

» Stabilisierung zweier Fälle mit Brittle-Asthma durch inhaliertes Beclometason-dipropionat mit kleiner Partikelgröße

Zusammenfassung: Es werden zwei Patienten mit Brittle Asthma vorgestellt, deren obstruktive Phasen unter der Inhalation mit dem löslichen Beclometason-dipropionat (BDP) aus einem HFKW 134a Dosieraerosol (Ventolair®-Autohaler) in der Vergangenheit geringere Schwankungen aufwiesen. Um zu klären, ob dies an der kleineren Partikelgröße der neuen Formulierung (1,1 µm vs. 4 µm beim klassischen FCKW-Dosieraerosol) liegt, haben beide Patienten an einer prospektiven sequentiellen Fallstudie teilgenommen. **Methode:** Beide Patienten inhalierten – bei sonst unveränderter Medikation – in der run-in-Phase ca. 4 Wochen 2 × 200 µg BDP aus dem Ventolair®-Autohaler, gefolgt von der ersten Phase mit 4 Wochen 2 × 500 µg BDP aus dem Aerobec®-Autohaler (FCKW-Dosieraerosol der gleichen Firma) und der zweiten Phase wieder 2 × 200 µg BDP aus dem Ventolair®-Autohaler. Die Dosierung des FCKW-BDP mit den größeren Partikeln wurde 2,5fach höher gewählt, um etwa die gleiche intrabronchiale BDP-Deposition zu gewährleisten. Während der Studie wurden täglich der Peak-flow und die übrige Medikation dokumentiert. **Ergebnisse:** Die zwei Patienten zeigten in der BDP-Ventolair®-Phase deutlich höhere Peak-flow-Werte als in der BDP-Aerobec Phase ($p < 0.0001$ und $p < 0,005$). **Schlussfolgerung:** Die beiden Fälle mit Brittle Asthma zeigen bei vergleichbarer intrabronchialer Dosis von BDP eine bessere Stabilisierung ihrer obstruktiven Schwankungen durch die kleineren Partikel. Dies deutet darauf hin, dass die für die Obstruktion relevante asthmatische Entzündung mehr in der Lungenperipherie liegt und eine Deposition der Steroide in diesem Bereich Vorteile haben könnte.

Inhaled Beclomethasone-Dipropionate with Small Particle Size Achieves Stabilization in two Patients with Brittle Asthma: Two patients with brittle asthma whose bronchial obstruction was less variable during treatment with HFA-beclomethasone (HFA-BDP) solution aerosol than with other previous treatments are presented here. In order to evaluate whether this improvement was related to the smaller particle size of the new formulation (MMAD 1,1 µ vs 4 µ with the CFC-formulation) both patients participated in a prospective case study sequence. **Method:** During a 4 week run-in both patients inhaled 200 µg of HFA-BDP (Ventolair) BID from the Autohaler followed by 4 weeks of treatment with 500 µg CFC-BDP (Aerobec) BID from the Autohaler in study phase 1 and 4 weeks of treatment with 200 mcg HFA-BDP (Ventolair) BID from the Autoha-

D. Köhler, P. Haidl, P. Kemper, B. Schönhofer

Krankenhaus Kloster Grafschaft, Zentrum für Pneumologie, Beatmungs- und Schlafmedizin, Schmallingenberg

ler in study phase 2. During the entire study period other concomitant medications remained unchanged. The dose of CFC-BDP was chosen to be 2,5 times higher than the HFA-BDP dose to get approximately comparable amounts of intrabronchial deposition. During the study Peak-Flow and concomitant medications were recorded daily. **Results:** Both patients showed significantly higher Peak-flow values during treatment with Ventolair (HFA-BDP) than during treatment with Aerobec (CFC-BDP). P-values were $p < 0.0001$ and $p < 0.005$ for patient 1 and 2 respectively. **Conclusion:** At a comparable intrabronchial dose these two cases of brittle asthma showed significant improvements in control of bronchial obstruction with a BDP-formulation of smaller particle size. This is an indicator that smaller airways in the periphery of the lung participate in the inflammatory process leading to bronchial obstruction and that deposition of inhaled steroids in this region could have therapeutic advantages.

