consilium
Themenheft
02 · 2019

Inhalative Glukokortikoide in der Asthmatherapie

Petra Högger • Marcus Dahlheim

Wirkstoffe • Pharmakologie • Inhalationssysteme • Kombinationstherapie

Inhalative Glukokortikoide wirken anti-inflammatorisch und werden insbesondere zur Therapie der chronischen Entzündung der Bronchialschleimhaut beim Asthma bronchiale eingesetzt. Die Wahl der passenden Substanz ist wichtig für Erfolg und Sicherheit der Therapie. Dieses Heft beleuchtet die wesentlichen zu beachtenden Unterschiede zwischen den verfügbaren Wirkstoffen sowie die Unterschiede zwischen den zur Anwendung kommenden Inhalationssystemen.

Mit dieser Ausgabe können Sie 2 CME-Punkte erwerben.

CME

Kostenfreie Hotline: 0800 113 6464 · consilium@infectopharm.com · www.infectopharm.com

INFECTOPHARM
Wissen wirkt.

Fachautoren

Prof. Dr. rer. nat. Petra Högger

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

Dr. med. Marcus Dahlheim

Kinderärztliche Gemeinschaftspraxis Panzer, Dahlheim, Wachowitz,
Tönshoff und Stieglitz
Praxis für Kinderpneumologie und Allergologie
Collinistraße 11
68161 Mannheim

IMPRESSUM

Herausgeber
InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH
Von-Humboldt-Straße 1
64646 Heppenheim

Telefon: 06252 95-7000
Telefax: 06252 95-8844

E-Mail: consilium@infectopharm.com
www.infectopharm.com

Hotline
Deutschland: 0800 1136464

Redaktion
Dr. Kristin Brendel-Walter
Dr. Frank Burkart
InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH

ISSN
2365-7618

6501800-03

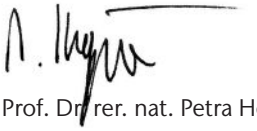
Inhalative Glukokortikoide in der Asthmatherapie

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

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.



Prof. Dr. rer. nat. Petra Högger

Dr. med. Marcus Dahlheim

INHALT

1 Historie: Die Wurzeln der „Steroidphobie“ ..... Seite 4

2 Unterschiede zwischen peroraler und topischer Anwendung ..... Seite 4

3 Inhalative Glukokortikoide in der Asthmatherapie ..... Seite 6

4 Inhalation und Deposition ..... Seite 9

5 Pharmakologische Effekte auf zellulärer Ebene ..... Seite 16

6 Kombinationstherapie mit β_2-Sympathomimetika ..... Seite 19

7 Synergistische molekularpharmakologische Effekte im Fall einer Kombinationstherapie mit β_2-Sympathomimetika ..... Seite 20

8 ICS-Therapie in unterschiedlichen Altersgruppen ..... Seite 21

9 Ausblick ..... Seite 21

10 Literatur ..... Seite 22

Inhalative Glukokortikoide in der Asthmatherapie

Inhalative Glukokortikoide in der Asthmatherapie

Ziel der Lokaltherapie 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 (1).

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

Plasmaspiegel nach Inhalation verschiedener Glukokortikoide

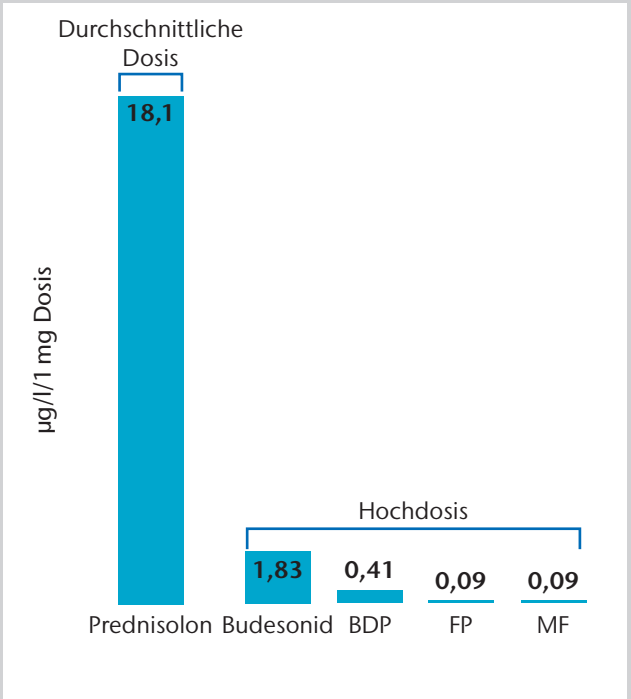


Abb. 1: Vergleich der mittleren maximalen Plasmaspiegel bei Erwachsenen unter Therapie mit durchschnittlichen therapeutischen Dosen des peroral verabreichten Glukokortikoids Prednisolon (3) und den inhalativ eingesetzten Glukokortikoiden Budesonid, Beclometasondipropionat (BDP), Fluticasonpropionat (FP) 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.

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).

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

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 werden in der *Zona reticularis* auch noch geringe Mengen an Sexualhormomen, 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 Cortisols (= 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 „Kortikosteroid" oder „Steroid" zu bezeichnen, denn obgleich ein Glukokortikoid ein Kortikosteroid bzw. Steroid ist, ist nicht jedes Kortikosteroid bzw. Steroid ein Glukokortikoid.

