

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie •
Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Für Sie gelesen

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2009; 2 (2), 30-31*

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. med. S. Höfler-Speckner

■ Effects of Inhaled Ciclesonide and Fluticasone Propionate on Cortisol Secretion and Airway Responsiveness to Adenosine 5'-monophosphate in Asthmatic Patients

Derom E et al. *Pulm Pharmacol Ther* 2005; 18: 328–36.

Einleitung

Inhalative Glukokortikoide stellen die effektivste antiinflammatorische Therapieform des Asthma bronchiale dar. Sie besitzen einen substanziell besseren therapeutischen Index als orale Glukokortikoide. Die Entwicklung inhalativer Glukokortikoide mit vernachlässigbarer oraler Bioverfügbarkeit stellt den Versuch dar, das Potenzial systemischer Effekte zu minimieren, dennoch bestehen Bedenken bezüglich möglicher Risiken bei Langzeitanwendung. Ähnlich wie Fluticason liegt bei Ciclesonid die orale Bioverfügbarkeit des verschluckten Anteils bei weniger als 1 %, die beiden Substanzen unterscheiden sich jedoch deutlich in ihrer Halbwertszeit (HWZ). Verschlucktes Ciclesonid wird sehr rasch in der Leber inaktiviert und besitzt eine HWZ von 1–2,8 Stunden, während sich der Serum-Fluticason-Spiegel erst nach 6–10 Stunden halbiert. Ciclesonid wird erst nach Inhalation in den Bronchien in seinen aktiven Hauptmetaboliten Desisobutyryl-Ciclesonid umgewandelt, der eine ausgeprägte Bindungsaffinität zum Glukokortikoidrezeptor besitzt, Ciclesonid selbst weist eine nur geringe Bindungsaffinität auf.

Durch Inhalation von Adenosin-5-Monophosphat (AMP) kann eine Überempfindlichkeit des bronchialen inflammatorischen Systems beim Asthma bronchiale nachgewiesen werden. Studien zeigten, dass die Hyperreagibilität des Bronchialsystems nach AMP-Inhalation unter der Therapie mit Ciclesonid signifikant reduziert werden kann und der diesbezüglichen Wirkung von Budesonid vergleichbar ist. Weitere placebokontrollierte Studien zeigten eine Verbesserung der Lungenfunktion und Reduktion asthmatischer Beschwerden mit Ciclesonid.

Die aktuelle Studie hatte zwei Ziele: (1) herauszufinden, in welchem Ausmaß unterschiedliche Dosierungen von inhalativ verabreichtem Ciclesonid und Fluticason-Propionat die körpereigene zirkadiane Kortisol-Sekretion beeinflussen und (2) die Bioäquivalenz von Ciclesonid und Fluticason zu bestimmen. Mittels Spirometrie wurde die Hyperreagibilität des inflammatorischen bronchialen Systems nach AMP-Inhalation gemessen. Dazu wurde der PC-20-Wert herangezogen, der bestimmt, bei welcher Dosierung von AMP unter der laufenden Inhalationstherapie eine Verschlechterung des FEV₁ (Einsekundenkapazität) um 20 % provoziert wird. Die Studie wurde randomisiert, doppelblind, doppeldummy und placebo-kontrolliert mit einem sechsphasigen Crossover-Design durchgeführt.

Methode

Bei 26 Personen mit mildem intermittierenden oder moderat persistierendem Asthma bronchiale (Definition entsprechend der GINA-Guidelines; FEV₁ ≥ 60 %) wurde nach neuntägiger Behandlungsphase (Inhalation von entweder Placebo, Ciclesonid 320 µg und 640 µg einmal abends, 640 µg Ciclesonid zweimal täglich oder Fluticason 440 µg und 880 µg zweimal täglich) der Plasma-Kortisolspiegel über 24 Stunden zweistündlich mittels Blutabnahme aus der Vene bestimmt (Plasma-Kortisol: Area under the curve [AUC] 0–24 im Vergleich zu Placebo). Gleichzeitig erfolgte eine 24-Stunden-Harnsammlung zur Messung des Harn-Kortisolgehalts. Diese beiden Marker gelten als die sensitivsten Marker für die systemischen Auswirkungen einer inhalativen Glukokortikoid-Therapie.

Zusätzlich wurden die Personen Lungenfunktionstestungen zur Bestimmung von FEV₁ und FVC (nach bei forcierter Expiration gemessener Vitalkapazität) unterzogen, die bis zur Erreichung des PC-20-Wertes AMP in aufsteigender Dosierung per Vernebler inhalierten mussten. Dosierungen von 880 µg Fluticason zweimal täglich und 640 µg Ciclesonid zweimal täglich gelten als die vom Hersteller empfohlene Höchstdosis. Nach siebentägiger Anwendung von inhalativen Glukokortikoiden erreicht die Unterdrückung der körpereigenen Kortisolproduktion ein maximales Ausmaß. Die gleichzeitige Verwendung von kurzwirksamen Betamimetika oder Anticholinergika bei Bedarf sowie von langwirksamen Betamimetika war erlaubt, diese mussten jedoch 8 respektive 36 Stunden vor der Lungenfunktionstestung abgesetzt werden. Zwischen den Behandlungsphasen lagen 3–12-wöchige Auswaschphasen.