Hintergrund

Als Brittle-Asthma wird eine Untergruppe der Asthmaerkrankungen bezeichnet, die mit starken, kurzzeitigen Schwankungen der bronchialen Obstruktion oder rasch einsetzenden Anfällen aus stabilen Phasen heraus einhergeht [1–3]. Es ist eine kleine Gruppe von Patienten, die aber insbesondere den Pneumologen als letzte Instanz vor große therapeutische Schwierigkeiten stellt. Patienten mit Brittle-Asthma sind eine heterogene Gruppe. Sie sprechen oft auf ganz unterschiedliche Therapien an, so z.B. auf die Dauerinfusion von Theophyllin [4], oder der subkutanen Infusion von Terbutalin [5]. Manche dieser Patienten reagieren schlecht auf hohe systemische Glukokortikoiddosen, weswegen sie auch zur Gruppe des steroidresistenten Asthmas gerechnet werden [6,7]. Immer wieder diskutierte psychiatrische Ursachen des Brittle-Asthmas können im Einzelfall relevant sein; meist ist es aber die Schwere der Erkrankung, die dann zu psychischen Auffälligkeiten führt [8].

Bevor ein Brittle-Asthma diagnostiziert wird, müssen selbstverständlich alle üblichen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft werden. Mitunter werden hier Nahrungsmittelallergien [9] und gastroösophagealer Reflux [2,10] als seltenere Ursachen vergessen.

Inhalative Glukokortikoide gehören zur Standardtherapie des Asthma bronchiale. Besonders beim Brittle-Asthma werden sie üblicherweise im Hochdosisbereich, d.h. über 1 mg pro

die, verabreicht. Dabei kommen Pulversysteme oder treibgasgetriebene Dosieraerosole zur Anwendung. Bisher enthielten diese Systeme immer mikronisierte Steroidpartikel, entweder trocken als Pulver oder in chlorhaltigen Treibgasen (FCKW). Durch den Malprozess bei der Mikronisierung kann ein mittlerer aerodynamischer Massendurchmesser des Teilchenspektrums von ca. $4\mu\text{m}$ nicht unterschritten werden [11]. Seit kurzem gibt es auch auf dem deutschen Markt das inhalative Glukokortikoid Beclometason-dipropionat (BDP) in löslicher Form als Dosier-Aerosol (Ventolair[®], 3M). Die Lösung des Wirkstoffes wird erreicht unter Verwendung des umweltfreundlichen chlorfreien Treibgases HFKW-134a sowie durch den Zusatz von ca. 12 Volumenprozent Äthanol. Die BDP-Partikel entstehen erst durch Verdampfen des Treibgases bzw. des Alkoholanteils. Sie erreichen nach der Freisetzung innerhalb von Millisekunden eine Größe von ca. $1,1\mu\text{m}$ [12,13]. Zusätzliche oberflächenaktive Substanzen wie z.B. Sorbitantrioleat oder Lecithin, die bisher erforderlich waren, um die mikronisierten Partikel im Treibgas in der Schwebelage zu halten, entfallen damit. Durch die deutlich kleineren Steroidpartikel wird ein wesentlich peripheres Verteilungsmuster im Bronchialbaum erreicht [14,15]. Bei Gesunden wird allerdings ein relativ großer Anteil dieser Aerosolpartikel in den Alveolen deponiert. Bei Patienten mit bronchialer Obstruktion kommt es jedoch zu einer bevorzugten Deposition im Bereich der peripheren Bronchien [14]. Es besteht damit die Möglichkeit einer neuen therapeutischen Einflussnahme in diesen Bereich, denn die bisherigen Partikel von ca. $4\mu\text{m}$ waren zu groß, um in den kleinen Bronchien und Bronchiolen zu deponieren.

Dosisäquivalenzstudien des neu formulierten BDP mit den kleineren Partikeln im Vergleich zu den klassischen Dosier-Aerosolen mit ca. $4\mu\text{m}$ zeigen eine um ca. 2–3fach stärkere Wirkung des BDP bei Asthmatikern [16–18]. Dies hängt sicher entscheidend mit der höheren Effizienz der intrabronchialen Deposition zusammen, die durch die neue Formulierung etwa 3–4fach höher ist, als die der klassischen, mit FCKW-getriebenen Dosieraerosole [12,13]. Ob die peripherere Deposition – bei gleicher intrabronchialer Gesamtdosis – mit einem veränderten klinischen Wirkungsprofil der Steroide einhergeht, bleibt bisher offen.

