

Therapie mit Aerosolen

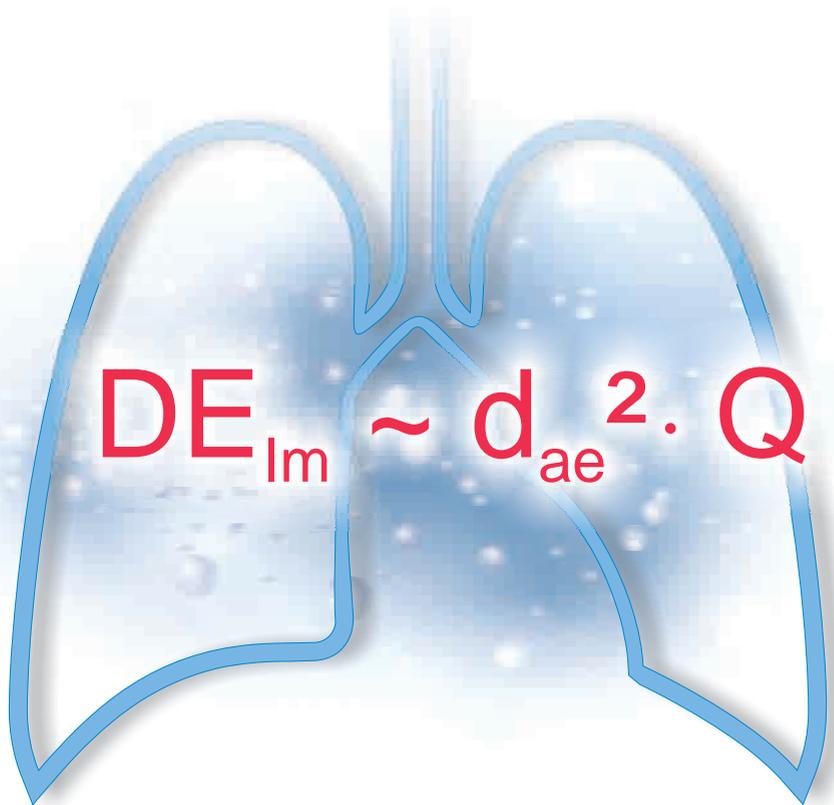
Dr. Thomas Voshaar

unter Mitarbeit von

Dr. Peter Haidl

Priv.-Doz. Dr. Martin Kohlhäufel

Dr. Gerhard Scheuch



Therapie mit Aerosolen



UNI-MED Verlag AG
Bremen - London - Boston

Voshaar, Thomas:

Therapie mit Aerosolen/Thomas Voshaar.-

1. Auflage - Bremen: UNI-MED, 2005

(UNI-MED SCIENCE)

ISBN 978-3-8374-4757-6

© 2005 by UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen,
International Medical Publishers (London, Boston)
Internet: www.uni-med.de, e-mail: info@uni-med.de

Printed in Europe

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle dadurch begründeten Rechte, insbesondere des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Übersetzung sowie der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Weg bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem ständigen Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Die Autoren dieses Werkes haben große Sorgfalt darauf verwendet, dass die gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Benutzer aber nicht von der Verpflichtung, seine Diagnostik und Therapie in eigener Verantwortung zu bestimmen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handele.

Vorwort und Danksagung

Die therapeutische Nutzung von inhalierbaren Medikamenten hat die Entwicklung der modernen Pneumologie wie kaum ein anderer Bereich mitbestimmt. Insbesondere ist die Behandlung der obstruktiven Atemwegserkrankungen wie Asthma bronchiale und COPD heute ohne eine Inhalationstherapie nicht mehr vorstellbar. Die medizinische sowie auch die ökonomische Bedeutung der Inhalationstherapie ergeben sich aus der Häufigkeit dieser Erkrankungen. Asthma bronchiale und COPD sind nicht nur die häufigsten Erkrankungen innerhalb des pneumologischen Fachgebietes, sondern gehören weltweit zu den chronisch entzündlichen Erkrankungen mit höchster Prävalenz. Die Entwicklung speziell für die inhalative Therapie geeigneter Pharmaka und zunehmend besserer und auch kostengünstigerer Inhalationssysteme hat die weltweite Verbreitung dieser Therapie begünstigt. Hieraus lässt sich bereits erkennen, dass die Aerosolmedizin nicht nur eine "Subspezialität" der Pneumologie, sondern ein Querschnittsfach aus Pharmakologie, Pharmazeutik, Physik und klinischer Medizin ist.