Ergebnis

Das Durchschnittsalter der Probanden lag bei 28 Jahren. Ciclesonid zeigt eine Unterdrückung der Nebennierenfunktion, die der von Placebo vergleichbar war. Durch die Inhalation von Ciclesonid 320, 640 und 1280 µg/Tag wurden die 24-Stunden-Plasmamittelwerte von Kortisol (AUC 0–24) statistisch nicht signifikant unterdrückt. Der Spiegel lag um 10–11 % niedriger als mit Placebo. Ein dosisabhängiger Effekt von Ciclesonid war auch nicht nachzuweisen.

Nach neuntägiger Inhalation von Fluticason 440 µg und 880 µg zweimal täglich war ein signifikanter Abfall der Plasma-Kortisol-AUC 0–24 von 29 % (95%-CI: 15–41; p = 0,0003) respektive 59 % (95%-CI: 51–66; p = 0,0001) im Vergleich zu Placebo nachweisbar. Alle drei Dosierungen von Ciclesonid zeigten also eine geringere Unterdrückung der Plasma-Kortisolausschüttung als Fluticason 440 µg (p < 0,02) und Fluticason 880 µg (p = 0,0001) (Abb. 1). Vergleichbare Effekte zeigten sich auf die Harn-Kortisol-Exkretion.

Die Auswirkungen auf die spirometrischen Meßgrößen FEV₁ und FVC waren insgesamt gering und nicht signifikant (200 und 350 ml nach Verumtherapie und < 100 ml unter Placebo).

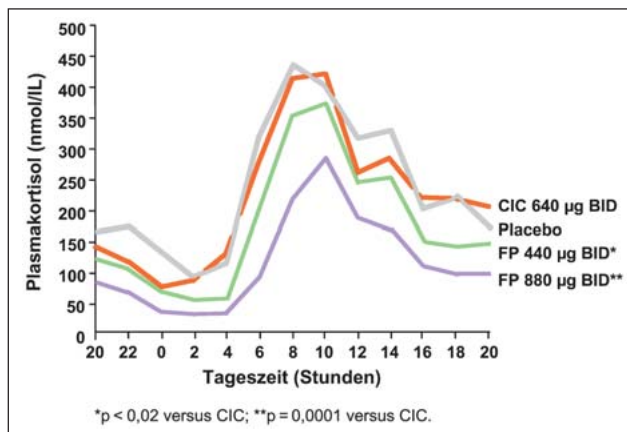


Abbildung 1: Durch Fluticason signifikante Suppression des Kortisolspiegels – im Unterschied zu Ciclesonid.

Reprinted from Pulmonary Pharmacology & Therapeutics, Vol. 18, Issue 5. Derom E, Van De Velde V, Marissens S, Engelstätter R, Vincken W, Pauwels R. Effects of inhaled ciclesonide and fluticasone propionate on cortisol secretion and airway responsiveness to adenosine 5' monophosphate in asthmatic patients. Pp. 328–36. © 2005, with permission from Elsevier.

Alle aktiven Behandlungsformen wiesen jedoch eine signifikante Zunahme der PC 20 im Vergleich zu Placebo auf. Unter der Behandlung mit Ciclesonid 640 µg zweimal täglich musste die AMP-Dosis beispielsweise um das 2,79-Fache gesteigert werden, bis die PC 20 erreicht wurde, mit Fluticason 440 µg um das 2,75-Fache und mit Fluticason 880 µg um das 2,9-Fache.

Die Bioäquivalenz von Fluticason und Ciclesonid auf Milligramm-zu-Milligramm-Basis konnte nicht ermittelt werden, da die Unterschiede der PC-20-FEV₁ zwischen den hohen und

niedrigeren Dosierungen keine statistische Signifikanz erreichten und keine aussagekräftigen Dosis-Wirkungs-Kurven ermittelt werden konnten.

Diskussion

Die unterschiedlichen Auswirkungen auf die Kortisol-Suppression von Ciclesonid und Fluticason führt der Autor auf die unterschiedlichen pharmakokinetischen Eigenschaften der beiden Substanzen zurück, da Ciclesonid erstens in der Bronchialmukosa aktiviert wird und zweitens schneller inaktiviert wird als Fluticason, wenn es in den Blutkreislauf gelangt. Eine der wichtigsten Aussagen dieser Studie ist die Beobachtung, dass Ciclesonid auch in höheren Dosierungen keine messbaren systemischen Auswirkungen bei Asthma-Patienten besitzt. Das unterscheidet Ciclesonid von allen anderen verfügbaren inhalativen Glukokortikoiden.

Es gelang anhand der aktuellen Daten nicht, die Bioäquivalenz der beiden Testsubstanzen signifikant und aussagekräftig zu bestimmen. Es konnte aber für beide Substanzen ein signifikanter Effekt auf den Atemwegswiderstand gefunden werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass inhalatives Ciclesonid im mittleren bis oberen Dosierungsbereich die bronchiale Hyperreagibilität bei Patienten mit Asthma bronchiale in einem Grad reduzieren kann, die dem von Fluticason vergleichbar ist, ohne gleichzeitig eine messbare Nebennierenrindeninsuffizienz hervorzurufen. Diese Daten könnten auf einen besseren therapeutischen Index von Ciclesonid hindeuten.

Es sind jedoch weitere Studien notwendig, um die relative Wirksamkeit von Ciclesonid im Vergleich zu anderen, derzeit eingesetzten inhalativen Glukokortikoiden festzulegen.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)