

T. Voshaar¹
T. Hausen²
P. Kardos³
D. Köhler⁴
G. Schultze-Werninghaus⁵
W. Schürmann⁶
C. Vogelmeier⁷

Inhalationstherapie mit dem Respimat[®] Soft Inhaler bei Asthma und COPD

Inhalation Therapy with Respimat[®] Soft Inhaler in Patients with COPD and Asthma

Zusammenfassung

Für die Behandlung obstruktiver Atemwegserkrankungen ist die Entwicklung verbesserter Inhalationssysteme von ebenso großer Bedeutung wie die Einführung neuer inhalierbarer Pharmaka. In den letzten Jahren hat es zahlreiche Neuentwicklungen und technische Modifikationen an bereits vorhandenen Inhalationssystemen gegeben. Jedes dieser Systeme hat ganz spezifische Eigenschaften, so wie es auch grundsätzliche Unterschiede zwischen treibmittelgetriebenen Dosieraerosolen (pMDI), Trockenpulversystemen (DPI), Ultraschall- und Düsenverneblern gibt. Keines der Geräte kann bisher als „ideal“ angesehen werden. Unter Berücksichtigung der Erkenntnisse über bisher genutzte Systeme wurde der Respimat[®] Soft Inhaler (Respimat[®] SI) entwickelt und in Deutschland Anfang 2004 in den Markt eingeführt. Ziel der Entwicklung war es, die typischen und langjährig bekannten Nachteile der MDI ebenso zu vermeiden wie die der DPI, die Vorteile des Taschenformats aber im Gegensatz zu den typischen Ultraschall- und Düsenverneblern beizubehalten. Der Respimat[®] SI arbeitet ohne Treibmittel oder elektrische Energie/Batterien. In Lösung befindliche Wirkstoffe werden mit hohem über eine Feder generierten Druck durch zwei konvergent aufeinander gerichtete Mikrodüsen gepresst. Dadurch entsteht über eine relativ lange Zeit (Freisetzungsdauer 1,5 Sek.) eine sich sehr langsam ausbreitende Aerosolwolke mit einem hohen Massen-

Abstract

Developing more effective and convenient inhalation devices for the treatment of obstructive pulmonary diseases is at least as important as designing new drugs. In recent years, existing inhalation systems have undergone many technical modifications and there have also been many new developments. All of these systems have their own particular attributes and characteristics. Two fundamentally different modes of operation are represented by propellant-driven metered-dose inhalers (pMDI) on the one hand and dry powder inhalers (DPI) on the other. However, none of the systems developed so far can be considered ideal. The Respimat[®] Soft Inhaler (Respimat[®] SI) was developed in the light of experience with previous systems and was launched in Germany at the beginning of 2004. The aim in developing this new type of inhaler was to avoid the well-known drawbacks typically associated with pMDI and DPI. The Respimat[®] SI requires neither a chemical propellant nor batteries. The active ingredients are dissolved in water and the solution is atomised using mechanical energy only imparted by a spring which, when released, provides the power to force the solution through an extremely fine nozzle system. Two fine jets of liquid are produced. They converge at an optimised angle and the resulting impact generates a fine mist which is slow-moving and lasts for about 1.5 seconds; moreover, a high proportion of the droplets fall into

Institutsangaben

- ¹Krankenhaus Bethanien, Moers
²Pneumologische Praxis, Essen
³Pneumologische Gemeinschaftspraxis und Klinik Maingau, Frankfurt a. M.
⁴Fachkrankenhaus Kloster Grafschaft, Schmallebenberg
⁵Bergmannsheil Universitätsklinik, Bochum
⁶Pneumologische Praxis, Marburg
⁷Universitätsklinik Marburg

Anmerkung

Die Autoren sind Mitglieder des Advisory Boards der Fa. Boehringer, Ingelheim

Korrespondenzadresse

Dr. med. Thomas Voshaar · Medizinische Klinik III · Krankenhaus Bethanien · Bethanienstr. 1 · 47441 Moers · E-mail: th.voshaar@t-online.de

Eingang: 2. August 2004 · **Nach Revision akzeptiert:** 29. Oktober 2004

Bibliografie

Pneumologie 2005; 59: 25–32 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2004-830161
ISSN 0934-8387

anteil so genannter Feinpartikel. Die oropharyngeale Deposition ist durch diese Charakteristika reduziert, die pulmonale entsprechend hoch. Die Koordinationsanforderungen sind durch einfache Bedienbarkeit und vor allem durch die langlebige Aerosolwolke gering. Die Aerosolcharakteristik ist unabhängig vom Inspirationsfluss der Patienten. Der RespiMat® SI kommt den Idealeigenschaften eines Inhalationsgerätes näher als alle bisher verfügbaren Geräte und muss daher als eine bedeutende Neuentwicklung angesehen werden.

the fine particle fraction. All of these features allow excellent lung deposition and reduced oropharyngeal deposition. Coordination between actuation and inhalation is less critical as compared with pMDI due to the fact that the mist is both slow-moving and long-lasting. A further advantage is that the mist is generated independently of the patient's inspiratory flow. The RespiMat® SI meets the requirements for an ideal inhaler better than any other previous device and must therefore be regarded as a significant new development.

Einleitung

Die inhalative Applikation von Pharmaka ist der therapeutische Weg der ersten Wahl bei den obstruktiven Atemwegserkrankungen Asthma bronchiale und COPD. Die Effektivität einer Inhalationstherapie ist in hohem Maße von der pharmazeutischen Formulierung und dem aerosolgenerierenden System abhängig. Aspekte der einfachen und fehlerfreien Verwendung eines Inhalationssystems haben darüber hinaus eine besondere Bedeutung und beeinflussen nicht nur die Effektivität, sondern auch die Compliance einer Inhalationstherapie. Somit kommt dem aerosolzerzeugenden Gerät eine entscheidende Bedeutung zu [1–5]. Der Gesamterfolg einer Inhalationstherapie aber wird nicht nur von den technischen Daten zur Aerosolzerzeugung bestimmt, sondern auch von der Handhabung bzw. von der Einfachheit der Anwendung und der Compliance der Patienten [6]. Letztere hängt insbesondere von der Zufriedenheit mit dem verwendeten System ab. Diese wiederum wird beeinflusst von der spürbaren Wirkung der Therapie, der Handhabungscharakteristik, dem Gerätedesign und verschiedenen intuitiv ansprechenden Faktoren.

