

# PädiaAkademie

## Inhalative Glukokortikoide in der Asthmatherapie

Petra Högger · Marcus Dahlheim





# pädiatrisch gut beraten

## IMPRESSUM

### Ausgabe

Heft 02 der Reihe PädiaAkademie

### Autoren

Prof. Dr. rer. nat. Petra Högger  
Dr. med. Marcus Dahlheim

### Redaktion

Dr. Kristin Brendel-Walter  
Vanessa Baumann

### Herausgeber

Pädia GmbH  
Von-Humboldt-Straße 1  
64646 Heppenheim  
Telefon: +49 6252 9128700  
E-Mail: [kontakt@paedia.de](mailto:kontakt@paedia.de)  
[www.paedia.de](http://www.paedia.de)

ISSN 2628-412X



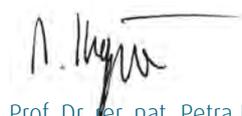
# Inhalative Glukokortikoide in der Asthmathherapie

Liebe Leserinnen und Leser\*,

inhalative Glukokortikoide (Inhalative CorticoSteroids, ICS) wirken lokal anti-inflammatorisch und stellen einen Hauptpfeiler in der Therapie des Asthma bronchiale dar. Sie werden aber auch in der Therapie des Krupp-Syndroms und des chronischen Hustens eingesetzt. In der Therapie des Asthma bronchiale ist für das Erreichen der Asthmakontrolle neben Auslöservermeidung, Instruktion und Schulung des Patienten die effektive anti-inflammatorische Therapie wichtig; kurz- und langfristige Therapie-Nebenwirkungen sind hierbei zu vermeiden. Dies setzt eine dem Individuum angepasste Auswahl des Wirkstoffs, der Dosis und des Inhalationssystems voraus.

Nach einer Einleitung zum Thema Glukokortikoide und der Erläuterung und Erklärung von oft missverstandenen Begriffen im Praxisalltag werden die Grundlagen der Inhalationstherapie mit ICS sowie die wichtigen Unterschiede zwischen den gängigen ICS dargestellt.

Wir wünschen Ihnen eine gute Lektüre!



Prof. Dr. rer. nat. Petra Högger



Dr. med. Marcus Dahlheim

## Inhalt

Inhalative Glukokortikoide in der Asthmathherapie . . . . .	4
1 Historie: Die Wurzeln der „Steroidphobie“ . . . . .	4
2 Unterschiede zwischen peroraler und topischer Anwendung . . . . .	5
3 Inhalative Glukokortikoide in der Asthmathherapie . . . . .	6
4 Inhalation und Deposition . . . . .	10
5 Pharmakologische Effekte auf zellulärer Ebene . . . . .	18
6 Kombinationstherapie mit $\beta_2$ -Sympathomimetika . . . . .	20
7 Synergistische molekularpharmakologische Effekte im Fall einer Kombinationstherapie mit $\beta_2$ -Sympathomimetika . . . . .	21
8 ICS-Therapie in unterschiedlichen Altersgruppen . . . . .	22
9 Ausblick . . . . .	22
10 Literatur . . . . .	23

\*Alle Leserinnen und Leser sind uns unabhängig von ihrem Geschlecht gleichermaßen wichtig und willkommen. Zur besseren Lesbarkeit verwenden wir in diesem Heft überwiegend die männliche Form. Wir danken für Ihr Verständnis.



**Prof. Dr. rer. nat. Petra Högger**

Julius-Maximilians-Universität  
Würzburg  
Institut für Pharmazie und  
Lebensmittelchemie  
Am Hubland  
97074 Würzburg



**Dr. med. Marcus Dahlheim**

Kinderärztliche Gemein-  
schaftspraxis Panzer, Dahl-  
heim, Wachowitz, Tönshoff  
und Stieglitz  
Praxis für Kinderpneumologie  
und Allergologie  
Collinstraße 11  
68161 Mannheim

## Lernziele

### Lernen Sie in dieser Fortbildung...

... welche Vorteile die inhalative Therapie mit Glukokortikoiden hat und wie sich die verschiedenen Wirkstoffe voneinander unterscheiden.

... welche Parameter die pulmonale Dispositionsrate beeinflussen und wie sich dies auf die Bioverfügbarkeit inhalativer Glukokortikoide auswirkt.

... wann eine Kombinationstherapie mit  $\beta$ 2-Sympathomimetika sinnvoll ist und wie eine Inhalationstherapie in unterschiedlichen Altersgruppen durchgeführt werden kann.

## Inhalative Glukokortikoide in der Asthmatherapie

**Ziel der Lokalthherapie sind maximale Effizienz bei minimaler Dosis (= erhöhte therapeutische Sicherheit). Die Wahl der passenden Substanz aus der Gruppe der inhalativen Glukokortikoide (ICS) und des für den Patienten passenden Inhalationssystems sind essentiell für Erfolg und Sicherheit der Therapie. Die in Deutschland häufig eingesetzten ICS sind Beclometasondipropionat, Budesonid, Fluticasonpropionat und Fluticasonfuroat. Seltener zum Einsatz kommen Ciclesonid und Mometasonfuroat.**

**Es gibt wesentliche zu beachtende Unterschiede zwischen diesen verfügbaren Wirkstoffen hinsichtlich Rezeptoraffinität, Geweberetention etc. Auch sind die Unterschiede zwischen den zur Anwendung kommenden Inhalationssystemen hinsichtlich der Eignung für das jeweilige Individuum sowie der generierten Teilchengrößen zu beachten.**

## 1 Historie: Die Wurzeln der „Steroidphobie“

Physiologisch vorkommende Glukokortikoide wurden in den 1930er Jahren aus Nebennierenextrakten isoliert und identifiziert (1). Die chemische Synthese von Cortison gelang im größeren Maßstab erstmals 1947 und eröffnete die Möglichkeit, Wirkpotentiale dieses Glukokortikoids zu erforschen. In einem therapeutischen Versuch erhielt so eine Patientin mit einer schweren und therapieresistenten rheumatischen Arthritis 1948 intramuskuläre Injektionen mit zweimal täglich 50 mg Cortison. Die zuvor bettlägerige Patientin war nach drei Tagen schmerzfrei und konnte nach einer Woche unbeschwert Alltagsaktivitäten nachgehen. Diese überaus überzeugenden Resultate wurden dann als „Cortisonwunder“ diskutiert (1). Ab 1949 wurde Cortison euphorisch bei diversen entzündlich-rheumatischen Krankheitsbildern eingesetzt. Die Behandlung weiterer Patienten zeigte zwar sehr schnell, dass nach wenigen Tagen der Therapie eine dosisabhängige anti-inflammatorische Wirkung erzielt wurde, dass jedoch eine längere Therapie auch zu schwerwiegenden, unerwünschten Effekten führen kann.

Chemische Derivate des Cortisons wie Prednisolon und Prednison, später auch Methylprednisolon und Dexamethason, wurden ab 1955 entwickelt. Sie wiesen eine deutlich stärkere entzündungshemmende Wirkung als Cortison und weniger unerwünschte mineralokortikoide Effekte (Ödeme, Hypertonie) auf. Die Suche nach weiteren Glukokortikoidmolekülen, die nach systemischer Verabreichung bei bester entzündungshemmender Wirkung weniger unerwünschte Effekte zeigten, wurde 1962 eingestellt.

Die potente anti-inflammatorische Wirkung der Glukokortikoide machte ihren systemischen Einsatz bei diversen entzündlichen Erkrankungen zu einer verlockenden Option, die ausgiebig genutzt wurde. Anfänglich war man bei der Wahl der verabreichten Dosen sehr großzügig, mit jedem Jahrzehnt wurden jedoch die als akzeptabel angesehenen Grenzdosen für die systemische Langzeittherapie reduziert (1). Aus der frühen Euphorie über die bis dahin beispiellosen klinischen Erfolge, die jedoch auch mit ausgeprägten unerwünschten Arzneimittelwirkungen einhergingen, hat sich bis heute eine diffuse Angst („Steroidphobie“) vor dieser Wirkstoffklasse bei vielen Patienten, aber auch in der Ärzteschaft entwickelt und bis heute gehalten. Glukokortikoide stehen damit immer noch im Ruf zwar sehr stark wirksam, aber eben auch sehr „gefährlich“ zu sein.

## 2 Unterschiede zwischen peroraler und topischer Anwendung

Eine ablehnende Haltung gegenüber einer Therapie mit Glukokortikoiden („Steroidphobie“) resultiert also aus dem früheren unreflektierten Einsatz hoher Dosen peroraler Glukokortikoide. Die unter dieser Therapie beobachteten erheblichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) wurden und werden in der Vorstellung einiger Angehöriger der Heilberufe und Patienten auf zu erwartende UAW von Glukokortikoiden, die nicht systemisch, sondern topisch (z. B. inhalativ, intranasal) verabreicht werden, projiziert. Dies hat aus mehreren Gründen keine rationale Grundlage:

### 1. Inhalative Wirkstoffe mit optimierten Eigenschaften

Die peroral eingesetzten Glukokortikoide wie z. B. Prednisolon haben seit ihrer Markteinführung in den 1950er und 1960er Jahren keine weitere Entwicklung erfahren, d. h. es wurden keine neueren Varianten dieser Arzneistoffe mit einem verbesserten Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil in die Therapie eingeführt. Die Eigenschaften der in der Asthmabehandlung verwendeten Glukokortikoide hingegen wurden systematisch verbessert, sodass nun moderne Vertreter dieser Arzneistoffklasse mit hoher Wirkpotenz und optimierter Sicherheit zur Verfügung stehen .

### 2. Niedrige systemische Plasmaspiegel nach Inhalation

Durch Optimierung der Pharmakokinetik (z. B. Bioverfügbarkeit, Halbwertszeit; siehe auch Tab. 1 und Tab. 10) und Pharmakodynamik (z. B. Wirkpotenz) der inhalativ eingesetzten Glukokortikoide ist es möglich, deutlich geringere Dosen zu verabreichen. Daher sind die maximalen Plasmaspiegel, die nach Inhalation von Glukokortikoiden gemessen werden, deutlich geringer als nach peroraler Verabreichung (Abb. 1; (3, 4)). Um überhaupt messbare Plasmaspiegel zu erzielen mussten experimentell sehr hohe (therapeutisch normalerweise nicht notwendige) Dosen der inhalativen Glukokortikoide gegeben werden (800–1000 µg) (4).

### 3. Zielgerichtete Verabreichung (Drug Targeting)

Durch die Inhalation werden die Glukokortikoide direkt in das therapeutische Zielgebiet der Lunge verabreicht und können dort ihre anti-inflammatorische Wirkung entfalten. Durch die inhalative Gabe werden hohe Wirkstoffkonzentrationen in der Lunge und sehr niedrige Konzentrationen in der systemischen Zirkulation erreicht. Dies begünstigt ein sehr vorteilhaftes Verhältnis von erwünschten therapeutischen Effekten zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW). Peroral angewendete Glukokortikoide müssen hingegen in deutlich höheren Dosen eingesetzt werden, da sie sich über das Blut in allen Geweben/Organen verteilen. Entsprechend werden durch die perorale Gabe hohe Wirkstoffkonzentrationen in der systemischen Zirkulation und eher niedrige Konzentrationen im Zielgewebe, wie z. B. der Lunge, erreicht (Abb. 3).

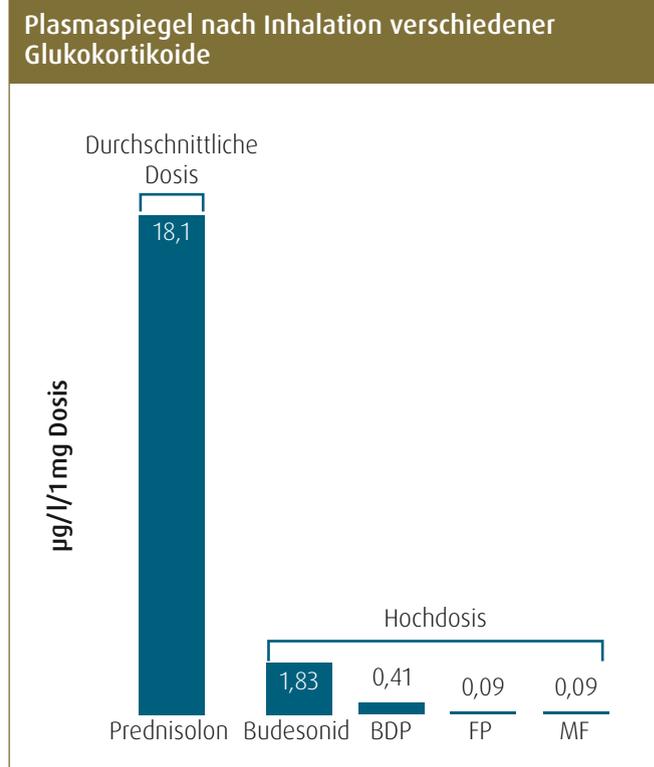


Abb. 1: Vergleich der mittleren maximalen Plasmaspiegel bei Erwachsenen unter Therapie mit durchschnittlichen therapeutischen Dosen des peroral verabreichten Glukokortikoids Prednisolon (3) und den inhalativ eingesetzten Glukokortikoiden Budesonid, Beclometasondipropionat (BDP), Fluticasonpropionat (FP) und Mometasonfuroat (MF). Die inhalativen Glukokortikoide wurden in einer Hochdosis (800–1000 µg) verabreicht, damit messbare Plasmaspiegel erhalten werden konnten (4). Zur Vergleichbarkeit wurden alle Plasmaspiegel auf eine Dosis von 1 mg standardisiert, wobei zu berücksichtigen ist, dass Prednisolon typischerweise in einer höheren Dosis, die inhalativen Glukokortikoide in einer niedrigeren Dosis als 1 mg verabreicht werden, was den Unterschied der maximalen Plasmaspiegel noch einmal vergrößert.