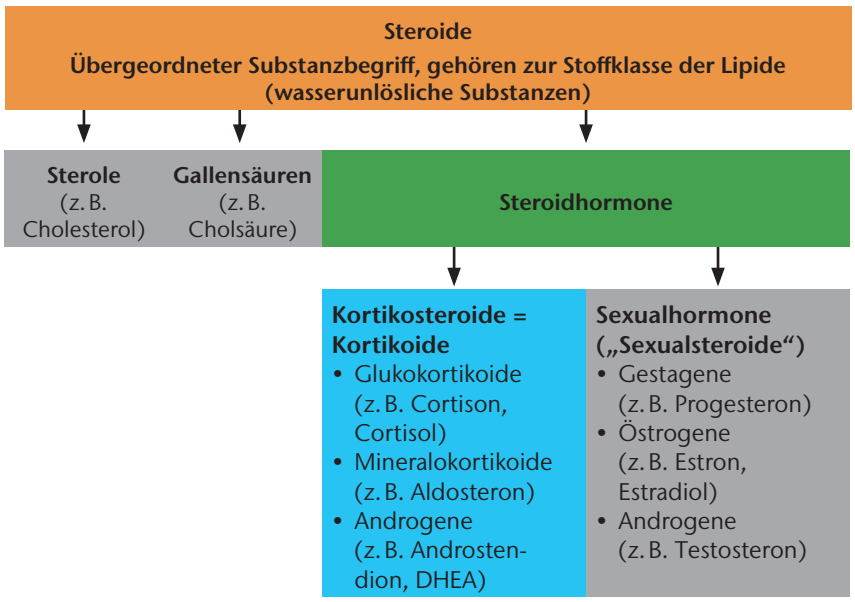
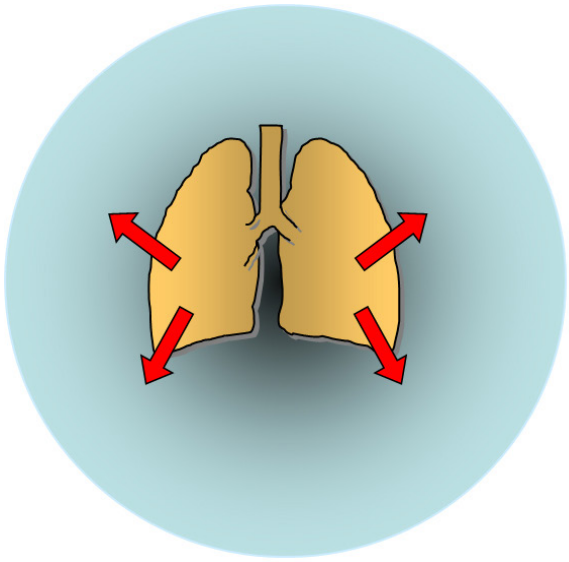
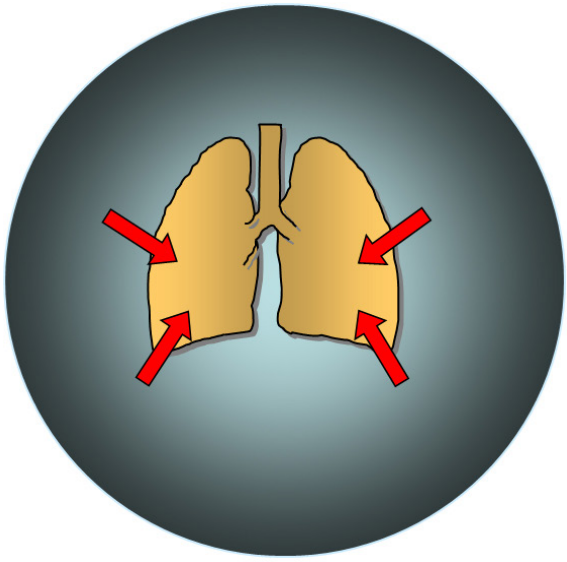


Abb. 2: Die Stoffklasse der Steroide. Glukokortikoide gehören zu den Kortikosteroiden (= Kortikoiden), die wiederum zu den Steroidhormonen zählen.

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.

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).

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 β_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.

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 Systemi-

sche Bioverfügbarkeit der inhalierten Glukokortikoide).

Daher sollte auch bei der Lokaltherapie 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 Generation") 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 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. Beclometason*di*propionat wird *in vivo* in die Wirkform Beclometason*mono*propionat (präziser: Beclometason-17-monopropionat; die „17" spezifiziert, welcher der beiden Propionsäureester noch am Molekül verbleibt) umgewandelt. Ciclesonid wird im Körper zu Desisobuturyl-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.

Tab. 1: Vergleichende Darstellung einiger pharmakologischer Eigenschaften der ICS

ICS	Lipophilie/Gewebebindung	Wasserlöslichkeit in µg/ml	p. o. Bioverfügbarkeit in %	RRA
BDP[1]	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[1]	hoch	0,09	< 1	12
→ Desisobutyryl-Ciclesonid		> 7		1200
FF	hoch	≈ 0,03	< 1	2989

[1] 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.

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 Fluticasonfuorat (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 oropharnygealen 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.

