Inhalative Therapie – Teil 1: Physik und Systeme

Thomas Rothe
Zürcher Höhenklinik Davos

Quintessenz

- Die lokale Therapie der Atemwege mit Inhalationen reduziert systemische Nebenwirkungen der verwendeten Substanzen und ist deshalb die Basis der medikamentösen Therapie von Asthma und COPD.
- Drei Darreichungsformen kommen vor allem zum Zug: Dosieraerosol, Pulverinhalator und Vernebler. Bei den Pulverinhalatoren gibt es multiple Systeme.
- Die Vielfalt des Angebots und die durch die Inhalationsform bedingten Unterschiede in der Inhalationstechnik erschweren eine korrekte Einnahme.
- Medizinische Fachpersonen und Patienten bedürfen einer gründlichen Instruktion, damit eine optimale Deposition des Wirkstoffs in den Atemwegen möglich wird. Dazu ist ein Basiswissen bezüglich physikalischer Grundlagen der Inhalation notwendig.

Die lokale Deposition eines Aerosols bzw. von Partikeln aus einem Pulverinhalator hängt vom mittleren Partikeldurchmesser (MMAD) und dem inspiratorischen Atemfluss ab. Partikel mit einem MMAD von >5 µm gelangen nur in die zentralen Atemwege und werden dort aufgrund ihrer Trägheit (Impaktation) deponiert. Partikel mit einem MMAD von 1–5 µm sedimentieren, durch die Schwerkraft bedingt, in den unteren Atemwegen. Partikel mit einem MMAD <1 µm diffundieren bis in die Alveolen (Braun'sche Molekularbewegung) bzw. werden wieder ausgeatmet (Abb. 1).

Nur ein geringer inspiratorischer Atemfluss (<25 l/min, das heisst eine Inspirationszeit von ca. zehn Sekunden bei einer Vitalkapazität von 4 Litern) garantiert eine laminare Strömung [1]. Im Falle eines höheren Atemflusses kommt es zu Turbulenzen in den Atemwegen mit der Folge, dass die Partikel an physiologischen Engstellen (Larynx, Subsegmentkarinen) zentral deponiert werden und nur in vermindertem Masse die peripheren Bronchien erreichen. Idealerweise wird nach einem Inhalationsmanöver der Atem für zehn Sekunden angehalten, damit genügend Zeit für die Sedimentation der Partikel zur Verfügung steht [2]. Bei der Vernebler-Inhalation ist dies aber nicht praktikabel. Hier kann ein kurzes Atemanhalten nach der Inspiration instruiert werden. In vielen Fällen löst aber die dauernde Konzentration auf die Atmung eine Hyperventilation mit konsekutiven körperlichen Symptomen aus, so dass dann ein normales Atemmuster vorzuziehen ist.

Thomas Rothe

Der Autor hat keine finanzielle Unterstützung und keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Vernebler

Mit Verneblern werden flüssige Inhalativa mittels Venturi-Prinzip – ähnlich wie bei einem Parfum-Flacon – vernebelt. Die Tröpfchengrösse hängt ab vom eingesetzten Luftdruck und vom Prallhelm, gegen den die Tropfen fliegen, damit sie durch den Aufprall nochmals verkleinert werden. Das Aerosol ist relativ monodispers. Hochwertige Vernebler reduzieren den Ausstoss während der Exspirationszeit, so dass kein Unterbrecher nötig ist, der die Verneblung während der Inspiration sistiert. Die Druckluft stammt im Spital vom Wandanschluss, daheim aus einem Kompressor. Um den grössten Teil der Atemwege zu erreichen, genügt ein Druck von 1 bar, der für die Verneblung kurz wirkender Betastimulatoren (short acting beta agonist = SABA) ausreichend ist. Damit das Aerosol in die kleinsten Atemwege vordringen kann, sind ein Druck von 1,5 bar und ein hochwertiger Vernebler unerlässlich. Damit lässt sich ein MMAD von ca. 2 µm erzielen, was bei der Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS) und Antibiotika wichtig ist. Vor 20 Jahren, als die orale Co-trimoxazol-Prophylaxe der Pneumocystis-Pneumonie noch unbekannt war, wurde

