

» Empfehlungen für die Auswahl von Inhalationssystemen zur Medikamentenverabreichung

Arbeitsgruppe Aerosolmedizin
der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie

Die inhalative Applikation von Medikamenten ist die bedeutendste Form der Behandlung von obstruktiven Atemwegserkrankungen [30,75,99]. Gründe hierfür sind die hohe lokale Wirkstoffkonzentration bei geringer Gesamtdosis und das damit verbundene günstige Wirkungs-/Nebenwirkungsverhältnis (z.B. Glukokortikoide) sowie der rasche Wirkungseintritt (z.B. Beta-2-Adrenergika) [2,73,113,114]. Neben Medikamenten zur topischen Therapie wird zunehmend die Inhalation verschiedener Substanzen zur systemischen Behandlung geprüft [17,19,59,60,65,93]. Darüber hinaus werden neue Applikationssysteme entwickelt [93]. Die große Auswahl von Inhalationssystemen führt nicht selten zu einer Unsicherheit bei Ärzten und Patienten, obgleich sie die Möglichkeit bietet, für jeden individuellen Fall ein geeignetes System auszuwählen. Hierfür ist die Kenntnis einiger Grundsätze der Aerosolmedizin und technologischer Aspekte der Inhalationsbehandlung erforderlich.

Ziel jeder Inhalationstherapie muss es sein, dem Patienten ein System zur Verfügung zu stellen, das einfach zu handhaben ist, eine hohe Dosiskonstanz und eine optimale Deposition im gewünschten Bereich des Atemtraktes ermöglicht [8,13,95].

Grundlagen

Die Deposition von Aerosolteilchen in der Lunge ist vor allem abhängig von:

- den Eigenschaften der Aerosolpartikel (vor allem dem medianen aerodynamischen Massendurchmesser, MMAD) und der Teilchengrößenverteilung des Aerosols,
- dem Atemzugvolumen des Patienten,
- dem inspiratorischen Atemfluss des Patienten,

Th. Voshaar¹, E. M. App², D. Berdel³, R. Buhl⁴, J. Fischer⁵, T. Gessler⁶, P. Haidl⁷, J. Heyder⁸, D. Köhler⁷, M. Kohlhauf⁹, C.-M. Lehr¹⁰, H. Lindemann¹¹, H. Matthys², T. Meyer⁸, H. Olschewski⁶, K. D. Paul¹², K. Rabe¹³, F. Raschke⁵, G. Scheuch⁸, T. Schmehl⁶, G. Schultze-Werninghaus¹⁴, D. Ukena¹⁵, H. Worth¹⁶

¹ Krankenhaus Bethanien, Moers

² Medizinische Universitätsklinik, Freiburg

³ Marien-Hospital, Wesel

⁴ Medizinische Universitätsklinik, Mainz

⁵ Klinik Norderney, Norderney

⁶ Universität Gießen, Gießen

⁷ Fachkrankenhaus Kloster Grafschaft, Schmallingenberg

⁸ GSF, Institut für Inhalationsbiologie, Gauting

⁹ Asklepios Fachklinik, München-Gauting

¹⁰ Institut für Biopharmazie und Pharm. Technologie an der Universität des Saarlandes, Saarbrücken

¹¹ Universitätskinderklinik, Gießen

¹² Universitätskinderklinik Dresden, Dresden

¹³ Academisch Ziekenhuis Leiden, Leiden (NL)

¹⁴ Universitätsklinik Bergmannsheil, Bochum

¹⁵ Medizinische Universitätsklinik, Homburg

¹⁶ Klinikum Fürth, Fürth

- der Atemwegsgeometrie, vor allem der Pharynx- und Glottisregion [17,19,35,45,46,61,64,69,70,88,104,105].

Darüber hinaus ist die Deposition abhängig von der Hygroskopie der Aerosolpartikel, den elektrostatischen Eigenschaften sowie von speziellen Charakteristika des Systems bezüglich der Aerosolgenerierung [69].

Werden hydrophile Medikamente wie Beta-Adrenergika als trockene Partikel z.B. aus Pulversystemen oder treibgasgetriebenen Dosieraerosolen inhaliert, so wird die Deposition durch ein Wachstum der Partikel infolge der Feuchte im Bronchialbaum verstärkt [39,56,81,107]. Insbesondere bei trockenen Aerosolen wird die Deposition auch durch die elektrische Ladung mitbestimmt [18]. Sie kann sowohl die Generierung von respirablen Partikeln z.B. aus Pulversystemen behindern als auch intrabronchial zu einer erhöhten Deposition beitragen [38,42,71]. Je größer die Teilchen und je höher der inspiratorische Atemfluss desto eher kommt es zu einer Abscheidung der Aerosolteilchen. Umgekehrt gelangen kleinere Teilchen bei sehr tiefen Atemzügen und langsamem Atemfluss weiter in die Lungenperipherie.

Teilchen, die größer sind als etwa 10 µm (aerodynamischer medianer Massendurchmesser, MMAD), werden bei normalen Atemflüssen zu über 90% bereits bei der ersten starken Richtungsänderung während der Inhalation, also im Oropharynx abgeschieden. Teilchen ab einer Größe von etwa 3 bis 5 µm werden bei Mundatmung effektiv im Bronchialbaum durch Impaktion abgeschieden. Die Massenträgheit führt bei diesen größeren Partikeln zu einer frühen Abscheidung, da sie nicht den Richtungsänderungen des Gasstromes folgen. In einem Partikelgrößenbereich von etwa 0,5 µm bis etwa 5 µm ist die Sedimentation der relevante Depositionsmechanismus. Durch die Schwerkraft fallen diese Teilchen so lange, bis sie eine Wand erreichen und dort abgeschieden werden. Teilchen mit Durchmessern kleiner als etwa 0,5 µm gelangen durch

Brownsche Molekularbewegung (Diffusion) an eine Wand und werden so abgeschieden. Sowohl die Sedimentation als auch die Diffusion sind zeitabhängige Prozesse, die umso effektiver sind, je länger ein Teilchen sich in der Lunge aufhält.

Da bei vielen biologischen Prozessen die Wirkung eines Medikamentes von der verfügbaren Medikamentenmasse abhängt, ist vor allem die Massenverteilung des Aerosols wesentlich. Die Masse eines Aerosolteilchens und damit die Medikamentenmasse ist abhängig von der dritten Potenz des Durchmessers. So besitzt bei gleicher Dichte ein Teilchen mit einem Durchmesser von 10 µm die tausendfache Masse eines Teilchens von 1 µm. Bei der Therapie obstruktiver Atemwegserkrankungen werden meist polydisperse Aerosole mit einem MMAD von etwa 5 µm verwendet.