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).

- 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).

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 Dosisäquivalenztabellen der Leitlinien diese Unterschiede annähend 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.

> ***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.***

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 Lokaltherapie 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 vorteil-

haft (s. a. Tab. 1), da die endobronchial deponierten Partikel ein lokales Wirkstoffreservoir darstellen, aus dem vermutlich über viele Stunden Wirkstoff freigesetzt werden kann. Die Gewebebindung 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).

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 oder mono-disperse“ Aerosole). Praktisch alle pharmazeutischen Aerosole enthalten 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

Größenbereiche von Aerosolpartikeln

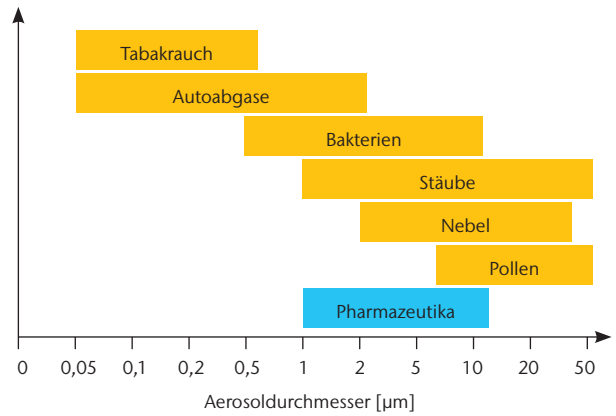


Abb. 4: Größenverteilung verschiedener Partikel oder Tröpfchen, die unter Alltagsbedingungen auftreten bzw. eingeatmet werden können, im Vergleich zum Größenbereich therapeutischer Aerosolpartikel (13).

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 Schwebezustand 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 kei-

Deposition von Partikeln bei Mund- und Nasenatmung

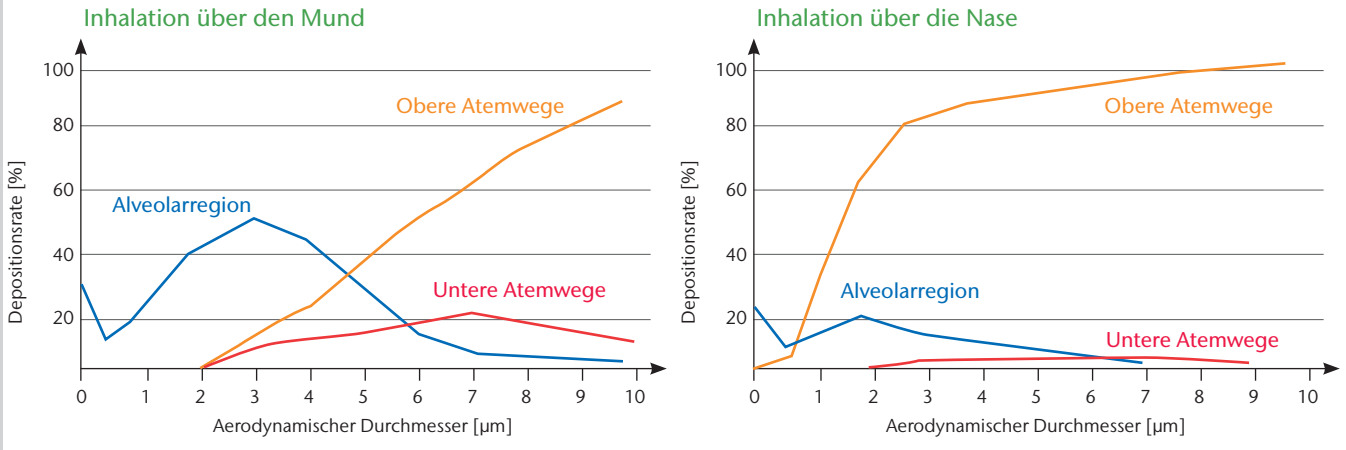


Abb. 5: Schematische Darstellung der mittleren Deposition eines Testaerosols bei gesunden Erwachsenen unter Tidalatmung mit einem Atemvolumen von 1,5 l und einer Inspirationsflussrate von 45 l/min. Die Testpartikel wurden über den Mund (links) bzw. die Nase (rechts) inhaliert (13).

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

Faktor	Einflussgröße
Aerodynamische Partikelgrößenverteilung	Partikelgröße Feinpartikelfraktion (< 5 µm) 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

nen 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 („wasserziehenden") 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 Bronchodilatatoren (β_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 (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,

Tab. 4: Beispiele für Inhalationssysteme für ICS, die in der Therapie des Asthma bronchiale eingesetzt werden[1]

Inhalationssystem (Device)		Inhalation: Einatmung kräftig/rasch	langsam	„Unterstützung“	Füllanzeige
Pulverinhalator	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
Dosieraerosol[2]	Autohaler®		X	akustisch	–
	Easi-Breathe®		X	–	–

[1] 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; [2] atemzugsgesteuert; EK: einzelne Kapseln; B: Blister

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

Arzneistoff	Pulverinhalator	Dosieraerosol	Feuchtvernebler
ICS Monotherapie			
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.
ICS + LABA Fixkombination			
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 β_2-Adrenorezeptoragonist, n. v.: nicht verfügbar

Budenosid und FP und die meisten BDP als Suspension. Gängige Treibmittel sind z. B. Hydrofluoroalkane (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 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.