Abkürzungen

DA	Dosieraerosol
DPI	Dry powder inhaler (Pulverinhalator)
FCKW	Fluorchlorkohlenwasserstoffe (Treibgas)
GINA	Global Initiative of Asthma
GOLD	Global Initiative for COPD
HFA	Hydrofluoroalkane (Treibgas)
ICS	Inhalative Kortikosteroide
IPPB	Intermittent Positive Pressure Breathing (intermittierende positive Druckbeatmung mit Medikamentenverneblung)
LABA	Long acting beta-agonists (lang wirkende Betastimulatoren)
LAMA	Long acting muscarinic antagonists (lang wirkende Anticholinergika)
MMAD	Mass median aerodynamic diameter (mittlerer Tröpfchendurchmesser)
PIF-control	Peak inspiratory flow-control (Limitierung des inspiratorischen Spitzenflusses)
SABA	Short acting beta-agonists (kurz wirkende Betastimulatoren)
SAMA	Short acting muscarinic antagonists (kurz wirkende Anticholinergika)

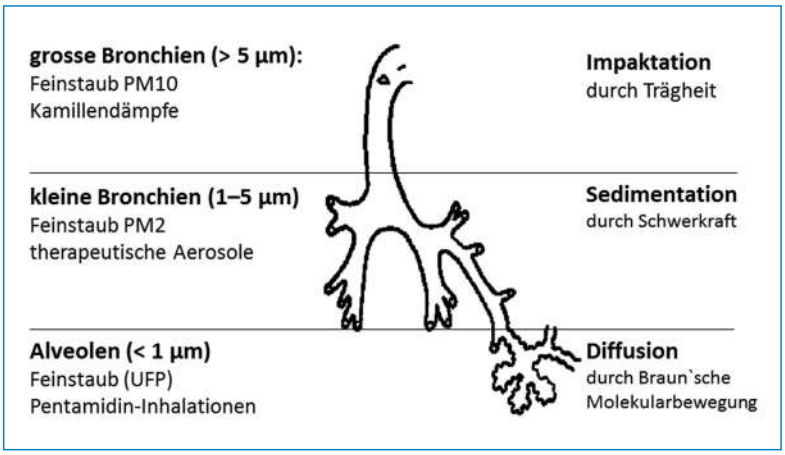

Abbildung 1
Bronchialsystem und Ort der Deposition in Abhängigkeit vom MMAD.

Pentamidin mit einem Verneblerdruck von 5 bar inhaliert, was eine alveoläre Deposition ermöglichte.

Dosieraerosole (DA)

Nach dem Verbot von FCKW (Chlorfluorkohlenwasserstoffe) wird jetzt HFA (Hydrofluoroalkane) als Treibgas in Dosieraerosolen (DA) eingesetzt. HFA ist im Kanister des DA flüssig, da es unter Druck steht. Bei konventionellen DA liegen Medikament und HFA in Form einer Dispersion vor. Mit dem Schütteln direkt vor der Inhalation mischen sich beide Komponenten vorübergehend. In modernen DA (in der Schweiz nur Alvesco® und Qvar®) ist das Medikament im Treibgas gelöst, so dass sich das Schütteln vor der Inhalation erübrigt. Bei dieser Technik ist der MMAD mit 1,2 µm nur halb so gross wie bei konventionellen DA, was eine bessere Deposition von ICS in den kleinsten Atemwegen beim Asthma und damit tiefere Dosen erlaubt [3]. Die bronchiale Deposition bei diesen modernen DA wird dadurch noch verbessert, dass die Partikel das Ventil sehr viel langsamer als bei konventionellen DA verlassen und dadurch nur in geringerem Masse oropharyngal abgelagert werden. Heiserkeit und Mundsoor beim Einsatz von ICS werden so reduziert.