Die Therapie mit Aerosolen wird nicht nur von Fachärzten der Pneumologie, sondern von letztlich allen in der Praxis oder am Krankenbett stehenden Ärzten und bei Patienten aller Altersklassen von der Pädiatrie bis zur Geriatrie betrieben. Aktuell rückt die Aerosolmedizin vermehrt in den Focus der gesamten Inneren Medizin, da in einem zunehmenden Maße Substanzen für die Inhalation untersucht werden, die nicht primär zur topischen, sondern zu einer systemischen Therapie verabreicht werden. Hierzu gehören neben Insulin, Heparin, Oestrogene und Wachstumshormon auch z.B. das Interferon-Alpha-2B zur Hepatitis C Behandlung, das Apomorphin zur Behandlung der erektilen Dysfunktion, das Erythropoietin sowie Nanopartikel als mögliche Carrier zur Gentherapie. Neben der therapeutischen Verwendung sind Aerosole weiterhin unter Umweltgesichtspunkten von hohem Interesse (siehe Einleitung) und haben eine traurige neue Bedeutung durch den "Bio-Terrorismus" und die unheilvolle Nutzung von Bio-Aerosolen gewonnen.

Wenn sich ein Fach stürmisch entwickelt, so fällt die Orientierung im klinischen Alltag oft schwer. Das vorliegende Büchlein möchte hier Hilfestellung leisten und legt den Schwerpunkt vor allem auf die Inhalationstechnologie. Hier wurden insbesondere auch solche Themen bearbeitet, die oft kontrovers diskutiert werden. Aus der mittlerweile fast unübersehbaren Literatur haben wir eine kritische Auswahl getroffen und hieraus sorgfältig zitiert.

Auch ein solch scheinbar kleines Büchlein macht bei der Herstellung relativ viel Arbeit. Daher bedanke ich mich bei meinen Mitautoren Herrn Dr. P. Haidl, Herrn Dr. G. Scheuch und Herrn Priv. Doz. Dr. M. Kohlhäufel für die Übernahme der von ihnen erstellten Kapitel aber auch für einen stetigen Gedankenaustausch. Mein Dank gilt jedoch auch allen Kollegen und wissenschaftlichen Mitarbeitern in verschiedenen Firmen, die dieses Buch vorab kritisch und sorgfältig durchgesehen haben. Hier möchte ich stellvertretend für viele andere Herrn R. Cloes erwähnen.

Besonderen Dank schulde ich meinem Lehrer Prof. Dr. D. Köhler, der mich vor vielen Jahren erstmals an die Aerosolmedizin heranführte und mich hierfür begeisterte.

Der eigenen Familie hat man immer viel zu verdanken, in diesem Fall danke ich meiner Frau und meinen Kindern für ihre Geduld und Rücksichtnahme sowie den Verzicht auf so manchen gemeinsamen Ferientag.

Mit allen, die bei der Erstellung des Buches geholfen haben, hoffe ich, dass es Freude durch Erkenntnis bringt und vielleicht auch bei der einen oder anderen Alltagsentscheidung helfen wird.

Autoren

Dr. med. Thomas Voshaar
Medizinische Klinik III
Schwerpunkt Pneumologie, Allergologie, Zentrum für Schlafmedizin und Heimbeatmung
Krankenhaus Bethanien
Postfach 1180
47441 Moers
Kap. 1., 4.-6., 8.-12.

Dr. med. Peter Haidl
Fachkrankenhaus Kloster Grafschaft
Zentrum für Pneumologie, Beatmungs- und Schlafmedizin
57392 Schmallenberg
Kap. 3.

Priv.-Doz. Dr. Martin Kohlhäufel
Klinik für Pneumologie
Asklepios Fachkliniken München-Gauting
Robert-Koch-Allee 2
82131 Gauting
Kap. 7.

Dr. rer. nat. Gerhard Scheuch
Institut für Aerosolmedizin
Inamed Research GmbH & Co. KG
Robert-Koch-Allee 29
82131 Gauting
Kap. 2.