Treibgasgetriebene Dosieraerosole

Mit der Entwicklung des ersten handausgelösten treibgasgetriebenen Dosieraerosols (pMDI, pressurized Metered Dose Inhaler) 1956 war erstmalig ein kleines und zuverlässiges Inhalationssystem verfügbar. Diese Systeme sind sehr robust, feuchtigkeitsunabhängig und haben eine hohe Dosiergenauigkeit. Bis zum heutigen Tag dominieren sie anteilig auf dem Weltmarkt. Leider wird die größte Zahl der MDI gegenwärtig noch mit Fluorchlorkohlenwasserstoffen (FCKW) betrieben. FCKW-Sprühdosen sollten aber nicht mehr benutzt werden, da es durch die Chloratome zu einer Zerstörung der stratosphärischen Ozonschicht kommt. Als chlorfreie und daher nicht ozonschädliche Alternativen stehen die Hydrofluoralkale (HFA) 227 und 134a (Norfluran) zur Verfügung. Letzteres wird bereits seit einigen Jahren in MDI eingesetzt [50,55,66,67,92], und seit kurzem wird auch HFA 227 verwendet. Der Beitrag der HFA-Treibgase zur globalen Erwärmung (sog. Treibhauseffekt) ist insbesondere im Vergleich zur CO₂-Emission nicht relevant.

Seit dem 1. 1. 2001 dürfen kurzwirksame Beta-2-Mimetika nicht mehr mit FCKW in den Handel gebracht werden [16]. Ein Verbot für FCKW betriebene Dosieraerosole mit topischen Glukokortikoiden wird für das Jahr 2002 erwartet.

Das Wirkprinzip aller treibgasgetriebenen MDI ist im Wesentlichen gleich [26,43,48]. Die Medikamente liegen mikronisiert in einer vorgegebenen Größe als Suspension in flüssigem Treibgas vor (Suspensionsaerosole). Durch oberflächenaktive Substanzen wird eine Agglomeration verhindert. Eine bedeutsame Ausnahme hiervon ist die Lösung von Beclometason-Dipropionat (BDP) in HFA 134a (Lösungs aerosol) [55,67]. Andere topische Glukokortikoide sind derzeit auf dem Markt als Lösungs aerosole noch nicht verfügbar, obgleich es möglich erscheint, auch andere Steroide in Lösung zu bringen [92]. Aus der Gruppe der Beta-2-Adrenergika liegt seit kurzem Fenoterol und als Vagolytikum Ipratropiumbromid in HFA 134a als Lösungs aerosol vor.

Alle treibgasgetriebenen MDI zeichnen sich durch eine hohe Dosiskonstanz aus. Diese ist ebenso wie die Teilchengrößenverteilung (Partikelspektrum) unabhängig vom inspiratorischen Fluss. Der MMAD ist bei einem Lösungs aerosol mit etwa 1 µm deutlich kleiner als bei Suspensionsaerosolen mit etwa 4–5 µm [67]. Der kleinere MMAD führt zu einer reduzierten oropharyngealen und erhöhten intrathorakalen

Deposition. Darüber hinaus kommt es zu einer vermehrten peripheren Deposition. Eine Atemanhaltezeit von einigen Sekunden ist am Ende der Inhalation für die Abscheidung dieser kleinen Partikel unbedingt erforderlich. Die erhöhte intrathorakal deponierte Medikamentenmenge macht eine Anpassung der eingesetzten Dosis erforderlich. Durch die reduzierte oropharyngeale Deposition wird ein Spacer bei Jugendlichen und Erwachsenen entbehrlich.

Die Suspensionsaerosole mit dem chlorfreien Treibgas HFA haben bezüglich des Partikelspektrums und des Freisetzungsverhaltens etwa die gleichen Eigenschaften wie die alten FCKW-haltigen MDI. Allerdings ist bei den HFA-Sprühdosen die Dosisgenauigkeit bei niedrigen Temperaturen bis minus 10 °C besser als bei den FCKW-haltigen MDI.

Bei treibgasgetriebenen Sprühdosen ist die Austrittsgeschwindigkeit hoch (10 bis 30 m/s). Durch technische Veränderungen im Bereich des Ventils bzw. der Öffnung in der Halterung lässt sich jedoch die Austrittsgeschwindigkeit erheblich verlangsamen, was die Munddeposition reduziert. Eine solche technische Modifikation wurde bereits bei einer HFA-Sprühdose realisiert [55,66,67].

Ganz überwiegend werden treibgasgetriebene Dosieraerosole (MDI) als handausgelöste (pMDI oder „press and breathe“) Systeme eingesetzt. Ein in der Praxis relevantes Anwendungsproblem der handausgelösten Systeme ist die Koordination zwischen Auslösung des Sprühstoßes und Beginn der Inspiration vom Residualvolumen aus [1,4,25,40,95,100,101,109,110]. Dieses Problem kann durch den Einsatz atemzuggetriggelter Systeme (z. B. Autohaler®) gelöst werden [37,68,79].

Atemzuggetriggerte MDI verbessern die Medikamentendeposition bei Patienten mit Koordinationsproblemen. Die Deposition übersteigt jedoch nicht diejenige bei Anwendung eines handausgelösten Systems und guter Koordinationsfähigkeit [79].

Inhalationshilfen

In Deutschland wird der Begriff „Spacer“ praktisch synonym benutzt für verschiedene Hohlraumsysteme. Grundsätzlich sollte jedoch zwischen den kleinvolumigen Spacern und den größeren „holding chambers“ mit Inspirationsventil unterschieden werden. Die kleineren Spacer wurden als Distanzhalter eingeführt, um bei Treibgasdosieraerosolen den Aufprall an der Rachenwand zu reduzieren. Die sogenannten „holding chambers“ sind großvolumig und besitzen ein Einweginspirationsventil. In der Regel handelt es sich bei den Inhalationshilfen um Plastikkammern unterschiedlicher Form und Volumina mit unterschiedlichen elektrostatischen Eigenschaften [52,62]. Durch die Verwendung von Hohlraumssystemen wird die oropharyngeale Deposition um das 7- bis 20fache reduziert [15,36,40,76,78,82]. Dies ist bei der Inhalation von topischen Glukokortikoiden besonders bedeutsam. Bei der Inhalation eines Glukokortikoids aus einem MDI sollte immer ein solches System verwendet werden, es sei denn, es wird ein Lösungs aerosol mit kleinerem Partikeldurchmesser inhaliert. Durch das Verdampfen des Treibgases im Hohlraumssystem entstehen vermehrt respirable Partikel, wodurch sich die intrathorakale Deposition erhöht [110]. Andererseits kommt es insbesondere initial bei der Verwendung neuer

Spacer durch die elektrostatischen Kräfte zu einem Wirkstoffverlust (priming) [33,54]. Neue Spacer mit reduzierten elektrostatischen Eigenschaften befinden sich in Entwicklung. Die elektrostatische Aufladung kann durch Waschen des Spacers mit Detergenzien (z.B. stark spülmittelhaltiges Wasser) und anschließender Trocknung an der Luft (ohne Klarspülung und ohne Benutzung eines Trockentuches) reduziert werden [96,119].

Für die Zwischenspeicherung des Aerosols bedürfen die Hohlraumssysteme eines bestimmten Volumens. Größere Systeme führen zu geringeren Verlusten als kleinere Spacer. Insbesondere die größeren „holding chambers“ erleichtern den Inhalationsvorgang [40]. Eine direkte Koordination zwischen Auslösung des Sprühstoßes und Inspiration ist bei Verwendung eines solchen Systems nicht mehr erforderlich [98,112]. Es sollte jedoch nur immer ein Sprühstoß in das System gegeben werden [5,6]. Danach sollte unmittelbar, aber möglichst langsam aus dem Hohlraumssystem inhaliert werden. Werden mehrere Hübe hintereinander appliziert, so führt dies ebenso zu einem Verlust an inhalierbaren Teilchen wie längeres Warten bis zur Inhalation [5,6,15,103].