## EXKURS: Begriffsirrungen und -wirrungen

Die in der inhalativen Asthmatherapie eingesetzten entzündungshemmenden Arzneistoffe gehören zur Substanzgruppe der Glukokortikoide. Diese Wirkstoffgruppe wird auch häufig etwas unpräzise als „Steroide“, „Steroidhormone“, „Kortikosteroide“ oder „Kortikoide“ bezeichnet. „Steroide“ ist der übergeordnete Substanzbegriff, der sich auf die chemische Grundstruktur bezieht, die allerdings neben den Glukokortikoiden auch noch andere physiologisch vorkommende Stoffe aufweisen (Abb. 2). Zu den „Steroiden“ zählen die Sterole wie Cholesterol (synonym: „Cholesterin“), Gallensäuren und Steroidhormone. Gelegentlich werden unter „Steroiden“ die auch illegal im Doping zum Muskelaufbau eingesetzten anabolen Steroide („Anabolika“) verstanden. Diese sind jedoch synthetische Derivate des Testosterons und damit als Androgene lediglich eine spezielle Untergruppe der Steroide bzw. Steroidhormone. Steroidhormone umfassen Kortikosteroide (synonym: Kortikoide) und Sexualhormone. Die Bezeichnung „Kortikosteroide“ oder „Kortikoide“ geht auf ihren Bildungsort in der Nebennierenrinde (*Cortex glandulae suprarenalis*) zurück. Entsprechend ihrer biologischen Wirkung werden die Kortikosteroide in Glukokortikoide (Bildung in der *Zona fasciculata* der Nebennierenrinde) und Mineralokortikoide (Bildung in der *Zona glomerulosa*) unterteilt. Daneben wer-

den in der *Zona reticularis* auch noch geringe Mengen an Sexualhormonen, z. B. das androgene Prohormon Dehydroepiandrosteron (DHEA), gebildet. Da die Nebennierenrinde jedoch nicht der Hauptbildungsort für Sexualhormone ist, werden diese zumeist nicht als „Kortikosteroide“ bezeichnet.

Die therapeutisch verwendeten Glukokortikoide sind synthetische Derivate des physiologisch vorkommenden Cor-

tisols (= Hydrocortison), die durch Optimierung der chemischen Struktur eine Selektivität für den Glukokortikoidrezeptor aufweisen sowie eine vielfach erhöhte anti-inflammatorische Potenz. Es ist daher unzureichend präzise, ein Glukokortikoid als „Kortikosteroide“ oder „Steroid“ zu bezeichnen, denn obgleich ein Glukokortikoid ein Kortikosteroide bzw. Steroid ist, ist nicht jedes Kortikosteroide bzw. Steroid ein Glukokortikoid.

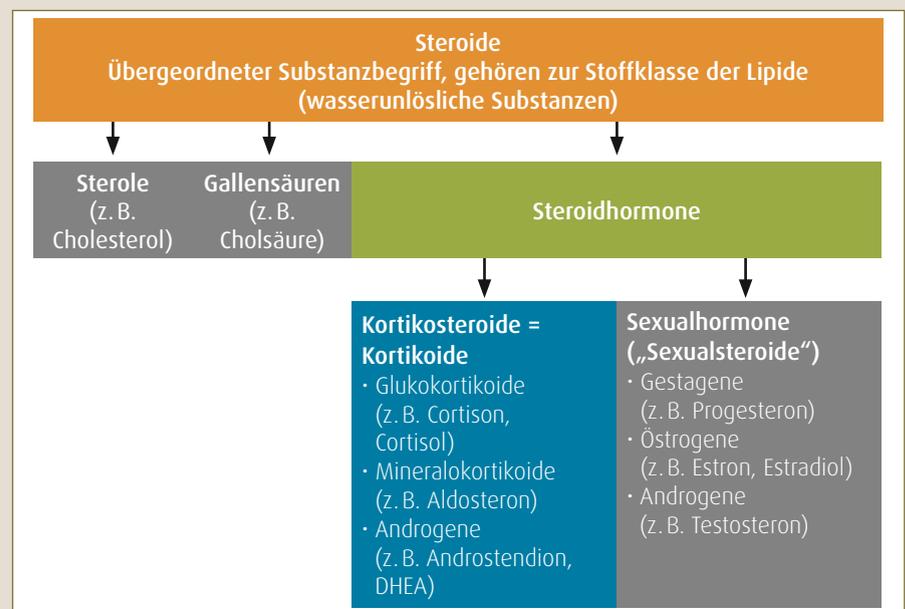


Abb. 2: Die Stoffklasse der Steroide. Glukokortikoide gehören zu den Kortikosteroiden (= Kortikoiden), die wiederum zu den Steroidhormonen zählen.

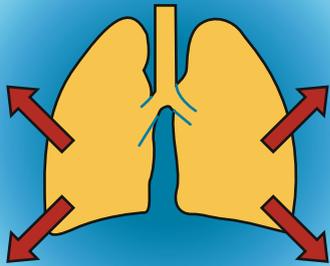
## 3 Inhalative Glukokortikoide in der Asthmatherapie

Als „Controller“ sollen inhalative Glukokortikoide (auch inhalative Kortikosteroide, ICS, genannt) möglichst effektiv auf die bronchiale Schleimhautentzündung einwirken. Dies kann als Monotherapie oder, wenn erforderlich, in Kombination mit anderen Wirkstoffen (z. B. dem ebenfalls anti-inflammatorisch wirksamen Montelukast und/oder mit langwirksamen bronchodilatierenden  $\beta_2$ -Sympathomimetika) erfolgen. Ziel ist das Erreichen einer optimalen Asthmakontrolle.

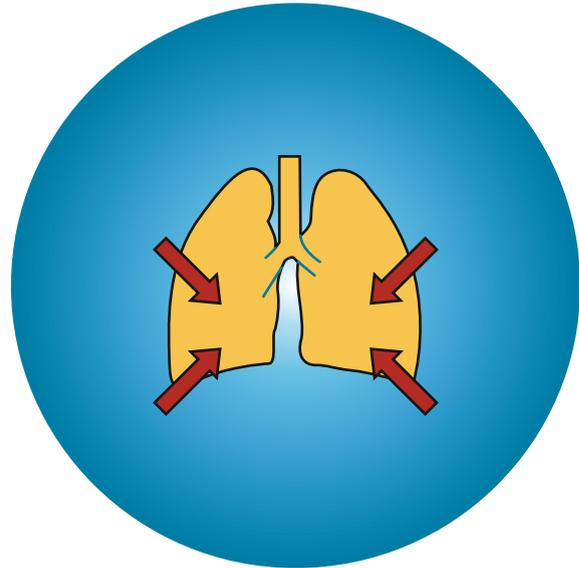
Die Wirksamkeit der ICS hängt von dem Ausmaß der lokalen Deposition am Zielort Bronchialschleimhaut, der lokalen Geweberetention und der intrinsischen Aktivität ab, die als relative Rezeptoraffinität (RRA) angegeben wird.

Der Vorteil der inhalativen gegenüber der systemischen Verabreichung liegt in der lokalen Wirkung am Zielort. Dadurch können bei guter lokaler Wirkung systemische Nebenwirkungen weitgehend vermieden werden. Dabei ist zu bedenken, dass die in den peripheren Bronchien deponierte Dosis systemisch resorbiert wird (pulmonale Bioverfügbarkeit). Je nach Substanz erfolgt dies mit einer zeitlichen Verzögerung und geringen maximalen Plasmaspiegeln (s. a. Abb. 1, Tab. 1 und Tab. 10). Je kürzer die Verzögerung, desto höher sind typischerweise die Plasmaspiegel bezogen auf die Dosis.

## Diffusionswege bei inhalativer und peroraler Gabe von Glukokortikoiden



**Inhalative Verabreichung:**  
Hohe Glukokortikoidkonzentration in der Lunge,  
niedrige Wirkstoffkonzentration im Blutkreislauf  
⇒ Drug Targeting



**Perorale Verabreichung:**  
Hohe Glukokortikoidkonzentration im Blutkreislauf,  
Wirkstoff gelangt durch Diffusion in Gewebe  
⇒ keine Selektivität für die Lunge

Abb. 3: Schematischer Vergleich der Diffusionswege inhalativ und peroral verabreichter Glukokortikoide. Nach Inhalation moderner Glukokortikoide sind hohe Wirkstoffkonzentrationen in der Lunge zu finden und sehr niedrige Plasmaspiegel. Wird ein Glukokortikoid peroral verabreicht, sind höhere Dosen erforderlich, es treten deutlich höhere Plasmaspiegel auf und der Wirkstoff gelangt dann durch Diffusion unspezifisch in alle Gewebe/Organe.

Die orale Bioverfügbarkeit sollte so gering wie möglich sein, das heißt, dass von dem verschluckten Dosisanteil möglichst wenig in der systemischen Zirkulation ankommen sollte. Aus oraler und pulmonaler Bioverfügbarkeit ergibt sich die systemische Bioverfügbarkeit. Im Hinblick auf diese Faktoren – und damit ein mögliches Nebenwirkungsrisiko – unterscheiden sich die einzelnen ICS z. T. erheblich (siehe Abschnitt 4.4 Systemische Bioverfügbarkeit der inhalierten Glukokortikoide).

Daher sollte auch bei der Lokalthherapie die Dosis in Abhängigkeit von der Asthmakontrolle stets so niedrig wie möglich und so hoch wie nötig gewählt werden.

### 3.1 Unterschiede zwischen den verschiedenen Wirkstoffen der inhalativen Glukokortikoide

Die Gruppe der inhalativ verwendeten Glukokortikoide umfasst ältere Substanzen („erste Generation“) wie Beclometasondipropionat und Budesonid sowie neuere Wirkstoffe („zweite Gene-

ration“) wie Fluticasonpropionat, Mometasonfuroat, Ciclesonid und Fluticasonfuroat.

Die meisten dieser Arzneistoffe haben unpraktisch auszusprechende lange Namen, weshalb sich die Verwendung von „Abkürzungen“ weit verbreitet hat. So werden Beclometasondipropionat als „Beclometason“, Fluticasonpropionat/Fluticasonfuroat als „Fluticason“ und Mometasonfuroat als „Mometason“ bezeichnet. Dies ist jedoch nicht nur unpräzise, sondern pharmakologisch betrachtet schlichtweg falsch. Die Wortendungen „-propionat“, „-dipropionat“ und „-furoat“ weisen einen essentiellen Teil des Wirkstoffs aus. Chemisch sind diese Substanzen keine Salze, sondern Ester und die Esterteilstrukturen (z. B. „-furoat“) verleihen diesen Wirkstoffen erst ihre besonderen Eigenschaften. Moleküle wie „Mometason“ oder „Fluticason“ existieren, es sind jedoch keine Arzneistoffe, da sie keine hinreichende Wirkpotenz haben. Nur der Ester, z. B. Mometasonfuroat oder Fluticasonpropionat, hat eine hohe Bindungsaffinität an den Glukokortikoidrezeptor und damit eine potente anti-entzündliche Wirkung.

Davon abgesehen sind mit der unkorrekten Bezeichnung der Wirkstoffe noch weitere Missverständnisse verbunden. So wird oft angenommen, dass beispielsweise Fluticasonpropionat oder Mometasonfuroat nach der Inhalation in der Lunge in Mometason

Tab. 1: Vergleichende Darstellung einiger pharmakologischer Eigenschaften der ICS

ICS	Lipophilie/Gewebebindung	Wasserlöslichkeit in µg/ml	p. o. Bioverfügbarkeit in %	RRA
BDP <sup>1</sup>	hoch	0,13	41	53
→ BMP		15,5		1345
Budesonid	mittel	16	11	935
FP	hoch	0,14	< 1	1775
MF	hoch	< 0,1	< 1	2144
Ciclesonid <sup>1</sup>	hoch	0,09	< 1	12
→ Desisobutyryl-Ciclesonid		> 7		1200
FF	hoch	≈ 0,03	< 1	2989

<sup>1</sup> Prodrug (wird durch unspezifische Esterasen aktiviert); RRA: relative Rezeptoraffinität, Referenz ist hierbei Dexamethason mit einer RRA von 100. BDP: Beclometasondipropionat; BMP: Beclometasonmonopropionat; FP: Fluticasonpropionat; MF: Mometasonfuroat; FF: Fluticasonfuroat.

bzw. Fluticason umgewandelt werden. Dies ist jedoch nicht der Fall. Nur zwei der inhalativ eingesetzten anti-entzündlichen Glukokortikoide sind sogenannte „Prodrugs“, also Arzneistoffe, die in einer inaktiven Form verabreicht und erst im Körper zu der aktiven Wirkform gespalten werden. Diese beiden Glukokortikoide sind Beclometasondipropionat und Ciclesonid. Beclometasondipropionat wird in vivo in die Wirkform Beclometasonmonopropionat (präziser: Beclometason-17-monopropionat; die „17“ spezifiziert, welcher der beiden Propionsäureester noch am Molekül verbleibt) umgewandelt. Ciclesonid wird im Körper zu Desisobutyryl-Ciclesonid gespalten. Die Aktivierung von Beclometasondipropionat und Ciclesonid erfolgt dabei durch unspezifische Esterasen, die in allen Geweben vorkommen.

