

# Je dávkování ciclesonidu dostatečné?

Doc. MUDr. Petr Čáp, Ph.D. | Centrum alergologie a klinické imunologie Nemocnice Na Homolce, Praha

## Souhrn

Čáp P. Je dávkování ciclesonidu dostatečné? *Farmakoterapie* 2012;8(6).

Ciclesonid je inhalační kortikosteroid (IKS) používaný v léčbě astmatu všech typů. Z pohledu poměru rizika a přínosu je ciclesonid nepochybně jedním z nejvyváženějších IKS. Jeho účinnost a bezpečnost byla prokázána v klinických studiích u pacientů s lehkým, středně těžkým i těžkým astmatem, jak v porovnání s ostatními inhalačními kortikosteroidy, tak jako součást fixní kombinace. Ciclesonid se podává v dávkách od 80 µg 2x denně do 320 µg 2x denně.

## Klíčová slova

asthma bronchiale, inhalační kortikosteroidy, ciclesonid

## Summary

Čáp P. Is the current dosage of ciclesonide sufficient? *Farmakoterapie* 2012;8(6).

Ciclesonide is an inhaled corticosteroid (ICS) used in the treatment of all types of asthma. From the viewpoint of its benefit/risk ratio, ciclesonide is undeniably one of the most balanced ICSs. Its efficacy and safety was demonstrated in clinical trials in patients with both mild and moderate, as well as severe asthma including, in comparison with other inhaled corticosteroids and as part of fixed combination. Ciclesonide is administered in doses ranging from 80 µg bid to 320 µg bid.

## Key words

bronchial asthma, inhaled corticosteroids, ciclesonide

## Úvod

O inhalačním kortikosteroidu (IKS) ciclesonidu (CIC) bylo v domácí literatuře již publikováno několik přehledových článků.<sup>1-5</sup> V nich byla otázka dávkování sice analyzována, avšak v té době nebyly ještě k dispozici studie s vysokodávkovaným CIC u těžkého astmatu. Na našem trhu není tento IKS zcela nový, a tudíž většina odborné veřejnosti má již dostatečné vlastní zkušenosti. Přesto může být užitečné zmínit některé aspekty související s dávkou podávaného CIC. Do klinické praxe v ČR byl CIC uveden v době, kdy již byla dostupná řada osvědčených IKS a CIC byl pre-

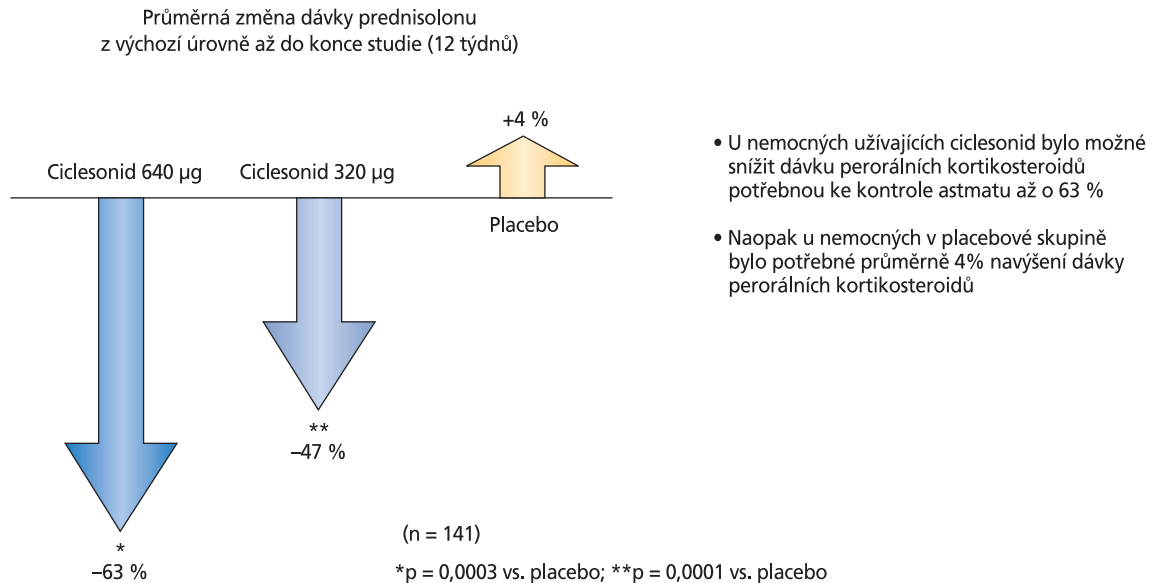
zentován jako látka výjimečná především svým bezpečnostním profilem.<sup>6</sup>