Für die Inhalationstherapie werden derzeit vor allem treibgasgetriebene Aerosole (pressurized metered dose inhaler, pMDI), Trockenpulverinhalatoren (dry powder inhaler, DPI) sowie Druckluft- und Ultraschallvernebler verwendet. Trotz kontinuierlicher technischer Verbesserungen entspricht bisher keines der kommerziellen Systeme den Idealvorstellungen.

Rationale für die Entwicklung des RespiMat® Soft Inhaler

Die Medikamentendeposition wird grundsätzlich bestimmt vom aerodynamischen Durchmesser der Partikel, dem Inspirationsfluss, dem Inspirationsvolumen und der Atemwegsmorphologie [5, 7–13]. Die Parameter stehen in Interaktion zueinander. Häufig fokussiert die Diskussion um ein ideales Aerosol aber ausschließlich auf die geometrische Partikelgröße. Dabei wird nicht selten die Bedeutung der Partikelgeschwindigkeit zu wenig beachtet. Kleine Aerosolpartikel, die mit hoher Geschwindigkeit das Inhalationssystem verlassen (z. B. FCKW-Dosieraerosole) oder aber durch einen hohen Inspirationsfluss stark beschleunigt werden (z. B. bei Trockenpulverinhalationssystemen) deponieren früher, z. B. bereits im Rachen, im Vergleich zu geometrisch gleichgroßen Partikeln mit einer geringeren Geschwindigkeit. Umgekehrt können größere Aerosolteilchen bei einem sehr langsamen Inspirationsfluss durchaus die Pharynx- und Glottisregion passieren und tief im Tracheobronchialbaum deponiert wer-

den. Bei konstantem MMAD (mass median aerodynamic diameter) der Partikelverteilung und konstantem Inspirationsfluss führt ein kleines inspiratorisches Volumen zu einer mehr zentralen und ein großes Inspirationsvolumen mehr zu einer peripheren Deposition [14, 15].

Bei pMDI wird die Geschwindigkeit der Aerosolteilchen durch den Druck im Behälter sowie durch die Austrittsdüse bestimmt. Bei den älteren FCKW-MDI ist die Austrittsgeschwindigkeit mit 6–10 m/s außerordentlich hoch und die Dauer der Aerosolfreisetzung mit ca. 0,2 Sekunden sehr kurz [16, 17]. Bei den neueren HFA-MDI ist die Austrittsgeschwindigkeit z. T. deutlich geringer, die Sprühdauer aber im Vergleich zu den FCKW-Vorgängern unverändert [18–20]. Die bis zum Verdampfen des Treibgases großen Tröpfchen und die hohe Teilchengeschwindigkeit führen zu einer unerwünschten hohen oropharyngealen Deposition von 70 bis 80%. Hieraus resultiert natürlich eine geringere intrapulmonale Deposition [7, 21]. Die kurze Sprühdauer von 0,2 Sekunden macht eine gute Koordination zwischen Auslösung eines Hubes und dem Inspirationsmanöver (sog. Hand-Atmungs-Koordination) erforderlich. Dies ist eines der Hauptprobleme bei der Verwendung von pMDI. Daneben wird über andere Fehler bei der Inhalation mit pMDI berichtet wie z. B. Vergessen des Schüttelns (gilt nur für Suspensionsaerosole) und falsche Haltung des pMDI [4, 22, 23].

Die Koordinationsfehler führen zu einer deutlichen Abnahme der intrapulmonalen Deposition und damit der Effektivität einer Behandlung mit pMDI [24]. Da die Hand-Atmungs-Koordinationsprobleme auch intraindividuell in unterschiedlicher Ausprägung vorkommen, muss mit einer erheblichen Variabilität der intrapulmonal deponierten Dosis und insbesondere bei inhalierbaren Glukokortikoiden mit einer schlechteren Wirkung gerechnet werden [22–24].

Durch Hohlraumssysteme (sog. Spacer, besser holding chambers) wird die oropharyngeale Deposition reduziert und die Koordination bei der Inhalation erleichtert [21, 25, 26]. Durch elektrostatische Kräfte der Kunststoffsysteme kommt es aber zumindest initial zu einem erheblichen Wirkstoffverlust [27–30]. Inzwischen sind allerdings auch elektrostatisch neutrale Spacer auf dem Markt. Die Spacer-Systeme sind bei Erwachsenen unbeliebt, da sie relativ groß und unhandlich sind. Für die Inhalationstherapie bei Kindern bis zum 4. Lebensjahr sind sie als Alternative zu den Ultraschall- und Druckluftverneblern jedoch von Bedeutung.

Die genannten Limitationen der handausgelösten pMDI und der Bann der FCKW-Treibmittel haben die Entwicklung zahlreicher alternativer Inhalationssysteme vorangetrieben. Dies gilt insbesondere für die DPI. Auch sie sind letztlich Dosieraerosole. Die sprachliche Unterscheidung in Trockenpulversysteme und (treibgasgetriebene) Dosieraerosole ist nur historisch.

Bei DPI ist sowohl die Dosisabgabe als auch insbesondere die Generierung so genannter respirabler Partikel abhängig vom Inspirationsfluss durch das verwendete System [17, 31 – 36]. Trotz erheblicher durch die verschiedenen Konstruktionsprinzipien bedingter Unterschiede zwischen den einzelnen Systemen gilt als Faustregel, dass ein höherer Inspirationsfluss zur Generierung eines höheren Anteils kleiner Aerosolpartikel führt. Allerdings ist die Desagglomeration der Pulver nicht nur vom maximalen Inspirationsfluss sondern auch vom Flussprofil abhängig. Ein initial geringer und erst im Verlauf des Manövers starker Inspirationsfluss führt zu einer schlechten Partikelseparation [37]. Bei inadäquater Benutzung führen DPI zu einer schlechteren pulmonalen Deposition als pMDI [38].

Primär sind die in einem DPI vorhandenen Substanzen (entweder reine Wirksubstanz oder interaktives Gemisch aus Wirkstoff und Trägersubstanzen wie z. B. Laktose) agglomeriert. Die Energie für eine adäquate Desagglomeration kann nur aus dem Inspirationsfluss kommen. Ein hoher Inspirationsfluss führt zwar zu einer guten Desagglomeration, jedoch auch zu einer hohen Beschleunigung der Teilchen, was den Nachteil einer früheren Abscheidung mit sich bringt.