Bei Verwendung eines Spacers im Sinne eines Distanzhalters („tube spacer“) bleiben gewisse Anforderungen an die Koordination erhalten. Es muss zumindest während des inspiratorischen Vitalkapazitätsmanövers ein Hub aus dem MDI freigesetzt werden [7].

Patienten, die nicht mit einem Mundstück atmen können (z.B. Kleinkinder oder bei Missbildungen), können eine Maske auf die Inhalationshilfe aufsetzen. Hierbei ist die Nasenatmung jedoch nach Möglichkeit zu vermeiden, da diese die intrathorakale Deposition drastisch reduziert. Nur im Säuglingsalter kommt es auch bei Nasenatmung und insbesondere bei Verwendung eines Aerosols mit einem MMAD < 3 µm noch zu einer relativ guten pulmonalen Deposition.

Pulverinhalationssysteme

Pulverinhalatoren (DPI, dry powder inhaler) dienen dazu, pulverförmige Arzneistoffe ohne zusätzliche Treibmittel für die Inhalation zugänglich zu machen [41,50,51]. Das Trockenpulver kann hierfür in Einzelkapseldosen (z.B. Aerolizer® bzw. Cyclohaler®, Rotahaler®, Spinhaler®), Multirevolverkapseln bzw. verblisterten Einzeldosen (z.B. Diskus® und Diskhaler®) oder aber als Gesamtreservoir (z.B. Turbohaler® und Novolizer®) eingesetzt werden. Bei Einzeldosisystemen ist das Medikament im Gegensatz zu Systemen mit einem Gesamtreservoir primär vor Feuchtigkeit geschützt [12]. Pulverinhalatoren sind im Vergleich zu Treibgasdosieraerosolen feuchtigkeitsempfindlich, da ein Benetzen des Systeminneren (z.B. durch Expiration in das Gerät) die Ausbringung und Dispergierung des Pulvers behindert [12,51,61].

Zur Verbesserung der Fließeigenschaften des Pulvers, zur besseren Dosierbarkeit der geringen Wirkstoffmengen sowie zur Erhöhung der Wahrnehmbarkeit der Inhalation (feedback) werden den meisten Trockenpulvern Hilfssubstanzen wie z.B. Laktose zugesetzt. Die feineren Wirkstoffpartikel lagern sich den meist wesentlich größeren Trägerpartikeln an, weshalb eine derartige Mischung als interaktiv bezeichnet wird [34,50].

Elektrostatische Kräfte, van der Waalsche Kräfte und Sinterungskräfte führen zu einer Agglomeration der Pulver, insbesondere der mikronisierten Wirkstoffe [41,47,65,113]. Die starken Anziehungskräfte zwischen den mikronisierten Partikeln können durch wesentlich schwächere Bindungen des feinen Wirkstoffs an den groben Träger (z.B. Laktose) reduziert werden. Eine kontrollierte Agglomeration des primär mikronisierten Wirkstoffes verbessert die Fließeigenschaften des Pulvers [117].

Die Desagglomeration und damit die Generierung respirabler Partikel ist ebenso wie die Dosisabgabe bei allen heute verfügbaren Systemen vom initialen inspiratorischen Atemstrom abhängig [14,21,47,49,77,80,113,121]. Eine initial langsame, dann rasche Inhalation führt zu einer vermehrten oropharyngealen und verminderten intrapulmonalen Deposition infolge einer initial schlechten Desagglomeration [97]. Somit ist die intrabronchial deponierte Medikamentendosis nicht nur abhängig vom maximalen Inspirationsfluss, sondern auch vom Inspirationsmanöver [97]. Die optimalen Inspirationsflüsse sind für die einzelnen Geräte unterschiedlich. Ein Atemfluss von 60 l/min oder mehr führt bei den meisten Systemen zu einer guten Wirkstoffdeposition im Bronchialsystem. Ob ein solcher Fluss aufgebracht werden kann oder nicht, ist vom Grad der Atemwegsobstruktion und dem systemimmanenten Widerstand abhängig [90,94]. Die Kontrolle des Inspirationsflusses z.B. durch Auslösung des Systems erst bei Erreichen eines adäquaten Flusses ist von praktischem Nutzen. Dieses Prinzip wurde z.B. beim Novolizer® realisiert. Es wird zwischen high- (z.B. Turbohaler®, Inhalator „M“®, HandiHaler®) und low-resistance-Inhalatoren (z.B. Aerolizer®, Diskhaler®, Spinhaler®) unterschieden. Bei low-resistance-Systemen ist für eine gute Desagglomeration der Partikel ein höherer Inspirationsfluss erforderlich als bei high-resistance-Systemen. Einige Arbeiten zeigen, dass ein höherer Systemwiderstand die oropharyngeale Deposition vermindert und die Lungendeposition erhöht [9,106].

Pulverinhalatoren sind nicht generell einfacher zu handhaben als treibgasgetriebene Dosieraerosole [7]. Ein Vorteil liegt jedoch darin, dass sie grundsätzlich durch den Atemzug aktiviert werden [1,4]. Ferner ist der generelle Verzicht auf Treibgase begrüßenswert [24,32]. Nachfüllbare und über einen längeren Zeitraum nutzbare Systeme (z.B. Novolizer®) bieten ökologische und ökonomische Vorteile.

Düsenvernebler

Düsenvernebler benötigen Druckluft zur Erzeugung des Aerosols durch den Venturi- bzw. Bernoulli-Effekt. Diese Druckluft kann durch Kompressoren erzeugt oder mittels Gasflaschen oder Druckluftleitungen zur Verfügung gestellt werden. Bei der Auswahl des Gerätes muss auf den aerodynamischen medianen Massendurchmesser geachtet werden. Dieser ist nicht nur von der Konstruktion des Verneblerkopfes, sondern auch vom Kompressordruck abhängig [57,103]. Der MMAD sollte bei Behandlungen des Bronchialsystems nicht über 6 µm betragen. Geräte, die statt Pressluft Wasserdampf zur Aerosolerzeugung verwenden, sollten nicht benutzt werden [63].

Die effizientesten Düsenvernebler funktionieren mit so genannter Nebenluft, d.h. die Inspirationsluft wird zusätzlich über die Düse und damit das so genannte Primäraerosol

geleitet, wobei das Aerosol in der Luft aufkonzentriert wird und sich der Anteil der lungengängigen Partikel erhöht [27,30,57,58,84,85].

Je nach Konstruktionsprinzip werden kontinuierlich arbeitende Düsenvernebler, mittels Unterbrechertaste vom Patienten getriggerte Systeme und atemzuggetriggerte Systeme unterschieden [103]. Die geringsten Anforderungen an die Koordinationsfähigkeit des Patienten stellen Systeme mit permanenter Verneblung und getrennten Ein- und Ausatemungsventilen sowie atemzuggetriggerte Systeme [57].