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 1. | Einleitung | 10 |
| 1.1. | Historie | 11 |
| 1.2. | Zulassungsverfahren | 16 |
| 2. | Biophysikalische Grundlagen der Aerosoltherapie | 18 |
| 2.1. | Definitionen | 18 |
| 2.1.1. | Aerodynamischer Durchmesser (d_{ae}) | 18 |
| 2.1.2. | Massenbezogener medianer Durchmesser (MMAD) | 18 |
| 2.1.3. | Geometrische Standardabweichung (GSD) | 18 |
| 2.1.4. | Massenkonzentration | 19 |
| 2.1.5. | Depositionswahrscheinlichkeit | 19 |
| 2.2. | Einfluss der Teilchengröße auf den Depositionsort in der Lunge | 19 |
| 2.3. | Einfluss der Standardabweichung auf den Depositionsort in der Lunge | 21 |
| 2.4. | Einfluss des Massenausstoßes auf die Deposition in der Lunge | 21 |
| 2.5. | Einfluss des Atemflusses auf die Deposition in der Lunge | 21 |
| 2.6. | Einfluss des Atemzugvolumens auf die Deposition in der Lunge | 22 |
| 2.7. | Einfluss der Feuchte auf die Deposition in der Lunge | 23 |
| 2.8. | Konsequenzen für regionale Aerosolapplikation | 23 |
| 3. | Therapie mit Verneblern | 26 |
| 3.1. | Indikationen | 26 |
| 3.2. | Zur Verneblung geeignete Medikamente | 28 |
| 3.3. | Vernebler zu diagnostischen Zwecken | 31 |
| 3.4. | Verneblertypen | 32 |
| 3.4.1. | Düsenvernebler | 32 |
| 3.4.2. | Überdruckinhalation | 33 |
| 3.4.3. | Ultraschallvernebler | 33 |
| 3.4.4. | Neue Entwicklungen | 34 |
| 3.5. | Häufig gestellte Fragen | 35 |
| 4. | Treibgasgetriebene Dosieraerosole | 38 |
| 4.1. | Die Treibgasdiskussion | 38 |
| 4.2. | Aufbau und Formulierung von Treibgasdosieraerosolen | 40 |
| 4.3. | Dosiergenauigkeit/Dosiskonstanz | 41 |
| 4.4. | Aspekte der Wirkstoffdeposition | 42 |
| 4.5. | HFKW-Dosieraerosole | 45 |
| 4.5.1. | HFKW-Suspensionsaerosole | 46 |
| 4.5.2. | HFKW-Lösungs aerosole | 47 |
| 4.5.2.1. | Diskussion um kleine Atemwege | 48 |
| 4.5.2.2. | Ungleichheit der Lösungs aerosole | 49 |
| 4.5.2.3. | Modulite®-Technologie | 49 |
| 4.6. | Inhalationshilfen | 50 |
| 4.7. | Atemzuggetriggerte Geräte | 53 |
| 5. | Respimat® Soft Inhaler | 56 |

| | | |
|------------|--|------------|
| 6. | Trockenpulverinhalationssysteme | 60 |
| 6.1. | Galenik | 61 |
| 6.2. | Dosiergenauigkeit/Dosiskonstanz | 62 |
| 6.3. | Das Dispergierungsproblem | 63 |
| 6.4. | Die Widerstandsdiskussion | 64 |
| 6.5. | Die verschiedenen Pulversysteme | 65 |
| 6.6. | Innovative Systeme | 76 |
| 7. | Systemische Aerosoltherapie | 82 |
| 7.1. | Insulin: Vom injizierten zum inhalativen Hormon | 82 |
| 7.1.1. | Diabetes Typ 1 | 83 |
| 7.1.2. | Diabetes Typ 2 | 83 |
| 7.2. | Systemische Applikation von niedermolekularem Heparin in Aerosolform | 84 |
| 7.3. | Inhalative Estradiol-Substitutionstherapie mittels poröser Aerosolpartikel | 84 |
| 7.3.1. | Klinische Aspekte | 86 |
| 7.4. | Zusammenfassung | 86 |
| 8. | Auswahlkriterien für Inhalationssysteme | 88 |
| 9. | Inhalationstherapie in besonderen Situationen | 92 |
| 9.1. | Inhalationstherapie bei Kindern | 92 |
| 9.2. | Therapie in Notfallsituationen | 93 |
| 9.3. | Aerosoltherapie auf der Intensivstation | 94 |
| 10. | Qualitätssicherung in der Inhalationstherapie | 98 |
| 11. | Die Targetingdiskussion | 102 |
| 11.1. | Beta-Rezeptoren | 102 |
| 11.2. | Muscarin-Rezeptoren | 103 |
| 11.3. | Glukokortikoid-Rezeptoren | 103 |
| 12. | Medikamentenauswahl | 106 |
| 13. | Literatur | 112 |
| 14. | Abkürzungsverzeichnis | 124 |
| | Index | 125 |

