 45 (1961): 875–886.
- MÜLLER, W.: Synoviorthese; *Münch. med. Wschr.* 126 (1984): 315.
- NABER, M., et al.: Die Primärversorgung des traumatisierten Patienten *Ztschr. Allg. Med.* 57 (1981): 948.
- NEUNDÖRFER, B.: ACTH und Kortikoide in der Neurologie, *Nervenarzt* 52 (1981): 431.
- NOLTE, D.: Therapeutische Möglichkeiten beim Status asthmaticus, *Med. Welt* 36 (1985): 116.
- ODIO, CARLA M., et al.: The beneficial effects of early dexamethasone administration in infants and children with bacterial meningitis, *The New England Journal of Medicine*, Vol. 324, Nr. 22, 30.05.1991.
- OKAMATSU, S., et al.: Protective Actions of Dexamethasone in Acute Cerebral Ischemia, *Circulatory Shock* 9 (1982): 445.
- PIERSON, W.E., et al.: A Double-Blind Trial of Corticosteroid Therapy in Status asthmaticus, *Pediatrics* 54 (1974) 3:282.
- PLANGGER, C.: Pathophysiologie und Therapie des Hirnödems, *Z. Allg. Med.* 61 (1985): 1120.
- PRANGE, H.: Zum Problem der Langzeittherapie inoperabler Hirntumoren mit Dexamethason (mit Fallbericht), *Nervenarzt* (1978): 295.
- REULEN, H.J.: Das Hirnödem bei zerebralen Tumoren, *Fortschr. Med.* 100 (1982): 1901.
- ROILA, FAUSTO, et al.: Prevention of cisplatin-induced emesis: A doubleblind multicenter randomized cross-over study comparing ondansetron and ondansetron plus dexamethasone, *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 9, No. 4 (April), 1991: 675–678.
- SAUVAIN, M.J.: Periarthropathie der Schulter, *Therap. Umschau* 42 (1985) 10: 695.
- SEIDEL, B., et al.: Zur aktuellen Therapie akuter zerebrovaskulärer Prozesse, *Dt. Gesundh. Wesen* 35 (1980): 1453.
- SCHIEFER, W.: Maßnahmen bei Schädel-Hirn-Traumen am Notfallort und während des Transportes, *Leben Retten* 3 (1979): 31.
- SCHLAPBACH, P.: Chondrokalzinose: klinische Formen, Diagnose und Therapie, *Therap. Umschau* 42 (1985): 691.
- SCHMIDT, W.: Erfahrungen mit einem gebrauchsfertigen Kortikoid-Injektionspräparat, *Landarzt* 39 (1963): 121.
- SCHUMER, W.: Dexamethasone in oligemic shock: physiological effects in Monkeys, *Arch. Surg.* 98 (1969): 259.
- SCHUMER, W., et al.: Corticosteroid Effect on Biochemical Parameters of Human Oligemic Shock, *Arch. Surg.* 100 (1970): 405.
- SEZE, S.de, et al.: Die sogenannte Periarthritis humeroscapularis, *Mk. ärztl. Fortb.* 16 (1966) 8:397.
- SHATNEY, C.H.: Management of Traumatic Shock. In: Vincent, J.L. (ed.): *Update in Intensive Care and Emergency Medicine*, Springer Verlag, Berlin – Heidelberg – New York – Tokyo (1985): 247.

- SIBBALD, W. J., et al.: High-Dose Corticosteroids in the Treatment of Pulmonary microvascular injury, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 384 (1982): 496.
- SMOLLE, J.: Zur Therapie der Pemphiguskrankheiten, *Hautarzt* (1985) 36: 96.
- STEINBEREITHNER, K.: Postoperative und posttraumatische Ateminsuffizienz, *Chirurg* 47 (1976):171.
- STEINER, W., et al., und BÜHRING, K. U.: Pharmakokinetik und Metabolismus nach einmaliger i.v. und i.m. Applikation von Dexamethason bei Wistar-Ratten und Miniaturschweinen, Bericht, E. Merck, Darmstadt (1978).
- SUCHENWIRTH, R. M. A.: Hirntumoren, *Münch. med. Wschr.* 124 (1982) 4:63.
- SVENNEVIG, J. L.: Blunt Chest Trauma. In: Vincent, J. L. (ed.): *Update in Intensive Care and Emergency Medicine*, Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg – New York – Tokyo (1985): 201.
- TÄUBER, M. G., et al.: Effects of Ampicillin and Corticosteroids on Brain Water Content, Cerebrospinal Fluid Pressure, and Cerebrospinal Fluid Lactate Levels in Experimental Pneumococcal Meningitis, *J. Infect. Dis.* 151 (1985): 528.
- TILLING, W., et al.: Experimentelle Untersuchung zur Ödembeeinflussung durch Glucocorticoide, *Sonderdruck d. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. (Kongress 1960)*: 500–503.
- TONELLI, G.: Acute toxicity of corticosteroids in the rat, *Toxicol. appl. Pharmacol.* (1966): 250–258.
- TONELLI, G.: Acute toxicity of corticosteroids in the mouse, *Steroids* 8 (1966):857-863.
- VARGISH, T., et al.: Dose-Response Relationships in Steroid Therapy for Hemorrhagic Shock, *Amer. Surg.* 43 (1977): 30.
- WALLENFANG, T., et al.: Therapy of Brain Abscess, *Adv. Neurosurg.* 8 (1981): 41.
- WEINSTEIN, J. D., et al.: The effect of Dexamethasone on brain edema in patients with metastatic brain tumors, *Neurology* 23 (1973): 121.
- WEISS, J., et al.: Chemotherapie bei vorbehandeltem Morbus Hodgkin mit Lomustin, Bleomycin, Vinblastin und Dexamethason, *Dtsch. med. Wschr.* 108 (1983): 1428.
- WETTENGEL, R.: Medikamentöse Therapie des Asthma bronchiale, *Med. Wschr.* 35 (1984): 796.
- V. WICHERT, P.: Therapeutische und prophylaktische Ansatzpunkte bei Schocklunge, *Dtsch. med. Wschr.* 102 (1977): 444.
- WITTE, S.: Der Schock als Versagen der Endstrombahn, *Med. Welt* 25 (1974): 1201.