Obwohl Düsenvernebler robust sind, ändert sich das Partikelspektrum mit der Zeit [20,72]. Die Empfehlungen des Herstellers zum Austausch der Vernebler müssen beachtet werden. In der Regel empfiehlt sich ein Austausch des Verneblers (nicht des Kompressors) nach 1 bis 2 Jahren. Unbedingt zu beachten sind auch die Herstellerempfehlungen zur Hygiene.

Einige auf dem Markt befindliche „Billigvernebler“ weisen erhebliche Schwankungen der Partikelgrößen auf [3].

Mit Batterie oder Akku betriebene Kompressoren entsprechen in der Qualität den stationären Geräten, wobei beachtet werden muss, dass wie bei den stationären Geräten die Partikelgrößenverteilung des erzeugten Aerosols und der Output (Massenstrom des Aerosols) vom Kompressordruck abhängen.

Ultraschallvernebler

Ultraschallvernebler erzeugen mechanische Schwingungen, die von der Oberfläche der zu vernebelnden Flüssigkeit Aerosoltröpfchen ablösen. Die Größe der erzeugten Aerosolpartikel hängt neben den Eigenschaften der Flüssigkeit insbesondere von der Ultraschallfrequenz ab. Damit ausreichend respirable Partikel generiert werden, sind Frequenzen von über 1 MHz erforderlich [29]. Ultraschallvernebler werden in unterschiedlichen Konstruktionsvarianten angeboten. Bei der direkten Verneblung befindet sich die Medikamentenlösung unmittelbar über dem Schwinger, bei der indirekten Verneblung ist sie durch ein Koppelmedium und eine Membran (in der Regel gleichzeitig als Medikamentenbecher verwendet) vom Schwinger getrennt. Die letztgenannte Konstruktionsvariante ist aus hygienischen Gründen unbedingt zu bevorzugen.

Bei der Verneblung von Lösungen weisen Ultraschallvernebler einen großen Massenoutput auf [29,115]. Zur Verneblung der meisten Suspensionen [11,86,111], Peptide oder Proteine eignen sie sich nach bisherigen Untersuchungen jedoch nicht [53,86,118,120].

Ein Vorteil der Ultraschallvernebler ist die geringe Geräuschentwicklung im Vergleich zu Düsenverneblern. Auch Ultraschallsysteme gibt es inzwischen als transportable Geräte.

Ein besonderer Vorteil der Düsen- und Ultraschallvernebler ist die Möglichkeit, nahezu jede inhalierbare Substanz auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen zu vernebeln [11,21]. Somit ist ihr Einsatz indiziert, wenn Substanzen verabreicht werden sollen, die einzeln oder in dem gewünschten Konzentrationsverhältnis nicht bereits in einem Inhalationssystem

kommerziell verfügbar sind. Darüber hinaus werden sie für die Therapie bei Kindern bis zum 4. Lebensjahr, bei Patienten mit insuffizienter Inhalation mittels DPI und/oder MDI sowie für schwere Exazerbationen bzw. im schweren Asthmaanfall empfohlen. Für die letztgenannte Indikation konnte in Studien aber bisher keine eindeutige Überlegenheit im Vergleich zur Verwendung eines treibgasgetriebenen Dosieraerosols in Verbindung mit einem Spacer gezeigt werden.

Für die Inhalation bestimmter Substanzen (z.B. Pentamidin) sollten Düsen- und Ultraschallvernebler ohne Wirkstoffaustrag in die Umgebung ausgewählt werden.

Für alle Vernebler gibt es eine Abhängigkeit zwischen Füllmenge und Verneblungsleistung, so dass die pro Zeiteinheit deponierte Medikamentenmasse erheblich variieren kann. Darüber hinaus ist auch die Restmenge zu berücksichtigen, die nach so genannter „Verneblung bis zur Trockenheit“ im Vernebler verbleibt und je nach Vernebler und Dosierungsschema mehr als 50% der primären Füllmenge betragen kann. Hält man sich an die empfohlenen Füllmengen, so ergeben sich keine praxisrelevanten Probleme.

Atemmanöver

Das Atemmanöver hat bedeutsamen Einfluss auf die Wirkstoffdeposition im Bronchialbaum. Das optimale Inhalationsmanöver ist für die vorbeschriebenen Systeme unterschiedlich.

- Treibgasgetriebene Dosieraerosole (MDI):
Langsame und tiefe Inhalation. Atemanhaltezeit verbessert die Deposition, ist insbesondere wichtig bei Inhalation kleiner Partikel.
- Pulversysteme (DPI):
Rasche, tiefe Inspiration vom Residualvolumen aus (Vitalkapazitätsmanöver).
- Düsen- und Ultraschallvernebler:
Langsame, tiefe Inspiration möglichst mit anschließender kurzer Pause, normale Expiration.

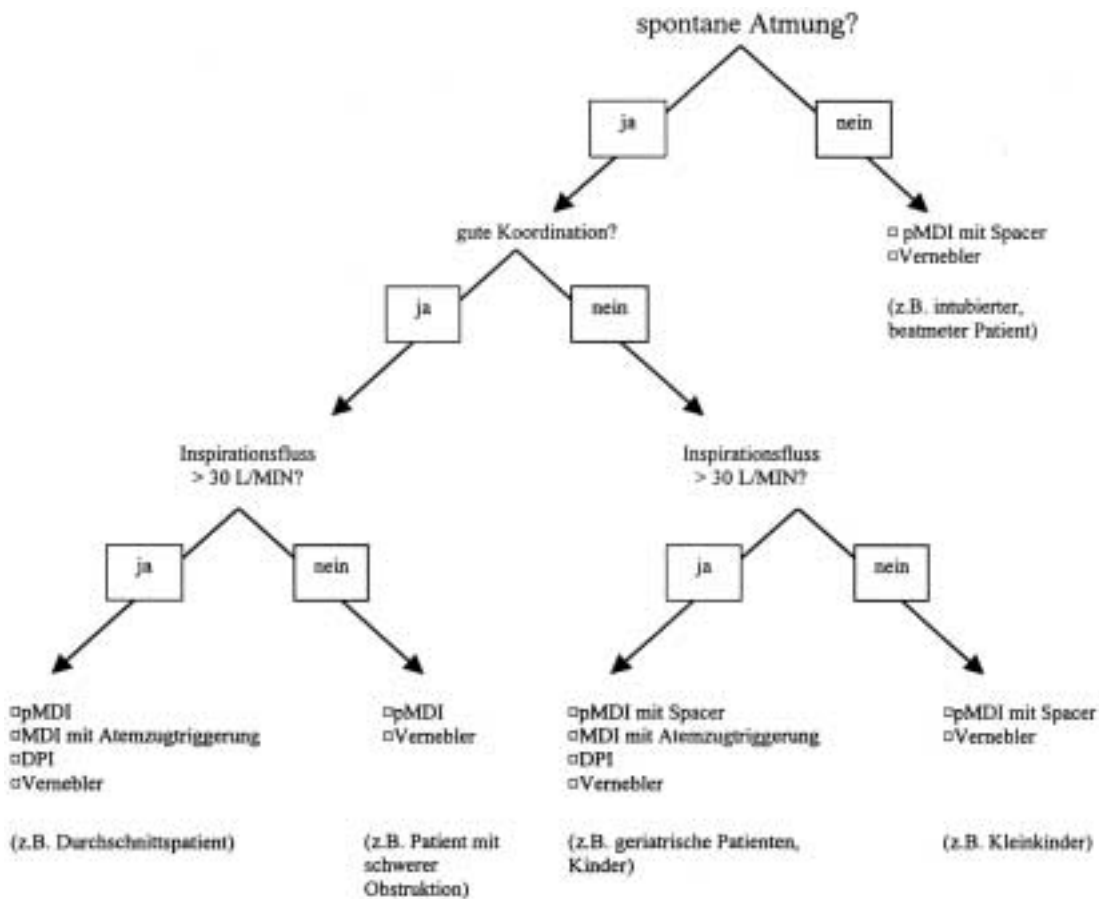
Auswahlkriterien

Grundsätzlich sollten FCKW-getriebene MDI zugunsten von HFA-Dosieraerosolen gemieden werden [16,32,92].