Ein weiterer Grund, der dagegenspricht, die inkorrekten „Abkürzungen“ zu verwenden, ist die Existenz zweier Glukokortikoide, die sich in ihren Eigenschaften und Wirkpotenzen deutlich voneinander unterscheiden, nämlich Fluticasonpropionat und Fluticasonfuroat. Hier ist die Bezeichnung „Fluticason“ uneindeutig, die Unterscheidung aber im Hinblick auf die stofflichen und damit pharmakologischen Eigenschaften wichtig.

Eine sinnvolle Möglichkeit, die langen Glukokortikoidnamen korrekt, aber kürzer zu bezeichnen, ist die Verwendung von Abkürzungen mit Buchstaben, die alle Wirkstoffnamensbestandteile berücksichtigen. So kann Beclometasondipropionat als „BDP“ (der aktive Metabolit wäre „17-BMP“), Fluticasonpropionat als „FP“, Mometasonfuroat als „MF“, und Fluticasonfuroat als „FF“ abgekürzt werden. Eine Kurzdarstellung relevanter pharmakologischer Eigenschaften der verschiedenen ICS findet sich in Tabelle 1.

## 3.2 Inhalative Glukokortikoide der ersten Generation

Inhalative Glukokortikoide der ersten Generation sind Budesonid und Beclometasondipropionat (BDP):

**Budesonid** hat eine relative Bindungsaffinität (relative Rezeptoraffinität, RRA) von ca. 900 am Kortikosteroidrezeptor verglichen mit der von 100 bei Dexamethason. Das bedeutet, es erreicht eine ca. 9-fach höhere entzündungshemmende Wirkung durch stärkere Bindungs- und Aktivierungsfähigkeit am Rezeptor als Dexamethason. Budesonid ist weniger lipophil als die anderen ICS (s.a. Tab. 1), flutet deshalb schneller im Lungengewebe an und wird auch deutlich schneller ins Plasma umverteilt, was ein Nachteil gegenüber anderen ICS darstellt. Nach Inhalation des Budesonids fand man Plasmaspiegelkurven, die an eine intravenöse Verabreichung erinnern (4), weshalb schon in niedrigeren Dosen als bei anderen ICS mit möglichen systemischen Nebenwirkungen gerechnet werden muss. Die orale Bioverfügbarkeit liegt bei ca. 10%.

**Beclometasondipropionat (BDP)** hat eine relative Rezeptoraffinität RRA von 1345. Diese ist höher als diejenige von Budesonid, aber geringer als die von Fluticasonpropionat, Mometasonfuroat oder Fluticasonfuroat (s.a. Tab. 1). Das Prodrug BDP hat eine sehr hohe Lipophilie, d.h. es löst sich langsam im Bronchialsekret auf und verbleibt somit sehr lange in der Lunge. Die orale Bioverfügbarkeit liegt bei ca. 40%, weshalb ganz besonders bei BDP auf eine optimale pulmonale Deposition geachtet werden muss, um den Anteil der oralen Bioverfügbarkeit gering zu halten. Bei den derzeit verfügbaren BDP-Präparaten gibt es aufgrund der unterschiedlichen Formulierungen eine Spannbreite der mittleren Partikelgröße, die nicht immer genau der Fachinformation zu entnehmen ist (s. a. Abschnitt 3.4). Dies ist für die lokale Deposition und somit die Wirksamkeit aber von Relevanz und damit auch bei der Dosierung zu beachten.

Im Falle der extrafeinen Partikel (MMAD 1,1 µm) bei BDP als Lösungsdosieraerosol muss aufgrund erhöhter pulmonaler Bioverfügbarkeit, d. h. höherer Depositionsraten in der Lunge, die Dosis gegenüber herkömmlicher Partikelgröße mindestens halbiert werden, möglicherweise ist auch eine noch größere Dosisreduktion möglich und nötig (s. a. Abschnitt 4 Inhalation und Deposition). Dies wird durch die deutlich verbesserte Wirksamkeit aber wieder ausgeglichen. Wahrscheinlich besteht bei den Präparaten mit extrafeinen Teilchen ein deutlich verbessertes Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil.

### 3.3 Inhalative Glukokortikoide der zweiten Generation

Inhalative Glukokortikoide der zweiten Generation sind Ciclesonid, Fluticasonpropionat (FP), Fluticasonfuroat (FF) und Mometasonfuroat (MF):

**Ciclesonid** liegt als Lösungsdosieraerosol vor und wird daher mit kleiner Teilchengröße vernebelt. Daraus resultiert bei korrekter Inhalationstechnik eine pulmonale Deposition von über 50 % (5). Die Rezeptorbindungsaffinität des aktiven Metaboliten von Ciclesonid entspricht mit 1200 etwa dem des BDP und ist etwas höher als die des Budesonids (s. a. Tab. 1). Die vergleichsweise hohe pulmonale Deposition reduziert die Deposition im oropharyngealen Areal, was die Inzidenz lokaler unerwünschter Wirkungen (z. B. Soor) deutlich reduziert. Die orale Bioverfügbarkeit von Ciclesonid ist wie bei allen modernen ICS der zweiten Generation mit < 1 % niedrig.

**Fluticasonpropionat (FP)** liegt im Dosieraerosol als Suspension vor, was zu etwas größeren Partikeln und damit zu einer geringeren pulmonalen Depositionsrate führt, als es bei einer Lösung der Fall wäre (6). Durch seine hohe Lipophilie (Wasserlöslichkeit 0,14 µg/ml; s. a. Tab. 1) erfolgt eine langsame Auflösung und Diffusion in die Bronchialschleimhaut. Dies führt zu einer (gewünschten) verzögerten Umverteilung in die systemische Zirkulation, wodurch sich die gewünschte lokale Wirkung verlängert (7). Zusätzlich verfügt FP über eine hohe Bindungsfähigkeit an den Kortikosteroidrezeptor (RRA 1775, s. a. Tab. 1). FP hat wie alle ICS der zweiten Generation eine niedrige orale Bioverfügbarkeit (< 1 %) (8).

**Fluticasonfuroat (FF)** weist relevante pharmakokinetische und pharmakodynamische Unterschiede zu FP auf. Es hat die höchste Rezeptoraffinität (RRA 2989, s. a. Tab. 1) aller ICS und entfaltet daher schon in geringer Dosierung potente antiinflammatorische Effekte. Es ist sehr lipophil, es hat deshalb eine sehr geringe Wasserlöslichkeit (ca. 0,03 µg/ml) und eine verlängerte Verweilzeit im therapeutischen Zielorgan Lunge (9). Somit ist bei Fluticasonfuroat in der Regel eine einmal tägliche Gabe ausreichend. Annähernd lässt sich sagen: 1x tgl. 100 µg FF, inhaliert mittels Pulverinhalator, „dry powder inhaler“ (DPI), entspricht der Wirkung von 2 x 250 µg FP (ebenfalls inhaliert per DPI, also bei anzunehmender gleicher Depositionsrate).

**Mometasonfuroat (MF)** ähnelt in seinen Eigenschaften denen des FP und FF (s. a. Tab. 1). Es hat eine geringe Wasserlöslichkeit < 0,1 µg/ml und eine hohe Rezeptorbindungsaffinität (RRA 2144), sodass für diese Substanz gleichfalls die einmalige Applikation pro Tag hinreichend ist. Auch MF weist eine geringe orale Bioverfügbarkeit von < 1 % auf (10).

**Tab. 2: Vergleichstabelle niedriger, mittlerer und hoher Dosen verschiedener ICS für Kinder und Jugendliche (modifiziert nach Nationaler Versorgungsleitlinie Asthma. Auflage 2018, AWMF-Register-Nr.: nvl-002).**

Wirkstoff (ICS) Dosis pro Tag in Mikrogramm	Niedrige Dosis		Mittlere Dosis		Hohe Dosis	
	Kinder <12 Jahre	Jugendliche 12-18 Jahre	Kinder <12 Jahre	Jugendliche 12-18 Jahre	Kinder <12 Jahre	Jugendliche 12-18 Jahre
Beclometasondipropionat (BDP) – Pulver zur Inhalation	≤ 200	≤ 200	> 200–400	> 200–400	n. e.	n. e.
Beclometasondipropionat (BDP) – DA (HFA)	≤ 100	≤ 100	> 100–200	> 100–200	n. e.	n. e.
Budesonid	≤ 200	≤ 400	> 200–400	> 200–400	n. e.	n. e.
Ciclesonid	—	80	—	160	—	> 160
Fluticasonfuroat (FF)	—	—	—	100	—	> 100
Fluticasonpropionat (FP)	≤ 100	≤ 100	> 100–200	> 100–250	> 200	> 250
Mometasonfuroat (MF)	—	200	—	400	—	> 400

—: Es gibt keine Zulassung für diese Altersgruppe

n.e.: Nicht empfohlen wegen Sicherheitsbedenken. In der NVL wird bei den BDP-DA nicht unterschieden nach der Größe der freigesetzten Partikel. Weitere Details hierzu siehe Abschnitt 3.4. Bei FP wird in der NVL-Tabelle nicht unterschieden zwischen Dosieraerosol (DA) und Trockenpulverinhalator (DPI). HFA: Hydrofluoralkane.

Die genannten Charakteristika der ICS, insbesondere die RRA als Maßzahl für die Wirkpotenz, Verweilzeiten im Lungengewebe und die effektiven Depositionsraten sind die Basis für rationale Dosisentscheidungen und Dosierungsintervalle. Letztendlich spiegeln sich auch in den Dosisäquivalenztabelle der Leitlinien diese Unterschiede annähernd wider (Tab. 2).

**Grundsätzlich gilt: Die niedrigste mögliche Dosierung sollte gewählt werden, Sicherheitsbedenken sind gegen eine mögliche Unterdosierung abzuwägen.**

### 3.4 Hinweise zu den Wirkstoffen

Die unterschiedlichen BDP-Dosierungen ergeben sich aus verschiedenen Inhalationssystemen und Partikelgrößen mit resultierender unterschiedlicher Deposition. Einige BDP-haltige Dosieraerosole (DA) ermöglichen eine feinere Partikelgrößenverteilung bei der Arzneistoffabgabe und damit eine höhere Lungendeposition des Arzneistoffs im Vergleich zu BDP-haltigen Trockenpulverinhalatoren. Aber auch bei den Dosieraerosolen mit BDP ist auf mögliche und hinsichtlich Deposition und damit Dosierung relevante Unterschiede der unterschiedlichen Präparationen hinsichtlich der Partikelgrößen zu achten. In der Fachinformation vieler Präparate findet sich derzeit die Angabe, dass die abgegebene Dosis mindestens 55 % an Teilchen enthalte, die kleiner seien als 6 µm. Andere Präparate geben in der Fachinformation an, dass 60 % ± 20 % der Partikel eine Größe unter 3,3 µm (extrafeine Partikel) aufweise. Dies kann für die lokale Deposition und die Wirksamkeit am Zielort sehr relevant sein, aber auch für die systemische Bioverfügbarkeit. Eine höhere lokale Deposition, also eine höhere effektive Wirkdosis, führt zu besserer Wirksamkeit, aber auch zu höherer systemischer Bioverfügbarkeit. Dies muss bei der Dosierung beachtet werden.

Pulverinhalatoren können keine extrafeinen Partikel – wie sie von Lösungsaerosolen generiert werden – abgeben und sollten bei der Anwendung von BDP deshalb aus Sicht der Autoren nicht zum Einsatz kommen. Bei der Anwendung von BDP als Pulverinhalat (und auch als Dosieraerosol ohne extrafeine Partikel) und für Budesonid in jeder Präparation bestehen, im Vergleich zu den anderen ICS, aus Sicht der Autoren Bedenken hinsichtlich der maximalen Plasmaspiegel. Budesonid ist angesichts besserer Alternativen aus Sicht der Autoren nicht bevorzugt einzusetzen, weder als Dosieraerosol noch als Pulverinhalat.

## 4 Inhalation und Deposition

### 4.1 Partikelgröße und -verteilung

Bei Asthma bronchiale werden Arzneistoffe inhaliert mit dem Ziel, eine lokale Wirkung in den Atemwegen zu entfalten. Ziele der Lokalthherapie sind maximale Effizienz und Sicherheit durch hohe und langdauernde Arzneistoffkonzentrationen am therapeutischen Zielort bei niedrigen systemischen Wirkstoffspiegeln. Erwünscht sind daher hohe pulmonale Depositionsraten.

Die Wirkstoffe werden in der Regel als Aerosolpartikel, also Feststoffe, eingeatmet. Die lokale Deposition in den Bronchien hängt von vielen Faktoren ab. Insbesondere zu erwähnen sind die Teilchengröße (11), das Inhalationssystem und die Fähigkeit des Patienten, dieses Inhalationssystem effizient zu bedienen. Dass die Inhalation von ICS aus einem nicht atemzugsgesteuerten Dosieraerosol optimalerweise mittels Spacer erfolgen sollte, sei an dieser Stelle ausdrücklich betont (12). Damit die lipophilen ICS ihre Wirkung entfalten können, müssen sie nach Inhalation auf der Bronchialschleimhaut in Lösung gehen. Eine langsame Auflösung im Bronchialsekret ist vorteilhaft (s. a. Tab. 1), da die endobronchial deponierten Partikel ein lokales Wirkstoffreservoir darstellen, aus dem vermutlich über viele Stunden Wirkstoff freigesetzt werden kann. Die Gewebefixierung spielt sowohl für die Wirksamkeit als auch für die therapeutische Sicherheit eine Rolle. Die verlängerte Verweildauer der ICS im Zielgewebe führt zu einer langsameren Resorption in die systemische Zirkulation, sodass keine wirksamen Plasmaspiegel entstehen (7).