Schematische Darstellung von Impaktion, Sedimentation und Diffusion

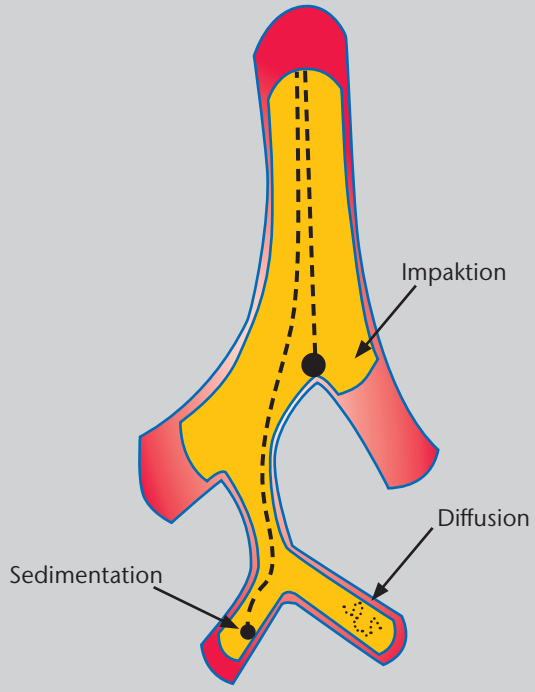


Abb. 6: Je kleiner die Teilchen, desto besser der Transport mit dem Luftstrom in die Tiefe der Atemwege und desto später die Deposition durch Sedimentation und Diffusion. Sedimentation wird verbessert durch eine Atempause nach Inhalation. Je höher die Geschwindigkeit, desto früher auch die Deposition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

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).

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

Visualisierung der pulmonalen Depositionsmuster nach Inhalation unterschiedlich großer Aerosolpartikel

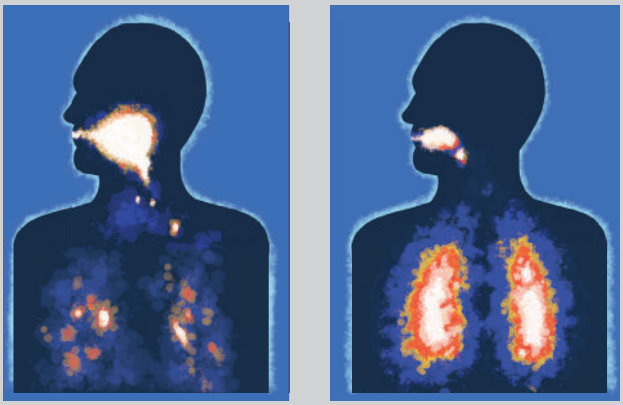


Abb. 7: Vergleichendes Depositionsmuster nach Inhalation großer (links) und feiner (rechts) Aerosolpartikel, z. B. BDP aus einem Suspensionsaerosol verglichen mit einem Lösungsaerosol. Große Partikel werden überwiegend im Oropharyngealraum deponiert (linke Abbildung), wo sie zu lokalen unerwünschten 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).

• 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.

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).

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

Maßnahme/Umstand	Effekt auf pulmonale Depositionsrate	Referenz
Verwendung eines Spacers in Kombination mit pMDI	Kann die Depositionsraten ungefähr verdoppeln (Daten von Erwachsenen)	(16)
Kind schreit/weint	Kann die Depositionsraten halbieren oder noch weiter reduzieren	(17, 18)
Elektrostatische Aufladung des Spacers	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)

Tab. 7: Messung pulmonaler Depositionsraten von inhalativ eingesetzten Glukokortikoiden bei Kindern[1]

Arzneistoff	Formulierung	MMAD [µm]	Alter der Kinder [Jahre]	Pulmonale Depositionsrate [%]	Referenz
Budesonid	Nebulizer (PARI e-Flow)	2,6	0,5–3,4	48,6 ± 10,5 (in Ruhe) 20,0 ± 10,9 (weinend)	(17)
Budesonid	DPI: Turbohaler	k. A.	8–14	30,8 ± 24,2	(21)
Budesonid[2]	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)
FP	DPI: Diskus	k. A.	8–14	8,0 ± 61,2	(21)
BDP	HFA pMDI; atemzuggesteuert (Autohaler)	1,1	5–7 8–10 11–14	36,9 ± 9,2 46,5 ± 11,6 54,1 ± 10,7	(22)
	HFA pMDI; Spacer (Aerochamber)	1,1	5–7 8–10 11–14	Tidalatmung 35,4 ± 18,3 47,5 ± 13,0 54,9 ± 11,2	(23)
			5–7 8–10 11–14	Mit Atempause 58,1 ± 6,7 56,6 ± 5,2 58,4 ± 9,2	

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

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 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 Lösungsaerosolen im Vergleich zu Suspensionsaerosolen oder Pulvern beobachtet wird, ermöglicht also nicht nur eine Dosisreduktion (s. a. Tab. 2), sondern macht eine Dosisreduktion sogar erforderlich.

Systemische Bioverfügbarkeit = pulmonale Bioverfügbarkeit + orale Bioverfügbarkeit

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.