Konventionelle DA sollten nur bei der Einnahme von Notfall-SABA (z.B. Ventolin®) an den Mund gesetzt werden. Bei der Verwendung von lang wirkenden Betastimulatoren (long acting beta agonists, LABA) und ICS wird eine Vorschaltkammer (Spacer) mit dem DA gekoppelt und aus dieser inhaliert. Ein grosser Vorteil der Kombination von DA mit Spacer ist die Möglichkeit, sehr langsam einzuatmen, was die bronchiale Deposition massiv erhöht. Ohne Spacer liegt die bronchiale Deposition bei ca. 15%, mit optimaler Spacer-Technik bei ca. 40% [4]. Der überwiegende Rest wird pharyngal bzw. bei Verwendung mit Spacer an den Spacer-Wänden deponiert (Abb. 2 📷). Moderne DA mit dem Medikament in Lösung erreichen dagegen eine bronchiale Deposition von bis zu 60%.

Trotz des Vorteils moderner DA sollten auch diese mit Spacer instruiert werden. Andernfalls ist es möglich, dass die Koordination von Auslösung des DA und Inspiration misslingt. Eine Ausnahme bildet der von der Firma 3M entwickelte Autohaler®, ein einatmungsgetriggertes DA. Auch auf das Schütteln sollte immer hingewiesen werden, da der Patient sonst bei späterer Verwendung konventioneller DA dieses vergessen könnte.

DA sind temperaturempfindlich und funktionieren bei Temperaturen unter 5° nicht zuverlässig. In der prallen Sonne können sie explodieren. Bei einem Wintersportler mit leichtem Asthma ist es deshalb sinnvoll, das Notfall-SABA in Form eines Pulverinhalators abzugeben. Bei Menschen mit rasch auftretender schwerer Bronchialobstruktion ist dagegen ein DA angemessener. Ventolin®-DA kann im Notfall sogar bei beginnendem Bewusst-

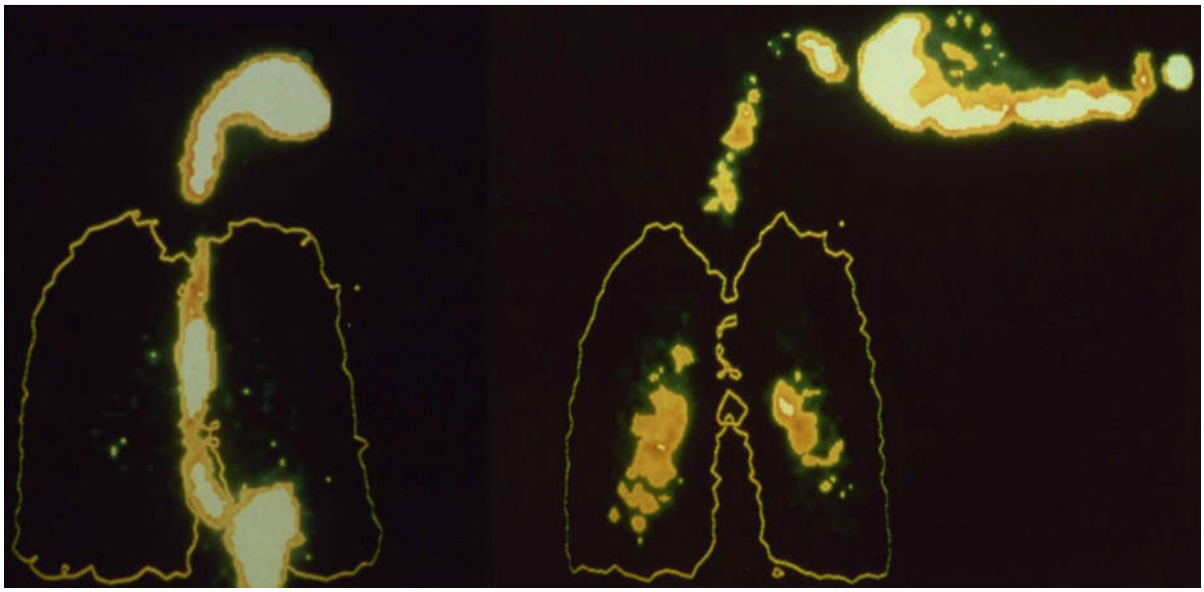

Abbildung 2
Bronchiale Deposition bei konventionellem DA mit und ohne Spacer. Reproduktion aus Thorax, Newman SP et al., 39, 935–41, 1984 mit freundlicher Genehmigung von BMJ Publishing Group Ltd.

