

# Ciclesonid (Alvesco®)

## Ein neues inhalatives Glukokortikoid mit weniger lokalen Nebenwirkungen?

**ABSTRACT:** In January 2005, ciclesonide (Alvesco®) has been approved for the therapy of persistent asthma in adults. It is an inhaled corticosteroid with new pharmacokinetic qualities which lead to anti-inflammatory effects specific in the lung. After inhalation the active metabolite is released by endogenous esterases which are localized mainly in the lung. In addition, different studies have shown that ciclesonide has only a poor oropharyngeal deposition resulting in less local side effects such as hoarseness and candidiasis compared to other pulmonary applied corticosteroids. Because of a very low oral bioavailability and a high affinity to plasma proteins few systemic side effects occur. Finally, ciclesonide exerts sufficient therapeutic efficacy when applied once daily and this likely improves compliance. In summary, the new drug ciclesonide shows advantages over established pulmonary applied corticosteroids such as fewer local side effects and a once-daily application (Apothekenmagazin 2006;24(06):146-148).

**ABSTRAKT:** Ciclesonid (Alvesco®) ist ein neuer Arzneistoff, der im Januar 2005 für die Behandlung des persistierenden Asthmas bei Erwachsenen zugelassen wurde. Es handelt sich dabei um ein inhalatives Glukokortikoid mit neuartigen pharmakokinetischen Eigenschaften, die zu einer gezielten entzündungshemmenden Wirkung in der Lunge führen. Erst nach der Inhalation wird der aktive Metabolit durch endogene Esterasen, die hauptsächlich in der Lunge lokalisiert sind, freigesetzt („on-site“-Aktivierung). Außerdem haben Studien gezeigt, dass sich Ciclesonid kaum im Mund- und Rachenraum ablagert. Auf diesen Eigenschaften beruht wahrscheinlich die geringere Inzidenz lokaler Nebenwirkungen wie Heiserkeit und Mundsoor. Auch systemisch sind kaum Nebenwirkungen zu erwarten, da die orale Bioverfügbarkeit sehr gering und die Plasmaeiweißbindung sehr hoch ist. Schließlich kann die nur einmal tägliche Applikation zur Compliance der Patienten beitragen. Insgesamt weist der als Prodrug vorliegende Wirkstoff Ciclesonid gegenüber den etablierten inhalativen Kortikosteroiden Vorteile wie geringere lokale Nebenwirkungen und nur einmal tägliche Applikation auf (Apothekenmagazin 2006;24(06):146-148).

Asthma bronchiale ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Atemwege, die vorwiegend anfallsweise auftritt. Die chronische Entzündung führt zu einer Hyperreagibilität der Atemwege. Dadurch kommt es durch bestimmte äußere Reize wie z.B. Kälte, körperlicher oder psychischer Stress zu den typischen Symptomen wie Husten, Atemgeräuschen und Atemnot. In Deutschland sind ca. 7 % aller Erwachsenen von dieser Erkrankung betroffen (1) und jährlich sterben weltweit ca. 180.000 Menschen an den Folgen des Asthma bronchiale (2). Nach den derzeit gültigen Leitlinien wird Asthma in vier Schweregrade unterteilt. Zur Einteilung der Schweregrade werden dabei die Ausprägung der Symptome, die Häufigkeit der akuten Asthmaanfälle sowie verschiedene Lungenfunktionsparameter herangezogen. Die Therapie erfolgt entsprechend des Schweregrades stufenweise (3) und besteht aus einer hauptsächlich entzündungshemmenden Dauermedikation und einer bronchodilatatorisch wirkenden Bedarfs- bzw. Notfallmedikation (kurzwirksame  $\beta_2$ -Sympathomimetika). In der antiinflammatorischen Therapie des Asthma bronchiale gelten inhalative Glukokortikoide heute als Standard. Mit Ciclesonid steht neben Beclomethason (Ventolair®), Budesonid (Pulmicort®) und Fluticason-17-propionat (Flutide®) nun ein weiteres inhalatives Glukokortikoid zur Verfügung.