V registračních studiích předložených původně Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) byl CIC užíván u lehkého astmatu. Proto SÚKL původně povolil k užívání v praxi dávku nižší (80 µg 2x denně). U mnohých specialistů však úvodní zkušenost mohla vést k zakotvení představy, že CIC není v porovnání s ostatními IKS dostatečně silný. Posléze SÚKL v ČR povolil vyšší dávkování CIC, až 2x 2 vdechy (320 µg 2x denně), což zcela mění situaci z hlediska účinnosti terapie. Dnes jsou k dispozici studie o využití CIC i u středně těžkého až těžkého astmatu a studie dokládající, že léčba CIC např. snižuje potřebu perorálních kortikosteroidů (p. o. KS) u nemocných s těžkým perzistujícím astmatem.<sup>7-9</sup> Pokud však dle původních zvyklostí bude dávkování např. u lehkého až středně těžkého astmatu (kde hranice může být neostrá) příliš opatrné, pak může být nedostatečná terapeutická odezva dána nedostatečnou dávkou. Úvaha o případném poddávkování tohoto IKS není od věci např. ve světle historické paralely s beclometason dipropionátem (BDP) v přípravku Aldecin, který byl jako jeden z prvních dostupný v ČR před více než 20 lety. Ten byl při zavádění na trh dávkován z obavy z eventuální atrofie sliznice a dalších případných nežádoucích účinků IKS tak nízce (jen 50 µg v jednom vdechu), že byl prakticky neúčinný.

## Studie s vysokodávkovaným ciclesonidem

Je nepochybně užitečné seznámit se s výsledky studií s vysokodávkovaným CIC nejen pro znalost jeho účinnosti, ale současně i pro míru bezpečnosti léčby i při vysokých dávkách. K dispozici je dokonce studie srovnávající účinnost a bezpečnost vysokodávkovaného CIC (800 µg 2x denně) s prednisolonem v dávce 40 mg 1x denně. Studie byla mezinárodní, prováděná v 6 centrech, a bylo do ní randomizováno 130 pacientů se stabilním astmatem, kteří byli léčeni v dvojité zaslepené uspořádání po dobu 14 dnů poté, co jim byla vysazena předchozí protizánětlivá terapie (BDP ≤ 2 000 µg/den nebo jeho ekvivalent). Kromě denního symptomového skóre byly hodnoceny klasické plicní funkce jako FEV<sub>1</sub> (objem vzduchu vydechnutý za první vteřinu usilovného výdechu – forced expiratory volume in one second) či PEF (vrcholová výdechová rychlost – peak expiratory flow), a navíc i bronchoprovokační test a parametry indu-

obrázek 1 Ciclesonid signifikantně snižuje potřebu perorálních kortikosteroidů u nemocných s těžkým perzistujícím astmatem (Podle 9)



kovaného sputa. Účinnost byla zcela srovnatelná, avšak CIC výrazně méně snižoval ranní hladinu plazmatického kortisolu oproti prednisolonu.<sup>10</sup>

Účinnost vyšších dávek CIC dokládají studie u pacientů s těžkým astmatem, prokazující významné snížení potřeby p. o. kortikosteroidů díky CIC, a srovnávací práce především s fluticasonem (FP) nebo budesonidem (BUD).

Bateman a spol. prokázali, že CIC je schopen u těžkého perzistujícího astmatu významně snížit dávku perorálních, tedy systémově působících kortikosteroidů (prednisolon)<sup>9</sup> (obrázek 1).