Einleitung

1. Einleitung

In unserer natürlichen Umwelt sind wir von Aerosolen umgeben. Definitionsgemäß handelt es sich dabei um feste oder flüssige in einem Gas (in der natürlichen Umwelt Luft) schwebende Partikel mit einem Durchmesser von etwa 0,001-100 µm. Eine aerosolfreie oder -arme Umgebung kann nur mit relativ großem Aufwand künstlich hergestellt werden (z.B. bei der Herstellung und Verarbeitung von Computerchips). Für unsere Umwelt typische Aerosole sind z.B. Blütenpollen, Meeresbrandungsaerosole, Tröpfchen durch den Hustenstoß, Zigarettenrauch, Stäube und eine Vielzahl von unterschiedlichen Partikeln, die bei Verbrennungsvorgängen entstehen.

In modernen Industrieländern und Regionen (z.B. im Ruhrgebiet) hat die Belastung durch größere Partikel, die als makroskopisch sichtbare Umweltverschmutzung wahrgenommen wurden, erheblich abgenommen. Die Belastung durch feine (0,1-2,5 µm *mass median aerodynamic diameter*, MMAD) und so genannte ultrafeine Partikel (< 0,1 µm MMAD) hat jedoch deutlich zugenommen. Viele Daten der letzten Jahre sprechen dafür, dass von diesen außerordentlich kleinen Partikeln ein erhebliches und neues Gefährdungsrisiko für die menschliche Gesundheit ausgeht (Ibald-Mulli 2002, Donaldson 2002). Einige Studien aus Nordamerika und Europa zeigen eine erhöhte Mortalität und Morbidität durch bronchopulmonale und kardiovaskuläre Erkrankungen infolge partikulärer Luftverschmutzung (Donaldson 2002, Forastiere 2002, Ibald-Mulli 2002). Die Mechanismen der Schädigung sind letztlich noch nicht aufgeklärt. Offensichtlich führen sehr kleine Partikel (v.a. wohl wegen ihrer großen Oberfläche) zu oxidativem Stress, erhöhen die intrazelluläre Kalzium-Konzentration und reduzieren die Phagozytoseaktivität der Makrophagen. Auf der anderen Seite werden Nanopartikel auch bezüglich ihrer therapeutischen Einsetzbarkeit untersucht, ebenso wie größere, aber sehr leichte so genannte poröse Partikel.

Die **therapeutische Nutzung von Aerosolen** hat die Therapie, insbesondere der obstruktiven Ventilationsstörungen und damit auch die gesamte Pneumologie mehr beeinflusst als jedes andere Behandlungsverfahren. Begonnen hat die rasante

Entwicklung der Aerosolmedizin mit der Bereitstellung effektiver Inhalationssysteme. Heute trägt die Entwicklung immer neuer Substanzen zur topischen und systemischen Therapie dazu bei, dass die Aerosolmedizin eines der interessantesten Gebiete der Medizin und der Pharmazeutik ist und ihr ein besonders großes Zukunftspotenzial zugeschrieben wird.

Die **Vorteile der topischen Therapie** sind bei den meisten Substanzen ein rascher Wirkungseintritt bei einem außerordentlich günstigen Verhältnis zwischen Gesamtdosis und Dosis am Wirkungsort mit einem entsprechend günstigen Wirkungs-/Nebenwirkungsverhältnis (Witek 1994). So setzt z.B. die Wirkung der inhalierten Beta-2-Mimetika bereits nach wenigen Minuten ein und erreicht ein Maximum innerhalb der ersten 30 Minuten. Die hierfür erforderliche Gesamtdosis ist z.B. beim Fenoterol als typischem Bronchospasmolytikum 50- bis 100-fach geringer als bei der oralen Einnahme (Ruffin 1978, Thiringer 1976). Bahnbrechend war in der Medizingeschichte die inhalative Anwendung von antiinflammatorischen Substanzen. Um z.B. eine mit dem topischen Glukokortikoid Budesonid vergleichbare antiinflammatorische Wirkung zu erreichen müsste etwa die 8-fache Dosis oral gegeben werden (Toogood 1989). Bei anderen Medikamenten hingegen ist ausschließlich die inhalative Applikation von Vorteil. So kann die über 12 Stunden anhaltende bronchodilatierende Wirkung des Formoterols nur auf dem inhalativen Wege erreicht werden. Oral appliziert ergibt sich für diese Substanz kein Unterschied zu den länger bekannten kurzwirksamen Beta-2-Mimetika.