Kasuistiken

Zwei Patienten mit Brittle-Asthma, die in unserer Klinik seit vielen Jahren betreut werden, wurden relativ früh auf das neue HFKW-134a-Dosier-Aerosol mit BDP eingestellt (zunächst noch mit dem nur in GB erhältlichen QVAR[®]). Beide Patienten berichteten bei ambulanten Kontrollen über eine Besserung ihrer obstruktiven Phasen. Bei regelmäßigen Kontrollen ließ sich das gut an den von beiden Patienten sorgfältig ausgefüllten Peak-flow-Protokollen demonstrieren. Um zu sehen, ob dieser Effekt durch die kleineren Partikel verursacht wurde, haben beide Patienten einer prospektiven, sequentiellen Fallstudie zugestimmt. Sie sollten nach einer run-in-Phase mit unveränderter Therapie mit Ventolair[®]-Autohaler über 4 Wochen die kleinen BDP-Partikel durch die größeren aus den FCKW-Dosieraerosolen (Aerobec[®]-Autohaler) in 2,5facher Dosis (wegen der schlechteren intrabronchialen Deposition) für 4 Wochen ersetzen, um dann nach weiteren 4 Wochen wieder auf die neue Formulierung mit $1,1\mu\text{m}$ -Partikeln zurückzu-

gehen. Der Verlauf der täglichen Obstruktion sollte anhand des Peak-flow-Protokolls demonstriert werden.

Fall 1

Patient W. S., geb. 1941, hat 1998 nach einem schweren bronchitischen Infekt aus völliger Gesundheit heraus ein Asthma vom intrinsic Typ entwickelt. Es war sofort schwergradig und schlecht einstellbar. Gegen eine mögliche allergologische Genese sprach die Anamnese, der negative Hauttest, RAST-Test sowie die fehlende Besserung nach allergenarmer Kost über 2 Wochen. Ein gastroösophagealer Reflux wurde mittels pH-Metrie sowie vorübergehend hochdosierter Gabe von Omeprazol ausgeschlossen. Der Patient sprach sich sehr inkonstant auf die Inhalation von β_2 -Mimetika aus Dosier-Aerosolen an. Der Verlauf besserte sich erst, als er auf Pulversysteme (Sultanol, Rotadisk bzw. später Formoterol) umstellte. Orale Steroide waren nur in hochdosierter Form (über 50 mg pro die) wirksam, wobei die Spontanschwankungen der bronchialen Obstruktion jedoch kaum besser wurden. Er nahm die oralen Steroide nur im Rahmen von Infekten. Nachdem der Patient an einer stationären Asthmaschulung nach einem validierten Konzept [19] bei uns teilgenommen hatte, führte er regelmäßig ein Peak-flow-Protokoll.

Eine typische Lungenfunktion im Tagesverlauf des Patienten ist in Abb. 1 dargestellt. Innerhalb von ca. 3 Stunden zeigt seine Ganzkörperplethysmographie starke Schwankungen seiner Obstruktion, wobei jeweils ein Ansprechen auf die β_2 -Mimetika-Inhalation (Formoterol-Kapseln) sichtbar war.

An Medikation hatte der Patient während der gesamten Untersuchung nur Ventolair[®]-Autohaler neben seinen Foradil[®]-Kapseln inhaliert (Abb. 1). Von Oktober bis Dezember 1999 hatte er für einen Monat die Inhalation von Ventolair-Autohaler $100\mu\text{g}$ (2×2 Hub) auf Aerobec $250\mu\text{g}$ (2×2 Hub) umgestellt. Nach 4 Wochen ging er wieder auf die alte Dosierung von Ventolair[®] zurück.

Das sorgfältig ausgefüllte Peak-flow-Protokoll (Abb. 2) mit den Morgen- und Abendwerten (vor und nach Inhalation) zeigt den typischen wechselnden Verlauf eines Brittle-Asthmatikers. Während der run-in-Phase erkrankte der Patient an einem vermutlich viral induzierten bronchitischen Infekt, der ohne weitere Maßnahmen ausheilte. Vergleicht man die Einzelwerte der Aerobec[®]-Periode mit der Ventolair[®]-Periode (ohne run-in-Phase), so zeigt sich ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,001$) für die Morgen- und Abendwerte sowie vor und nach β_2 -Mimetika Inhalation (Wilcoxon-Test für Paardifferenzen). Unter Ventolair[®] war im Mittel die Obstruktion geringer bzw. der Peak-flow-Wert höher.