Adachi a spol. v multicentrické randomizované otevřené srovnávací studii u dospělých pacientů se středně těžkým až těžkým astmatem porovnávali účinnost dvou IKS, CIC-HFA (800 µg/den bez spaceru) a BDP-CFC (800 µg/den se spacerem), po dobu 8 týdnů. CIC byl signifikantně účinnější a byl velmi dobře snášen.<sup>11</sup> CIC je obdobně jako BDP proléčivo, aktivující se až v místě určení, ale na rozdíl od BDP nepatří mezi halogenované IKS a má nižší orofaryngeální depozici. Jako hnací plyn jsou namísto freonů (chlorofluorokarbonu – CFC) použity hydrofluoroalkany (HFA).

Rovněž tak srovnání CIC a BUD, ve světě dosud patrně nejčastěji využívaného IKS, u adolescentů s těžkým astmatem ukázalo, že oba léky jsou prakticky rovnocenné.<sup>12</sup>

Bateman a spol. porovnávali účinnost CIC a FP v randomizované, otevřené srovnávací studii u pacientů ve věku 12–75 let a doložili možnost podávání CIC i u těžších forem astmatu. CIC 320 µg a FP 330 µg 2x denně po dobu 6 měsíců vykazovaly podobnou účinnost u nemocných se středně těžkým až těžkým astmatem. Při léčbě CIC bylo zaznamenáno méně lokálních nežádoucích účinků než při podávání FP.<sup>8</sup>

Bateman a spol. také přímo porovnávali účinnost nízkých a vysokých dávek CIC. U 340 pacientů v každé skupi-

ně hodnotili účinek nízké a vysoké dávky CIC. Tito nemocní s těžkým perzistujícím astmatem v dvojité zaslepené randomizované studii nejprve (v zabití fázi) užívali jednotně FP 250 µg 2x denně a poté CIC v nižší (160 µg) nebo vyšší (640 µg) dávce po dobu 12 týdnů. CIC dávovaný 640 µg (320 µg 2x denně) byl účinnější z hlediska doby do první exacerbace, dále v parametru FEV<sub>1</sub>, ranním PEF, skóre symptomů astmatu i v potřebě užití záchranné medicíny. Profil snášenlivosti obou použitých dávek byl obdobný a žádné významné změny hladiny sérového kortisolu nebyly zaznamenány.<sup>7</sup>

Nejnovejší jsou k dispozici dokonce i výsledky srovnání známých a léta používaných fixních kombinací různých IKS (FP, BUD, BDP) s dlouhodobě působícími β<sub>2</sub>-agonisty (LABA – long-acting beta2-agonists), respektive s formoterolem (FOR)<sup>13</sup> či salmeterolem (SAL). V závěrech velmi recentně publikované studie EXCITED se uvádí, že kombinace CIC/FOR nebyla shledána jako inferiorní v profilu účinnosti a bezpečnosti ve srovnání s kombinací FP/SAL u středně těžkého astmatu a byla hodnocena jako platná alternativa k již vyzkoušeným kombinacím BUD/FOR a BDP/FOR. Ve studii bylo užito následující dávkování: CIC/FOR 320/9 µg 2x denně (celková denní dávka CIC 640 µg, FOR 18 µg) nebo FP/SAL 250/50 µg 2x denně (celková denní dávka fluticasonu byla 500 µg).

V kontextu pozornosti zaměřené na dávkování CIC lze konstatovat, že se objevuje stále více studií poukazujících na možnost léčit astma pomocí CIC v celém spektru tíže onemocnění, tedy včetně těžkých forem.<sup>14–16</sup>

## Výjimečný bezpečnostní profil

Farmakokinetický i farmakodynamický profil tohoto místně působícího IKS vykazuje skutečně mimořádné vlast-

nosti.<sup>17</sup> Požadavky kladené obecně na všechny IKS, tj. minimální či nejlépe žádné lokální nežádoucí účinky a minimální či nejlépe žádné systémové účinky, jsou při terapeutických dávkách prakticky splněny, a to dokonce i za vysokého dávkování.<sup>18,19</sup>