Das Haupteinsatzgebiet der Inhalationstherapie ist derzeit ohne Zweifel die Gruppe der obstruktiven Atemwegserkrankungen. Diese gehören zu den häufigsten chronischen Erkrankungen überhaupt. Die WHO sagt für Asthma bronchiale und COPD (chronische obstruktive Bronchitis mit/ohne Lungenemphysem) eine Zunahme voraus.

Die derzeit höchste Asthma-Prävalenz findet man in Nordeuropa (Dänemark, Großbritannien, Irland, Norwegen), Ozeanien (Neuseeland, Australien) und USA. Hier werden Asthma-Symptome

bei etwa 25 % der Erwachsenen gefunden. Niedrigere Prävalenzen werden in Westeuropa, Asien und Nordafrika beschrieben (Eur Commun Respir Health Survey 1996; The Intern Study of Asthma and Allergies in Childhood. Eur Respir J 1998). Aktuell leiden etwa 100-150 Millionen Menschen weltweit an Asthma bronchiale. Es sterben etwa 180.000 Menschen pro Jahr daran (WHO 2000). Wie exakt diese Daten sind, ist schwer zu beurteilen. Sicher wird oft nicht sauber zwischen Asthma und COPD unterschieden.

Für die chronisch obstruktive Bronchitis mit oder ohne Lungenemphysem (COPD) wird eine Prävalenz von 4 bis 8 % angenommen, die Zahlen sind aber bei weitem nicht so exakt wie für das Asthma bronchiale und die Dunkelziffer, d.h. die Zahl der nicht diagnostizierten Patienten ist hoch, sie wird mit etwa 55-85 % angenommen (Adams 1994, Ball 1998, Stangl 2000, Welte 2000). Die sich aus den hohen Prävalenzen ableitende gesundheitsökonomische und auch gesamtökonomische Belastung stellt eine große Herausforderung an die behandelnden Ärzte dar.

Eine frühe Diagnostik und Therapieeinleitung beeinflusst beim Asthma bronchiale den Krankheitsverlauf positiv und führt letztlich zu einer Kosteneinsparung.

Für die chronisch obstruktive Bronchitis mit/ohne Lungenemphysem gibt es zwar bisher keine medikamentöse Behandlungsform, für die eine Progredienzhemmung und Reduktion der Mortalität eindeutig nachgewiesen wurde. Eine frühe Diagnostik ist aber dennoch sinnvoll, da die sich hieraus ableitenden nicht medikamentösen Maßnahmen (z.B. Aufgabe des Inhalationsrauchens, intensives körperliches Training, Schulungsmaßnahmen etc.) ebenso wie eine symptomlindernde medikamentöse Therapie eine erhebliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermöglichen.

Die Forschungs- und Entwicklungsarbeiten in der Aerosolmedizin wurden in den letzten Jahren erheblich durch die Erkenntnis stimuliert, dass die Lunge selbst mit einer Oberfläche von etwa 80 m² ein ideales Resorptionsorgan und damit ein geeignetes Portal für die Applikation von Medikamenten darstellt, die eine geringe orale Bioverfügbarkeit aufweisen (z.B. Peptide und Proteine) und da-

her nur per Injektion applizierbar sind. In den USA steht aktuell Insulin zur Inhalation kurz vor der Zulassung. Größere Erfahrungen liegen auch bereits mit der Inhalation von Wachstumshormon, Calcitonin, Heparin und Interferon-beta vor.

Die Applikation von z.B. Teil sehr teuren Substanzen als Aerosol und die hierfür erforderliche Deposition in der Lungenperipherie erfordern die Entwicklung neuer und hoch effektiver Aerosolgeneratoren mit hoher Ausbeute der eingebrachten Substanz bzw. hohen pulmonalen Depositionsraten.