Schematische Darstellung der der in-vivo-Verteilung von ICS, in Anlehnung an (13)

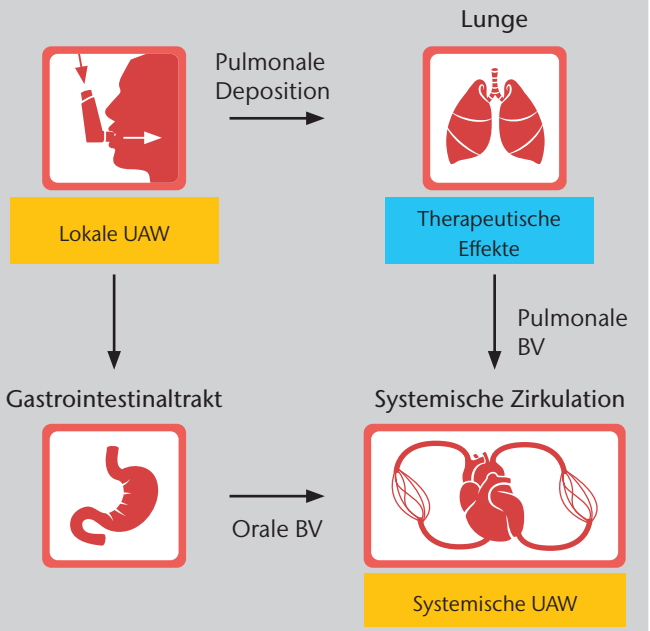


Abb. 8: Nach Inhalation gelangt ein Teil der Dosis in die Lunge (Pulmonale Depositionsrate), ein Teil wird im Oropharyngealraum deponiert, wo er lokale unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) wie Soor hervorrufen kann. Der im Mund-Rachenraum deponierte Dosisanteil wird verschluckt und erreicht den Gastrointestinaltrakt. Ein Teil dieser Arzneistoffmenge kommt zur Resorption und erreicht den Blutkreislauf (orale Bioverfügbarkeit; BV). Der Dosisanteil des ICS, der die Lunge erreicht hat, ist für die therapeutischen Effekte verantwortlich. Er verbleibt mehr oder weniger lange in der Lunge, wird dann in die systemische Zirkulation absorbiert (pulmonale Bioverfügbarkeit; BV). Die Wirkstoffspiegel, die in der systemischen Zirkulation auftreten (systemische Bioverfügbarkeit) sind für mögliche systemische UAWs verantwortlich.

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 β_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 β_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 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

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

Hemmung der Produktion von Entzündungsmediatoren	Produktion von Entzündungsinhibitoren
Cytokine IL-1α, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-11, IL-13, TNF α, 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	IκBα
	[β_2-Adrenorezeptor][1]

[1] *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

Wachstumsreduktion von 0,48 cm im ersten Jahr, im zweiten Therapiejahr fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen 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).

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

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

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

Tab. 11: Vergleichende Kurzcharakterisierung wichtiger Eigenschaften der ICS[1]

	p. o. Bioverfüg-barkeit: < 1 %	Formulierung: Ultrafeine Partikel verfügbar	RRA[2]: > 1000	Lipophilie[3]: Hoch	Pulmonale HWZ: Lang
BDP		X	X	X	X
Budesonid					
FP	X		X X	X	X
MF	X		X X	X	X
Ciclesonid	X	X	X	X	X
FF	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

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.

First-Pass-Effekt

Der First-Pass-Effekt bezeichnet die Metabolisierung (Verstoffwechselung) 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.

6 Kombinationstherapie mit β_2-Sympathomimetika

Wenn zum Erreichen vollständiger Asthmakontrolle eine Monotherapie mit ICS nicht ausreicht und eine Erweiterung der Therapie um langwirksame β_2-Sympathomimetika (auch als β_2-Mimetika, β_2-Agonisten, β_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 β_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.

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	**80/4,5**, 160/4,5, 320/4,5
Fluticasonpropionat (FP) + Formoterol	ab 5	MDI	**50/5,** 125/5, 250/10
Fluticasonpropionat (FP) + Salmeterol	ab 4	MDI	**50/25**, 125/25, 250/25
Fluticasonpropionat (FP) + Salmeterol	ab 4	DPI	**100/50**, 250/50, 500/50
Fluticasonfuroat (FF) + Vilanterol	ab 12	DPI	**92/22, 184/22**

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

7 Synergistische molekularpharmakologische Effekte im Fall einer Kombinationstherapie mit β_2-Sympathomimetika

Die Therapie mit einer Kombination aus einem ICS und einem β_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 β_2-Rezeptorproteins (s. a. Tab. 8). Dadurch wird in der Kombinationstherapie der Herabregulation des β_2-Rezeptorgens entgegengewirkt und das Ansprechen auf die bronchienerweiternde Wirkung der β_2-Agonisten bleibt erhalten. In einer Dauermonotherapie ist das nicht der Fall, d. h. hierbei kann es zu einer Herabregulation des β_2-Rezeptorgens und einem zunehmend schlechteren Ansprechen auf die β_2-Sympathomimetika kommen.

Eine Desensitivierung der β_2-Rezeptoren erfolgt durch eine Entkopplung des β_2-Rezeptors von intrazellulären Signaltransduktionswegen. Dieser Vorgang wird durch inflammatorische Stimuli (IL-1β) verstärkt, durch Glukokortikoide gehemmt.