Tvrzení, že CIC vyniká bezpečnostním profilem nad ostatní IKS, se opírá o následující skutečnosti: Tento IKS má minimální systémové účinky díky dlouhodobé retenci v plicích, nízké perorální biologické dostupnosti (rychlý metabolismus při prvním průchodu játry) a vysokému stupni vazby na cirkulující proteiny<sup>17,20,21</sup> (tabulka 1 a obrázek 2). Při bezpečnostních testech ani dávky o řád vyšší než terapeutické nevedly k detekci žádných mikrokvant CIC v krvi ani nejcitlivějšími metodami za použití hmotnostní spektrometrie.<sup>18</sup> Účinek CIC je samozřejmě závislý na dávce. Avšak ani za použití velmi vysoké dávky CIC (1 280 µg denně) nebyl prokázán vliv na osu hypothalamus-hypofýza-nadledviny.<sup>13</sup>

Prolongovaná aktivita v plicích je dána lipidovou konjugací.<sup>22</sup> Po vazbě na mastné kyseliny v buňce se des-iso-butyl-ciclesonid (des-CIC) pomalu uvolňuje. CIC má vysokou vazbu na plazmatické bílkoviny (99 %), a tedy jen 1 % je volné pro systémovou cirkulaci. Na základě této skutečnosti a faktu, že po vstřebání je CIC rychle metabolizován v játrech a vylučován z organismu, se systémové nežádoucí účinky tohoto farmaka prakticky neuplatňují.

Případné lokální nežádoucí účinky jsou rovněž naprosto minimální, neboť CIC je „proléčivo“, a působí tedy až na místě určení, kde je konvertován na aktivní formu slizničními esterázami bronchů. Metabolit CIC des-CIC se následně naváže na glukokortikoidní receptor v cytosolu, k němuž má mnohonásobně vyšší afinitu než CIC.<sup>22</sup> Tím se minimalizuje riziko podráždění orofaryngu a následný vznik dysfonie. Pro srovnání – např. BDP je rovněž „prolé-

tabulka 1 Perorální biologická dostupnost inhalačních kortikosteroidů (ciclesonid má nízkou perorální biologickou dostupnost díky vysokému first-pass efektu) (Podle 17)

| Inhalační kortikosteroid | Perorální biologická dostupnost |
|--------------------------|---------------------------------|
| Ciclesonid               | < 1 %                           |
| Fluticason propionát     | < 1 %                           |
| Beclometason dipropionát | 41 %                            |
| Budesonid                | 11 %                            |
| Mometason furoát         | < 1 %                           |

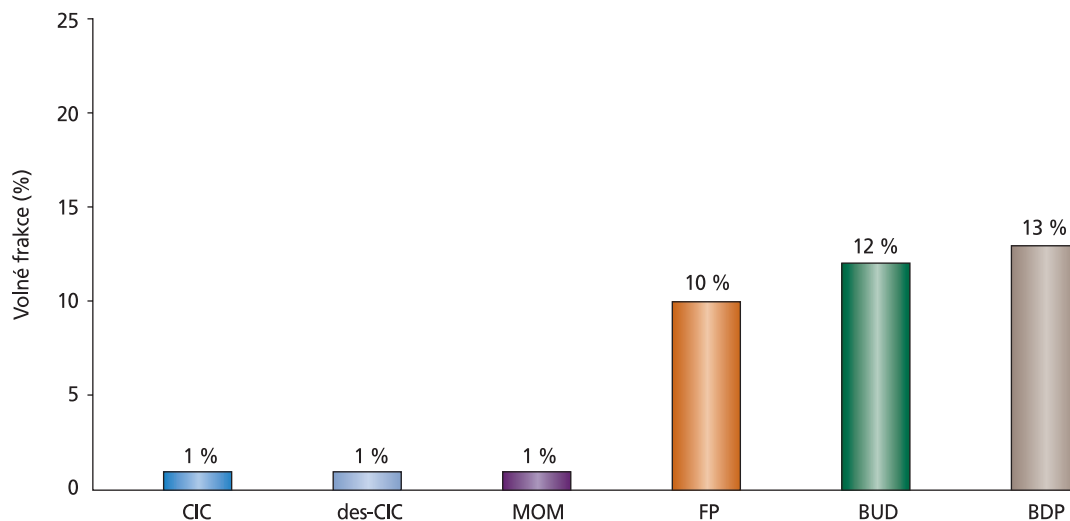
čivo“, ale případy dysfonie po jeho užití se přesto vyskytují, neboť nedisponuje tak nízkou orofaryngeální depozicí jako CIC. Díky velmi malé velikosti (1–2 µm) částic CIC emitovaných z dávkovacího inhalátoru (MDI – metered-dose inhaler) dosahuje depozice tohoto přípravku v plicích až 52 %! Inhalované částice prakticky neulpívají v orofaryngu, takže výskyt orální kandidózy je výrazně méně častý než u ostatních IKS. Tím se CIC stává lékem volby při dysfonii po jiných IKS.<sup>19</sup>