Bezüglich der Auswahl von Inhalationssystemen für Kinder wird auf die Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga in der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie verwiesen [116]. Kinder bis zum 4. Lebensjahr sollten mit einem Düsenvernebler versorgt werden oder aus einem Dosieraerosol über einen Spacer inhalieren. Bis zum 2. Lebensjahr kann auf den Verneblerkopf des Düsenverneblers bzw. auf den Spacer eine Maske aufgesetzt werden. Nach dem 2. Lebensjahr ist unbedingt die reine Mundatmung für die Inhalation anzustreben. Ab dem 4. oder 5. Lebensjahr können auch Pulverinhalatoren verwendet werden. Für den Einsatz von Dosieraerosolen ist auch in diesem Alter die Kombination mit einem Spacer sinnvoll. Düsenvernebler bleiben in diesem Alter speziellen Indikationen vorbehalten.

Basierend auf den dargestellten Unterschieden zwischen den Applikationssystemen können Empfehlungen für die Auswahl von Inhalationssystemen zur Behandlung von Atemwegser-

Abb.1 Entscheidungsbaum zur Auswahl von Inhalationsgeräten.



krankungen bei Erwachsenen formuliert werden (Abb.1). Hierfür müssen folgende Fragen beantwortet werden [28]:

1. Kann bewusst inhaliert werden?
2. Kann ein ausreichender inspiratorischer Atemfluss aufgebaut werden?
3. Kann die erforderliche Koordination für die Benutzung des entsprechenden Inhalationssystems aufgebracht werden?

- Bei Patienten, die eine ausreichende inspiratorische Atemstromstärke aufbauen können und eine gute Koordinationsfähigkeit besitzen, kann sowohl ein Pulversystem als auch ein treibgasgetriebenes Dosieraerosol verordnet werden.
- Im Falle von oropharyngealen Missbildungen sollte ein treibgasgetriebenes Dosieraerosol mit Hohlraumsystem Verwendung finden.
- Kann zwar ein ausreichender inspiratorischer Atemfluss aufgebaut werden, bestehen aber Probleme bei der Koordination, so kann sowohl ein Pulverinhalator als auch ein inspirationsgetriggertes MDI oder ein HFA-MDI mit Inhalierhilfe verwendet werden. Ein treibgasgetriebenes Dosieraerosol allein ist hier für die Anwendung nicht geeignet.
- Kann kein ausreichender inspiratorischer Atemfluss aufgebaut bzw. kein inspiratorisches Vitalkapazitätsmanöver durchgeführt werden, sollten Pulversysteme nicht verwendet werden [14,44]. Bei schwergradiger Atemwegsobstruktion wurde nach Inhalation eines Beta-2-Adrenergikums zwar noch eine Wirkung nachgewiesen

[44,74], die Effektivität und damit die Verlässlichkeit in der Akutsituation muss jedoch als deutlich vermindert angesehen werden. Da keine zuverlässigen Daten über die Wirksamkeit von Pulversystemen im schweren Anfall vorliegen, kann aus Gründen der Patientensicherheit die Anwendung einer Pulverinhalation in solchen Situationen nicht empfohlen werden.

- Kann weder ein ausreichender inspiratorischer Atemfluss aufgebaut noch die erforderliche Koordination aufgebracht werden, muss ein inspirationsgetriggertes MDI oder ein MDI mit Inhalierhilfe empfohlen werden. Diese Patienten können selbstverständlich auch Ultraschall- und Düsenvernebler verwenden. Die Einsetzbarkeit eines treibgasgetriebenen Dosieraerosols allein oder eines Pulversystems ist erheblich eingeschränkt.
- Patienten, die nicht bewusst inhalieren können, sollten mit einem Düsen- oder Ultraschallvernebler versorgt werden. Auch ältere Patienten mit Koordinationsproblemen profitieren von einer Versorgung mit Ultraschall- oder Düsenverneblern [1,4,8].
- Falls mehrere Inhalationssysteme theoretisch anwendbar erscheinen, sollten Patientenpräferenzen berücksichtigt werden.
- Die Versorgung mit unterschiedlichen Inhalationssystemen (z.B. für die Therapie mit Beta-2-Adrenergika und topischen Glukokortikoiden) ist nach Möglichkeit zu vermeiden, da dies eher zu Bedienungsfehlern und zu einer schlechteren Compliance führt [1,10,22,23,83,91].

- Eine intensive Einweisung und Schulung in die Handhabung der verordneten Inhalationssysteme sowie eine regelmäßige Überprüfung der Inhalationstechnik und falls erforderlich ein Wechsel des Systems sind unabdingbare Voraussetzungen für eine effektive Therapie [1, 7, 8, 10, 13, 22, 23, 89, 95].
- Bei einer ungenügenden Symptomkontrolle unter Therapie oder bei funktioneller Verschlechterung einer obstruktiven Ventilationsstörung sollten vor einer Änderung der Medikation die Inhalationstechnik sowie die Auswahl des verordneten Inhalationssystems überprüft und gegebenenfalls das Inhalationssystem gewechselt werden [10, 13, 89, 108].