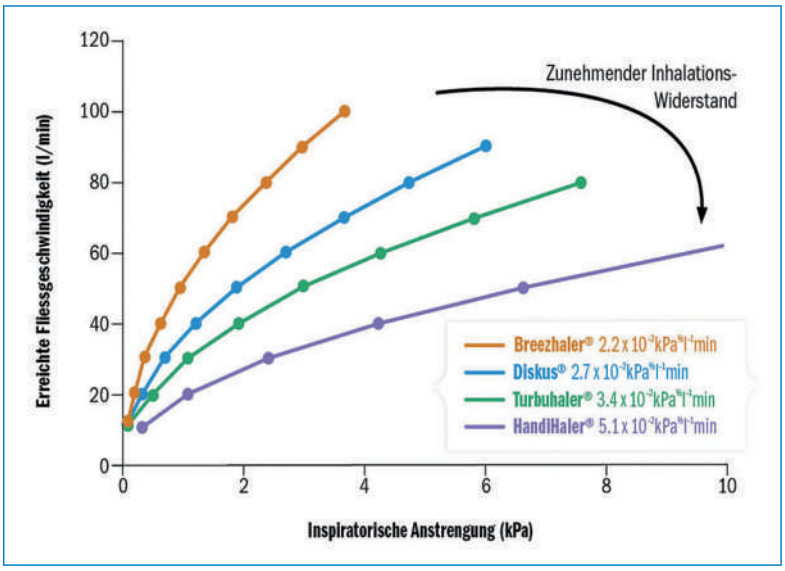

Abbildung 3
Innerer Widerstand häufig eingesetzter DPI
(zur Verfügung gestellt von der Fa. Novartis mit Daten aus [9]).

Abbildung 4
In der Schweiz erhältliche DPI-Formen.

seinsverlust von einem Begleiter in hoher Dosis unkoordiniert in die Mundhöhle appliziert werden und hilft so systemisch durch lokale Resorption.

Pulverinhalatoren (DPI)

Bei den Pulverinhalatoren (dry powder inhalers, DPI) unterscheidet man Multi-dose-Inhaler (Turbuhaler®, Diskus®, Genuair®, Easyhaler®, Twisthaler®, Ellipta®) und Single-dose-Inhaler (Handihaler®, Breezehaler®, Aeroliser®). Bei den Letzteren muss vor jeder Inhalation eine neue Kapsel in den DPI gelegt und diese vor der Inhalation perforiert werden. Der Vorteil des DPI liegt in der Handlichkeit, relativen Temperaturunabhängigkeit und der Triggerung der Auslösung der Inhalation durch das Inspirationsmanöver, das heisst, es kommt nicht zu Koordinationsproblemen.

Die Wirkstoffpartikel sind meist an Laktose gebunden. Zur Mikronisierung der Partikel mit damit verbundener Trennung von Laktose und Wirkstoff ist im DPI das Entstehen einer turbulenten Strömung notwendig. Dies erfordert zu Beginn der Inhalation einen hohen inspiratorischen Atemfluss von teilweise mehr als 60 l/min. Nur der Genuair® gibt das Pulver erst dann frei, wenn der Sog ausreichend war; das Gerät bestätigt dies noch mit einem akustischen Signal. Der notwendige hohe Fluss bei der Inspiration mit DPI führt allerdings in den zentralen Atemwegen zu einer turbulenten Strömung mit konsekutiv hoher pharyngaler Deposition. Nur 20–30% des Wirkstoffs gelangen deshalb in die peripheren Bronchien.