β_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).

Synergistische Effekte einer Kombinationstherapie

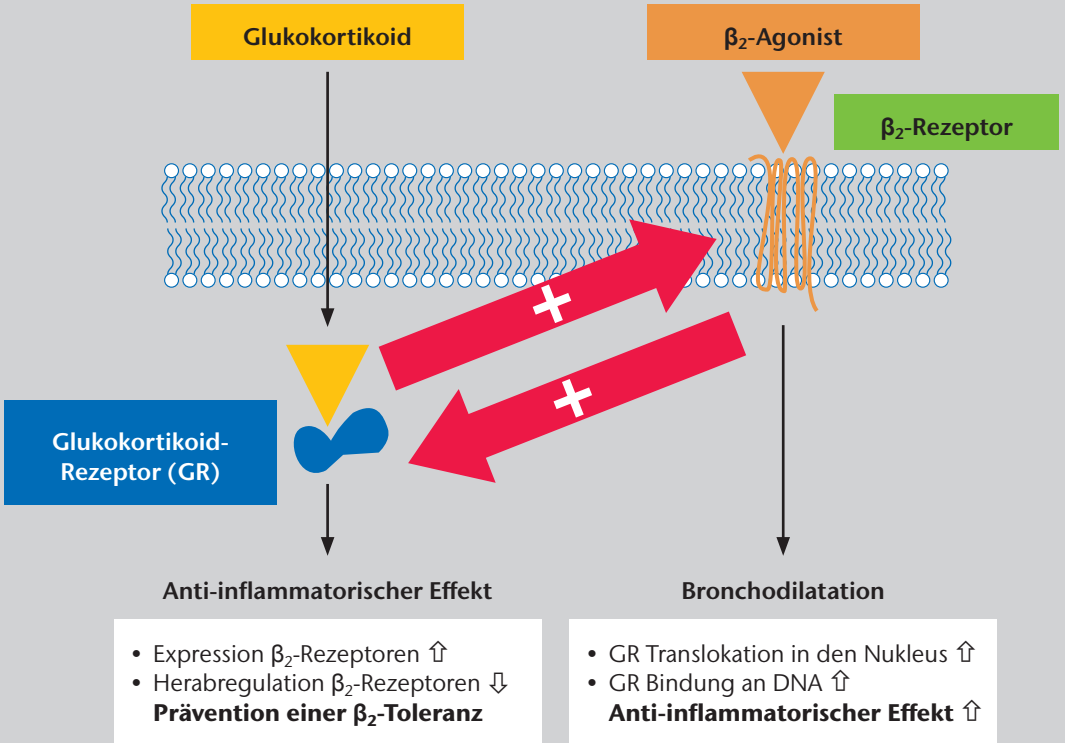


Abb.9: Schematische Darstellung der molekularpharmakologischen synergistischen Effekte einer Kombinationstherapie mit einem Glukokortikoid und ß2-Sympathomimetikum (in Anlehnung an (30)). Glukokortikoide wirken einer Toleranzentwicklung der β_2-Rezeptoren entgegen, indem sie die Expression der β_2-Rezeptoren stimulieren und ihrer Herabregulation entgegenwirken. β_2-Sympathomimetika unterstützen die anti-inflammatorischen Effekte der Glukokortikoide, indem sie die Translokation des Glukokortikoid-Rezeptorkomplexes (GR) in den Zellkern und seine Bindung an die DNA und damit die Modulation der Gentranskription fördern.

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 ausschließlich im Blut vorkommende Enzyme. Dann hätte es keine pulmonale Bioverfügbarkeit (aber eine hohe pulmonale Depositionsrate, 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 β_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: ICS-Therapie in Abhängigkeit vom Lebensalter

Alter des Kindes	1. Lebensjahr	2. bis 6. Lebensjahr	Ab dem Schulalter
Inhalationssystem	Dosieraerosol mit Maske	Dosieraerosol per Spacer mit Mundstück[1]	inspirationsgesteuertes Dosieraerosol oder DPI[2]
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 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 wirtschaftlich Alternative vorhanden)

[1] In Ausnahmefällen ab ca. 4 Jahren inspirationsgesteuertes Dosieraerosol möglich; [2] 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, Appajosyula S, Derendorf H, Szefler 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, Schuepp 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 micrornas 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.

Für Ihre Notizen!

CME: PUNKTEN SIE MIT DEM *CONSILIUM*

consilium-Service und Fortbildung mit den *consilium*-Heften

consilium-Beratung

Unsere consilium-Mitarbeiter nehmen Ihre medizinischen Anfragen persönlich entgegen. Sie nehmen sich voll und ganz der Fragestellung an und recherchieren in einer umfassenden Datenbank mit über 30.000 Publikationen und über 9.000 Expertenstellungnahmen.

Einen Informationsfilm zu unserer consilium-Beratung sehen Sie hier:
http://www.infectopharm.com/consilium/praxis/fragen

Auch Sie können Ihre Frage an das *consilium* stellen!
- telefonisch über die Hotline: 0800 113 6464
- über die Homepage **www.infectopharm.com/consilium**
- per E-Mail an consilium@infectopharm.com
- per Fax an 06252 95-8856
- per Brief an unsere Postadresse.