Obwohl DPI grundsätzlich „atemzugaktiviert“ sind und es daher keine bedeutsamen Koordinationsprobleme gibt, so sind sie doch nicht in jeder Hinsicht einfacher zu handhaben als die vorbeschriebenen pMDI. Dies gilt v. a. im Hinblick auf das optimale Inspirationsmanöver (wie oben ausgeführt) und die „Ladung“ des Gerätes vor der jeweiligen Benutzung.

Ultraschall- und Druckluftvernebler können für die Feuchtinhalation verschiedenster Substanzen und auch deren Mischungen verwendet werden. Sie arbeiten mit einer externen Energiequelle (Stromnetz, Akku oder Batterie) und sind in der Regel auch als portable Geräte deutlich größer als die vorbeschriebenen pMDI und DPI. Die Inhalation ist relativ zeitaufwendig und führt am Ende zu keiner besseren intrapulmonalen Wirkstoffdeposition als die korrekte Anwendung von pMDI oder DPI. Bevorzugt werden die Systeme bei Kindern bis zum 4. Lebensjahr, in Notfallsituationen, bei besonders schwerkranken Patienten, bei unlösbaren Koordinationsproblemen und zur Inhalation von Substanzen, die in kommerziellen Systemen nicht verfügbar sind [5, 7, 39, 40].

Die Tab. 1–3 fassen die Vor- und Nachteile der besprochenen Systeme zusammen. Hieraus lässt sich erkennen, dass es bisher noch kein ideales Inhalationssystem gibt. Die Anforderungen an ein solches System zeigt die Tab. 4.

Die Auswertung der aerosolphysikalischen und klinischen Erkenntnisse zu den bisher verfügbaren Inhalationssystemen hat die Entwicklung eines gänzlich neuen Inhalationssystems ange-regt (Tab. 5).

Tab. 1 Handausgelöste Treibgasdosieraerosole (pMDI)

Aerosolerzeugung: Als Suspension oder Lösung in einem Treibmittel vorliegender Wirkstoff, der bei Verdampfen des Treibmittels frei wird.

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> – lange im Markt und kostengünstig – klein und handlich, überall verfügbar – verfügbar für die meisten Wirkstoffe – rel. hohe Dosiskonstanz – Dosis und Partikelspektrum unabhängig vom Atemmanöver – in Notfallsituationen einsetzbar – in Beatmungssystemen einsetzbar (mit Spacer) 	<ul style="list-style-type: none"> – schwierige Koordination – geringe pulmonale aber hohe oropharyngeale Wirkstoffdeposition – ungeeignet für Kinder < 6 Jahre – Verwendung von Treibgasen (umweltschädlich)

Tab. 2 Trockenpulverinhalatoren (DPI)

Aerosolerzeugung: Das Aerosol entsteht aus einem primär nicht respirablen ($d > 5,8 \mu\text{m}$) Pulverkonglomerat. Hierfür ist ein kräftiges Inspirationsmanöver erforderlich.

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> – Koordination nicht nötig, atemzugaktiviert – klein und handlich, überall verfügbar – verfügbar für die meisten Wirkstoffe 	<ul style="list-style-type: none"> – Dosis und pulmonale Wirkstoffdeposition vom Inspirationsfluss und Atemmanöver abhängig – ungeeignet für Kinder < 4 Jahre – ungeeignet für Notfallsituationen – nicht in Beatmungssystemen einsetzbar – z. T. feuchtigkeitsempfindlich

Tab. 3 Düsen- und Ultraschallvernebler

Aerosolerzeugung: Düsenvernebler erzeugen Aerosol nach dem Venturi-Prinzip. Primäraerosol wird über eine Prallplatte geleitet, um größere Tröpfchen zu eliminieren. Bei Ultraschallverneblern entsteht Aerosol durch „Abreißen“ von Wassermolekülen an der Oberfläche wässriger Lösungen infolge von Schallwellen mit hoher Frequenz.

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> – geringe Anforderungen an die Koordination – für alle Altersklassen geeignet (auch Kinder < 4 Jahre) – Kombination unterschiedlicher Wirkstoffe möglich – verwendbar für Arzneimittellösungen, die weder in DPI noch MDI verfügbar sind – Kombination mit Physiotherapiegeräten möglich – in Notfallsituationen einsetzbar – in Beatmungssystemen einsetzbar 	<ul style="list-style-type: none"> – Geräte relativ groß und von externer Energiezufuhr abhängig (Akku oder Netz) – hohe Anschaffungskosten – lange Inhalationsdauer – regelmäßige Reinigung erforderlich – durch Ultraschalleinwirkung können komplexe Moleküle verändert/zerstört werden – relativ unpräzise Dosierung

Tab. 4 Anforderungen an ein ideales Inhalationsgerät

Aerosoleigenschaften

- überwiegend respirable Teilchen ($d = 1 - 5,8 \mu\text{m}$)
- Aerosolbildung unabhängig vom Atemmanöver des Patienten
- geringe Teilchengeschwindigkeit
- geringe oropharyngeale Deposition
- hohe pulmonale Deposition

Pharmazeutische und technische Aspekte

- hohe Dosiskonstanz
- großer Dosisvorrat
- Inhaltsanzeige/Zählwerk
- einfache Bedienung
- für alle bedeutsamen Pharmaka einsetzbar
- kleines Format
- Robustheit
- umweltfreundlich
- angemessene Kosten

Patientenerwartungen/Compliance

- für alle Altersgruppen und Schweregrade
- einfache Bedienung und Koordination
- großer Dosisvorrat
- Inhaltsanzeige/Zählwerk
- feedback nach Dosisabgabe
- kleines Format
- Robustheit
- angemessene Kosten

Tab. 5 Respimat® SI

Rein mechanische Aerosolerzeugung mit 2-Strahlimpaktionsdüse (ohne Treibmittel oder elektrische Energie/Batterien)**Vorteile**

- klein und handlich, überall verfügbar
- Dosis und Partikelspektrum unabhängig vom Atemmanöver
- hohe Dosiskonstanz
- geringe Koordinationsanforderungen
- geringe oropharyngeale Deposition
- hohe pulmonale Deposition
- in Notfallsituationen einsetzbar
- ohne Treibmittel oder Batterien

Nachteile

- z. Zt. nicht wiederverwendbar
- z. Zt. nur für Kombination aus Ipratropium und Fenoterol verfügbar