### Wirkungsmechanismus von Glukokortikoiden

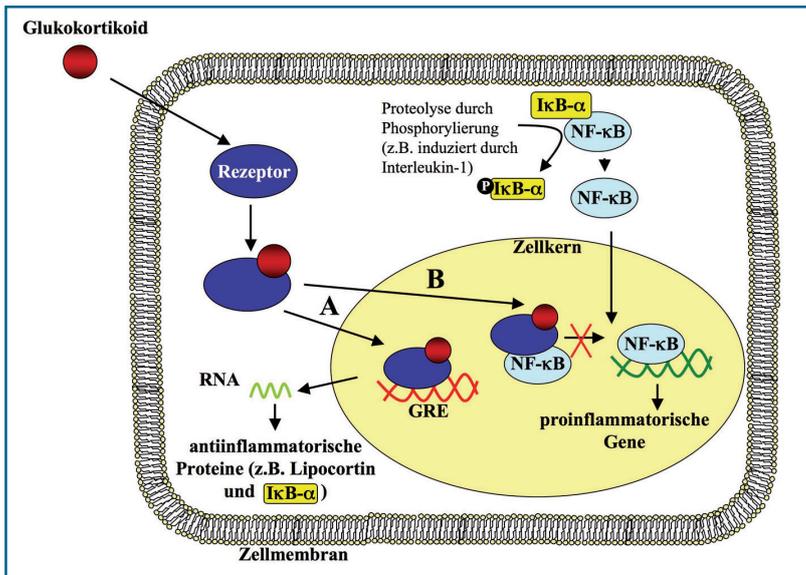
Ciclesonid kann wie alle Glukokortikoide die Entzündungsreaktion auf nahezu allen Ebenen regulieren, indem es in den Stoffwechsel der Zelle eingreift. So wird zum einen die Expression verschiedener pro- und antiinflammatorischer Proteine beeinflusst und zum anderen die Synthese von proinflammatorischen Prostaglandinen und Leukotrienen gehemmt. Durch ihre hohe Lipophilie können Glukokortikoide die Zellmembran passieren und intrazellulär an spezielle Glukokortikoid-Rezeptoren binden. Der Komplex aus Glukokortikoid und Rezeptor gelangt in den Zellkern, bindet an spezifische DNA-Sequenzen, die so genannten „Glucocorticoid response elements“ (GREs), und steigert so die Expression antiinflammatorischer Proteine wie z.B.  $\text{I}\kappa\text{B-}\alpha$  (siehe unten) und Lipocortin (Annexin-1, Abb. 1,

Pfeil A). Lipocortin hemmt die Phospholipase  $\text{A}_2$ , die aus Phospholipiden Arachidonsäure freisetzt (4). Arachidonsäure stellt die wichtigste Ausgangssubstanz für die Bildung proinflammatorischer Prostaglandine und Leukotriene dar.

Durch direkte Protein-Protein-Wechselwirkungen kann der Glukokortikoid-Rezeptor-Komplex zudem die Aktivität von Transkriptionsfaktoren wie  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  beeinflussen.  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  ist normalerweise an ein inhibitorisches Protein (z.B.  $\text{I}\kappa\text{B-}\alpha$ ) gebunden und liegt somit in inaktiver Form im Zytoplasma vor. Durch bestimmte Stimuli, wie z.B. Interleukin- $1\beta$ , kann  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  aktiviert werden. Dabei wird das inhibitorische Protein phosphoryliert und dissoziiert vom Transkriptionsfaktor  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  ab.  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  kann somit in den Zellkern gelangen und dort die Transkription proinflammatorischer Proteine starten. Glukokortikoide greifen in diesen Prozess ein, indem sie im Zellkern an  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  binden und so die Bildung proinflammatorischer Proteine verhindern (Abb. 1, Pfeil B). Außerdem können sie über die oben beschriebenen GREs die Synthese des inhibitorischen Proteins  $\text{I}\kappa\text{B-}\alpha$  induzieren. Dieser genomische Mechanismus führt zu einem verzögerten Eintritt der Glukokortikoidwirkung.