Literatur

- 1 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
- 2 Aerosol Consensus Statement. *Chest* 1991; 100: 1106–1109
- 3 Alvine GF, Rodgers P, Fitzsimmons KM, Ahrens RC. Disposable jet nebulizers. How reliable are they? *Chest* 1992; 101: 316–319
- 4 Armitage JM, Williams SJ. Inhaler technique in the elderly. *Age and Ageing* 1988; 17: 275–278
- 5 Barry P, O'Callaghan C. Multiple actuations of salbutamol MDI into a spacer device reduce the amount of drug recovered in the respirable range. *Eur Respir J* 1994; 7: 1707–1709
- 6 Barry P, O'Callaghan C. Poor output of salbutamol from a spacer device – the effect of spacer static charge and multiple actuations. *Thorax* 1994; 49: 402
- 7 van Beerendonk I, Mesters I, Mudde AN, Tan TD. Assessment of the inhalation technique in outpatients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease using a metered-dose inhaler or dry powder device. *J Asthma* 1998; 35: 273–279
- 8 Boe J, Dennis JH. European respiratory society nebulizer guidelines: technical aspects. *Eur Respir Rev* 2000; 10 (Rev. 72): 1–237
- 9 Borgström L, Asking L, Beckman O, Bondesson E, Källén A, Olsson B. Discrepancy between in vitro and in vivo dose variability for a pressurized metered dose inhaler and a dry powder inhaler. *J Aerosol Med* 1998; 11 (Suppl. 1): 59–64
- 10 Braunstein GL, Trinquet G, Harper AE. Compliance with nedocromil sodium and a nedocromil sodium/salbutamol combination. *Eur Respir J* 1996; 9: 893–898
- 11 Brenner M. Use of steroids in pediatric asthma. *Pediatr Ann* 1989; 18: 810–813, 816–818 (Review)
- 12 Brindley A, Sumby BS, Smith IJ, Prime D et al. Design, manufacture and dose consistency of the serevent diskus inhaler. *Pharm Tech Eur* 1995; 1: 14–22
- 13 British Thoracic Society, National Asthma Campaign, Royal College of Physicians of London et al. The British guidelines on asthma management: 1995 review and position statement. *Thorax* 1997; 22 (Suppl. 1): S11
- 14 Brown PH, Ning ACWS, Greening AP, McLean A, Crompton GK. Peak inspiratory flow through Turbohaler® in acute asthma. *Eur Respir J* 1995; 8: 1940–1941
- 15 Brown PH, Blundell G, Greening AP, Crompton GK. Do large spacer devices reduce the systemic effects of high dose inhaled corticosteroids? *Thorax* 1990; 45: 736–739
- 16 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung sowie die Verlängerung der Zulassung von Arzneimitteln – Ausnahmen vom Verbot bestimmter die Ozonschicht abbauender Halogenkohlenwasserstoffe nach der FCKW-Halon-Verbots-Verordnung. *Bundesanzeiger* 2000; 4: 141
- 17 Byron PR. Pulmonary targeting with aerosols. *Pharm Technol* 1987; 5: 42–54
- 18 Byron PR, Peart J, Staniforth JN. Aerosol electrostatics. I: Properties of fine powders before and after aerosolization by dry powder inhalers. *Pharm Res* 1997; 14: 698–705
- 19 Byron PR, Patton JS. Drug delivery via the respiratory tract. *J Aerosol Med* 1994; 7: 49–75
- 20 Chinn S, Arossa WA, Jarvis DL, Luczynska CM, Burney PG. Variation in nebulizer aerosol output and weight output from the Mefar disometer: implications for multicentre studies. *Eur Respir J* 1997; 10: 452–456
- 21 Clark AR, Hollingworth AM. The relationship between powder inhaler resistance and peak inspiratory conditions in healthy human volunteers – implications for in vitro testing. *J Aerosol Sci* 1993; 6: 99–110
- 22 Cochrane GM, Horne R, Chanez P. Compliance in asthma. *Respir Med* 1999; 93: 763–769
- 23 Cochrane GM, Bala MV, Downs KE, Mauskopf J, Ben-Joseph RH. Inhaled corticosteroids for asthma therapy. Patients compliance, devices, and inhalation technique. *Chest* 2000; 117: 542–550
- 24 Crompton GK. Dry powder inhalers: advantages and limitations. *J Aerosol Med* 1991; 3: 151–156
- 25 Crompton G. Problems patients have using pressurized aerosol inhalers. *Eur J Respir Dis* 1982; 63 (Suppl. 119): 101–104
- 26 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
- 27 Davadason SG, Everard ML, Linto JM, Le Souef PN. Comparison of drug delivery from conventional versus Venturi 1/2 nebulizers. *Eur Respir J* 1997; 10: 2479–2483
- 28 Dekhuijsen PNR. Inhalatiemedicatie bij volwassenen met obstructieve longaandoeningen: poeder of aërosol? *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 141: 1369–1374
- 29 Dennis JH. Drug nebulizer design and performance: Breath enhanced jet vs. constant output jet vs. ultrasonic. *J Aerosol Med* 1995; 8: 277–280
- 30 Dennis JH, Hendrick DJ. Design characteristics for drug nebulizers. *J Med Eng Technol* 1992; 16: 63–68
- 31 Deutsche Atemwegsliga. Inhalationstherapie bei obstruktiven Atemwegserkrankungen. *Pneumologie* 1994; 48: 338–341
- 32 Deutsche Atemwegsliga. Positionspapier zu Treibgasen in Dosieraerosolen. *Med Klinik* 1995; 90: 617 (Nr. 11)
- 33 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
- 34 Egermann H. Mischen von Feststoffen. In: Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Band 2: Methoden. Berlin: Springer Verlag, 1991
- 35 Everard ML, Dolovich M. In vivo measurements of lung dose. In: Risgaard M, O'Callaghan C, Smaildone G (Hrsg). *Drug delivery in the lung: clinical aspects. Lung biology in health and disease*. New York: Marcel Dekker, 2000: (in press)
- 36 Farrer M, Francis AJ, Pearce SJ. Monitoring serum cortisol concentration after 2 mg inhaled beclomethasone dipropionate in normal subjects: effect of a 750 ml spacing device. *Thorax* 1990; 45: 740–742
- 37 Fergusson RJ, Lenney J, McHardy GJR, Crompton GK. The use of the Autohaler® device by patients with severe airflow obstruction. *Eur Resp J* 1991; 4: 172–174