Technische Lösungen für eine zielgenaue (*targeting*) und dosisgenaue Applikation von Pharmaka werden bereits angeboten (Bennett 2002).

Ärzte und medizinisches Assistenzpersonal sind aufgefordert, sich mit der Inhalationstherapie zu beschäftigen, um deren Vorteile zum Wohle der Patienten nutzen zu können. Hierzu möchte das vorliegende Büchlein einen Beitrag leisten.

1.1. Historie

Historisch gesehen ist die Inhalationstherapie eine der ältesten Behandlungsformen überhaupt. Bereits vor mehr als 4.000 Jahren wurden in Indien Blätter der Pflanze *Atropa belladonna* geraucht, um Hustenreiz zu lindern. Hinweise zur medizinischen Nutzung natürlicher Aerosole gibt es auch aus der Zeit des Beginns unserer Zeitrechnung. So galten z.B. nach Areteios von Kappadokien (80 n. Chr.) und Galenus von Pergamonn (30 n. Chr.) Schiffsreisen und der Aufenthalt am Meer als geeignet zur Behandlung von Lungenleiden. Ein Kuraufenthalt an der See hat also eine mindestens zweitausendjährige Tradition. Heute wissen wir, dass es das Brandungsaerosol ist, das vor allem an der Nordsee zu einer Förderung der bronchialen Clearance führt.

Zur Zeit der industriellen Revolution Ende des 1900 Jahrhunderts waren Stramoniumzigaretten aus getrockneten Blättern und Blütenspitzen der Stechapfelpflanze *Datura stramonium* weit verbreitet. Bis in die 60er Jahre des letzten Jahrhunderts wurden insbesondere in Bergbau-Regionen die so genannten Asthma-Zigaretten verwendet (☞ Abb. 1.1).

Mit der industriellen Entwicklung im 19. Jahrhundert richtete sich der Erfindergeist auch auf innovative Inhalationsgeräte. Aus dieser Zeit stammt



Abb. 1.1: Inhalative Asthmatherapie vor Einführung der Dosieraerosole.

der so genannte Glasvernebler, mit dem ein Nebel erzeugt wurde. Dem Wasser wurden verschiedenste Heilkräuter wie Kampfer oder das bereits erwähnte Stramonium zugesetzt. Allerdings sind Nebeltröpfchen in der Regel so groß, dass sie nicht in die unteren Atemwege gelangen können. Die erstmals 1938 eingesetzten so genannten Handvernebler (Abb. 1.2) fanden aufgrund ihrer gegenüber dem Glasvernebler geringeren Größe eine weite Verbreitung. Hieran lässt sich bereits der später die moderne Aerosoltherapie leitende Gedanke einer überall verfügbaren Therapie erkennen. Allerdings war auch mit diesen Handverneblern keine effektive und in der Dosis standardisierte Therapie möglich. Auch spätere Versuche nach dem Prinzip des Parfümzerstäubers effektive Inhalationssysteme zu konstruieren, scheiterten daran, dass kein ausreichend kleines Partikelspektrum generiert werden konnte. Für die oberen Atemwege sind solche Systeme jedoch nach wie vor verbreitet und geeignet (z.B. für Nasen- und Rachensprays).

Druckluftvernebler kamen erstmals in den 30er Jahren des 20. Jahrhunderts als Weiterentwicklung der bereits in Ansätzen vorhandenen Technologie des vergangenen Jahrhunderts auf den Markt. Diese nach dem Venturi-Prinzip arbeitenden Geräte haben bis zum heutigen Stand eine enorme Entwicklung hinter sich und zählen heute zu den effektivsten, robustesten und vielfältig einsetzbaren Inhalationssystemen. Die Rauminhalation mit Hilfe von "Großverneblern" wurde in den 90er Jahren v.a. wegen hygienischer Probleme (chron. Pseudomonas-Besiedlung etc.) verlassen (Abb. 1.3).



Abb. 1.2: Funktionsfähiger Handvernebler, der nach dem Venturi-Prinzip arbeitet. Das abgebildete Gerät wurde 1958 gekauft und 1999 zu einem stationären Aufenthalt mitgebracht und bis dahin auch noch benutzt.



Abb. 1.3: Rauminhalationsanlage der Firma Heyer.