### Wirksamkeit im Vergleich zu herkömmlichen inhalativen Glukokortikoiden

Verschiedene Studien belegen die Wirksamkeit von Ciclesonid gegenüber Placebo (5), Fluticason(6-8) oder Budesonid(9-11). Eine einmal tägliche Applikation von 160-640  $\mu\text{g}$  Ciclesonid reicht aus, um die Lungenfunktion und die Häufigkeit von Asthmasymptomen zu verbessern (5). Niphadkar et al. konnten zeigen, dass die einmal tägliche Gabe von 160  $\mu\text{g}$  Ciclesonid genauso gut wirksam ist wie die Applikation von 2x täglich 200  $\mu\text{g}$  Budesonid (9). In einer anderen Studie wurde gezeigt, dass die morgendliche Gabe von 320  $\mu\text{g}$  Ciclesonid gegenüber der morgendlichen Gabe von 320  $\mu\text{g}$  Budesonid zu einem geringeren Verbrauch an kurzwirksamen  $\beta_2$ -Sympathomimetika führt(10). Außerdem wurde die Wirksamkeit der abendlichen Einmalgabe von 160  $\mu\text{g}$  Ciclesonid gegenüber der zweimal



**Abbildung 1: Wirkmechanismus von Glukokortikoiden**

Glukokortikoide binden intrazellulär an spezielle Glukokortikoid-Rezeptoren. Der Glukokortikoid-Rezeptor-Komplex gelangt in den Zellkern, bindet an so genannte „Glucocorticoid response elements“ (GREs) und steigert so die Expression antiinflammatorischer Proteine wie Lipocortin (Annexin-1) und IκB-α (Pfeil A). IκB-α ist ein inhibitorisches Protein, das den Transkriptionsfaktor NF-κB inaktiviert. Zudem kann der Glukokortikoid-Rezeptor-Komplex die Aktivität von NF-κB auch durch direkte Protein-Protein-Wechselwirkung beeinflussen (Pfeil B). Der genaue Mechanismus ist im Text beschrieben. (nach „Mutschler, Arzneimittelwirkungen“, 8. Auflage)

täglichen Inhalation von 88 µg Fluticason untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass Ciclesonid dem Fluticason hinsichtlich der Verbesserung der Lungenfunktion, der Abnahme der Asthmasymptome und der Einnahme von Notfallmedikamenten ebenbürtig ist (7). Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die einmal tägliche Inhalation von 80-160 µg Ciclesonid mindestens so gut wirksam ist wie die Inhalation von Budesonid oder Fluticason. Dabei spielt der Zeitpunkt der Applikation keine Rolle. Postma et al. konnten zeigen, dass es bei morgendlicher oder abendlicher Gabe keine Unterschiede hinsichtlich des Gebrauchs von Bedarfsmedikamenten, der Anzahl der Asthma-Exazerbationen und des spirometrisch gemessenen abendlichen expiratorischen Spitzenflusses (Peak-flow) gibt (12). Nur die Verbesserung des morgendlichen Peak-flow-Wertes war bei abendlicher Gabe von Ciclesonid ausgeprägter. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die abendliche Gabe den zirkadianen Rhythmus der körpereigenen Kortisol-Synthese nicht beeinflusst (13). Somit kann Ciclesonid je nach individueller Vorliebe des Patienten oder medizinischer Notwendigkeit morgens oder abends inhaliert werden.

### Therapeutische Risiken

Inhalative Glukokortikoide haben zahlreiche typische Nebenwirkungen. So kann es durch eine Ablagerung im Mund- und Rachenraum zu Heiserkeit, Schluckbeschwerden und Mundsoor kommen. Bei den herkömmlichen inhalativen Glukokortikoiden können diese lokalen Nebenwirkungen durch die richtige Inhalationstechnik reduziert werden. Wichtig ist dabei vor allem das Spülen des Mundes nach der Inhalation oder die Inhalation direkt vor dem Essen, um die Ablagerung des Glukokortikoids im Mund- und Rachenraum so gering wie möglich zu halten (14).

Auch nach der Inhalation von Glukokortikoiden sind systemische Nebenwirkungen möglich, da ein Großteil der applizierten Dosis verschluckt wird und damit auch systemisch zur Verfügung stehen kann. Systemische Nebenwirkungen von Glukokortikoiden sind u.a.

Osteoporose, Wachstumsstörungen bei Kindern, Glukoseintoleranz und Magengeschwüren.