O snaze využít vynikající bezpečnostní profil CIC svědčí i velmi recentní práce provedená u dětí, v níž byl použit lokální CIC u eozinofilní ezofagitidy právě proto, že CIC může být potenciálně využit ve vyšší dávce než ostatní topické KS užívané v této gastroenterologické indikaci.<sup>23</sup>

Kromě srovnatelnosti CIC s ostatními IKS u dětí i dospělých se v závěru přehledu **databáze Cochrane Library** zdůrazňuje zejména jeho mimořádný bezpečnostní profil.<sup>24</sup>

Z recentních zpráv jsou velmi zajímavé výsledky studií s **nasální formou CIC**, opět dle očekávání s důrazem na mimořádně příznivý bezpečnostní profil léku.<sup>25,26</sup> Z dalších studií s CIC je pozoruhodná indikace u **chronické**

obrázek 2 Volné (nenavázané) frakce různých inhalačních kortikosteroidů (pouze volné frakce mohou uplatnit svůj nežádoucí systémový účinek) (Podle 17)



Vysvětlivky

CIC – ciclesonid; des-CIC – des-iso-butyl-ciclesonid; MOM – mometason furoát; FP – fluticason propionát; BUD – budesonid; BDP – beclometason dipropionát

obstrukční plicní nemoci a jeho využití v prvním trojsložkovém inhalátoru (formoterol, tiotropium a ciclesonid), uvedeném již na trh firmou Cipla v Indii.<sup>27</sup>

## Malé dýchací cesty

Velmi slibnou možností využití inhalačního CIC jsou malé dýchací cesty. Malé částice CIC (MDI-HFA) jsou na rozdíl od jiných IKS schopny periferie dýchacích cest dosáhnout. Tím, že CIC dosahuje vysoké plicní depozice, se přímo nabízí využití tohoto léku právě v malých dýchacích cestách, jejichž funkci je možno mimo jiné hodnotit impuls-

ní oscilometrií.<sup>28</sup> Diagnostické a terapeutické souvislosti v lokalitě malých dýchacích cest v poslední době opět vystupují do popředí.<sup>29–31</sup> Téma je však natolik významné, že si zasluhuje samostatné sdělení.

## Závěr

Na základě dosavadních studií u nemocných s různou tíží astmatu i zkušeností v ČR je CIC z pohledu poměru rizika a přínosu jedním z nejvyváženějších IKS. S ohledem na tyto poznatky lze očekávat, že je nepochybně jedním z těch IKS, kterým patří budoucnost.