Entwicklungsgeschichtlich bedeutsam, jedoch in der Zwischenzeit überholt, sind die so genannten IPPB-Geräte, die mit intermittierendem Überdruck arbeiten. Noch in den 70er Jahren waren sie weit verbreitet, da man durch den Überdruck eine verbesserte Deposition des Aerosols im bronchopulmonalen System vermutete. Diese Annahme ist jedoch heute wiederlegt. Allerdings haben die Geräte einen gewissen physiotherapeutischen Effekt. Durch die Entdeckung des Isoprenalin (Konzett 1941) und die Differenzierung zwischen Alpha- und Beta-Rezeptoren (Ahlquist 1948) erhielt die Inhalationstherapie weiteren Aufschwung.

Ein wirklicher Durchbruch wurde - wie nicht selten in der Geschichte - durch den drängenden Wunsch nach der Lösung eines sehr persönlichen Problems erreicht. Georg Mason, ein Spezialist der früheren Riker-Laboratorien (heute 3M-Pharmaceuticals, jetzt IVAX) hatte eine Tochter, die an Asthma bronchiale litt und bei deren Therapie er die Unzuverlässigkeit und Ungenauigkeit eines Handverneblers beobachtete. Er entwickelte mit einer Gruppe von Chemikern das erste treibgasgetriebene Dosieraerosol (MDI - *Metered Dose Inhaler*). So kam 1956 der Medihaler mit Epinephrin auf den Markt und der Prototyp des MDI wurde auch in den 60er Jahren des letzten Jahrhunderts kaum verändert (Abb. 1.4+1.5).



Abb. 1.4: Das erste treibgasbetriebene Dosieraerosol von 1956 aus den Riker-Laboratorien (heute 3M bzw. jetzt IVAX).

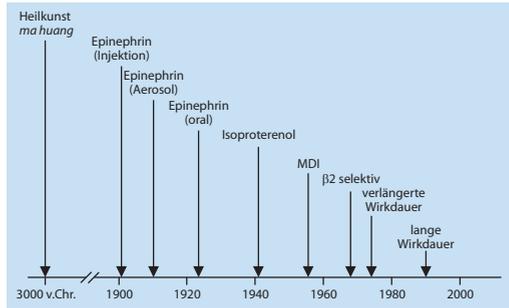


Abb. 1.5: Meilensteine in der Entwicklung der Asthmatherapie insbesondere der Entwicklung von Sympathomimetika. Bereits vor mehr als 5000 Jahren wurde in China ein Ephedrin enthaltendes Heilkraut (ma huang) zur Behandlung respiratorischer Erkrankungen benutzt. Ab dem 20. Jahrhundert wurden zunehmend Substanzen mit höherer Rezeptorselektivität und längerer Wirkung entwickelt. Der Fortschritt war jedoch eng an die Entwicklung effektiver Inhalationssysteme wie dem MDI gebunden.

Die Entwicklung der MDI hat die Therapie vor allem der obstruktiven Atemwegserkrankungen weltweit beeinflusst, ja revolutioniert und damit auch die Geschichte der Pneumologie geprägt. Günstig für die enorme Verbreitung der treibgasgetriebenen Dosieraerosole war ihre relativ einfache und kostengünstige Herstellung, ihre Robustheit, Dosisgenauigkeit und die Möglichkeit, nicht nur Beta-2-Mimetika sondern auch Anticholinergika, topisch wirksame Glukokortikoide und andere Substanzen wie Cromoglycinsäure einzusetzen (National Heart 1992, American Thoracic S. 1995).

Glukokortikoide wurden erstmals 1960 inhalativ verabreicht (Langlands 1960). Damals handelte es sich um Hydrokortison. Es folgte 1965 Dexason (Novey 1965) und 1975 als erstes modernes topisches, inhalierbares Kortikoid das Beclometason-Dipropionat (BDP) (British Thoracic and Tuberculosis 1975). Zu dieser Zeit wurde der Grundstein für die inhalative antiinflammatorische Therapie gelegt. Die damaligen Untersuchungen zeigten, dass 400 µg BDP inhalativ etwa die gleiche Wirkung haben wie 5 mg Prednisolon oral verabreicht.