Ciclesonid hat pharmakokinetische Eigenschaften, die zu einer Verminderung der Nebenwirkungen führen. Bei Ciclesonid handelt es sich um ein Prodrug, das selbst kaum eine Affinität zu Glukokortikoid-Rezeptoren hat. Erst durch Abspaltung eines Esters entsteht die biologisch aktive Wirkform Desisobutyryl-Ciclesonid, welche eine dem Budesonid ähnliche Struktur und Rezeptoraffinität aufweist. Die für die Esterspaltung notwendigen Esterasen sind hauptsächlich in der Lunge lokalisiert, so dass die Wirkform direkt am Ort des Geschehens freigesetzt wird („on-site“-Aktivierung). Außerdem konnte gezeigt werden, dass 52% der inhalierten Dosis in die Lunge gelangen und dort auch gleichmäßig verteilt werden (15). Der aktive Metabolit ist sehr lipophil und bildet reversible Fettsäurekonjugate in der Lunge. Diese dienen als Reservoir, aus dem langsam Desisobutyryl-Ciclesonid freigesetzt wird. Dadurch wird die antiinflammatorische Wirkung in der Lunge verlängert und die einmal tägliche Applikation ermöglicht. Nach der Inhalation lagert sich Ciclesonid nur wenig im Mund- und Rachenraum ab und wird dort auch kaum durch Esterasen aktiviert (11;16). Aufgrund dieser Eigenschaften verursacht Ciclesonid nachweislich weniger lokale Nebenwirkungen als andere Glukokortikoide wie z.B. Fluticason. Bernstein et al. haben in einer vergleichenden Untersuchung, die bisher nur als Abstract veröffentlicht ist, gezeigt, dass die Häufigkeit von

Candida-Mykosen unter Therapie mit Ciclesonid geringer ist als unter Fluticason (17).

Die orale Bioverfügbarkeit von Ciclesonid und seinem aktiven Metaboliten liegt aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung (ca. 99%) unter einem Prozent. Daher ist die Wahrscheinlichkeit für systemische Nebenwirkungen sehr gering. Als Parameter für die systemische Glukokortikoidwirkung dient das Ausmaß der Nebennierenrindensuppression. Klinische Studien haben belegt, dass es nicht zur Suppression der Nebenniere kommt (5) und somit der zirkadiane Rhythmus der körpereigenen Kortisol-Synthese auch durch abendliche Gabe nicht beeinträchtigt wird (13). Ciclesonid wird in der Leber über CYP-450-Isoenzyme, hauptsächlich über CYP3A4, zu inaktiven Metaboliten abgebaut, die über den Fäzes ausgeschieden werden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Ciclesonid im Allgemeinen gut verträglich ist. Als häufigste Nebenwirkungen gelten Infektionen der oberen Atemwege sowie Asthma- und Bronchitis-Symptome und ein paradoxer Bronchospasmus (18). Mundsoor, Heiserkeit und Pharyngitiden treten seltener auf als bei Fluticason. Da Ciclesonid über CYP3A4 abgebaut wird, sollte eine gleichzeitige Anwendung von potenten CYP-Inhibitoren wie z.B. Ketoconazol oder Ritonavir vermieden werden.

### Fazit

Bei Ciclesonid handelt es sich um ein inhalatives Glukokortikoid mit neuen pharmakokinetischen Eigenschaften. Die antiinflammatorische Wirkung ist vergleichbar mit den bislang verfügbaren inhalativen Glukokortikoiden. Durch die „on-site“-Aktivierung in der Lunge, die gute Lungendeposition und die relativ schwache Ablagerung im Mund- und Rachenraum wird die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten lokaler Nebenwirkungen stark vermindert. Auch systemische Nebenwirkungen sind aufgrund einer oralen Bioverfügbarkeit von unter einem Prozent kaum zu erwarten. Ein weiterer Vorteil liegt in der nur einmal täglichen Anwendung, wodurch die Compliance der Asthmapatienten sicherlich verbessert werden kann.