**Die relevanten Unterschiede der Partikelgrößen werden in den Dosierungsempfehlungen zum BDP oft nicht ausreichend hervorgehoben. Es sei darauf hingewiesen, dass ein dosisgleicher Austausch durch ein Präparat mit anderer Partikelgröße (und resultierender anderer bronchialer Deposition) im Rahmen z. B. der Rabattverträge für den Patienten ein Risiko darstellen kann (Über- oder Unterdosierung). Der verordnende Arzt sollte sich deshalb im Vorfeld überlegen, welches Präparat mit welcher Partikelgröße er verordnet und wie er gewährleistet, dass der Patient das gewählte Präparat auch erhält.**

Der Größenbereich therapeutischer Aerosolpartikel liegt ungefähr zwischen 1 und 10 µm, wobei nur Partikel, die kleiner als 5 µm sind (Feinpartikelfraktion) als geeignet für den Zielbereich Bronchien angesehen werden können (13). Damit liegt das Partikelspektrum pharmazeutischer Aerosole im mittleren Größenbereich der unter alltäglichen Bedingungen auftretenden Partikel oder Tröpfchen (Abb. 4).

Ideal wären Aerosolpartikel von exakt gleicher Größe („monodisperse“ Aerosole). Praktisch alle pharmazeutischen Aerosole ent-

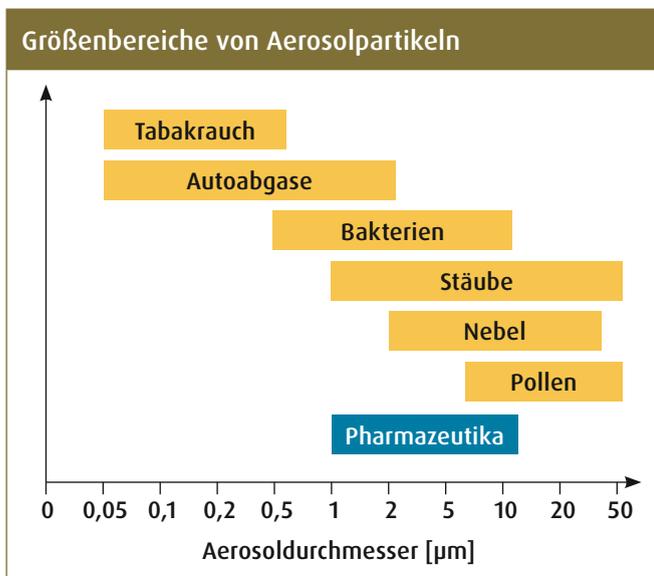


Abb. 4: Größenverteilung verschiedener Partikel oder Tröpfchen, die unter Alltagsbedingungen auftreten bzw. eingeatmet werden können, im Vergleich zum Größenbereich therapeutischer Aerosolpartikel (13).

halten jedoch Partikel mit einer gewissen Bandbreite an Durchmessern („heterodisperse“/„polydisperse“ Aerosole). Die Partikelgrößenverteilung in einem Aerosol kann wahlweise als Funktion der Partikelanzahl, des Partikelvolumens oder der Partikelmasse in Bezug auf den Durchmesser ausgedrückt werden. Sinnvoll ist die Charakterisierung des aerodynamischen Verhaltens durch den sogenannten aerodynamischen Durchmesser, der theoretisch vorhersagt, welche Fraktion des Aerosols in die Lungen gelangen kann und wo die Deposition am wahrscheinlichsten erfolgt. Der mittlere aerodynamische Durchmesser (MMAD) beschreibt eine durchschnittliche Partikelgröße, die Hälfte der Aerosolmasse hat einen kleineren, die andere Hälfte einen größeren Durchmesser.

Partikel größer als 10 µm werden typischerweise schon in den oberen Atemwegen (Mund, Nase, Rachen, Kehlkopf) abgeschieden, kleinere Partikel erreichen die Trachea und Bronchien. Nur die sehr kleinen Partikel können in die Bronchiolen und den Alveolarbereich gelangen (Abb. 5). Partikel, die einen Durchmesser kleiner als 1 µm aufweisen, können in einem Schwebesustand bleiben und unter Umständen auch wieder abgeatmet werden.

Diese beschriebenen Depositionswahrscheinlichkeiten gelten nur, wenn der Patient über den Mund inhaliert. Säuglinge, einige sehr junge Kleinkinder und manche behinderte Patienten können dies nicht bewerkstelligen. Bei einer Inhalation über die Nase gelangen deutlich weniger kleine Partikel in die unteren Atemwege bzw. in die Alveolarregion (Abb. 5). Besonders deutlich steigt dabei der Anteil der Partikel, die in den oberen (extrathorakalen) Atemwegen deponiert werden, wo sie keinen Effekt auf die Asthmasymptomatik entfalten können. Das unterstützt das Konzept, dass die Aerosolwolke einen möglichst hohen Anteil feiner Partikel (Feinpartikelfraktion, < 5 µm) enthalten sollte, um eine Deposition in den unteren Atemwegen und damit einen therapeutischen Erfolg zu erzielen.

Diese grundlegenden Prinzipien der Partikeldeposition zeigen, dass verschiedene Faktoren die effektiv in der Lunge deponierte Arzneistoffdosis beeinflussen! Nur ein richtiges Atemmanöver kann zu einer optimalen Depositionsrate führen (Tab. 4).

Die aerodynamische Partikelgrößenverteilung kann durch die Wirkstoffformulierung beeinflusst werden. Neben den schon diskutierten Faktoren der Partikelgröße und der Feinpartikelfraktion kann es auch nach dem Beginn des Inhalationsmanövers zu Partikelveränderungen in den Atemwegen kommen (13). Die relative Luftfeuchtigkeit beträgt in den Lungen ca. 99,5%, was bei leicht wasserlöslichen bzw. hygroskopischen („wasserziehen-

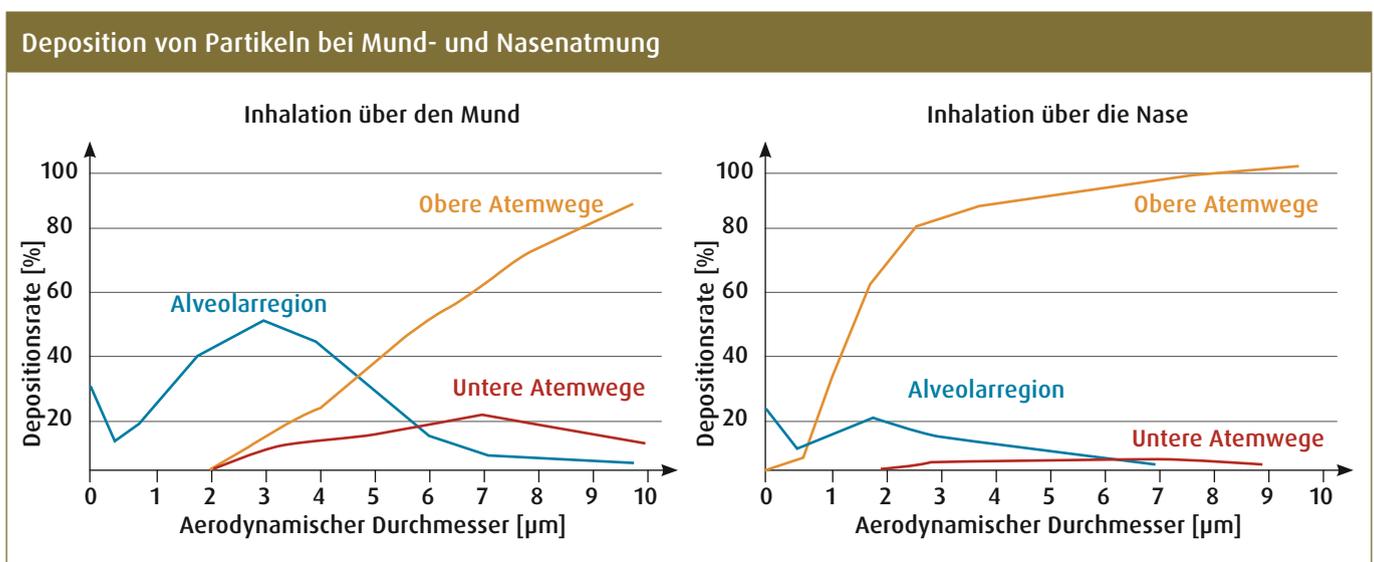


Abb. 5: Schematische Darstellung der mittleren Deposition eines Testaerosols bei gesunden Erwachsenen unter Tidalatmung mit einem Atemvolumen von 1,5 l und einer Inspirationsflussrate von 45 l/min. Die Testpartikel wurden über den Mund (links) bzw. die Nase (rechts) inhaliert (13).

den“) Partikeln zu einer schnellen Größenzunahme und damit zu veränderten Depositionseigenschaften führen kann. Die Depositionswahrscheinlichkeit verschiebt sich von den peripheren in zentrale Areale der Atemwege. In der Asthmatherapie spielt dieses Partikelgrößenwachstum eventuell für einige Bronchodilatoren ( $\beta_2$ -Sympathomimetika), nicht aber für die sehr lipophilen Glukokortikoide eine Rolle. Ebenfalls können die Flüssigkeitströpfchen feuchtvernebelter Substanzen eine Größenzunahme nach Eintritt in die unteren Atemwege erfahren.

## 4.2 Inhalationssysteme und Inhalationstechnik

Neben der Wirkstoffpartikelgröße sind Inhalationssystem und Inhalationstechnik entscheidende beeinflussbare Faktoren für das Ausmaß der pulmonalen Depositionsrate.

Zu beachten sind gerätespezifische Unterschiede (erforderliche Atemzugstärke, Teilchengröße (siehe Tab. 3) etc.). Grundsätzlich muss der Patient in der Lage sein, mit Beginn seiner Inspiration die Freisetzung des Medikamentes auszulösen und dieses dann auch tief in die Atemwege zu inhalieren. Es muss für jeden Patienten individuell das für ihn optimale System ausgewählt werden (Tab. 4), der Patient muss sein Inhalationsgerät fehlerfrei anwenden können. Davon muss der Arzt sich bei der Verordnung überzeugen.

Bei den Inhalationsgeräten ist zu unterscheiden zwischen Feuchtverneblern (Membranvernebler, Düsenvernebler oder Ultraschallvernebler), Dosieraerosol mit oder ohne Atemzugssteuerung sowie inspirationsgesteuerten Pulverinhalatoren. Atemzuggesteuerte Geräte sind in der Regel ab dem Schulalter (bei guter und effizienter Inhalationstechnik evtl. auch im Kindergartenalter) ein geeignetes Inhalationssystem. Es gibt zahlreiche verschiedene Geräte am Markt, sodass ein individuell geeignetes System ausgewählt werden kann. Die Vielfalt der Inhalationsgeräte ist für die Patienten jedoch

nicht nur vorteilhaft, da die Handhabung komplex ist und Geräte verschiedene inhalationsvorbereitende Schritte (Schütteln, Drehen etc.) und teilweise unterschiedliche Atemmanöver für eine optimale Wirkstoffdeposition erfordern. So können technische Fehler bei der Handhabung zu einem unzureichenden Therapieerfolg führen (15). Fehler bei der Inhalation treten besonders häufig nach dem Wechsel eines Inhalationsgerätes ohne erneute Schulung auf.

### 4.2.1 Feuchtvernebler

Feuchtvernebler spielen z. B. in der Therapie der Mukoviszidose und der Behandlung des akuten Krupp noch eine Rolle, in der Dauertherapie des Asthma bronchiale ist der Einsatz u. a. aufgrund des großen Aufwands (Vorbereitung, Nachbereitung, lange Inhalationszeiten) und guter Alternativen (s. u.) heute Ausnahmefällen vorbehalten.

### 4.2.2 Dosieraerosole

Dosieraerosole (DA, pressurized metered-dose inhaler, pMDI) enthalten das Medikament in einem mit Treibgas gefüllten Metallkanister. Sie geben auf Druck den Inhalt frei. Der Wirkstoff kann im Treibmittel gelöst oder suspendiert sein. Aus Lösungen können kleinere Partikel generiert werden als aus Suspensionen. Ciclesonid und manche BDP-Präparate liegen in Lösung vor, Budesonid und FP und die meisten BDP als Suspension. Gängige Treibmittel sind z. B. Hydrofluoralkane (HFA) und Norfluan.