Technischer Aufbau und Funktionsweise

Der Respimat® SI besteht im Wesentlichen aus 2 Teilen, dem Inhalationssystem selbst und der Medikamentenkartusche [41]. Die Kartusche besteht aus einem Aluminiumzylinder, der einen doppelwandigen Kunststoffcontainer enthält. Der innere Teil dieses Plastikbehälters ist kollapsibel und fällt mit zunehmender Medikamententleerung zusammen. Dadurch wird vermieden, dass sich über den Zeitraum der Anwendung eine Luftblase bildet. Das Medikament (in der aktuell angebotenen Form als Berodual® Respimat® mit Fenoterol und Ipratropium; erste Markteinführung Anfang 2004 in Deutschland) liegt als wässrige Lösung vor. Zur Stabilisierung wird EDTA hinzugefügt. Vor der Erstbenutzung des Gerätes muss die Kartusche in den Respimat® SI eingeführt werden, wobei die Kartusche punktiert wird. Unter-

suchungen von Schmelzer [42] haben gezeigt, dass es während des Einsetzens nicht zur mikrobiologischen Kontamination der Inhalationsflüssigkeit kommt. Dennoch wird der Formulierung vorsorglich ein Konservierungsmittel (0,01 % Benzalkoniumchlorid) zugesetzt. Die Kartusche enthält 120 Hübe. Das Gerät verfügt über einen Blockiermechanismus nach Abgabe dieser Hubzahl.

Der Respimat® SI generiert die für die Freisetzung des Wirkstoffes notwendige Energie über eine Feder, die durch eine 180-Grad-Drehung der Basis des Gerätes gespannt wird. Gleichzeitig mit der Federspannung wird aus der Kartusche eine Einzeldosis von 15 μl in eine Dosierkammer transportiert. Durch die Kraft der gespannten Feder wird bei Auslösung des Systems die Flüssigkeit durch ein System aus Vorfilter und mikrolithographisch hergestelltem Feinfiltersystem gedrückt. Der Druck, der hierbei aufgebaut wird, beträgt etwa 250 bar. Die Einheit aus Feinfilter und Zweistrahlimpaktionsdüse wird als Uniblock bezeichnet und ist sozusagen das Herzstück des Gerätes. Der Uniblock besteht aus einem Silizium-Glasverbund. Für die Herstellung bedient man sich der Mikrochip-Technologie [43,44]. Der Austritt der Flüssigkeit aus dem Uniblock erfolgt über 2 Kanäle, die in einem festgelegten Winkel konvergent zueinander angeordnet sind. Beim Aufeinanderprallen der Flüssigkeitsstrahlen entstehen feinste Aerosoltröpfchen mit geringer Geschwindigkeit („Soft Mist™“). Die Teilchengeschwindigkeiten liegen bei ca. 0,8 m/s und sind damit um ein vielfaches langsamer als Aerosolteilchen aus FCKW-MDI und HFA-MDI [20]. Die Aerosolwolke wird über einen relativ langen Zeitraum von 1,5 Sek. generiert (zum Vergleich: MDI ca. 0,2 Sek.). Trotz des diffizilen Aufbaus des Uniblocks ist er außerordentlich robust. Im Fall-Test nach ISO (Fallen lassen aus einer Höhe von 1 m und 2 m auf Betonboden) wurden keine Beschädigungen des Uniblocks oder Änderungen der technischen Parameter der Aerosolfreisetzung festgestellt [45].

Die Aerosolwolke enthält einen hohen Anteil so genannter Feinpartikel mit einem aerodynamischen Durchmesser $d \leq 5,8 \mu\text{m}$ [45 – 47]. Messungen einer wässrigen Lösung von Fenoterol ergaben eine Fraktion der feinen Partikel von 66%. In ethanolischen Lösungen beträgt die Fraktion der feinen Partikel sogar 81% (bestimmt mit dem Andersen-Kaskaden-Impactor) [44,48]. Die Abb. 1 zeigt die relativen Massenanteile der ausgebrachten Dosis als Funktion des aerodynamischen Durchmessers gemessen mit dem Andersen-Kaskaden-Impactor [45].

Klinische Daten

Die Bedeutung der technischen Eigenschaften des Respimat® SI für die klinische Anwendung wurde in einigen Studien getestet.

Newman u. Mitarb. führten bei 12 gesunden Probanden Inhalationsszintigramme mit Fenoterol aus dem Respimat® SI im Vergleich zu einem pMDI mit und ohne Spacer durch [49]. Die oropharyngeale Deposition betrug beim Respimat® SI 37% und beim pMDI 72%. Etwa 39% der aus dem Respimat® SI freigesetzten Dosis deponierte intrapulmonal, beim pMDI nur 11%. Die Deposition war in den drei arbiträr gewählten Lungenzonen (zentral, intermediär und peripher) etwa gleich mit einer leichten Betonung

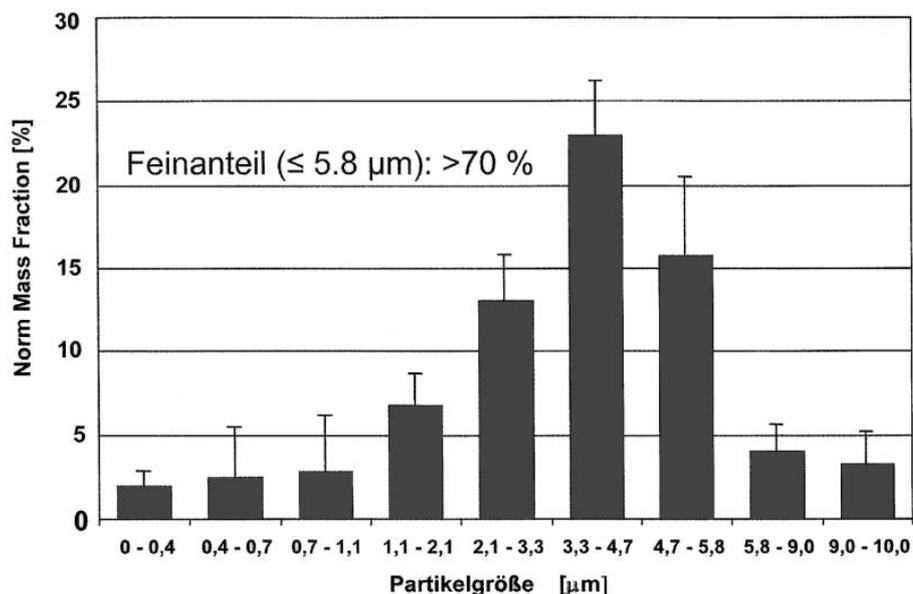


Abb. 1 Relative Massenanteile der ausgebrachten Dosis als Funktion des aerodynamischen Durchmessers (Fluss: 28,3 l/min bei > 90% rel. Luftfeuchte, Andersen Cascadenimpaktor).

von intermediär und peripher. Die sich langsam bewegende Aerosolwolke mit einem hohen Anteil so genannter Feinpartikel ist der wesentliche Grund für die deutlich reduzierte oropharyngeale und verbesserte intrapulmonale Deposition im Vergleich zu anderen Inhalationssystemen. Weitere Studien bestätigten die bessere Lungendeposition des Aerosols aus dem Respimat® SI unter anderem im Vergleich zum Turbohaler® und zum pMDI [50–52].