Fall 2

Patient R. H., geb. 1951, war bis 1993 starker Raucher (insgesamt ca. 50 packyears). Damals lag aber keine Einschränkung der Lungenfunktion vor. Nach einem bronchitischen mucopurulenten Infekt entwickelte er ein schweres intrinsic-Asthma. Die allergologische Diagnostik bezüglich der Genese war wie in Fall 1 negativ. Es wurde die gleiche Diagnostik – einschließlich der Suche nach Nahrungsmittelallergenen – durchgeführt. Der Patient benötigte sofort eine maximale antiobstruktive Therapie. Während der letzten 7

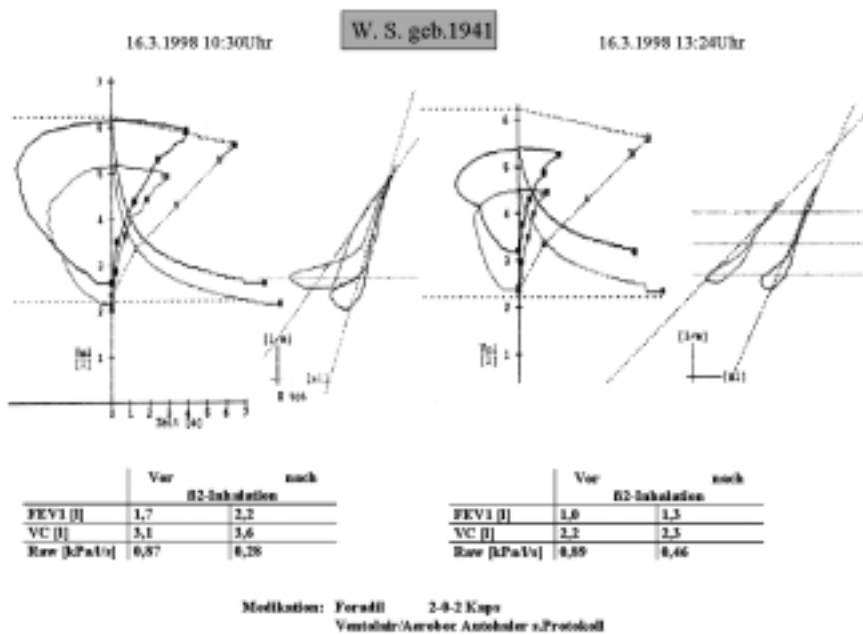


Abb. 1 Ganzkörperplethysmographie mit Fluss-Volumenkurve des Patienten W. S. am gleichen Tag (16.3.1998) zu verschiedenen Tageszeiten.

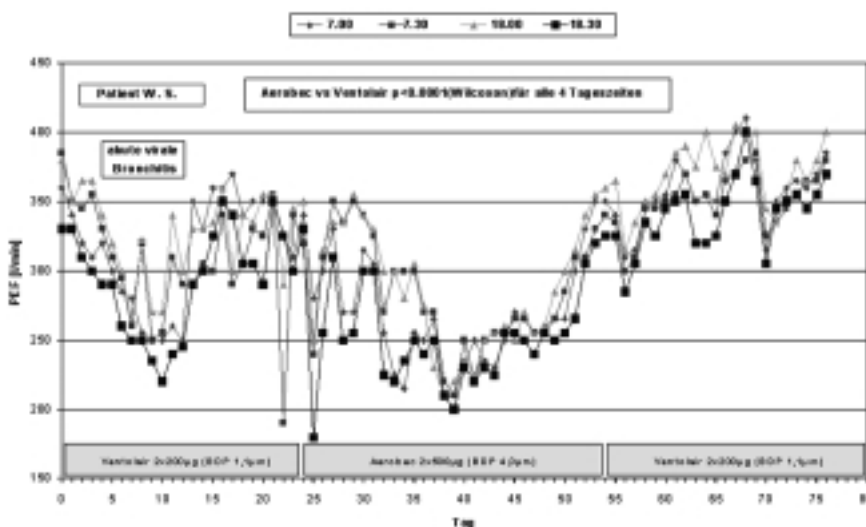


Abb. 2 Peak-flow-Verlauf über ca. 3 x 4 Wochen des Patienten W. S. mit unterschiedlicher Glukokortikoidinhalation: Etwa gleiche intrabronchiale Dosis von BDP aber unterschiedliche Partikelgröße von 1,1 µm bzw. 4 µm. Peak-flow morgens und abends; vor und nach Inhalation einer Kapsel Formoterol.