Dosieraerosole gibt es mit und ohne Atemzugsteuerung (Tab. 4). Leider sind Dosieraerosole ohne Atemzugsteuerung das aus Kostengründen am häufigsten zum Einsatz kommende System. Dies ist im Falle einer Anwendung ohne Spacer nicht nur im Kindesalter (hier aber ganz besonders) kritisch zu sehen, da eine effektive Inhalationstechnik mit diesen Geräten sehr schwierig (und bei jüngeren Kindern praktisch unmöglich) ist. Eine hohe oropharyngeale Deposition ist mit erhöhtem Risiko lokaler UAW (z. B. Soor im Falle der Inhalation von ICS) korreliert. Die Verwendung eines

Tab. 3: Faktoren, die das Ausmaß der Aerosoldeposition in der Lunge beeinflussen (nach (13))

Faktor	Lipophilie/Gewebebindung
Aerodynamische Partikelgrößenverteilung	Partikelgröße Feinpartikelfraktion (< 5 $\mu\text{m}$ ) Partikelveränderung durch Luftfeuchtigkeit etc.
Inhalationstechnik	Inspirationsflussrate Inhalationsvolumen Atemfrequenz Atempause nach Inhalation
Anatomie der Atemwege	Interindividuelle Variabilität der Anatomie Altersabhängige Entwicklung/Veränderung der Anatomie Krankheitsinduzierte Variationen der Anatomie

Tab. 4: Beispiele für Inhalationssysteme für ICS, die in der Therapie des Asthma bronchiale eingesetzt werden<sup>1</sup>

Inhalationssystem (Device)		Inhalation: Einatmung		„Unterstützung“	„Unterstützung“
		kräftig/rasch	langsam		
<b>Pulverinhalator</b>	Cyclohaler®	X		-	EK
	Diskus®	X		akustisch	Ja
	Easyhaler®	X		akustisch	Ja
	Ellipta®		X	akustisch	Ja
	Elpenhaler®		X	-	B
	Forspiro®	X		akustisch	Ja
	Nexthaler®	X		akustisch	Ja
	Novolizer®	X		optisch	Ja
	Spiromax®	X		akustisch	Ja
	Turbohaler®	X		-	Ja
	Twisthaler®	X		-	Ja
	<b>Dosieraerosol<sup>2</sup></b>	Autohaler®		X	akustisch
Easi-Breathe®			X	-	-

<sup>1</sup> Die Systeme erfordern unterschiedliche Einatemmanöver für eine optimale Deposition des Arzneistoffs in der Lunge. Die „Unterstützung“ bezieht sich auf akustische oder optische Hilfen, die entweder eine korrekte Handhabung bei der Vorbereitung des Inhalationssystems oder aber bei der Inhalation selbst anzeigen; <sup>2</sup> atemzugsgesteuert; EK: einzelne Kapseln; B: Blister

Tab. 5: Verfügbarkeit von ICS für verschiedene Inhalationssysteme in der Therapie des Asthma bronchiale

Arzneistoff	Pulverinhalator	Dosieraerosol	Feuchtvernebler
<b>ICS Monotherapie</b>			
Beclometasondipropionat (BDP)	X	X	X
Budesonid	X	X	X
Fluticasonpropionat (FP)	X	X	n. v.
Mometasonfuroat (MF)	X	n. v.	n. v.
Ciclesonid	n. v.	X	n. v.
Fluticasonfuroat (FF)	n. v.	n. v.	n. v.
<b>ICS + LABA Fixkombination</b>			
BDP + Formoterol	X	X	n. v.
Budesonid + Formoterol	X	n. v.	n. v.
FP + Formoterol	n. v.	X	n. v.
FP + Salmeterol	X	X	n. v.
FF + Vilanterol	X	n. v.	n. v.

LABA: langwirksamer  $\beta_2$ -Adrenorezeptoragonist, n. v.: nicht verfügbar

### Schematische Darstellung von Impaktion, Sedimentation und Diffusion

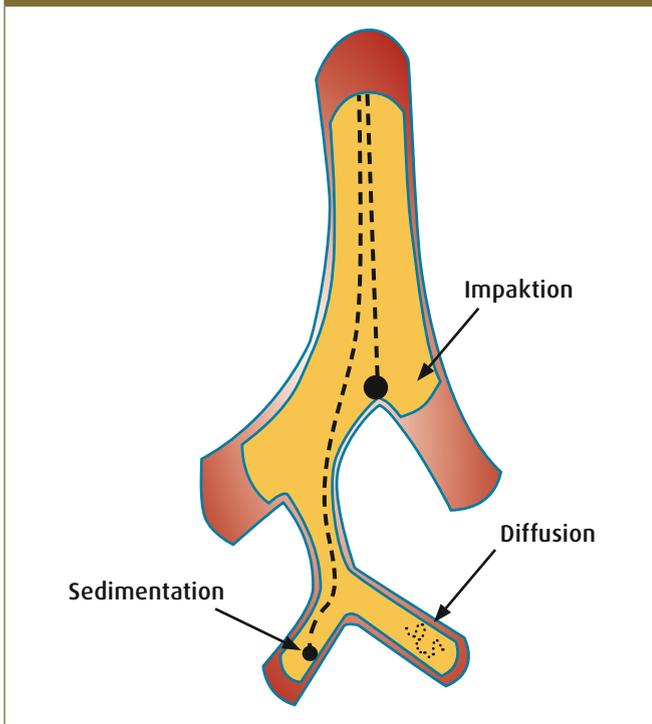


Abb. 6: Je kleiner die Teilchen, desto besser der Transport mit dem Luftstrom in die Tiefe der Atemwege und desto später die Deposition durch Sedimentation und Diffusion. Sedimentation wird verbessert durch eine Atempause nach Inhalation. Je höher die Geschwindigkeit, desto früher auch die Deposition (Beispiel: Ein zu schnell fahrendes Auto schafft die Kurve nicht).

Spacers führt zudem zu einer besseren Asthmakontrolle (12). Bei jüngeren Kindern muss, bei älteren Kindern und Jugendlichen sollte einem Dosieraerosol ohne Atemzugsteuerung deshalb ein „Spacer“ vorgeschaltet werden (oder eben ein atemzuggesteuertes Dosieraerosol verwendet werden).

Pulverinhalatoren sind häufig zur Anwendung kommende Geräte (z. B. Novolizer®, Discus®, Turbohaler®, Easyhaler®, Ellipta® etc.; Tab. 4). Sie enthalten den Wirkstoff als Trockenpulver („dry powder inhaler“, DPI). Zwischen den verschiedenen DPI gibt es Unterschiede, die bei der Anwendung beachtet werden sollten. Die gängigen inhalativen Glukokortikoide sind, mit Ausnahme von Ciclesonid, derzeit in Pulverinhalatoren verfügbar (Tab. 5).

Die erforderliche kleine Teilchengröße muss in der Regel durch optimale Inhalationstechnik erzeugt werden, da sich der mikronisierte Wirkstoff im Atemstrom von dem größeren Trägerpartikel (in der Regel Lactose) „löst“ (Desaggregation). Daher sollte in der Regel anfänglich eine ausreichend kräftige, im Verlauf dann aber nicht zu schnelle und maximal tiefe Inspiration erfolgen (Tab. 4).

Zu berücksichtigen sind bei der Auswahl des Inhalationssystems u. a. die effizienzbestimmenden Parameter wie

- > Verfügbarkeit von Medikament und System
- > Partikelgröße und Deposition
- > Fähigkeit und Vorlieben des Patienten, das System korrekt zu bedienen
- > Kosten

Im Falle der Inhalation von ICS sollten bevorzugt atemzuggesteuerte Systeme oder, wenn dies nicht möglich ist, ein Dosieraerosol mit Spacer eingesetzt werden. Im Falle der Inhalation mittels Spacer sollte das Mundstück, nicht eine Maske, verwendet werden, was in der Regel ab einem Alter von 15–18 Monaten möglich ist.

Egal, welches Inhalationsgerät zum Einsatz kommt: Kein Patient darf die Praxis verlassen, ohne dass ihm sein Inhalationssystem hinreichend erklärt worden ist, er ausreichend geübt hat und sich der Arzt von der korrekten Inhalationstechnik überzeugt hat.

### 4.2.3 Inhalationstechnik

Für die Inhalationstechnik gilt: Je höher die Geschwindigkeit des Luftstroms bei der Inhalation, desto früher auch die Deposition durch Impaktion (Beispiel: Ein zu schnell fahrendes Auto schafft die Kurve nicht). Deshalb sollte eine zu schnelle Inspiration bei der Inhalation vermieden werden. Eine langsame Inhalation minimiert die Ablagerung von Wirkstoffpartikeln in den oberen Atemwegen und ermöglicht eine eher periphere und homogene Deposition in den unteren Atemwegen (Abb. 6).

### Schematische Darstellung von Impaktion, Sedimentation und Diffusion

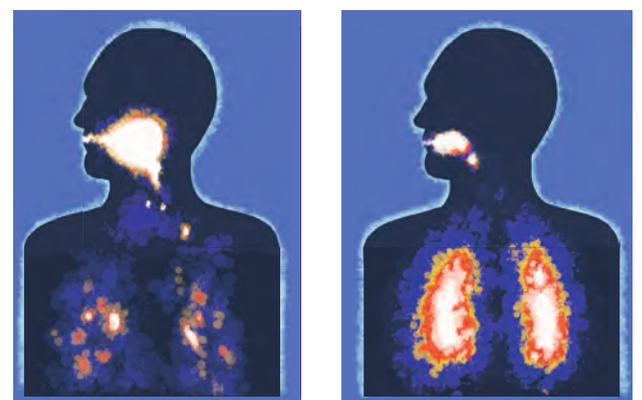


Abb. 7: Vergleichendes Depositionsmuster nach Inhalation großer (links) und feiner (rechts) Aerosolpartikel, z. B. BDP aus einem Suspensionsaerosol verglichen mit einem Lösungsaerosol. Große Partikel werden überwiegend im Oropharyngealraum deponiert (linke Abbildung), wo sie zu lokalen unerwünschten Wirkungen führen können. Kleine Aerosolpartikel erreichen zu einem hohen Anteil die Lunge, auch periphere Areale (rechte Abbildung). (Original-Szintigrafie in Leach Respir Med 1998; 92 (Supplement A): 3-8).

Tab. 6: Einflussfaktoren auf die pulmonalen Depositionsraten von inhalativ verabreichten Arzneistoffen.

Maßnahme/Umstand	Effekt auf pulmonale Depositionsrate	Referenz
<b>Verwendung eines Spacers in Kombination mit pMDI</b>	Kann die Depositionsraten ungefähr verdoppeln (Daten von Erwachsenen)	(16)
<b>Kind schreit/weint</b>	Kann die Depositionsraten halbieren oder noch weiter reduzieren	(17, 18)
<b>Elektrostatische Aufladung des Spacers</b>	Auswaschen des (Plastik-)Spacers mit einer spülmittelhaltigen Lösung erhöht den Anteil kleiner (Salbutamol-)Partikel um über 30 % und die Lungendeposition von 11,5 % auf 45,6 % (Daten von Erwachsenen)	(19)

Eine langsames Einatemmanöver ist jedoch nicht bei allen Pulverinhalatoren optimal (Tab. 4), bei denen typischerweise eine schnelle Inspiration erforderlich ist (zwecks Desaggregation von Wirkstoff und Trägerpartikel). Patienten sollten daher bezüglich des optimalen Atemmanövers individuell für ihr Inhalationsgerät (Device) gut geschult werden.

Die Sedimentation des Wirkstoffs auf der Schleimhaut im Zielbereich wird verbessert durch eine Atempause nach Inhalation. Voraussetzungen für eine gute Deposition in kleinen Atemwegen sind somit:

- > tiefe Inspiration mit dem Inhalationssystem angepasster optimaler Inspirationsgeschwindigkeit (Tab. 4)
- > geringe Teilchengröße
- > Atempause am Ende der Inhalation (s. a. Tab. 7)

Individuelle, nicht beeinflussbare anatomische Faktoren spielen ebenfalls eine Rolle für die Aerosoldeposition in den Atemwegen. Ein wichtiger Aspekt ist hierbei das Alter der Patienten. Bei Säuglingen und Kleinkindern wird eine erhöhte Depositionsrate in den oberen Atemwegen und eher eine zentrale als eine periphere Partikeldeposition beobachtet. Diese Änderung der Depositionscharakteristik ist auf die kleineren Dimensionen der Atemwege, auf das geringere Atemvolumen und die höhere Respirationsfrequenz im Vergleich zu älteren Kindern zurückzuführen (13). Wie schon diskutiert, führt zudem eine Nasenatmung zu einer weiteren Reduktion der pulmonalen Deposition (Abb. 5). Für den therapeutischen Erfolg ist es daher insbesondere für Säuglinge und Kleinkinder wichtig, Aerosolpartikel mit einem möglichst kleinen Durchmesser zu inhalieren.

Tab. 7: Messung pulmonaler Depositionsraten von inhalativ eingesetzten Glukokortikoiden bei Kindern<sup>1</sup>

Arzneistoff	Formulierung	MMAD [ $\mu\text{m}$ ]	Alter der Kinder [Jahre]	Pulmonale Depositionsrate [%]	Referenz
<b>Budesonid</b>	Nebulizer (PARI e-Flow)	2,6	0,5–3,4	48,6 $\pm$ 10,5 (in Ruhe) 20,0 $\pm$ 10,9 (weinend)	(17)
<b>Budesonid</b>	DPI: Turbohaler	k. A.	8–14	30,8 $\pm$ 24,2	(21)
<b>Budesonid<sup>2</sup></b>	pMDI mit Spacer: Nebuhaler Aerochamber Babyspacer	k. A.	0,8–2,1	Tidalatmung 26,7 (17–44) 19,7 (9–33) 27,7 (19–38)	(20)
<b>FP</b>	DPI: Diskus	k. A.	8–14	8,0 $\pm$ 61,2	(21)
<b>BDP</b>	HFA pMDI; atemzuggesteuert (Autohaler)	1,1	5–7 8–10 11–14	36,9 $\pm$ 9,2 46,5 $\pm$ 11,6 54,1 $\pm$ 10,7	(22)
	HFA pMDI; Spacer (Aerochamber)	1,1	5–7 8–10 11–14	Tidalatmung 35,4 $\pm$ 18,3 47,5 $\pm$ 13,0 54,9 $\pm$ 11,2	(23)
			5–7 8–10 11–14	Mit Atempause 58,1 $\pm$ 6,7 56,6 $\pm$ 5,2 58,4 $\pm$ 9,2	

<sup>1</sup> Klinische Studien mit Tc-markierten Substanzen oder mittels pharmakokinetischer Methoden; <sup>2</sup> keine Messung, sondern Abschätzung des inhalierbaren Dosisanteils anhand von Filtermessungen; BDP: Beclometasondipropionat; FP: Fluticasonpropionat; k. A.: keine Angabe

### 4.3 Pulmonale Depositionsraten

Wie schon erwähnt, sind für die erwünschte, optimale pulmonale Arzneistoffdeposition in der Lunge neben anatomischen Faktoren die vom Inhalationsgerät abgegebene Wirkstoffpartikelgröße, das Inhalationssystem und die Inhalationstechnik von entscheidender Bedeutung. Daneben gibt es noch weitere Einflussfaktoren, die die pulmonalen Depositionsraten von inhalativ verabreichten Arzneistoffen modifizieren können (Tab. 6).