Unter der Annahme, dass die verbesserte intrapulmonale Wirkstoffdeposition bei Verwendung des Respimat® SI eine Reduktion der inhalierten Dosis bei gleicher Effektivität erlaubt, wurden mehrere Studien durchgeführt. In 5 klinischen Studien wurde die Kombination aus Ipratropium und Fenoterol geprüft. Goldberg u. Mitarb. [53] zeigten bei erwachsenen Asthmatikern eine weitgehend lineare Dosiswirkungsbeziehung für die Inhalation von Ipratropium und Fenoterol mittels Respimat® SI für Dosen von 5–80 µg Ipratropium und 12,5–200 µg Fenoterol. Kunkel [54,55] konnte in einer Studie mit kumulativer Dosis zeigen, dass die Inhalation von Ipratropium und Fenoterol mit dem Respimat® SI im Vergleich zur Inhalation mittels pMDI bei äquipo-tenter Bronchodilatation eine Halbierung der Dosis erlaubt. Drei weitere Studien bestätigten dieses Ergebnis sowohl bei Patienten mit Asthma bronchiale als auch bei Patienten mit COPD. Eine dieser Studien wurde bei erwachsenen Patienten mit einem Asthma bronchiale [56] und eine weitere bei Kindern mit Asthma bronchiale [57] durchgeführt. In der dritten Studie wurden Patienten mit einer COPD untersucht [58].

Als Konsequenz aus den oben zitierten Arbeiten wurde die Dosis pro Hub im Respimat® SI im Vergleich zum Dosieraerosol nicht verändert, die Zahl der empfohlenen Hübe zur Inhalation aber halbiert.

Eine aktuelle Studie (n = 201) untersuchte die Zufriedenheit von Patienten beim Umgang mit dem Respimat® SI im Vergleich zu einem pMDI [59]. Die Studie umfasste Asthmapatienten (n = 95; 39%), COPD-Patienten (n = 103; 42%) und Patienten mit Misch-

formen von Asthma und COPD (n = 47; 19%). Die Studie wurde als randomisierte, nicht verblindete, kontrollierte, 2 Perioden-Crossover-Studie durchgeführt. Alle Patienten hatten vor Beginn der Studie Ipratropium/Fenoterol als pMDI über mindestens einen Monat angewendet. Als primärer Endpunkt wurde erfasst, welches der beiden Systeme die Patienten bevorzugten. Sekundäre Endpunkte waren der Grad der Zufriedenheit mit dem Inhalationssystem, die technische Korrektheit der Anwendung, die Handhabung des Zusammenbaus des Respimat® SI und die klinische Effizienz der Anwendung der Systeme. Der Respimat® SI wurde von der überwiegenden Mehrheit der Patienten bevorzugt (s. Abb. 2). Die Zufriedenheit mit den Systemen wurde mit Hilfe eines Fragebogens ermittelt. Bei 13 von 15 abgefragten Punkten zeigten sich die Patienten mit der Anwendung des Respimat® SI signifikant zufriedener als mit der von pMDI. Bei der Erstinstruktion brauchten Patienten geringfügig mehr Versuche mit dem Respimat® SI verglichen mit dem pMDI, um eine ein-

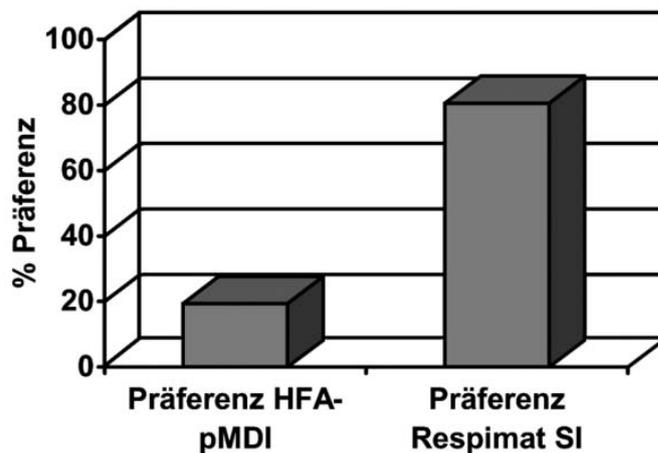


Abb. 2 Präferenz der Patienten für Respimat® SI oder HFA-pMDI nach 7 Wochen Therapie mit jedem Device in einer Crossover-Studie. * p < 0,001 Respimat® SI gegen HFA-pMDI.

wandfreie Handhabung zu erreichen. Die Handhabung der Systeme wurde nach 7-wöchiger häuslicher Medikamentenanwendung kontrolliert. Es zeigte sich bei 96% der Patienten eine fehlerfreie Anwendung des Respimat® SI verglichen mit 94% beim pMDI. Das Einsetzen der Kartusche in den Respimat® SI vor der ersten Anwendung bezeichneten 90% der Patienten als einfach, 9% hatten leichte Schwierigkeiten, 1% empfanden den Zusammenbau als schwierig.

Therapeutische Sicherheit

Vergleichsstudien des Respimat® SI mit pMDI haben gezeigt, dass das neue System bei vergleichbaren Effektivdosen zu keinerlei vermehrten Nebenwirkungen führt [60–63]. Die verbesserte intrapulmonale Deposition erlaubt bei gleicher Effektivität eine Reduktion der inhalierten Dosis um 50% [61, 62, 64, 65]. Eine Reduktion der nominellen Wirkstoffdosis trägt grundsätzlich zur Verbesserung der therapeutischen Sicherheit bei.