Jahre war er zweimal auf unserer Intensivstation im Rahmen von schweren Asthmaanfällen intubiert und beatmet worden.

Ein typisches Tagesprofil mit zwei Lungenfunktionen ergab starke Schwankungen (Abb. 3). Die Bronchospasmyse erfolgte hier durch Inhalation von 4 Hub Berodual®. Die antiobstruktive Therapie bei dem Patienten war über die Jahre immer sehr umfangreich, einschließlich Methotrexat 20 mg pro Woche. Sie ist in Abb. 3 dargestellt.

Im Gegensatz zum vorigen Fall hatte der Patient seinen Peak-flow nur morgens und abends jeweils vor der Inhalation mit dem Bronchospasmytikum gemessen (Abb. 4). Während der run-in-Phase hatte er wegen einer Reise seine Medikation und den Peak-flow nur unvollständig aufgezeichnet, so dass die komplett aufgezeichnete run-in-Periode nur ca. 2,5 Wochen umfasste. Betrachtet man die Peak-flow-Verläufe während der Studie (ohne run-in-Phase), so zeigt sich hier eben-

falls ein signifikanter Unterschied ($p < 0,005$), der jedoch nicht so deutlich war wie bei dem ersten Fall. Während schwerer Asthmaattacken hatte sich der Patient insgesamt $4 \times \frac{1}{2}$ Amp. Bricanyl® s.c. verabreicht und Adrenalin inhaliert (Zeitpunkt s. Abb. 4).

Diskussion

Die zwei Patienten mit Brittle-Asthma zeigen eine signifikante Verschlechterung ihres Peak-flow-Verlaufs nach Umstellen der Inhalationstherapie mit BDP von einer Partikelgröße von 1,1 µm auf ca. 4 µm, bei etwa gleicher intrabronchialer Dosis. Aus der Literatur ist bekannt, dass bei der Inhalation der kleineren BDP-Partikel aus dem neuen HFKW-Lösungs-aerosol die Lungendeposition etwa 3–4x höher ist als bei den klassischen FCKW-Dosieraerosolen [12,13]. Klinische Studien zeigen korrespondierend eine etwa um das 2–3x stärkere antientzündliche Wirkung (sichtbar im FEV₁ bzw.

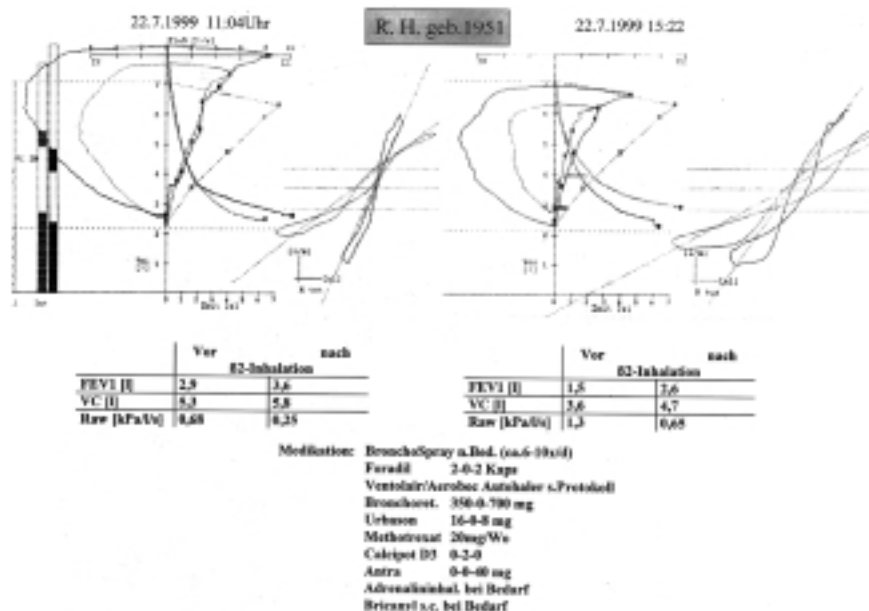


Abb. 3 Ganzkörperplethysmographie mit Fluss-Volumenkurve des Patienten R. H. am gleichen Tag (22.7.1999) zu verschiedenen Tageszeiten.