Die Messung der *in vivo* erzielten pulmonalen Depositionsraten von inhalativ verabreichten Glukokortikoiden ist nicht trivial. Zwei Methoden finden hierbei Anwendung. Der in der Lunge insgesamt und regional (peripher, zentral) deponierte Dosisanteil kann mittels bildgebender Verfahren (Gamma-Szintigraphie, SPECT, PET) nach Inhalation von Radionukliden (häufig Isotope des Technetiums, Tc) ermittelt werden (13) (Abb. 7). Der Dosisanteil, der aus der Lunge in die systemische Zirkulation absorbiert wird (pulmonale Bioverfügbarkeit; Abb. 8) kann mit Hilfe pharmakokinetischer Methoden ermittelt werden.

Bei diesem Ansatz muss die Resorption des verschluckten Dosisanteils – in der Regel durch die Verabreichung von Aktivkohle – unterbunden und zudem der Arzneistoffmetabolismus berücksichtigt werden. Da nach Inhalation nur sehr niedrige Blutspiegel auftreten (s. a. Abb. 1), ist diese Methode auch analytisch eine Herausforderung. Eine Abschätzung der regionalen intrapulmonalen Deposition ist mit der pharmakokinetischen Methode nicht möglich. Die Ergebnisse beider Methoden können gut übereinstimmen (13). Es gibt jedoch kaum Studien, die mit Kindern durchgeführt wurden, sodass die Datenlage sehr dünn ist (Tab. 7). Da die Studienteilnehmer sorgfältig geschult und während der Inhalation der Wirkstoffe beobachtet wurden, geben die Ergebnisse die maximal erreichten Depositionsraten unter optimalen Bedingungen an.

Eine Abschätzung – keine Messung – des inhalierbaren Dosisanteils kann mit einer Filtermethode erfolgen. Dabei wird die Arzneistoffmenge auf einem Filter bestimmt, der zwischen dem Ausgang des Spacers und dem Mund des Patienten angebracht wird (20). Diese Daten überschätzen naturgemäß die pulmonalen Depositionsraten, da der verschluckte Dosisanteil nicht berücksichtigt wird (Tab. 7). Da nur so wenige Studien zu pulmonalen Depositionsraten von ICS bei Kindern gefunden werden konnten (Tab. 7) sind die Ergebnisse möglicherweise nicht in allen Fällen hinreichend untermauert, insbesondere, wenn der berechnete Mittelwert mit einer überdurchschnittlich hohen Varianz behaftet ist.

### 4.4 Systemische Bioverfügbarkeit der inhalierten Glukokortikoide

Die systemische Bioverfügbarkeit setzt sich aus der sogenannten „pulmonalen Bioverfügbarkeit“ (auch als „therapeutische Fraktion“ bezeichnet) und der „oralen Bioverfügbarkeit“ zusammen (Abb. 8).

#### 4.4.1 Pulmonale Bioverfügbarkeit

Der Dosisanteil des ICS, der die Lunge erreicht hat, ist für die therapeutischen Effekte verantwortlich. Entgegen der häufig gehörten Meinung, dass die in den Bronchien deponierte Fraktion

*Systemische Bioverfügbarkeit =  
pulmonale Bioverfügbarkeit +  
orale Bioverfügbarkeit*

nicht in den Systemkreislauf gelange, ist dieser Anteil sehr wohl systemisch bioverfügbar. Er verbleibt mehr oder weniger lange in der Lunge und wird dann in die systemische Zirkulation absorbiert (pulmonale Bioverfügbarkeit).

Erhöht man, was ja gewünscht ist, die pulmonale Deposition, so steigt auch die systemische Bioverfügbarkeit des inhalierten ICS. Eine höhere pulmonale Deposition, wie sie z. B. nach der Inhalation von Lösungs aerosolen im Vergleich zu Suspensionsaerosolen oder Pulvern beobachtet wird, ermöglicht also nicht nur eine Dosisreduktion (s. a. Tab. 2), sondern macht eine Dosisreduktion sogar erforderlich.

#### Bioverfügbarkeit

Unter Bioverfügbarkeit versteht man den prozentualen Anteil einer Arzneimitteldosis, der die systemische Zirkulation erreicht (systemische oder totale Bioverfügbarkeit). Bei den in der Asthmatherapie verwendeten Wirkstoffen setzen sich diese systemischen Wirkstoffspiegel aus dem verschluckten und resorbierten Dosisanteil ((per-)orale Bioverfügbarkeit) und dem in der Lunge deponierten Anteil, der dann nach und nach in den Blutkreislauf übertritt (pulmonale Bioverfügbarkeit), zusammen. Die (per-)orale Bioverfügbarkeit dieser Wirkstoffe wird vernachlässigbar klein, wenn die Arzneistoffe einem hohen First-Pass-Effekt (Abbau des Arzneistoffs bei der ersten Leberpassage) unterliegen.

#### 4.4.2 Orale Bioverfügbarkeit

Die orale Bioverfügbarkeit hängt von den Resorptionsraten im Gastrointestinaltrakt ab. Diese unterscheiden sich je nach Wirkstoff: Relevante gastrointestinale Resorptionsraten finden sich bei Budesonid und bei Beclometasondipropionat (BDP). Fluticasonpropionat (FP), Fluticasonfuroat (FF) und Mometasonfuroat (MF) weisen kaum orale Bioverfügbarkeit auf (s. Tab. 7).

*Gewünscht ist für ICS eine möglichst hohe pulmonale Deposition bei möglichst fehlender oraler Bioverfügbarkeit.*

Wird bei gleichem Wirkstoff durch eine andere Formulierung eine höhere pulmonale Deposition erreicht, so steigt einerseits die gewünschte anti-inflammatorische Wirkung, aber auch die pulmonale Bioverfügbarkeit. Da gleichzeitig aber die orale Bioverfügbarkeit abnimmt, sind solche Formulierungen aufgrund eines insgesamt verbesserten Verhältnisses von Wirkung zu Nebenwirkungen wahrscheinlich vorteilhaft.

#### First-Pass-Effekt

Der First-Pass-Effekt bezeichnet die Metabolisierung (Verstoffwechslung) des aus dem Darm resorbierten Arzneistoffanteils bei der ersten Leberpassage. Von Arzneistoffen, die einem hohen First-Pass-Effekt unterliegen, gelangt somit nur eine reduzierte Wirkstoffmenge in die systemische Zirkulation. Damit beeinflusst der First-Pass-Effekt die orale Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen. Die Ausprägung des First-Pass-Effektes hängt maßgeblich von den Wirkstoffeigenschaften, aber auch der Leberfunktion ab. Alternative Verabreichungsrouten, bei denen der Arzneistoff nicht zuerst eine Leberpassage durchläuft, bevor er in den Blutkreislauf gelangt (z. B. inhalativ, sublingual, intravenös), umgehen den First-Pass-Effekt.

Ein etwas weiter gefasster Begriff ist die „präsystemische Elimination“, die alle Vorgänge umfasst, die dazu beitragen, dass nicht 100% der peroral verabreichten Arzneistoffdosis den systemischen Blutkreislauf erreicht. Neben dem First-Pass-Effekt in der Leber tragen hierzu beispielsweise auch eine Metabolisierung des Wirkstoffs in den Darmepithelzellen oder durch Darmbakterien und eine unvollständige Absorption aus dem Darmlumen bei.

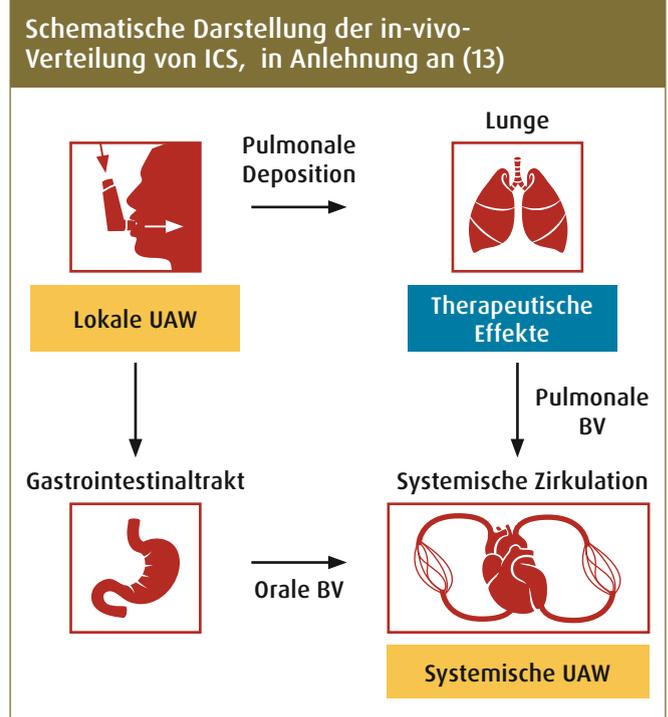


Abb. 8: Je kleiner die Teilchen, desto besser der Transport mit dem Luftstrom in die Tiefe der Atemwege und desto später die Deposition durch Sedimentation und Diffusion. Sedimentation wird verbessert durch eine Atempause nach Inhalation. Je höher die Geschwindigkeit, desto früher auch die Deposition (Beispiel: Ein zu schnell fahrendes Auto schafft die Kurve nicht).

## 5 Pharmakologische Effekte auf zellulärer Ebene

Glukokortikoide sind die potentesten anti-inflammatorisch wirksamen Arzneistoffe. Sie entfalten eine breite Wirkung durch die Beeinflussung der Transkription zahlreicher Gene. Dabei hemmen sie einerseits die Produktion diverser Entzündungsmediatoren (Cytokine, Chemokine u. a.; Tab. 8), andererseits vermögen sie auch die Neusynthese von Entzündungsinhibitoren zu induzieren (16). Sie induzieren ebenfalls die Transkription von  $\beta_2$ -Adrenorezeptoren, die zwar per se keine entzündungshemmende Wirkung entfalten, in der Kombinationstherapie mit ICS jedoch die anti-inflammatorische Aktivität der ICS verstärken (s. a. Abschnitt 6 Kombinationstherapie mit  $\beta_2$ -Sympathomimetika).

Als neuere Wirkmechanismen werden zudem die Rollen diverser Mikro-RNAs diskutiert (24). Mikro-RNAs sind kleine, nichtkodierende RNAs, die posttranskriptional die Genexpression regulieren können.

### 5.1 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) der inhalativen Glukokortikoide

Auch inhalativ verabreichte Glukokortikoide können unerwünschte Wirkungen (UAW) hervorrufen (Tab. 9). Lokale UAW werden durch die im Mund-Rachenraum deponierten Wirkstoffmengen bestimmt, systemische UAW stehen im Zusammenhang mit der Höhe der Wirkstoffspiegel im Plasma (Abb. 6). Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten bzw. das Ausmaß der lokalen bzw. systemischen UAW wird neben der Dosis auch von den Arzneistoffeigenschaften und der Wirkstoffformulierung bestimmt (Tab. 10).

#### 5.1.1 Relevante Nebenwirkungen der ICS

Nicht alle möglichen UAW sind häufig. Die wichtigsten UAW, die bei der Anwendung von ICS zu beachten sind, sind periorale Dermatitis, Soor im Mund- und Rachenbereich, Heiserkeit durch Myotonie, Wachstumshemmung, Glaukom, Cushing-Syndrom und Osteoporose. Bei Kindern sind periorale Dermatitis, Heiserkeit und

Tab. 8: Effekte der Glukokortikoide auf zellulärer Ebene (16)

Hemmung der Produktion von Entzündungsmediatoren	Produktion von Entzündungsinhibitoren
Cytokine IL-1 $\alpha$ , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-11, IL-13, TNF $\alpha$ , GM-CSF	Secretory leucocyte inhibitory protein (SLPI)
Chemokine RANTES, Eotaxin, MIP1a, MCP-1, MCP-3	Annexin-1
Enzyme iNOS, COX-2, cPLA2	IL-1 Rezeptorantagonist, löslicher IL-1 Rezeptor
Adhäsionsmoleküle ICAM-1, VCAM-1	Clarazellprotein (CC10)
Rezeptoren IL-2R, NK1R	I $\kappa$ B $\alpha$
	[ $\beta_2$ -Adrenorezeptor] <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kein Entzündungsinhibitor, spielt jedoch in der Kombinationstherapie eine entscheidende Rolle.