Der Berodual® Respimat® enthält zur mikrobiologischen Stabilisierung Benzalkoniumchlorid (eine quaternäre Ammoniumverbindung). Dies ist ein häufig in der Pharmazie eingesetzter bakterizider Wirkstoff. Eine hohe inhalierte Dosis des Benzalkoniumchlorids kann zu einer Bronchokonstriktion führen. Dies wurde in mehreren Studien bei erwachsenen Asthmatikern durch die Inhalation von reinem Benzalkoniumchlorid untersucht [66, 67]. Die Benzalkoniumchlorid-Dosis, die notwendig ist, um einen 20%igen FEV₁-Abfall zu bewirken, variiert zwischen 124 und 2000 µg. Die Wirkstofflösung im Respimat® SI enthält 0,1 mg/ml Benzalkoniumchlorid. Pro Dosis werden 15 µl Lösung abgemessen, was bei einer 30%igen intrapulmonalen Deposition zu einer Benzalkoniumchloridmenge von 0,5 µg intrapulmonal führt. Dies ist weit unter den berichteten Dosen, die bei Asthmatikern eine Bronchokonstriktion auslösen können. Neben Benzalkoniumchlorid wird zur Stabilisierung der Wirkstofflösung auch EDTA verwendet, das jedoch noch weniger bronchokonstriktorisch wirksam ist als Benzalkoniumchlorid.

Eine retrospektive Übersichtsarbeit von neun klinischen Studien bei Patienten mit Asthma oder COPD kommt zu dem Schluss, dass Sicherheit und Verträglichkeit der Hilfsstoffe im Respimat® SI der Formulierung in FCKW-MDI vergleichbar sind [60]. Darüber hinaus konnte bei Patienten mit Asthma bronchiale gezeigt werden, dass auch die 2- bis 4-fache Menge der normalen Dosis aus dem Respimat® SI (ohne begleitende bronchoprotektive Medikation) zu keiner häufigeren medikamenteninduzierten Bronchokonstriktion führt als ein FCKW-MDI [63].

Schlussfolgerung

Die Behandlung von Asthma bronchiale und COPD beruht in erster Linie auf der inhalativen Applikation von topisch wirksamen Substanzen. Für diese Behandlungsform wurden in den letzten Jahren nicht nur neue Substanzen, sondern auch neue Applikationssysteme entwickelt. Trotz zahlreicher technischer Verbesserungen haben die Systeme aber noch nicht den Stand eines „idealen Inhalationsgerätes“ erreicht. Für die Beurteilung eines Inhalationssystems müssen nicht nur Kriterien der Aerosol-

zeugung, sondern auch Aspekte der Handhabung und Ökonomie berücksichtigt werden.

Basierend auf den Erfahrungen mit den bisherigen Inhalationssystemen wurde der Respimat® SI entwickelt. Das Gerät arbeitet ohne Treibmittel oder elektrische Energie. Die Kraft einer Feder wird genutzt um eine Medikamentenlösung durch ein Mikrofiltersystem und eine Zweistrahlimpaktionsdüse zu pressen. Durch die zwei konvergent aufeinander treffenden Strahlen entsteht eine sich langsam bewegende Aerosolwolke mit einem hohen Anteil feiner Partikel. Die lange Generationszeit (ca. 1,5 Sek.) der Aerosolwolke lässt dem Patienten wesentlich mehr Zeit für eine effektive Inhalation und stellt somit im Vergleich zu treibgasgetriebenen Dosieraerosolen wesentlich weniger Anforderungen an eine zeitliche Koordination zwischen Auslösung des Gerätes und Inspiration. Der hohe Feinanteil und die geringe Geschwindigkeit der Aerosolpartikel führen zu einer deutlichen Reduktion der oropharyngealen und verbesserten intrapulmonalen Deposition. Die Verwendung eines Spacers ist bei diesem System nicht erforderlich. Bei Verwendung wässriger Lösungen werden intrapulmonale Depositionsraten von bis zu 40% erreicht mit einer relativ gleichmäßigen Verteilung des Wirkstoffes vom zentralen zum peripheren Teil des Tracheobronchialsystems.

Die verbesserte intrapulmonale Deposition erlaubt beim Berodual® Respimat® eine Halbierung der nominellen Dosis im Vergleich zur gleichen Wirkstoffkombination aus einem treibgasgetriebenen Dosieraerosol.

Im Vergleich zu Trockenpulverinhalationssystemen bietet der Respimat® SI den Vorteil, dass Dosisfreisetzung und Partikelgrößenverteilung unabhängig vom Inspirationsfluss sind. Der Vorteil gegenüber den treibgasgetriebenen Dosieraerosolen ist der vollständige Verzicht auf Treibmittel und die wesentlich längere Generationszeit der Aerosolwolke sowie die um den Faktor 10 geringere Geschwindigkeit der Aerosoltröpfchen.

Im Gegensatz zu DPI und pMDI entspricht die Therapie mit dem Respimat® SI einer Feuchtinhalation. Im Gegensatz zu Ultraschall- und Druckluftvernebler arbeitet der Respimat® SI ausschließlich mit mechanischer Energie und benötigt daher keine externe Energiequelle. Darüber hinaus ist das System wesentlich kleiner und präziser dosierend als die kleinsten transportablen Ultraschall- oder Düsenvernebler. Diese erfordern auch einen wesentlich größeren Zeiteinsatz als die Inhalation mit dem Respimat® SI.

In Deutschland wurde der Respimat® SI zunächst mit Ipratropium und Fenoterol (Berodual®) eingeführt (Anfang 2004). Das Gerät ist aber grundsätzlich auch für weitere Wirkstoffe verwendbar. Als nächstes vorgesehen ist die Einführung des Respimat® SI mit dem langwirksamen Anticholinergikum Tiotropiumbromid.