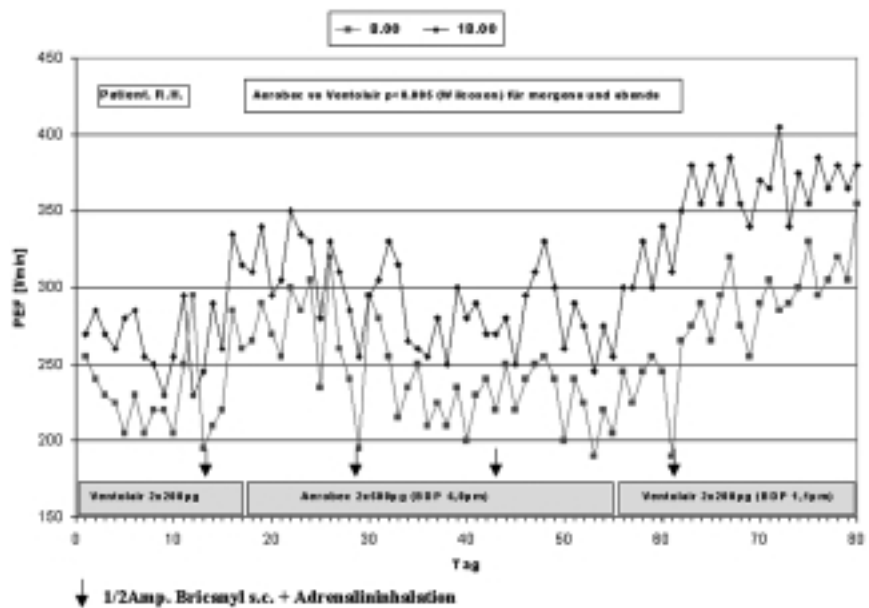


Abb. 4 Peak-flow-Verlauf über ca. 2,5 Wochen des Patienten R. H. mit unterschiedlicher Glucokortikoidinhalation: Etwa gleiche intrabronchiale Dosis von BDP aber unterschiedliche Partikelgröße von 1,1 µm bzw. 4 µm. Peak-flow morgens und abends vor Inhalation von Sultanol.

Peak-flow-Verlauf bei Asthmatikern) durch die kleineren Partikel bei Inhalation der gleichen Dosis gemessen am Mundstück [20,17,18]. Aufgrund dieser vorliegenden Untersuchungen wurde die Dosis am Mundstück dieser Untersuchung für die 4 µm-Partikel um den Faktor 2,5 erhöht. Man kann deswegen in etwa von der gleichen intrabronchialen Dosierung von BDP im Zeitverlauf ausgehen. Trotz der etwa gleichen intrabronchialen Dosierung zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der Wirkung zugunsten der kleineren Partikel. Dies hängt möglicherweise mit der unterschiedlichen regionalen Deposition zusammen, denn die kleineren Partikel deponieren wesentlich peripherer.

Bekannt ist, dass gerade Partikel um 1 µm der turbulenten Diffusion folgen [14]. Hierbei kommt es durch kleine Wirbelbildungen in regionalen Engstellen im Bronchialsystem zur

vermehrten Deposition, obwohl sonst die 1 µm-Partikel üblicherweise nur durch Diffusion (gering auch durch Sedimentation) abgeschieden werden. Bei Gesunden oder Asthmatikern mit geringer bzw. im Moment fehlender Obstruktion deponieren viele der 1-µm-Partikel in den Alveolen und werden dort nach Resorption in den systemischen Kreislauf verteilt. Diese turbulente Diffusion erhöht aber die Dosis von BDP an diesen lokalen Engstellen. Neuere Untersuchungen belegen, dass die Hauptaktivität der Entzündungsreaktion beim Asthma mehr in der Lungenperipherie liegt als zuvor angenommen [20-22]. Es ist daher durchaus möglich, dass die unterschiedliche regionale Deposition für die verbesserte Wirkung in den hier vorgestellten Fällen verantwortlich ist.

Naturgemäß sind Falldarstellungen (auch unter Berücksichtigung des Zeitverlaufes mit prospektiver Umstellung der

Therapie) methodisch immer problematisch, da zahlreiche Einflussfaktoren eine Rolle spielen können. Immerhin war bei diesen Patienten die übrige Therapie während des Zeitverlaufs nicht wesentlich geändert, so dass dieser Fehler ausscheidet. Allerdings sind Untersuchungen im größeren Umfange erforderlich, um zu sehen, ob der hier beobachtete Effekt nachweisbar bleibt.