Die verschiedenen DPI unterscheiden sich in ihrem inneren Widerstand. Ist er hoch, benötigt der Patient mehr Kraft bei der Einatmung, was den Einsatz bei Kindern und auch bei Erwachsenen im Fall einer Exazerbation limitieren kann. Aufgrund dieser Problematik muss bei Verordnung eines DPI geprüft werden, ob der Patient überhaupt in der Lage ist, diesen ausreichend zu aktivieren. Selbst bei erfolgreichem Testmanöver besteht die Gefahr, dass bei einer Exazerbation Probleme auftreten. In diesem Fall kann zum Beispiel vorübergehend auf eine Vernebler-Inhalation gewechselt werden. Allerdings existieren LABA und lang wirkende Anticholinergika (long acting muscarinic antagonists, LAMA) nicht in flüssiger Form.

Ein DPI mit hohem innerem Widerstand versagt also eher bei schwerer Bronchialobstruktion. Andererseits ist zu seiner Aktivierung ein tieferer Atemfluss als bei einem DPI mit geringem Widerstand notwendig, das heisst, die periphere Deposition ist hier eher besser [5]. Abbildung 3 zeigt den inneren Widerstand verschiedener kommerzieller DPI. Beim Turbuhaler® muss allerdings berücksichtigt werden, dass das erste Modell (Turbuhaler® 1 mit Oxis® und Pulmicort®) einen deutlich höheren inneren Widerstand aufweist als der in der Grafik aufgeführte Turbuhaler® 2 mit Symbicort®.

Abbildung 4 zeigt die in der Schweiz zugelassenen DPI. Neu auf dem Markt sind spezielle DPI für die Antibiotikainhalation bei zystischer Fibrose, welche die Inhalationszeit auf wenige Atemzüge verkürzen (Tobi Podhaler® und Colobreath®). Moderne Techniken, wie beispielsweise Spray-Trocknung, lassen so feine Partikel entstehen, dass eine bessere bronchiale Deposition als bei normalen DPI gelingt.

Soft Mist Inhaler

Das System Soft Mist Inhaler (Respimat®), das in der Schweiz aktuell noch nicht verfügbar ist, stellt eine neue Generation von Inhalatoren dar. Es ist handlich, enthält multiple Dosen, wird durch die Einatmung getriggert und gewährleistet eine hohe bronchiale Deposition von ca. 40%. Durch Aktivierung einer Feder wird zu Beginn der Einatmung Flüssigkeit unter hohem Druck durch feinste Kapillaren gepresst. Daraus resultiert ein sehr feines, monodisperses Aerosol, ohne dass ein Treibgas nötig wäre.

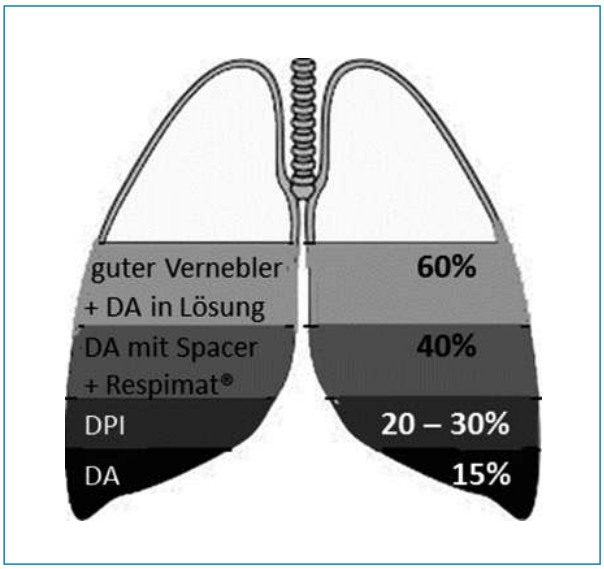

Abbildung 5
Bronchiale Deposition in Abhängigkeit von der Inhalationsform.