- 1 Ariyananda PL, Agnew JE, Clarke SW. Aerosol delivery systems for bronchial asthma. *Postgrad Med J* 1996; 72: 151–156
- 2 Ganderton D. General factors influencing drug delivery to the lung. *Respir Med* 1997; 91 (Suppl A): 13–16
- 3 Ganderton D. Targeted delivery of inhaled drugs: Current challenges and future goals. *J Aerosol Med* 1999; 12 (Suppl 1): 3–8
- 4 Pavia D. Efficacy and safety of inhalation therapy in chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Respirology* 1997; 2 (Suppl 1): 5–10
- 5 Voshaar TH, App EM, Berdel D et al. Empfehlungen für die Auswahl von Inhalationssystemen zur Medikamentenverabreichung. *Pneumologie* 2001; 55: 579–586
- 6 Voshaar T. Inhalative Atemwegstherapie: Technik und Handhabung der Devices – häufigste Fehler. *Med Klein* 2002; 97: Suppl II: 2–6
- 7 Köhler D, Fleischer W. Theorie und Praxis der Inhalationstherapie. München: Arcis Verlag, 2000
- 8 Byron PR, Patton JS. Drug delivery via the respiratory tract. *J Aerosol Med* 1994; 7: 49–75
- 9 Heyder J. Deponierung von Aerosolteilchen im Atemtrakt des Menschen. In: Scheuch G (Ed.) *Aerosole in der Inhalationstherapie, Grundlagen und Anwendung*. München-Deisenhofen: Dustri Verlag, 1997: 1–10
- 10 Köhler D, Fleischer W, Matthys H. Depositionsmuster von Dosieraerosolen im menschlichen Organismus. *Atemw Lungenkrkh* 1985; 11: 340–341
- 11 Martonen TB, Katz I. Deposition mechanics of pharmaceutical particles in human airways. In: Hickey AJ (Hrsg.): *Inhalation Aerosols: Physical and Biological Basis for Therapy*. New York: Marcel Dekker, 1996: 3–28
- 12 Martonen TB, Katz I. Deposition patterns of aerosolized drugs within human lungs: effects of ventilatory parameters. *Pharm Res* 1993; 10: 871–878
- 13 Smith KJ, Chan KH, Brown KF. Influence of flow rate on aerosol particle size distributions from pressurized and breath-actuated inhalers. *J Aerosol Med* 1998; 11: 231–245
- 14 Roeder S, Müllinger B, Brand P et al. Optimierung von Atemmanövern in der Aerosoltherapie durch eine mechanische Atemflusslimitierung. In: *Aerosole in der Inhalationstherapie IV*. München-Deisenhofen: Dustri, 2000
- 15 Brand P. Neue Strategien in der Inhalationsdosimetrie. In: Scheuch G: *Aerosole in der Inhalationstherapie II*. München-Deisenhofen: Dustri, München, 1998
- 16 Dalby RN, Tiano SL, Hickey AJ. Medical devices for the delivery of therapeutic aerosols to the lung. In: Hickey AJ (Hrsg.): *Inhalation Aerosols: Physical and Biological Basis for Therapy*. New York: Marcel Dekker, 1996: 441–474
- 17 Hickey AJ, Concessio NM, Oort MM van et al. Factors influencing the dispersion of dry powders as aerosols. *Pharm Tech* 1994; 8: 58–82
- 18 June D. Achieving the change: challenges and successes in the formulation of CFC-free MDI's. *Eur Respir Rev* 1997; 7: 32–34
- 19 Leach CL. Approaches and challenges to use freon propellant replacements. *Aerosol Sci Technol* 1995; 22: 329–334
- 20 Hochrainer D, Hölz H. Comparison of the velocities of clouds delivered from Respimat® Soft Mist™ Inhaler and metered dose inhalers. *J Aerosol Med* 2001; 14 (3): abstract 379–421
- 21 Newman SA, Morén F, Pavia D et al. Deposition of pressurized suspension aerosols inhaled through extension devices. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 17–20
- 22 Crompton G. Problems patients have using pressurized aerosol inhalers. *Eur J Respir Dis* 1982; 63 (Suppl. 119): 101–104
- 23 Petro W, Gebert P, Lauber B. Ursachen fehlerhafter Anwendung von Dosieraerosolen. *Pneumologie* 1994; 48: 191–196
- 24 Giraud V, Roche N. Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. *Eur Respir J* 2002; 19: 246–251
- 25 Brown PH, Blundell G, Greening AP et al. Do large spacer devices reduce the systemic effects of high dose inhaled corticosteroids? *Thorax* 1990; 45: 736–739
- 26 Newman SP, Millar AB, Lennard-Jones TR et al. Improvement of pressurized aerosol deposition with the Nebuhaler spacer device. *Thorax* 1984; 39: 935–941
- 27 Holzner P, Müller BW. An in vitro evaluation of various spacer devices for metered dose inhalers using the twin impinger. *Int J Pharm* 1994; 106: 69–75
- 28 Janssens HM, Devadason SG, Hop WCJ. Variability of aerosol delivery via spacer devices in young children in daily life. *Eur Respir J* 1999; 13: 787–791
- 29 Dewsbury NJ, Kenyon CJ, Newman SP. The effect of handling techniques on electrostatic charge on spacer devices: a correlation with in vivo particle size analysis. *Int J Pharm* 1996; 137: 216–264
- 30 Chuffart A. Factors effecting the efficiency of aerosol therapy with pMDI through plastic spacers. *Swiss Med Wkly* 2001; 131: 14–18
- 31 Hindle M, Byron PR. Dose emissions from marketed dry powder inhalers. *Int J Pharmaceut* 1995; 116: 169–177
- 32 Köhler D, Grossmann J, Schümichen C et al. Comparing efficacy of various adrenergic MDIs with the recommended expander systems. *Bull Europ Physiopath Resp* 1986; 22: 662
- 33 Meakin BJ, Ganderton D, Panza I et al. The effect of flow rate on drug delivery from the Pulvinal, a high-resistance dry powder inhaler. *J Aerosol Med* 1998; 11: 143–152
- 34 Newman SP, Hollingworth A, Clark AR. Effect of different modes of inhalation on drug delivery from a dry powder inhaler. *Int J Pharm* 1994; 102: 127–132
- 35 Visser J. Van der Waals and other cohesive forces affecting powder fluidization. *Powder Technol* 1998; 58: 1–10
- 36 Zanen P, Spiegel PI van, Kolk H van der et al. The effect of the inhalation flow on the performance of a dry powder inhalation system. *Int J Pharm* 1992; 81: 199–203
- 37 Everard ML, Devadason SG, Le Souef PN. Flow early in the inspiratory manoeuvre affects the aerosol particle size distribution from a Turbuhaler. *Respir Med* 1997; 91: 624–628
- 38 Zainudin BMZ, Biddiscombe M, Tolfree SEJ. Comparison of bronchodilator responses and deposition patterns of salbutamol inhaled from a metered dose inhaler, as a dry powder, and as a nebulised solution. *Thorax* 1990; 45: 469–473
- 39 Ad Hoc Committee on Health Literacy for the Council of Scientific Affairs, American Medical Association, Health Literacy. Report of the Council of Scientific Affairs. *JAMA* 1999; 281: 552–557
- 40 Armitage JM, Williams SJ. Inhaler technique in the elderly. *Age and Ageing* 1988; 17: 275–278
- 41 Denyer J, Pavia D, Zierenberg B. New liquid aerosol devices for inhalation therapy. *Eur Respir Rev* 2000; 10: 187–191
- 42 Schmelzer C, Bagel S. Microbiological integrity of Respimat® Soft Mist™ Inhaler (SMI) cartridges after use in COPD patients. *J Aerosol Med* 2001; 14 (3): 385 (P1–3)
- 43 Zierenberg B, Eicher J, Dunne S et al. Boehringer Ingelheim nebulizer BINEB® a new approach to inhalation therapy. In: Dalby R (ed.): *Respir Drug Deliv V*. Buffalo Grove IL: Interpharm Press, 1996: 187–193
- 44 Zierenberg B. Optimizing the in vitro performance of Respimat®. *J Aerosol Med* 1999; 12 (Suppl 1): 19–24
- 45 Spallek M, Hochrainer D, Wachtel H. Optimizing nozzles for soft mist inhalers. *Respiratory Drug Delivery VIII* 2002; 2: 375–378
- 46 Wachtel H, Ziegler J. Improved assessment of inhaler device performance using laser diffraction. *Respiratory Drug Delivery VIII* 2002; 2: 379–382
- 47 Noord JA van, Smeets JJ, Creemers JPHM. Delivery of fenoterol via Respimat®, a novel soft mist inhaler. *Respiration* 2000; 67: 672–678
- 48 Zierenberg B, Eicher J. The Respimat®, a new soft mist inhaler for delivering drugs to the lung. In: Rathbone MJ, Hadgraft J, Roberts MS (ed.): *Modified-release drug delivery technology*. New York: Marcel Dekker Inc, 2002: 925–933
- 49 Newman SP, Brown J, Steed KP. Lung deposition of fenoterol and flunisolide delivered using a novel device for inhaled medicines. – Comparison of Respimat® Soft Mist™ Inhaler with conventional pMDIs with and without spacer devices. *Chest* 1998; 113: 957–963
- 50 Wilding IR, Pitcairn GR, Reader S et al. Respimat® Soft Mist™ Inhaler delivers inhaled corticosteroid to the lungs more efficiently than a Turbuhaler dry powder inhaler or a pressurized metered dose inhaler. *AAPS Pharm Sci* 2002; 4 (4): abstract W 4130
- 51 Newman SP, Steed KP, Reader SJ. Efficient delivery to the lungs of flunisolide aerosol from a new portable hand-held multidose nebulizer. *J Pharm Sci* 1996; 85: 960–964
- 52 Steed KP, Towse LJ, Freund B et al. Lung and oropharyngeal depositions of fenoterol hydrobromide delivered from the prototype III hand-held multidose Respimat nebuliser. *Eur J Pharm Sci* 1997; 5: 55–61