Zusammenfassend scheint die Inhalation von kleineren Steroidpartikeln mit einem Durchmesser von ca. 1 µm beim Brittle-Asthma von Vorteil zu sein.

Literatur

- ¹ Ayres JG, Miles JF, Barnes PJ. Brittle asthma. *Thorax* 1998; 53: 315–321. Review
- ² Barnes PJ, Woolcock AJ. Difficult asthma. *Eur Respir J* 1998; 12: 1209–1218. Review
- ³ Nadel JA, Busse WW. Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: S130–138. Review
- ⁴ Speelberg B, van den Brink WT. Continuous intravenous therapy with theophylline in a patient with brittle bronchial asthma. *Eur Respir J* 1988; 1: 471–472
- ⁵ Sykes AP, Lawson N, Finnegan JA, Ayres JG. Creatine kinase activity in patients with brittle asthma treated with long term subcutaneous terbutaline. *Thorax* 1991; 46: 580–583
- ⁶ Barnes PJ, Adcock IM. Steroid resistance in asthma. *QJM* 1995; 88: 455–468. Review
- ⁷ Leung DY, Szeffler SJ. Diagnosis and management of steroid-resistant asthma. *Clin Chest Med* 1997; 18: 611–625. Review
- ⁸ Garden GM, Ayres JG. Psychiatric and social aspects of brittle asthma. *Thorax* 1993; 48: 501–505
- ⁹ Baker JC, Duncanson RC, Tunnicliffe WS, Ayres JG. Development of a standardized methodology for double-blind, placebo-controlled food challenge in patients with brittle asthma and perceived food intolerance. *J Am Diet Assoc* 2000; 100: 1361–1367
- ¹⁰ Meer S, Groothuis JR, Harbeck R, Liu S, Leung DY. The potential role of gastroesophageal reflux in the pathogenesis of food-induced wheezing. *Pediatr Allergy Immunol* 1996; 7: 167–170
- ¹¹ Bouchikhi A, Becquemin MH, Bignon J, Roy M, Teillac A. Particle size study of nine metered dose inhalers, and their deposition probabilities in the airways. *Eur Respir J* 1988; 1: 547–552
- ¹² Leach CL, Davidson PJ, Boudreau RJ. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered-dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. *Eur Respir J* 1998; 12: 1346–1353
- ¹³ Leach CL. Improved delivery of inhaled steroids to the large and small airways. *Respir Med* 1998; 92: Suppl A: 3–8. Review
- ¹⁴ Köhler D, Fleischer W. *Theorie und Praxis der Inhalationstherapie*. München: Arcis, 2000
- ¹⁵ Stahlofen W, Rudolf G, James AC. Intercomparison of regional aerosol deposition data. *J Aerosol Med* 1989; 2: 285–308
- ¹⁶ Busse WW, Brazinsky S, Jacobson K, Stricker W, Schmitt K, Van den Burgt J, Donnell D, Hannon S, Colice GL. Efficacy response of inhaled beclomethasone dipropionate in asthma is proportional to dose and is improved by formulation with a new propellant. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1215–1222
- ¹⁷ Gross G, Thompson PJ, Chervinsky P, Van den Burgt J. Hydrofluoroalkane-134a beclomethasone dipropionate, 400 microg, is as effective as chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate, 800 microg, for the treatment of moderate asthma. *Chest* 1999; 115: 343–351
- ¹⁸ Magnussen H. Equivalent asthma control after dose reduction with HFA-134a beclomethasone solution aerosol. Comparative Inhaled Steroid Investigation Group (CISIG). *Respir Med* 2000; 94: 549–555
- ¹⁹ Mühlhauser I, Richter B, Kraut D, Weske G, Worth H, Berger M. Evaluation of a structured treatment and teaching programme on asthma. *J Intern Med* 1991; 230: 157–164
- ²⁰ Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1720–1745. Review
- ²¹ Holgate ST. Inflammatory and structural changes in the airways of patients with asthma. *Respir Med* 2000; 94: Suppl D: S3–6. Review
- ²² Holz O, Jorres RA, Magnussen H. Monitoring central and peripheral airway inflammation in asthma. *Respir Med* 2000; 94: Suppl D: S7–12. Review

Prof. Dr. med. D. Köhler

Krankenhaus Kloster Grafschaft
Zentrum für Pneumologie, Beatmungs- und Schlafmedizin
57392 Schmallenberg