In den 70er Jahren des vorigen Jahrhunderts wurden die so genannten "spacer" entwickelt, um die hohe und nicht gewünschte oropharyngeale Deposition von Wirkstoffen bei der Anwendung eines treibgasgetriebenen Dosieraerosols zu reduzieren und den Inhalationsvorgang insgesamt zu er-

leichtern. Als ein wesentliches Problem hatte sich die korrekte Anwendung, v.a. die recht schwierige Koordination zwischen Einatmung und Auslösung des MDI zu Beginn des Inspirationsmanövers herausgestellt (Larsen 1994; Thompson 1994; Hanaia 1994). Darüberhinaus erkannte man die hohe oropharyngeale Wirkstoffdeposition von etwa 70-80 % der freigesetzten Dosis als Ursache der typischen Nebenwirkungen wie Soor und Heiserkeit bei der Inhalation topischer Steroide.

Sowohl die *spacer* im eigentlichen Sinne (Distanzhalter) als auch die so genannten "*holding chambers*" mit Ventil führen zu einer deutlichen Reduktion der unerwünschten oropharyngealen Medikamentenablagerung und zu einer Zunahme der intrathorakalen Deposition. Die gewünschte Verbreitung fanden diese Systeme dennoch nicht, da auch ihre Anwendung nicht ganz unproblematisch ist und sie von vielen Patienten als unhandlich und wenig komfortabel empfunden werden.

Im Jahr 1971 kam zur Lösung des Koordinationsproblems erstmals ein durch den Atemzug automatisch ausgelöstes System auf den Markt. Zunächst fand dieses System keine Akzeptanz, da der erforderliche Inspirationsfluss mit 60 l/min noch hoch war und ein recht lautes klickendes Geräusch bei Auslösung entstand. Dieses Gerät wurde jedoch weiterentwickelt, sodass es bereits bei 30 l/min auslöst und jetzt eine zunehmende Verbreitung erfährt. In Deutschland wurde das weiterentwickelte Gerät mit der Bezeichnung Autohaler® erstmals 1989 angeboten und seitdem noch weiter verbessert.

Das Bestreben, die Koordinationsprobleme, die bei einem MDI sowohl mit als auch ohne *spacer* auftreten, zu lösen und die bereits als umweltschädlich erkannten FCKW-Treibgase zu vermeiden, führte Anfang der 70er Jahre des letzten Jahrhunderts zur Entwicklung der Trockenpulverinhalatoren. Die Abb. 1.6 zeigt, dass man schon in den 40er Jahren des 20. Jahrhunderts versucht hat, Pulver (in diesem Fall Penicillin) zu "vernebeln".



Abb. 1.6: Der Aerohalor war ein frühes DPI, welches in den 40er Jahren primär zur Inhalation von Penicillin benutzt wurde. Foto von P. Anderson (Anderson 2001).

Das erste funktionstüchtige und kommerzielle System war der Spinhaler® und nachfolgend der Diskhaler/Rotadisik® (Firma GSK), in Deutschland erstmals im September 1980 zugelassen. Es folgten zahlreiche weitere Applikationssysteme mit unterschiedlichen Konstruktionsprinzipien als Einzeldosis-, Mehrdosis- und Gesamtreservoirsysteme. Obwohl die aktuell auf dem Markt befindlichen Trockenpulversysteme grundsätzlich atemzugabhängig arbeiten, zeigte sich doch bald, dass auch ihre korrekte Anwendung nicht unerhebliche Anforderungen an den Patienten stellt und dass ihre therapeutische Effektivität vom Inspirationsfluss abhängt, der für eine ausreichende Dispergierung der primär agglomerierten Pulver erforderlich ist. Die Entwicklungsarbeit bei den Trockenpulverinhalatoren geht jedoch weiter. Hier gab es in den letzten Jahren und wird es wohl auch in Zukunft die meisten Innovationen geben. So kam auch das erste Kombinationspräparat aus einem topischen Glukokortikoid und einem langwirksamen Beta-2-Mimetikum in einem Trockenpulverinhalator nämlich in dem bereits 1995 in Deutschland eingeführten Diskus® (Firma GSK) auf den Markt. Das 1999 im Rahmen des so genannten gegenseitigen europäischen Anerkennungsverfahrens in Deutschland zugelassene Kombinationspräparat Viani® stellte erneut einen Meilenstein in der modernen Asthma-Therapie dar. Aktuell ist ein Kombinationspräparat aus Formeterol und Budesonid auch in dem System Tur-