- ⁵³ Goldberg J, Freund E, Beckers B et al. Improved delivery of fenoterol plus ipratropium bromide using Respimat® compared with a conventional metered dose inhaler. *Eur Respir J* 2001; 17: 225–232
- ⁵⁴ Kunkel G. Cumulative dose response study comparing a new soft mist inhaler with a conventional MDI for delivery of a fenoterol/ipratropium bromide combination in patients with asthma. *Eur Respir J* 1997; 10 (Suppl. 25): 104
- ⁵⁵ Kunkel G, Magnussen H, Bergmann KC et al. Respimat® (a new soft mist inhaler) delivering fenoterol plus ipratropium bromide provides equivalent bronchodilation at half the cumulative dose compared with a conventional metered dose inhaler in asthmatic patients. *Respiration* 2000; 67: 306–314
- ⁵⁶ Vincken W, Bantje T, Middle MV et al. Long-term efficacy and safety of ipratropium bromide plus fenoterol via Respimat® Soft Mist™ Inhaler (SMI) versus a pressurised metered-dose inhaler (MDI) in asthma. *Clinical Drug Investigation* 2004; 24 (1): 17–28
- ⁵⁷ Berg A von, Jeena PM, Soemantri PA et al. Efficacy and safety of ipratropium bromide plus fenoterol inhaled via Respimat® Soft Mist™ Inhaler vs. a conventional metered dose inhaler plus spacer in children with asthma. *Pediatric Pulmonology* 2004; 37 (3): 264–272
- ⁵⁸ Kilfeather SA, Ponitz HH, Beck E et al. Improved delivery of ipratropium bromide/fenoterol from Respimat® Soft Mist™ Inhaler in patients with COPD. *Respiratory Medicine* 2004; 98 (5): 387–397
- ⁵⁹ Schürmann W, Schmidtman S, Moroni P et al. Patients prefer Respimat® Soft Mist™ Inhaler to HFA-MDI. *Prim Care Respir J* 2004; 13: 118
- ⁶⁰ Sharma D. The safety of inhaled ethanolic and aqueous solutions administered from Respimat® in hyperreactive asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159 (3 part 2): A116
- ⁶¹ Goldberg J. Combination fenoterol/ipratropium bromide delivered via a new soft mist inhaler: dose-range finding study in patients with asthma, in comparison with a conventional MDI. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157 (Suppl.): A401
- ⁶² Iacono P. Cumulative dose response study comparing a new soft mist inhaler with a conventional pMDI for delivery of ipratropium bromide in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157 (Suppl.): A800
- ⁶³ Pavia D, Dewberry H. Low incidence of paradoxical bronchoconstriction for bronchodilator drugs administered from either Respimat® or CFC-pMDIs. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 157 (Suppl.): A119
- ⁶⁴ Vincken W. Comparison of pharmacodynamics, efficacy and safety of fenoterol inhaled from a novel pocket-sized inhaler and from MDI. *Eur Respir J* 1997; 10 (Suppl. 25): 239
- ⁶⁵ Pavia D, Moonen D. Preliminary data from phase II studies with the Respimat®, a propellant-free soft mist inhaler. *J Aerosol Med* 1999; 12 (Suppl. 1): 33–39
- ⁶⁶ Zhang YG, Wright WJ, Tam WK et al. Effect of inhaled preservatives on asthmatic subjects. II. Benzalkonium chloride. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1405–1408
- ⁶⁷ Miszkiel KA, Beasley R, Rafferty P et al. The contribution of histamine release to bronchoconstriction provoked by inhaled benzalkonium chloride in asthma. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 25: 157–163