- 38 Ferin J, Mercer TT, Leach LJ. The effect of aerosol charge on the deposition and clearance of TiO₂ particles in rats. *Environ Res* 1983; 31: 148–151
- 39 Ferron GA, Oberdörster G, Henneberg R. Estimation of the deposition of aerosolized drugs in the human respiratory tract due to hygroscopic growth. *J Aerosol Med* 1989; 2: 271–284
- 40 Friegang B. New method of beclometasone aerosol administration to children under 4 years of age. *Can Med Assoc J* 1977; 117: 1308–1309
- 41 Frieß S, Kutz G. Pulverinhalatoren: vom feindispersen System zum fertigen Arzneimittel. *Dtsch Apoth Ztg* 1993; 133: 1242–1245
- 42 Gottschalk B, Leupold W, Woller P. Fundamental investigations for the deposition of aerosols from radioactive solutions in the upper and lower airways. *Z Erkr Atmungsorgane* 1979; 153: 355–366
- 43 Hallworth GW. The formulation and evaluation of pressurized metered-dose inhalers. In: Ganderton D, Jones T (Hrsg.). *Drug Delivery to the Respiratory Tract*. Weinheim: VCH, 1987: 87–118
- 44 Hansen NCG, Eyal T, Ibsen TB. Terbutaline inhalations by the Turbohaler® as replacement for domiciliary nebulizer therapy in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1994; 88: 267–271
- 45 Heyder J. Deponierung von Aerosolteilchen im Atemtrakt des Menschen. In: Scheuch G. *Aerosole in der Inhalationstherapie*. München: Dustri, 1997: 1–10
- 46 Heyder J, Gebhart J, Rudolf G, Schiller CF et al. Deposition of particles in the human respiratory tract in size range 0,005–15 µm. *J Aerosol Sci* 1986; 17: 811–825
- 47 Hickey AJ, Concessio NM, van Oort MM, Platz RM. Factors influencing the dispersion of dry powders as aerosols. *Pharm Tech* 1994; 8: 58–82
- 48 Hickey AJ, Evans RM. Aerosol generation from propellant-driven MDIs. In: Hickey AJ (Hrsg.). *Inhalation Aerosols: Physicals and Biological Basis for Therapy*. New York: Marcel Dekker, 1996: 417–440
- 49 Hindle M, Byron PR. Dose emissions from marketed dry powder inhalers. *Int J Pharmaceut* 1995; 116: 169–177
- 50 Holzner P. FCKW-freie Aerosole und Dispergiersysteme. In: Müller RH, Hildebrand GE (Hrsg.). *Pharmazeutische Technologie – Moderne Arzneiformen*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 1996: 31–36
- 51 Holzner P. *Pharmazeutische Aerosole: Methoden zur Erzeugung, Charakterisierung und Bewertung (Dissertation)*. Kiel: Christian-Albrechts-Universität Kiel, 1995
- 52 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
- 53 Ip AY, Arakawa T, Silvers H, Ransone CM, Niven RW. Stability of recombinant consensus interferon to air-jet and ultrasonic nebulisation. *J Pharm Sci* 1995; 84: 1210–1214
- 54 Janssens HM, Devadason SG, Hop WCJ et al. Variability of aerosol delivery via spacer devices in young children in daily life. *Eur Respir J* 1999; 13: 787–791
- 55 June D. Achieving the change: challenges and successes in the formulation of CFC-free MDI's. *Eur Respir Rev* 1997; 7: 32–34
- 56 Kim CS, Trujillo D, Sackner MA. Size aspects of metered-dose inhaler aerosols. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 137–142
- 57 Knoch M, Sommer E. Jet nebulizer design and function. *Eur Respir Rev* 2000; 10 (Rev. 72): 183–186
- 58 Knoch M, Wunderlich E, Geldner S. A nebulizer system for highly reproducible aerosol delivery. *J Aerosol Med* 1994; 7: 229–237
- 59 Köhler D. Aerosols for systemic treatment. *Lung* 1990; 168 (Suppl.): 677–684 (Review)
- 60 Köhler D. Systemic therapy with aerosols. In: Moran F, Dolovich MB, Newhouse MT, Newman SP (Hrsg.). *Aerosols in Medicine*. Amsterdam: Elsevier Sci, 1993: 303–319
- 61 Köhler D. Wirksamkeit und Akzeptanz von Pulverinhalatoren. *Dtsch Med Wochenschr* 1995; 120: 1401–1404
- 62 Köhler D, Grossmann J, Schümichen C, Vastag E, Matthys H. Comparing efficacy of various adrenergic MDIs with the recommended expander systems. *Bull Europ Physiopath Resp* 1986; 22: 662s
- 63 Köhler D, Simonides R, Rothfuss J, Vastag E, Daikeler G, Matthys H. Aerosolverteilungsmuster von 16 handelsüblichen Aerosolgeräten. *Prax Klin Pneumol* 1983; 37 (Suppl. 1): 922–924
- 64 Köhler D, Fleischer W, Matthys H. Depositionsmuster von Dosieraerosolen im menschlichen Organismus. *Atemw Lungenerkr* 1985; 11: 340–341
- 65 Köhler D, Fleischer W. *Theorie und Praxis der Inhalationstherapie*. München: Arcis, 2000
- 66 Leach CL. Approaches and challenges to use freon propellant replacements. *Aerosol Sci Technol* 1995; 22: 329–334
- 67 Leach CL. Enhanced drug delivery through reformulating MDIs with HFA propellant-drug deposition and its effect on preclinical and clinical programs. In: Dalby RN, Byron PR, Farr SJ (Hrsg.). *Respiratory Drug Delivery V*. Buffalo Grove: Interpharm Press, 1996: 133–144
- 68 Marshik PL et al. A novel breath actuated device (Autohaler®) consistently actuates during the early phase of inspiration. *J Aerosol Med* 1995; 8: 187–195
- 69 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
- 70 Martonen TB, Katz I. Deposition patterns of aerosolized drugs within human lungs: effects of ventilatory parameters. *Pharm Res* 1993; 10: 871–878
- 71 Melandri C, Prodi V, Tarroni G, Formignani M, De Zaiacomo T, Bompane GF, Maestri G. On the deposition of unipolarly charged particles in the human respiratory tract. *Inhaled Part Pt* 1975; 1: 193–201
- 72 Merkus PJ, van Essen-Zandvliet EE, Parlevliet E, Borsboom G, Sterk PJ, Kerrebijn KF, Quanjer PH. Changes of nebulizer output over the years. *Eur Respir J* 1992; 5: 448–491
- 73 Morrow-Brown H, Storey G, George WHS. Beclomethasone dipropionate: a new steroid aerosol for the treatment of allergic asthma. *BMJ* 1972; 2: 585–590
- 74 Nana A, Youngchaiyud P, Maranetra N, Boe J, Löfdahl C.-G, Selroos O, Ståhl E. β₂-agonists administered by a dry powder inhaler can be used in acute asthma. *Respir Med* 1998; 92: 167–172
- 75 Newhouse MT. Aerosolerzeugung und Verteilungssysteme zur pulmonalen Medikamentenapplikation: Theorie und Praxis. *Innere Medizin* 1993; 48: 363–368
- 76 Newman SA, Morén F, Pavia D, Little F et al. Deposition of pressurized suspension aerosols inhaled through extension devices. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 17–20
- 77 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
- 78 Newman SP, Millar AB, Lennard-Jones TR, Morén F et al. Improvement of pressurized aerosol deposition with the nebulizer spacer device. *Thorax* 1984; 39: 935–941
- 79 Newman SP, Weisz AWB, Talaei N, Clarke SW. Improvement of drug delivery with a breath actuated pressurized aerosol for patients with poor inhaler technique. *Thorax* 1991; 46: 712–716