## Literatura

- Salajka F. Ciclesonidum. *Remedia* 2005;15:4–5.
- Suchopár J, Práznovcová L, Ivanovic N. Ciclesonid. *Remedia* 2005;15:307–10.
- Kašák V. Ciclesonid. *Farmakoterapie* 2006;2:1.
- Bartošíková L, Nečas J, Fráňa L. Zkušenosti s ciclesonidem u dospělých pacientů s lehkou formou asthma bronchiale. *Čes Slov Farmacie* 2007;56:276–9.
- Špičák V. Ciclesonid v globální strategii péče o astma. *Alergie* 2008;2:126–9.
- Novák J. Léčba astmatu inhalačními kortikosteroidy. *Med Praxi* 2011;8:112–8.
- Bateman ED, Cheung D, Lapa e Silva J, et al. Randomized comparison of ciclesonide 160 and 640 microg/day in severe asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21:489–98.
- Bateman ED, Linnhof AE, Homik L, et al. Comparison of twice-daily inhaled ciclesonide and fluticasone propionate in patients with moderate-to-severe persistent asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21:264–75.
- Bateman E, Karpel J, Casale T, et al. Ciclesonide reduces the need for oral steroid use in adult patients with severe, persistent asthma. *Chest* 2006;129:1176–87.
- Van den Berge M, Arshad S, Ind P, et al. Similar efficacy of ciclesonide versus prednisolone to treat asthma worsening after steroid tapering. *Respir Med* 2009;1:1–8.
- Adachi M, Ishihara K, Inoue H, et al. Efficacy and safety of inhaled ciclesonide compared with chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate in adults with moderate to severe persistent asthma. *Respirology* 2007;12:573–80.
- Vermeulen JH, Gyrkovits K, Rauer H, et al. Randomized comparison of the efficacy and safety of ciclesonide and budesonide in adolescents with severe asthma. *Respir Med* 2007;101:2182–91.
- Korn S, Buhl R. Efficacy of a fixed combination of ciclesonide and formoterol: the EXCITED-study. *Respir Med* 2012;106:57–67.
- Singas E, Karpel JP. Profile of ciclesonide for the maintenance treatment of asthma. *Ther Clin Risk Manag* 2011;7:351–8.
- O'Connor BJ, Kilfeather S, Cheung D, et al. Efficacy and safety of ciclesonide in patients with severe asthma: a 12-week, double-blind, randomized, parallel-group study with long-term (1-year) follow-up. *Expert Opin Pharmacother* 2010;1:2791–803.
- Schaffner TJ, Skoner DP. Ciclesonide: a safe and effective inhaled corticosteroid for the treatment of asthma. *J Asthma Allergy* 2009;2:25–32.
- Nave R. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of inhaled ciclesonide. *Clin Pharmacokinet* 2009;48:243–52.
- Lee DK, Fardon TC, Bates CE, et al. Airway and systemic effects of hydrofluoroalkane formulations of high-dose ciclesonide and fluticasone in moderate persistent asthma. *Chest* 2005;127:851–60.
- Meissner V. Použití ciclesonidu u pacientů s výskytem lokálních nežádoucích účinků léčby inhalačními kortikosteroidy. *Alergie* 2008;1:49–52.
- Reynolds NA, Scott LJ. Ciclesonide. *Drugs* 2004;64:511–9.
- Pearlman DS, Berger WE, Kerwin E, et al. Once-daily ciclesonide improves lung function and is well tolerated by patients with mild-to-moderate persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1206–12.
- Bethke TD, Boudreau RJ, Hasselquist BE, et al. High lung deposition of ciclesonide in 2D- and 3D-imaging [abstract]. *Eur Respir J* 2002;20:538. Abstract P746.
- Schroeder S, Fleischer DM, Masterson JC, et al. Successful treatment of eosinophilic esophagitis with ciclesonide. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1419–21.
- Manning P, Gibson PG, Lasserson TJ. Ciclesonide versus other inhaled steroids for chronic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;16:CD007031.
- Berger WE, Mohar DE, Laforce C, et al. A 26-week tolerability study of ciclesonide nasal aerosol in patients with perennial allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2012;26:302–7.
- Sastre J, Mosges R. Local and systemic safety of intranasal corticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22:1–12.
- Barnes PJ. Triple inhalers for obstructive airways disease: will they be useful? *Expert Rev Respir Med* 2011;5:297–300.
- Hoshino M. Comparison of effectiveness in ciclesonide and fluticasone propionate on small airway function in mild asthma. *Allergol Int* 2010;59:59–66.
- Cohen J, Postma DS, Douma WR, et al. Particle size matters: diagnostics and treatment of small airways involvement in asthma. *Eur Respir J* 2011;37:532–40.
- Hamid Q. Pathogenesis of small airways in asthma. *Respiration* 2012;84:4–11.
- Contoli M, Kraft M, Hamid Q, et al. Do small airway abnormalities characterize asthma phenotypes? In search of proof. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1150–60.