Dosierung gemäss Inhalationsform

Je nach eingesetzter Inhalationsform, sofern korrekt durchgeführt, variiert also die bronchiale Deposition erheblich, was Abbildung 5 plakativ zeigt. Dies bedingt, dass ein Medikament je nach Inhalationsform unterschiedlich dosiert werden muss, damit eine äquivalente Dosis die Atemwege erreicht. Eine Dosis Spiriva® aus dem Handihaler® (18 µg) entspricht aufgrund der DPI-bedingten geringeren bronchialen Deposition einer Dosis von 2× 2,5 µg, appliziert mit dem Respimat®. Ähnlich ist es bei allen Diskus®-Präparaten. Sie enthalten immer die doppelte Dosis des DA. Analog entspricht beispielsweise eine Dosis Seretide® 250/25 DA, appliziert mit dem Aerochamber®-Spacer, einer Diskus®-Dosis von 500/50 µg Fluticason/Salmeterol. Ein versehentlicher Ersatz des Seretide® 250/25 DA mit Spacer durch einen Seretide®-Diskus® 250/50 in gleicher Anzahl Hübe würde also einer Dosisreduktion des ICS-Anteils um die Hälfte entsprechen.

Inhalationsform und Adhärenz

Bei der Inhalation von ICS hat sich gezeigt, dass bereits wenige Monate nach Verordnung die Therapie nur noch zur Hälfte durchgeführt wird [6]. Gründe dafür sind Steroidphobie und die Tatsache, dass Patienten bei ICS nicht sofort die Wirkung spüren, an ihr zweifeln und stattdessen ein SABA oder LABA einsetzen. Die Kombination von LABA und ICS erhöht die Therapietreue (Adhärenz). Wegen dieses Vorteils werden in der Schweiz Kombinationen eher zu früh eingesetzt. Zur Verbesserung der Adhärenz dient auch, wenn die Dosisfrequenz nicht höher als zweimal täglich liegt und maximal zwei verschiedene Inhalationsformen gleichzeitig eingesetzt werden. Die ungenügende Therapietreue ist ein wesentlicher Faktor, weshalb die Asthmakontrolle im Alltag oft ungenügend ist [7].

Reliever und Controller

Inhalativa, die den Bronchialmuskel relaxieren, wirken rasch und werden Reliever genannt. Medikamente mit verzögertem Wirkungseintritt sind Controller. Ein Farb-Kodex der Industrie erlaubt die einfache Unterscheidung. Reliever sind blau, grün oder grau eingefärbt, Controller (ICS) orange, rot oder braun. Kombinationen von LABA und ICS haben eine dunkelrote bzw. violette Farbe. Symbicort®, ein Kombinationspräparat aus LABA und ICS, eignet sich auch als Notfallmedikament. Es kann als Controller und Reliever eingesetzt werden, ohne dass mit einer Toxizität des LABA zu rechnen ist, da der LABA-Anteil sehr gering dosiert ist und die Wirkung so schnell wie bei Ventolin® eintritt. Ein Vorteil dieses SMART-Prinzips (Symbicort as Maintenance And Reliever Therapy) ist, dass die zwangsläufig gekoppelte Gabe von Beta-Agonist und ICS im Augenblick einer wahrnehmbaren Verschlechterung oft milde Exazerbationen suffizient therapieren kann, da damit nicht nur eine rein symptomatische Therapie wie mit einem bei Atemnot mehrfach eingesetzten SABA erfolgt [8].

Haltbarkeit

Die Haltbarkeit der Medikamente entspricht nicht immer dem Verfalldatum auf der Packung. So muss Foradil® DA bis zur Abgabe an den Patienten im Kühlschrank aufbewahrt werden. Danach verbleibt es bei Zimmertemperatur, ist aber nur noch drei Monate haltbar. Der Arzt bzw. Apotheker muss bei Abgabe auf der vorgefertigten Klebeetikette das Ablaufdatum in drei Monaten notieren, damit der Patient weiss, bis wann das DA eingesetzt werden darf. Analog gilt bei Vannair® DA und dem DPI Eklira® Genuair, dass nach Aufreissen der Schutzfolie der Einsatz auf drei Monate limitiert ist. Relvar®, eine Kombination des neuen ICS Fluticason-Furoat und Vilanterol, einem 24 Stunden wirksamen LABA, darf nach der Entnahme aus der verschweissten Aluverpackung nur noch sechs Wochen eingesetzt werden.