Fragen & Antworten-Hefte

In unserem Beratungsservice werden durch einen Stab wissenschaftlicher Mitarbeiter individuelle Antworten auf Ärzte-Anfragen vermittelt. Dahinter stehen über 300 unabhängige medizinische Experten, die zu den medizinischen Fragen Stellung nehmen. Ausgewählte Expertenstellungnahmen publizieren wir regelmäßig in den Fragen und Antworten-Heften.

Themenhefte

Im Dialog mit unserem Expertenboard werden für eine oder mehrere Facharztgruppen themenspezifische Hefte zu wichtigen Indikationsgebieten entwickelt. Sie beleuchten ausführlich alle relevanten Aspekte des Themengebietes.

CME-Punkte

Alle Hefte enthalten ein von der Landesärztekammer Hessen zertifiziertes CME-Modul, mit dem zwei Fortbildungspunkte erworben werden können. Auf der CME-Fragenseite dieser Ausgabe (siehe nächste Seite) finden Sie zehn Multiple-Choice-Fragen zum Heftinhalt. Von den fünf Antwortmöglichkeiten trifft jeweils eine zu. Beantworten Sie mindestens sieben Fragen richtig, erhalten Sie zwei CME-Punkte.

Ihre

Dr. Kristin Brendel-Walter

Sie können Ihre Antworten auf zwei verschiedenen Wegen an uns übermitteln:

Online-Eingabe

Auf unserem CME-Portal **www.consilium-cme.com** können Sie die Fragen direkt online und auch über Mobilgeräte beantworten. Nach dem Absenden Ihrer Antworten erhalten Sie unmittelbar das Ergebnis. Für das CME-Portal benötigen Sie persönliche Log-in-Daten, die wir Ihnen gerne übermitteln. Sollten Sie die Zugangsdaten nicht (mehr) haben, genügt eine E-Mail an **cme@infectopharm.com**. Wir senden Ihnen die Daten dann umgehend zu.

Fax-Eingabe

Senden Sie die von Ihnen angekreuzten Antworten per Fax an: InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH, Abteilung Ärzteservice, Fax-Nr.: 06252 95-8846.

Ihre Antworten werden vertraulich ausgewertet. Eine Speicherung der Daten erfolgt nur, soweit es für die zertifizierte Fortbildung notwendig ist. Eine Weitergabe der Daten an Dritte ist ausgeschlossen. Unsere Datenschutzerklärung können Sie hier [www.infectopharm.com/ueber/kontakt/datenschutz.html] einsehen.

Bescheinigung

In der Regel erhalten Sie das Zertifikat postalisch von InfectoPharm. Sollten Sie die Zusendung per Post nicht wünschen, haben Sie die Möglichkeit, dies auf unserem CME-Portal unter CME-Verwaltung (Benachrichtigungen) anzuwählen. Ihre CME-Punkte übermitteln wir automatisch an den elektronischen Informationsverteiler der Ärztekammern, sofern uns Ihre Einheitliche Fortbildungsnummer (EFN) vorliegt.

Die Teilnahme an dieser Fortbildungsmaßnahme ist für Sie kostenfrei aufgrund der Unterstützung durch die Firma InfectoPharm in Höhe von viertausendvierhundert Euro. Die Autoren haben sich dazu verpflichtet, ihre Beiträge produkt- und firmenneutral zu halten und erklären, dass keinerlei Interessenkonflikt einer Publikation im Wege steht.

Der benannte Gutachter Prof. Dr. med. Ulrich Heininger, hat das *consilium*-Themenheft "Inhalative Glukokortikoide in der Asthmatherapie" geprüft und bestätigt, dass der Inhalt wissenschaftlich korrekt ist und dem aktuellen Stand des medizinischen Wissens entspricht.

Bitte beachten Sie: Eine Teilnahme an dieser Fortbildung (CME-Fragen Ausgabe 02/April 2019) ist bis zum März 2020 möglich.

Fax-Antwort an 06252 95-8846 oder Teilnahme online unter www.consilium-cme.com

CME-FRAGEN

Heft 02 · 2019 · Teilnahme bis 03 · 2020

Bei jeder Frage kreuzen Sie bitte nur eine Antwort an.

Frage 1: Welches der gegenwärtig in der inhalativen Therapie eingesetzten Glukokortikoide hat die höchste Rezeptorbindungsaffinität?

A Mometasonfuroat
B Ciclesonid
C Fluticasonpropionat
D Beclometasondipropionat
E Fluticasonfuroat

Frage 2: Welche beiden ICS sind Prodrugs?

A Fluticasonfuroat und Mometasonfuroat
B Fluticasonpropionat und Fluticasonfuroat
C Beclometasondipropionat und Ciclesonid
D Fluticasonpropionat und Beclometasondipropionat
E Budesonid und Ciclesonid

Frage 3: Welche Aussage zu unerwünschten Wirkungen (UAW) von ICS ist FALSCH?

A Eine hohe orale Bioverfügbarkeit erhöht das Risiko für systemische UAW.
B Eine hohe Depositionsrate im therapeutischen Zielgewebe reduziert das Risiko für lokale UAW.
C Eine geringe Verweildauer von Glukokortikoiden im therapeutischen Zielgewebe erhöht das Risiko für systemische UAW.
D Die Erhöhung des Anteils feiner Wirkstoffpartikel erhöht das Risiko für lokale UAW.
E Hohe Wirkstoffspiegel im Plasma erhöhen das Risiko für systemische UAW.