- ⁸⁰ Newman SP, Morén F, Trofast E, Talaee N et al. Terbutaline sulphate turbobhaler: effect of inhaled flow rate on drug deposition and efficacy. *Int J Pharm* 1991; 74: 209–213
- ⁸¹ Newman SP, Morén F, Trofast E, Talaee N, Clarke SW. Deposition and clinical efficacy of terbutaline sulphate from Turbobhaler, a new multi-dose powder inhaler. *Eur Respir J* 1989; 2: 247–252
- ⁸² Newman SP, Newhouse MT. Effect of add-on devices for aerosol drug delivery: deposition studies and clinical aspects. *J Aerosol Med* 1996; 9: 55–70
- ⁸³ Nides MA, Tashkin DP, Simmons MS et al. Improving inhaler adherence in a clinical trial through the use of a nebulizer chronolog. *Chest* 1993; 104: 1332–1337
- ⁸⁴ Nikander K. Drug delivery systems. *J Aerosol Med* 1994; 7: S19–24
- ⁸⁵ Nikander K, Turpeinen M, Wollmer P. The conventional ultrasonic nebuliser proved inefficient in nebulising a suspension. *J Aerosol Med* 1999; 12 (Suppl. 2): 47–53
- ⁸⁶ Niven RW, Ip AY, Mittelman S, Prestrelski SJ, Arakawa T. Some factors associated with the ultrasonic nebulization of proteins. *Pharm Res* 1995; 12: 53–59
- ⁸⁷ O'Callaghan C, Cant M, Robertson C. Delivery of beclomethasone dipropionate from a spacer device: what dose is available for inhalation? *Thorax* 1994; 49: 961–964
- ⁸⁸ O'Callaghan C, Lynch J, Cant M, Robertson C. Improvement in sodium cromoglycate delivery from a spacer device by use of an antistatic lining, immediate inhalation, and avoiding multiple actuation of drug. *Thorax* 1993; 48: 603–606
- ⁸⁹ O'Driscoll R. Review of methodology and development of UK nebulizer guidelines (1997) prepared by the British Thoracic Society. *Eur Respir Rev* 2000; 10 (Rev. 72): 203–205
- ⁹⁰ Olsson B, Asking L. Critical aspects of the function of inspiratory flow driven inhalers. *J Aerosol Med* 1994; 7 (Suppl. 1): 43–47
- ⁹¹ van der Palen J. Multiple inhalers confuse asthma patients. *Eur Respir J* 1999; 14: 1034–1037
- ⁹² Partridge MR, Woodcock A, Sheffler AL et al. Chlorofluorocarbon-free inhalers: are we ready for the change? *Eur Respir J* 1998; 11: 1006–1008
- ⁹³ Patton JS, Bukar J, Nagarajan S. Inhaled insulin. *Adv Drug Deliv Rev* 1999; 35: 235–247
- ⁹⁴ Pedersen S. How to use a rotahaler. *Arch Dis Child* 1986; 61: 11–14
- ⁹⁵ Petro W, Gebert P, Lauber B. Ursachen fehlerhafter Anwendung von Dosieraerosolen. *Pneumologie* 1994; 48: 191–196
- ⁹⁶ Pierart F, Wildhaber JH, Vrancken I, Devadason SG, Le Souef PN. Washing plastic spacers in household detergent reduces electrostatic charge and greatly improves delivery. *Eur Respir J* 1999; 13: 673–678
- ⁹⁷ Ross DL, Schultz RK. Effect on inhalation flow rate on the dosing characteristics of dry powder inhaler (DPI) and metered dose inhaler (MDI) products. *J Aerosol Med* 1996; 9: 215–226
- ⁹⁸ Sackner MA, Chong CS. Auxiliary MDI aerosol delivery systems. *Chest* 1985; 88: 161–169
- ⁹⁹ Sakula A. A history of asthma. *J R Coll Physicians Lond* 1988; 22: 36–44
- ¹⁰⁰ Saunders KB. Misuse of inhaled bronchodilator agents. *BMJ* 1965; 1: 1037–1038
- ¹⁰¹ Self TH, Rumbak MJ, Kelso TM. Correct use of metered-dose inhalers and spacer devices. *Postgrad Med* 1992; 92: 95–106
- ¹⁰² Shim C. Spacer disuse. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: A320
- ¹⁰³ Smith EC, Denyer J, Kendrick AH. Comparison of twenty three nebulizer/compressor combinations for domiciliary use. *Eur Respir J* 1995; 8: 1214–1221
- ¹⁰⁴ Smith KJ, Chan H.-K, Brown KF. Influence of flow rate on aerosol particle size distributions from pressurized and breath-actuated inhalers. *J Aerosol Med* 1998; 11: 231–245
- ¹⁰⁵ Stahlhofen W, Gebhardt J, Heyder J. Experimental determination of the regional deposition of aerosol particles in the human respiratory tract. *Am Ind Hyg Assoc J* 1980; 41: 385–397
- ¹⁰⁶ Svartengren K, Lindstad P.-A, Svartengren M, Philipson K, Bylin G, Camner P. Added external resistance reduces oropharyngeal deposition and increases lung deposition of aerosol particles in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 32–37
- ¹⁰⁷ Tang IN, Munkelwitz HR, Davis JG. Aerosol growth studies. III. *J Aerosol Sci* 1977; 8: 321–330
- ¹⁰⁸ The COPD guidelines group of the standards of care committee of the BTS. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52 (Suppl. 5): 1–28
- ¹⁰⁹ Thompson J, Irvine TH, Grathwohl K, Roth B. Misuse of metered-dose inhalers in hospitalized patients. *Chest* 1994; 105: 715–717
- ¹¹⁰ Thorsson L, Edsbacker S. Lung deposition from a pressurized metered dose inhaler attached to a spacer. *Eur Respir J* 1998; 12: 1340–1345
- ¹¹¹ Tiano SL, Dalby RN. Comparison of a respiratory suspension aerosolized by an airjet and an ultrasonic nebuliser. *Pharm Dev Technol* 1996; 1: 261–268
- ¹¹² Vidgen MT, Patronen TP, Kärkkäinen A, Karjalainen P. Effect of extension devices on the drug deposition from inhalation aerosols. *Int J Pharm* 1987; 39: 107–112
- ¹¹³ Visser J. Van der Waals and other cohesive forces affecting powder fluidization. *Powder Technol* 1989; 58: 1–10
- ¹¹⁴ Webb J, Rees J, Clark TJ. A comparison of the effects of different methods of administration of beta 2 sympathomimetics in patients with asthma. *Br J Dis Chest* 1982; 76: 351–357
- ¹¹⁵ Weber A, Morlin G, Cohen M, Williams-Warren J, Ramsey B, Smith A. Effect of nebuliser type and antibiotic concentration on device performances. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 249–260
- ¹¹⁶ Wettengel R, Berdel D, Hoffmann D, Krause J, Kroegel C, Kroidl RF, Leupold W, Lindemann H, Magnussen H, Meister R, Moor H, Nolte D, Rabe KF, Reinhardt D, Sauer R, Schultze-Werninghaus G, Ukena D, Worth H. Asthmatherapie bei Kindern und Erwachsenen. Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga in der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie. *Med Klin* 1998; 93: 639–650
- ¹¹⁷ Wetterlin K. Turbobhaler: a new powder inhaler for administration of drugs to the airways. *Pharm Res* 1988; 5: 506–508
- ¹¹⁸ Wigley FW, Londono JH, Wood SH, Shipp JC, Waldman RH. Insulin across respiratory mucosae by aerosol delivery. *Diabetes* 1971; 20: 552–556
- ¹¹⁹ Wildhaber JH, Devadason SG, Hayden MJ, James R, Dufty AP, Fox RA, Summers QA, Le Souef PN. Electrostatic charge on a plastic spacer device influences the delivery of salbutamol. *Eur Respir J* 1996; 9: 1943–1946
- ¹²⁰ Winsel K, Bergmann KC, Lachmann B. Untersuchungen über die Ultraschallverneblung von oberflächenaktiven Stoffen aus Lungengewebe und Lecithin-Dispersionen im Hinblick auf die künstliche Befüllung von Lungen. *Z Erkr Atmungsorgane* 1974; 140: 151–158
- ¹²¹ Zanen P, van Spiegel PI, van der Kolk H, Tushuisen E et al. The effect of the inhalation flow on the performance of a dry powder inhalation system. *Int J Pharm* 1992; 81: 199–203

Dr. Th. Voshaar

Krankenhaus Bethanien
Bethanienstr. 21
47441 Moers