## Die Autorin

### Frau Apothekerin Dana Baumgärtel-Allekotte,

geboren 1979 in Gera. Schulabschluss 1998 in Gera. Pharmaziestudium 1998-2002 in Greifswald. Praktisches Jahr in der öffentlichen Apotheke und bei Bayer in Leverkusen. Seit 2004 Promotion unter der Leitung von Prof. Dr. Karsten Schrör am Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Düsseldorf. Ab September 2004 Weiterbildung zur Fachapothekerin für Arzneimittelinformation.



### Literatur

- Masoli M, Fabian D, Holt S, and Beasley R. Globen Burden of asthma. Global Initiative for Asthma, www.ginasthma.com. 2006.
- Kurzportrait Alvesco, Firmenbroschüre. 2005.
- Twarock S. Omalizumab (Xolair®) - Neue Hoffnung für austerapierte Asthmatiker? Apothekenmagazin. 2006;24:80-81.
- Parente L, Solito E. Annexin 1: more than an anti-phospholipase protein. *Inflamm Res*. 2004;53:125-132.
- Chapman KR, Patel P, D'Urzo AD, Alexander M, Mehra S, Oedekoven C, Engelstatter R, Boulet LP. Maintenance of asthma control by once-daily inhaled ciclesonide in adults with persistent asthma. *Allergy*. 2005;60:330-337.
- Derom E, Van DV, V, Marissens S, Engelstatter 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. *Pulm Pharmacol Ther*. 2005;18:328-336.
- Buhl R, Vinkler I, Magyar P, Gyori Z, Rybacki C, Middle MV, Escher A, Engelstatter R. Comparable efficacy of ciclesonide once daily versus fluticasone propionate twice daily in asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 2005.
- Lee DK, Fardon TC, Bates CE, Haggart K, McFarlane LC, Lipworth BJ. Airway and systemic effects of hydrofluoroalkane formulations of high-dose ciclesonide and fluticasone in moderate persistent asthma. *Chest*. 2005;127:851-860.
- Niphadkar P, Jagannath K, Joshi JM, Awad N, Boss H, Hellbardt S, Gadgil DA. Comparison of the efficacy of ciclesonide 160 microg QD and budesonide 200 microg BID in adults with persistent asthma: a phase III, randomized, double-dummy, open-label study. *Clin Ther*. 2005;27:1752-1763.
- Boulet LP, Drollmann A, Magyar P, Timar M, Knight A, Engelstatter R, Fabbri L. Comparative efficacy of once-daily ciclesonide and budesonide in the treatment of persistent asthma. *Respir Med*. 2006.
- Nave R, Zech K, Bethke TD. Lower oropharyngeal deposition of inhaled ciclesonide via hydrofluoroalkane metered-dose inhaler compared with budesonide via chlorofluorocarbon metered-dose inhaler in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61:203-208.
- Postma DS, Sevette C, Martinat Y, Schlosser N, Aumann J, Kafe H. Treatment of asthma by the inhaled corticosteroid ciclesonide given either in the morning or evening. *Eur Respir J*. 2001;17:1083-1088.
- Weinbrenner A, Huneke D, Zschiesche M, Engel G, Timmer W, Steinijs VW, Bethke T, Wurst W, Drollmann A, Kaatz HJ, Siegmund W. Circadian rhythm of serum cortisol after repeated inhalation of the new topical steroid ciclesonide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:2160-2163.
- Udem BJ. Pharmacotherapy of Asthma. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. 2006. The McGraw-Hill Companies.
- Newman S, Salmon A, Nave R, Drollmann A. High lung deposition of 99mTc-labeled ciclesonide administered via HFA-MDI to patients with asthma. *Respir Med*. 2006;100:375-384.
- Richter K, Kannies F, Biberger C, Nave R, Magnussen H. Comparison of the oropharyngeal deposition of inhaled ciclesonide and fluticasone propionate in patients with asthma. *J Clin Pharmacol*. 2005;45:146-152.
- Bernstein J, Noonan M, Rim C, Fish J, Kundu S, Williams J, Banerji D, and Hamedani R. Ciclesonide has minimal oropharyngeal side effects in the treatment of patients with moderate-to-severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 113(2 Suppl. 1), S113. 2004. Abstract
- Fachinformation „Alvesco“. Fachinformations-Service. 2005.