Frage 4: Welche Aussage zu inhalativ angewendeten Glukokortikoiden ist FALSCH?

A Inhalativ angewendete Glukokortikoide und β-Sympathomimetika zeigen in der Kombinationstherapie synergistische molekularpharmakologische Effekte.
B Die pulmonale Bioverfügbarkeit inhalativ angewendeter Glukokortikoide ist abhängig von der Wirkstoffformulierung und der Inhalationstechnik.
C Fluticason entsteht nach Esterhydrolyse in der Lunge aus FP und FF.
D Glukokortikoide mit einer hohen Rezeptorbindungsaffinität sind in der Regel auch sehr lipophil.
E Die effektiven pulmonalen Depositionsraten inhalativ angewendeter Glukokortikoide und ihre Wirkstärke determinieren die klinische Dosis.

Frage 5: Welche Aussage ist FALSCH?

A Kinder ab dem 2. Lebensjahr sollten bevorzugt ein DA über einen Spacer mit Mundstück(!) inhalieren.
B In seltenen Ausnahmefällen können Kinder im Kindergartenalter ein inspirationsgetriggertes Gerät anwenden.
C Säuglinge sollten bevorzugt per Spacer mit Maske inhalieren.
D DPI sind in der Anwendung alle gleich.
E Die pulmonalen Depositionsraten sind abhängig z. B. von Partikelgröße und Inhalationstechnik.

Frage 6: Welche Aussage ist RICHTIG?

A Hinsichtlich der therapeutischen Sicherheit sind die verschiedenen ICS gleich.
B Die Dosierung in Mikrogramm unterscheidet sich zwischen den verschiedenen ICS.
C FP und FF entsprechen einander.
D Die Auswahl des Wirkstoffs ist wichtiger als die Akzeptanz der Inhalationstherapie.
E Die Anwendung von ICS ist auch in hoher Dosis (z. B. FP 500 µg tgl.) frei vom Risiko systemischer Nebenwirkungen.

Frage 7: Welche Aussage zu Budesonid (BUD) ist RICHTIG?

A BUD ist aufgrund seiner hohen Lipohilie bevorzugt einzusetzen, da es besonders schnell im Lungengewebe anflutet.
B BUD ist aufgrund seiner geringeren Lipohilie pharmakologisch günstiger als die anderen gängigen ICS, da es besonders schnell ins Plasma umverteilt wird.
C BUD ist weniger lipophil als die anderen ICS, was ein Nachteil gegenüber anderen ICS darstellt.
D Die orale Bioverfügbarkeit ist bei der Inhalation von BUD ohne Relevanz.
E Die orale Bioverfügbarkeit von BUD ist geringer als diejenige von FP.

Frage 8: Welche Aussage ist FALSCH?

A Die relative Rezeptoraffinität von BDP ist höher als diejenige von Budesonid.
B Die relative Rezeptoraffinität hängt u.a. auch von der Deposition (und damit auch der Partikelgröße) ab.
C Bei den derzeit verfügbaren BDP-Präparaten ist die Partikelgröße für die lokale Deposition von Relevanz.
D Im Falle der extrafeinen Partikel bei BDP als Lösungsdosieraerosol muss die Dosis gegenüber Präparaten mit herkömmlicher Partikelgröße mindestens halbiert werden.
E Die Partikel sind besonders klein bei der Inhalation mit Pulverinhalatoren.

Frage 9: Welche Aussage ist FALSCH?

A Eine langsame Inhalation ermöglicht eine eher periphere und homogene Deposition in den unteren Atemwegen.
B Ein langsames Einatemmanöver ist nicht bei allen Pulverinhalatoren optimal, da zwecks Desaggregation von Wirkstoff und Trägerpartikel typischerweise eine schnelle Inspiration erforderlich ist.
C Je höher die Geschwindigkeit des Luftstroms bei der Inhalation, desto früher auch die Deposition durch Impaktion.
D Die Sedimentation des Wirkstoffs auf der Schleimhaut im Zielbereich wird durch eine Atempause nach Inhalation verbessert.
E Bei Säuglingen und Kleinkindern wird eine besonders gute periphere Partikeldeposition beobachtet.

Frage 10: Welche Aussage ist FALSCH?

A Feuchtvernebler spielen in der Therapie des Asthma bronchiale eine dominierende Rolle.
B Der Wirkstoff in Dosieraerosolen kann im Treibmittel gelöst oder suspendiert sein.
C Dosieraerosole gibt es mit und ohne Atemzugsteuerung.
D In einer akuten Krupp-Episode kann die Inhalation von ICS einen therapeutischen Effekt haben.
E Bei jüngeren Kindern muss, bei älteren Kindern und Jugendlichen sollte einem Dosieraerosol ohne Atemzugsteuerung ein „Spacer“ vorgeschaltet werden.

Nur gültig mit Name, Dienstadresse oder Arztstempel

"Ich erkläre mich hiermit einverstanden, dass meine Angaben zur Auswertung und Weitergabe **elektronisch** gespeichert und verarbeitet werden."