Spacer

An der Innenwand des Spacers kommt es mit der Zeit zur Ablagerung von Resten des Aerosols. Bei inkorrekter Reinigung von Plastik-Spacern, zum Beispiel durch Trockenreiben, lädt sich die Wand elektrostatisch auf, wodurch die nachfolgend ausgelösten Hübe nicht den Patienten erreichen, sondern von der Wand des Spacers angezogen werden. Aerochamber® sollte deshalb nur alle vier Wochen und dann in warmem Wasser mit Spülmittel gereinigt werden. Danach wird sie über Nacht zum Trocknen aufgestellt. Vortex® ist innen mit Aluminium beschichtet, Nebunette® besteht aus Metall. Beide können sich deshalb nicht elektrostatisch aufladen. Sie sind aber teurer als die Aerochamber®, bei der ein Patient weniger zuzahlen muss als bei den beiden Konkurrenzprodukten. Völlig unverständlich ist, dass der Preis für einen Spacer in der Migel-Liste mit

13.50 CHF so tief angesetzt ist, dass in der Schweiz kein brauchbarer Spacer, der mit einem Ventil versehen ist, zu diesem Preis erhältlich ist.

Fazit

Unabhängig von der verwendeten Substanz determiniert die Wahl des Inhalationssystems wichtige Faktoren wie Ort der Deposition, Nebenwirkungen der Inhalativa und Einfachheit bzw. Komplexität der Inhalation. Die Grundlagen dieser technischen Aspekte müssen dem verordneten Arzt vertraut sein. Die Details der Inhalationstechnik werden in Teil 2 dieser Publikation besprochen.

Danksagung
Mein Dank geht an Dr. Christian Buol, Facharzt Allgemeine Innere Medizin mit Praxis in Davos Platz, für die Durchsicht des Manuskripts und wertvolle Anregungen.

Korrespondenz:
Dr. med. Thomas Rothe
FA Innere Medizin, Pneumologie FMH, Psychosomatik SAPPM, Schlafmedizin SGSSC
Chefarzt Innere Medizin & Pneumologie
Zürcher Höhenklinik Davos
CH-7272 Davos Clavadel
thomas.rothe[at]zhd.ch

Literatur

1 Ross DL, Schultz RK. Effects of inhalation flow rate on the dosing characteristics of DPI and MDI products. J Aerosol Med. 1996:9:219–26.
2 Newman SP, Pavia D, Garland D, Clarke SW. Effects of various inhalation modes on the deposition of radioactive pressurized aerosols. Eur J Respir Dis. 1982;63:57–65.
3 Leach C, Colice GL, Luskin A. Particle size of inhaled corticosteroids: Does it matter? J Allergy Clin Immunol. 2009;124:S88–93.
4 Wildhaber JH, Janssens HM, Piérart F, et al. High-percentage lung delivery in children from detergent-treated spacers. Pediatr Pulmonol. 2000;29:389–93.
5 Svartengren K, Lindestad PA, Svartengren M, et al. Added external resistance reduces oropharyngeal deposition and increases lung deposition of aerosol particles in asthmatics. Am J Respir Crit Care Med. 1995;152:32–7.
6 Jónasson G, Carlsen K-H, Mowinckel P. Asthma drug adherence in a long term clinical trial. Arch Dis Child. 2000;83:330–3.
7 Klok T, Kaptein AA, Duiverman EJ, Brand PL. It's the adherence, stupid! Eur Respir J. 2014;43:783–91.
8 Rabe KF, Pizzichini E, Ställberg B. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. Chest. 2006;129:246–56.
9 Chapman KR, Fogarty CM, Peckitt C, Lassen C, Jadayel D, et al. Delivery characteristics and patients' handling of two single-dose dry-powder inhalers used in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2011;6:353–63.