Tab. 9: Mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) der inhalativen Glukokortikoidtherapie (25)

Lokal	Systemisch
Pharyngitis	Supprimierte HPA-Achsenfunktion
Dysphonie	Supprimierte Wachstumsgeschwindigkeit
Reflexhusten	Reduzierte Knochendichte
Bronchospasmus	Hautatrophie
Candida-Infektion im Mund-Rachenraum	Katarakt, Glaukom

HPA: Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis

**Tab. 10: Eigenschaften inhalativ verwendeter Glukokortikoide und Bedeutung für Effektivität und Sicherheit der Wirkstoffe (nach (2)). UAW: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

Parameter	Effektivität	Sicherheit
<b>Bioverfügbarkeit</b>		Eine niedrige orale Bioverfügbarkeit (< 1%) vermindert systemische Plasmaspiegel und damit die Inzidenz systemischer UAW
<b>Formulierung</b>	Kleine Partikelgrößen des Wirkstoffs (< 5 µm) führen zu hohen Depositionsraten in der Lunge	Kleine Partikelgrößen des Wirkstoffs (< 5 µm) reduzieren die Inzidenz lokaler UAW
<b>Rezeptorbindungsaffinität</b>	Eine hohe Rezeptorbindungsaffinität ist mit einer hohen anti-inflammatorischen Potenz korreliert	
<b>Lipophilie</b>	Eine hohe Lipophilie des Wirkstoffs korreliert positiv mit einer hohen Verweilzeit im Lungengewebe und damit mit einer verlängerten Wirkdauer	Eine hohe Lipophilie des Wirkstoffs korreliert positiv mit einer verzögerten Umverteilung geringerer Wirkstoffmengen aus dem Lungengewebe in den Blutkreislauf und damit mit einem geringeren Risiko für systemische UAW
<b>Halbwertszeit</b>	Eine lange Halbwertszeit des Wirkstoffs in der Lunge (pulmonale Halbwertszeit) ist mit einer verlängerten Wirkung assoziiert	Eine kurze Halbwertszeit des Wirkstoffs in Blutkreislauf (systemische Eliminationshalbwertszeit) ist mit geringeren Risiko für systemische UAW assoziiert

insbesondere der Soor die häufigsten UAW. Eine mögliche Wachstumshemmung ist immer wieder Gegenstand kontroverser Diskussionen, sie scheint am stärksten im ersten Jahr der Therapie und je nach Wirkstoff unterschiedlich ausgeprägt zu sein. In einer Cochrane-Übersicht (26) wurden 25 Studien mit insgesamt über 8000 Teilnehmern ausgewertet (über 5000 behandelt mit ICS, über 3000 Kontrollpatienten). Verschiedene ICS waren darin zum Einsatz gekommen (Beclometasondipropionat, Budesonid, Ciclesonid, Flunisolid, Fluticasonpropionat, Mometasonfuroat), die Therapiedauer lag zwischen 3 Monaten und 6 Jahren. Es fand sich eine Wachstumsreduktion von 0,48 cm im ersten Jahr, im zweiten Therapiejahr fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen

***Es gilt bei der Dosierung von ICS:  
So viel wie unbedingt nötig,  
aber so wenig wie möglich.***

den mit ICS behandelten Patienten und den Kontrollgruppen hinsichtlich der Wachstumsgeschwindigkeit. Bei den Subgruppenanalysen fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen niedriger und mittlerer Dosis, Inhalationsgerät oder Alter der Studienteilnehmer. Wohl aber gab es Unterschiede zwischen den eingesetzten ICS: Beclometasondipropionat (via Dosieraerosol noch mit ozonschädlichem CFC (chlorofluorocarbon, auch FCKW – Fluorchlorkohlenwasserstoff – genannt)-Treibmittel, also ohne extrafeine Partikel) und Budesonid (via DPI) zeigten eine stärkere Wachstumshemmung als Ciclesonid (via HFA-DA), Fluticasonpropionat oder Mometasonfuroat (via DPI inhaliert). Ob dies für die

Inhalation der HFA-Formulierungen und extrafeinen Partikel mit resultierend deutlich niedrigerem Dosisbedarf und entsprechend reduzierter Dosis ebenso gilt, ist nicht untersucht. Es darf vermutet werden, dass hier aufgrund geringerer erforderlicher Dosis ein geringerer systemischer Effekt auftritt, bei nicht reduzierter Dosis dagegen ein stärkerer Effekt auftritt. Es wird in dem Übersichtsartikel auch deutlich darauf hingewiesen, dass hier weitere Studien zur Klärung bestehender Fragen erforderlich sind (26).

Eine langfristig relevantere UAW als eine geringgradige Wachstumshemmung wäre sicher eine negative Auswirkung auf die Knochendichte. Diese konnte in Studien für die Anwendung von ICS in niedriger und mittlerer Dosis jedoch nicht nachgewiesen werden, bei hoher ICS-Dosierung für BDP in nicht extrafeiner Formulierung und Budesonid schon (27).

Die genannten Studien bestätigen, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von relevanten UAW unter der Therapie mit ICS offenbar substanz- und formulierungsabhängig ist. Eine zusammenfassende Übersicht über Schlüsselparameter, die die Effektivität und Sicherheit von ICS beeinflussen, ist Tabelle 10 zu entnehmen.

Basierend auf den zuvor erläuterten ICS-Charakteristika (Tab. 1) und den Parametern, die die Effektivität und Sicherheit von ICS beeinflussen (Tab. 10), wurde eine Zusammenfassung der vorteilhaften ICS-Eigenschaften erstellt (Tab. 11).

Tab. 11: Vergleichende Kurzcharakterisierung wichtiger Eigenschaften der ICS1

	p. o. Bioverfügbarkeit: < 1%	Formulierung: Ultrafeine Partikel verfügbar	RRA <sup>2</sup> : > 1000	Lipophilie <sup>3</sup> : Hoch	Pulmonale HWZ: Lang
<b>BDP</b>	-	X	X	X	X
<b>Budesonid</b>	-	-	-	-	-
<b>FP</b>	X	-	X X	X	X
<b>MF</b>	X	-	X X	X	X
<b>Ciclesonid</b>	X	X	X	X	X
<b>FF</b>	X	-	X X	X X	X X

1 Vergleich der Eigenschaften, die eine Bedeutung für die Effektivität und Sicherheit der Wirkstoffe haben; 2 des Wirkstoffs oder seines aktiven Metaboliten; 3 des Wirkstoffs bzw. der Muttersubstanz; BDP: Beclometasondipropionat; FP: Fluticasonpropionat; MF: Mometasonfuroat; FF: Fluticasonfuroat; RRA: Relative Rezeptoraffinität; HWZ: Halbwertszeit

Tab. 12: Für Kinder in Deutschland derzeit zugelassene Fixkombinationen eines ICS und eines LABA

Arzneistoff	Alter (Jahre)	Device	Dosis (µg)
Budesonid + Formoterol	ab 6	DPI	<b>80/4,5</b> , 160/4,5, 320/4,5
Fluticasonpropionat (FP) + Formoterol	ab 5	MDI	<b>50/5</b> , 125/5, 250/10
Fluticasonpropionat (FP) + Salmeterol	ab 4	MDI	<b>50/25</b> , 125/25, 250/25
Fluticasonpropionat (FP) + Salmeterol	ab 4	DPI	<b>100/50</b> , 250/50, 500/50
Fluticasonfuroat (FF) + Vilanterol	ab 12	DPI	<b>92/22</b> , <b>184/22</b>

MDI: Dosieraerosol; DPI: Pulverinhalator. Fett gedruckt: Dosis, welche ab dem angegebenen Alter zugelassen ist

## 6 Kombinationstherapie mit $\beta_2$ -Sympathomimetika

Wenn zum Erreichen vollständiger Asthmakontrolle eine Monotherapie mit ICS nicht ausreicht und eine Erweiterung der Therapie um langwirksame  $\beta_2$ -Sympathomimetika (auch als  $\beta_2$ -Mimetika,  $\beta_2$ -Agonisten,  $\beta_2$ -Adrenorezeptoragonisten oder LABA (long-acting beta-2-agonists) bezeichnet) indiziert ist (28), so sind aus Gründen der Praktikabilität Präparate mit fixer Kombination zu bevorzugen, um eine bessere Therapieadhärenz zu erreichen. Auch kann so das aus einer getrennten Medikamentenverabreichung resultierende Risiko der potentiell gefährlichen Monotherapie mit einem  $\beta_2$ -Sympathomimetikum (29) sowie Konfusionen beim Patienten, der Inhalatoren verwendet, die eine unterschiedliche Inhalationstechnik erfordern, vermindert werden.

In Deutschland sind eine Reihe von Fixkombinationen aus einem ICS und LABA zugelassen (Tab. 5). Zugelassen sind im Kindesalter

leider nur einige dieser Kombinationen (Tab. 12). Die fixe Kombination Beclometasondipropionat plus Formoterol ist im Kindesalter nicht zugelassen.

Abgesehen von den erwähnten Vorteilen der fixen Kombinationspräparate hinsichtlich Therapieadhärenz und Sicherheit sind diese oft nicht teurer, sondern teilweise sogar billiger als die getrennt verabreichte Therapie mit den Einzelsubstanzen.

Nicht alle genannten Dosierungen sind für Kinder ab dem genannten Alter zugelassen, sondern nur die fett gedruckten. Für die höheren Dosierungen liegen oft Zulassungen ab dem Alter von 12 Jahren oder 16 Jahren vor. Dies ist im Einzelfall zu prüfen.

## 7 Synergistische molekularpharmakologische Effekte im Fall einer Kombinationstherapie mit $\beta_2$ -Sympathomimetika

Die Therapie mit einer Kombination aus einem ICS und einem  $\beta_2$ -Sympathomimetikum hat klinische Vorteile. Es sind darüber hinaus aber auch molekularpharmakologische Beobachtungen bekannt, die für eine Kombinationstherapie sprechen bzw. ihre Effektivität begründen (Abb. 9; (30)).

Glukokortikoide stimulieren u. a. die mRNA-Expression des  $\beta_2$ -Rezeptorproteins (s. a. Tab. 8). Dadurch wird in der Kombinationstherapie der Herabregulation des  $\beta_2$ -Rezeptorgens entgegengewirkt und das Ansprechen auf die bronchienerweiternde Wirkung der  $\beta_2$ -Agonisten bleibt erhalten. In einer Dauermonotherapie ist das nicht der Fall, d. h. hierbei kann es zu einer Herabregulation des  $\beta_2$ -Rezeptorgens und einem zunehmend schlechteren Ansprechen

auf die  $\beta_2$ -Sympathomimetika kommen.

Eine Desensitivierung der  $\beta_2$ -Rezeptoren erfolgt durch eine Entkopplung des  $\beta_2$ -Rezeptors von intrazellulären Signaltransduktionswegen. Dieser Vorgang wird durch inflammatorische Stimuli (IL-1 $\beta$ ) verstärkt, durch Glukokortikoide gehemmt.

$\beta_2$ -Agonisten stimulieren über intrazelluläre Kinasen die Phosphorylierung des Glukokortikoidrezeptors. Dadurch gelangt der Glukokortikoid-Rezeptorkomplex leichter in den Zellkern und kann die Transkription diverser Gene modulieren (s. a. Tab. 8).

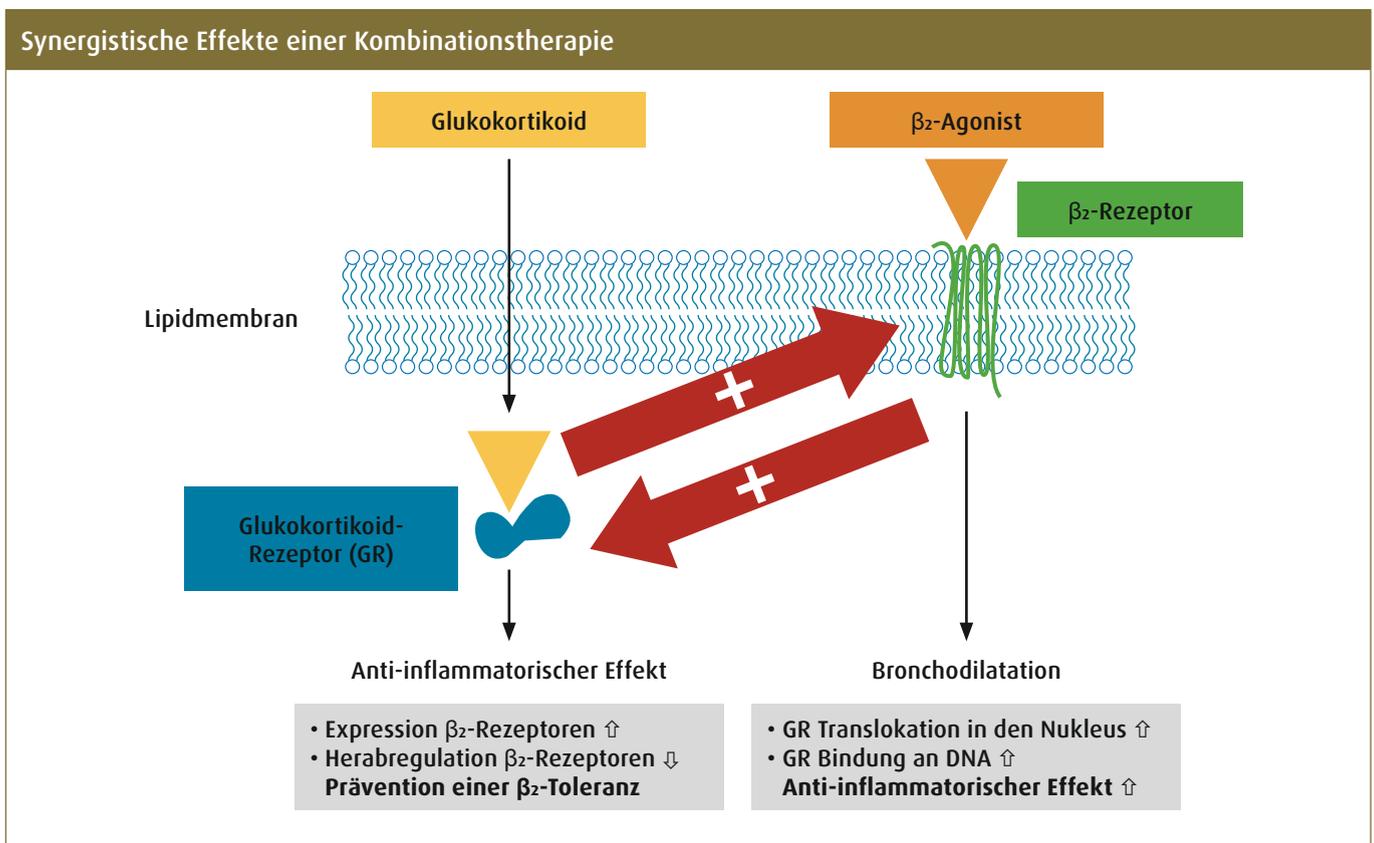


Abb. 9: Je kleiner die Teilchen, desto besser der Transport mit dem Luftstrom in die Tiefe der Atemwege und desto später die Deposition durch Sedimentation und Diffusion. Sedimentation wird verbessert durch eine Atempause nach Inhalation. Je höher die Geschwindigkeit, desto früher auch die Deposition (Beispiel: Ein zu schnell fahrendes Auto schafft die Kurve nicht).

## 8 ICS-Therapie in unterschiedlichen Altersgruppen

Die Inhalation von ICS sollte bei Säuglingen und Kleinkindern bevorzugt mit Spacer erfolgen, bei Säuglingen mit Maske, ab dem 2. Lebensjahr bevorzugt mit Mundstück (Tab. 13). Gelegentlich gelingt nach angemessenen Training ab dem Kindergartenalter auch die Inhalation mit einem inspirationsgesteuerten Dosieraerosol. DPI sind im Kleinkindalter eher nicht geeignet, da die Kinder den erforderlichen inspiratorischen Fluss oft nicht aufbringen können.

Ab dem Schulalter sind inspirationsgesteuerte Dosieraerosole oder Pulverinhalatoren die bevorzugten Inhalationssysteme. Dosieraerosole ohne Inspirationssteuerung sollten nur in Ausnahmefällen (und im Falle der Inhalation von ICS dann bevorzugt über einen Spacer) zur Anwendung kommen.

Die Feuchtinhalation ist bei der Therapie des akuten Krupp zu bevorzugen, bleibt sonst aber Ausnahmefällen vorbehalten. Auch bei der Feuchtinhalation gilt: frühzeitig Mundstück verwenden (ab 2. Lebensjahr meist möglich).

Mit in die Entscheidungsfindung einbezogen werden muss, und dies ist mitunter wichtiger als die Auswahl des Wirkstoffs, die Akzeptanz der Inhalation und die Fähigkeit des Patienten zur effizienten Inhalation mit dem Inhalationssystem.

## 9 Ausblick

Das ideale System zur Verabreichung von ICS würde aus einem idealen Arzneistoff und einem idealen Inhalationssystem zur Verabreichung bestehen.

Das ideale ICS hätte eine hohe intrinsische Aktivität (hohe Rezeptoraffinität und Rezeptorselektivität) und wäre so lipophil, dass es sich gerade noch im Bronchialsekret langsam auflöst. Es hätte eine hohe Stabilität und lange Verweildauer in der Lunge und keine orale Bioverfügbarkeit. Ideal wäre es, wenn dieses ICS direkt nach dem Übertritt in die systemische Zirkulation inaktiviert würde, z. B. durch anschließend im Blut vorkommende Enzyme. Dann hätte es keine pulmonale Bioverfügbarkeit (aber eine hohe pulmonale Depositionsrates, s. u.) und hätte folglich keine systemischen UAW.

Die Formulierung des idealen Inhalationssystems würde bei guter Inhalationstechnik des Patienten zu einer hohen (> 70%) intrapulmonalen Deposition des ICS führen. Es wäre als herkömmliches DA sowie als inspirationsgesteuertes DA oder DPI verfügbar (evtl. sogar als Suspension für die Feuchtinhalation) und es wäre jeweils als Monopräparat und in fixer Kombination mit einem langwirksamen  $\beta_2$ -Mimetikum verfügbar, um eine breite patientenindividuelle Auswahl zu ermöglichen.

Das ideale ICS mit dem idealen System wäre für Kinder schon im 1. Lebensjahr zugelassen.

Ein solches ICS ist jedoch in absehbarer Zeit leider nicht zu erwarten.

Tab. 13: Faktoren, die das Ausmaß der Aerosoldeposition in der Lunge beeinflussen (nach (13))

Alter des Kindes	1. Lebensjahr	2. bis 6. Lebensjahr	Ab dem Schulalter
Inhalationssystem	Dosieraerosol mit Maske	Dosieraerosol per Spacer mit Mundstück <sup>1</sup>	inspirationsgesteuertes Dosieraerosol oder DPI <sup>2</sup>
Wirkstoff	z. B. FP oder BDP mit extrafeinen Teilchen, ohne Zulassung (aber keine zugelassene Alternative vorhanden)	z. B. FP oder BDP mit extrafeinen Teilchen, oft ohne Zulassung (dann aber keine zugelassene Alternative vorhanden)	z. B. FP oder FF (FF nur in fixer Kombination mit Vilanterol verfügbar) oder BDP mit extrafeinen Teilchen, oft ohne Zulassung (dann aber keine zugelassene oder vergleichbar wirksame und zugleich wirtschaftliche Alternative vorhanden)

<sup>1</sup> In Ausnahmefällen ab ca. 4 Jahren inspirationsgesteuertes Dosieraerosol möglich; <sup>2</sup> in Ausnahmefällen weiter mit Dosieraerosol per Spacer mit Mundstück

## 10 Literatur

1. Kaiser H. Cortison – Eine Geschichte der Irrungen und Wirrungen. In: Hatz HJ (Hrsg.). *Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien*, Vol. 12. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1998:27–33.
2. Rohatagi S, Appajyosula S, Derendorf H, Szeffler S, Nave R, Zech K, Banerji D. Risk-benefit value of inhaled glucocorticoids: A pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective. *J Clin Pharmacol* 2004;44:37–47.
3. Czock D, Keller F, Rasche FM, Haussler U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:61–98.
4. Mortimer KJ, Harrison TW, Tang Y, Wu K, Lewis S, Sahasranaman S, et al. Plasma concentrations of inhaled corticosteroids in relation to airflow obstruction in asthma. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62:412–419.
5. Leach CL, Bethke TD, Boudreau RJ, Hasselquist BE, Drollmann A, Davidson P, Wurst W. Two-dimensional and three-dimensional imaging show ciclesonide has high lung deposition and peripheral distribution: A nonrandomized study in healthy volunteers. *J Aerosol Med* 2006;19:117–126.
6. Leach CL, Kuehl PJ, Chand R, Ketai L, Norenberg JP, McDonald JD. Characterization of respiratory deposition of fluticasone-salmeterol hydrofluoroalkane-134a and hydrofluoroalkane-134a beclomethasone in asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:195–200.
7. Högger P. Inhalative und intranasale glucocorticoide. *Pharmakon* 2015;3:55–60.
8. Falcoz C, Oliver R, McDowall JE, Ventresca P, Bye A, Daley-Yates PT. Bioavailability of orally administered micronised fluticasone propionate. *Clin Pharmacokinet* 2000;39 Suppl 1:9–15.
9. Allen A, Bareille PJ, Rousell VM. Fluticasone furoate, a novel inhaled corticosteroid, demonstrates prolonged lung absorption kinetics in man compared with inhaled fluticasone propionate. *Clin Pharmacokinet* 2013;52:37–42.
10. Affrime MB, Cuss F, Padhi D, Wirth M, Pai S, Clement RP, et al. Bioavailability and metabolism of mometasone furoate following administration by metered-dose and dry-powder inhalers in healthy human volunteers. *J Clin Pharmacol* 2000;40:1227–1236.
11. Leach C, Colice GL, Luskin A. Particle size of inhaled corticosteroids: Does it matter? *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:S88–S93.
12. Levy ML, Hardwell A, McKnight E, Holmes J. Asthma patients' inability to use a pressurised metered-dose inhaler (pmdi) correctly correlates with poor asthma control as defined by the global initiative for asthma (gina) strategy: A retrospective analysis. *Prim Care Respir J* 2013;22:406–411.
13. Newman S, Anderson P, Byron PR, Dalby R, Peart J. *Respiratory drug delivery - essential theory & practice*. Richmond, USA: RDD Online / Virginia Commonwealth University, 2009. ISBN: 1-933722-26-6
14. Kaplan A, Price D. Matching inhaler devices with patients: The role of the primary care physician. *Can Respir J* 2018;2018:9473051.
15. Capanoglu M, Dibek Misirlioglu E, Toyran M, Civelek E, Kocabas CN. Evaluation of inhaler technique, adherence to therapy and their effect on disease control among children with asthma using metered dose or dry powder inhalers. *J Asthma* 2015;52:838–845.
16. Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:S1–S53.
17. Schueepp KG, Devadason SG, Roller C, Minocchieri S, Moeller A, Hamacher J, Wildhaber JH. Aerosol delivery of nebulised budesonide in young children with asthma. *Respir Med* 2009;103:1738–1745.
18. Amirav I, Newhouse MT, Minocchieri S, Castro-Rodriguez JA, Schueepp KG. Factors that affect the efficacy of inhaled corticosteroids for infants and young children. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1206–1211.
19. Pierart F, Wildhaber JH, Vrancken I, Devadason SG, Le Souef PN. Washing plastic spacers in household detergent reduces electrostatic charge and greatly improves delivery. *Eur Respir J* 1999;13:673–678.
20. Agertoft L, Pedersen S. Influence of spacer device on drug delivery to young children with asthma. *Arch Dis Child* 1994;71:217–9; discussion 9–20.
21. Agertoft L, Pedersen S. Lung deposition and systemic availability of fluticasone diskus and budesonide turbuhaler in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:779–782.
22. Devadason SG, Huang T, Walker S, Troedson R, Le Souef PN. Distribution of technetium-99m-labelled qvar delivered using an autohaler device in children. *Eur Respir J* 2003;21:1007–1011.
23. Roller CM, Zhang G, Troedson RG, Leach CL, Le Souef PN, Devadason SG. Spacer inhalation technique and deposition of extrafine aerosol in asthmatic children. *Eur Respir J* 2007;29:299–306.
24. Clayton SA, Jones SW, Kurowska-Stolarska M, Clark AR. The role of micrnas in glucocorticoid action – literature review. *J Biol Chem* 2018.
25. Hossny E, Rosario N, Lee BW, Singh M, El-Ghoneimy D, Soh JY, Le Souef P. The use of inhaled corticosteroids in pediatric asthma: Update. *World Allergy Organ J* 2016;9:26.
26. Zhang L, Prietsch SO, Ducharme FM. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: Effects on growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD009471 (letzter Aufruf 05.09.2018).
27. Skoner DP. Inhaled corticosteroids: Effects on growth and bone health. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;117:595–600.
28. Chauhan BF, Chartrand C, Ni Chroinin M, Milan SJ, Ducharme FM. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD007949 (letzter Aufruf 05.09.2018).
29. Zhou EH, Seymour S, Goulding MR, Kang EM, Major JM, Iyasu S. The us food and drug administration's drug safety recommendations and long-acting beta2-agonist dispensing pattern changes in adult asthma patients: 2003-2012. *J Asthma Allergy* 2017;10:67–74.
30. Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids. *Eur Respir J* 2002;19:182–191.

## Erwerben Sie Fortbildungspunkte mit der PädiaAkademie

Durch das Selbststudium des vorliegenden Themenheftes „Beratung in der Stillzeit – Arzneimittel und Ernährung“ und einer anschließenden Lernerfolgskontrolle können Sie Fortbildungspunkte für das Fortbildungszertifikat geltend machen.

**Das vorliegende Themenheft „Inhalative Glukokortikoide in der Asthmatherapie“ ist von der Bundesapothekerkammer mit einem Punkt akkreditiert.**

Die Akkreditierung ist bis einschließlich 30.09.2021 gültig. Insgesamt umfasst die Lernerfolgskontrolle zehn Fragen. Sie erhalten die Teilnahmebescheinigung zur bestandenen Fortbildung, wenn Sie mindestens 70% der Fragen richtig beantwortet haben.

Um den Fragebogen zu den Inhalten dieses Themenheftes sehen und beantworten zu können, loggen Sie sich mit Ihren persönlichen Zugangsdaten auf [www.paedia.de/akademie/lernplattform](http://www.paedia.de/akademie/lernplattform) ein. Falls Sie noch keine Zugangsdaten haben, registrieren Sie sich bitte vorab auf unserer Homepage unter [www.paedia.de](http://www.paedia.de).

Wir wünschen Ihnen viel Erfolg bei der Bearbeitung der Lernerfolgskontrolle!

---

## Was ist die PädiaAkademie?

**PädiaAkademie – Beratung von Anfang an**

Wissen kann nur wirken, wenn es geteilt und verbreitet wird. Mit der PädiaAkademie für Apotheker und PTA leben wir diese Überzeugung:

Der wissenschaftliche Service von InfectoPharm und Pädia bietet Ihnen hochwertige Angebote auf dem Gebiet der Kinderheilkunde. Er umfasst neben Fort- und Weiterbildungen, einen pädiatrischen Fragen & Antworten-Service sowie zertifizierte Themenhefte zu unterschiedlichen Indikationen und Fragestellungen aus der Pädiatrie.

Alle Angebote sind praxisnah, fachübergreifend und produktneutral.

## PädiaAkademie

Beratung von Anfang an

Fachberater/in  
Pädiatrie

Präsenz-  
Fortbildung

Online-  
Schulungen

NEU  
2021



Themenhefte

F&A-Service

Die PädiaAkademie, ein Service von  **INFECTOPHARM** *Wissen wirkt.* 



