Thieme

Spacer, Aerosoltherapie durch Raum und Zeit

Spacer, Aerosol Therapy through Space and Time

Autoren
Thomas Voshaar[1], Peter Haidl[2], Rolf Michael Clös[3]

Institute
1 Med. Klinik III, Schwerpunkt Pneumologie, Allergologie, Klin. Immunologie, Zentrum für Schlaf- und Beatmungsmedizin, Lungenzentrum (DKG), Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Duisburg-Essen, Krankenhaus Bethanien, Moers
2 Fachkrankenhaus Kloster Grafschaft GmbH, Akad. Lehrkrankenhaus der Philipps-Universität Marburg, Chefarzt Abteilung Pneumologie II, Schmallenberg
3 Mundipharma GmbH, Limburg

eingereicht 21.9.2016
akzeptiert 1.12.2016

Bibliografie
DOI https://doi.org/10.1055/s-0043-109628 | Pneumologie 2017; 71: 437–453
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse:
Dipl.-Biol. Rolf Michael Clös, Mundipharma GmbH, Mundipharma Straße 6 , 65549 Limburg
rolf-michael.cloes@mundipharma.de

ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der Literaturübersicht In diesem Review werden die Ergebnisse einer Literaturanalyse zur Anwendung von Spacern mit Dosieraerosolen beschrieben und bewertet.

Methodik Neben einer umfangreichen Aufarbeitung der Spacereffekte werden die Auswirkungen aktueller Leitlinien und Rahmenbedingungen für Produktzulassungen auf die Spaceranwendung beschrieben, die sich aus der Interaktion der Eigenschaften von Dosieraerosolen mit einem Spacer ergeben.

Ergebnisse Zur Vermeidung von Koordinationsproblemen bei der Auslösung eines Dosieraerosols zu Beginn der Einatmung sind Spacer generell sinnvoll. Für alle Dosieraerosol-Spacer-Kombinationen gilt zudem, dass die Mund-Rachen-Deposition im Vergleich zur Dosieraerosolanwendung ohne Spacer reduziert wird. Einige neuere Dosieraerosole setzen allerdings das Aerosol in einer Qualität frei, die einen Spacer zur Vermeidung einer hohen Wirkstoffdeposition im Mund-Rachen-Raum nicht zwingend erforderlich macht, weil die Aerosolqualität über einen Spacer nicht mehr wesentlich verbessert werden kann. Die aus einem Spacer freigesetzte Wirkstoffmasse und die Aerosolqualität variieren aber erheblich bei Verwendung unterschiedlicher Spacer. Ein Spacerwechsel kann bei Verwendung des gleichen Dosieraerosols maximal zu einer Verdopplung oder Halbierung der applizierten Wirkstoffmenge führen. Diese Fakten werden inzwischen von der europäischen Zulassungsbehörde berücksichtigt.

Schlussfolgerung Die Fachinformationen der Dosieraerosole, die nach 2009 entwickelt und zugelassen wurden, sollten, sofern eine Spaceranwendung vorgesehen ist, mindestens eine konkrete Spacerempfehlung aussprechen, die auf entsprechenden In-vitro-Daten bzw. ergänzenden In-vivo-Daten beruht. Wird ein anderer Spacer als der empfohlene mit diesem Dosieraerosol eingesetzt, ist es nicht möglich, die applizierte Dosis vorherzusehen. Dies sollte bei der Spacerauswahl berücksichtigt werden.

ABSTRACT

Aim of the literature review Within this review, results of a literature analysis on the application of spacers with pressurized metered dose inhalers (pMDI) are described and evaluated.

Methods Next to an extensive revision on effects of spacers, the impacts of current guidelines and the conditions for product authorisations on the use of spacers are described which result from the interplay of characteristics from dose inhalers with a spacer.

Results Spacers are generally useful to avoid coordination problems concerning the actuation of a pMDI at the beginning of an inhalation. Furthermore, in comparison to the pMDI application without a spacer a reduced mouth-throat deposition is applicable to all pMDI spacer combinations. However, some new pMDI release the aerosol in a quality that may not necessarily require a spacer to avoid a high drug deposition in the mouth-throat area as the aerosol quality will not be greatly improved with a spacer. The delivered mass of the active ingredient as well as the aerosol quality released from a spacer vary substantially with the use of different spacers. A change of spacer while using the same dose inhaler can maximally result in a doubling or halving of the quantity of the active ingredient applied. These facts are nowadays considered by the European regulatory agency.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Conclusion If a spacer application is intended for pMDIs that were developed and approved after 2009, the correspondent SMP (Summary of Product Characteristics) should at least make one specific recommendation for a spacer that should be based upon relevant in vitro data or additional in vivo data. If a different spacer than the recommended one is used, the effectively applied dose cannot be correctly anticipated. This should be considered when choosing a spacer.

Einleitung

Spacer sind Inhalierhilfen für Dosieraerosole, die entwickelt wurden, um die Applikation von Wirkstoffen in die Atemwege zu verbessern [1–5]. Unter dem Begriff „Spacer" werden verschiedene dem Dosieraerosol vorgeschaltete Hohlraumsysteme subsumiert [1, 4, 5].

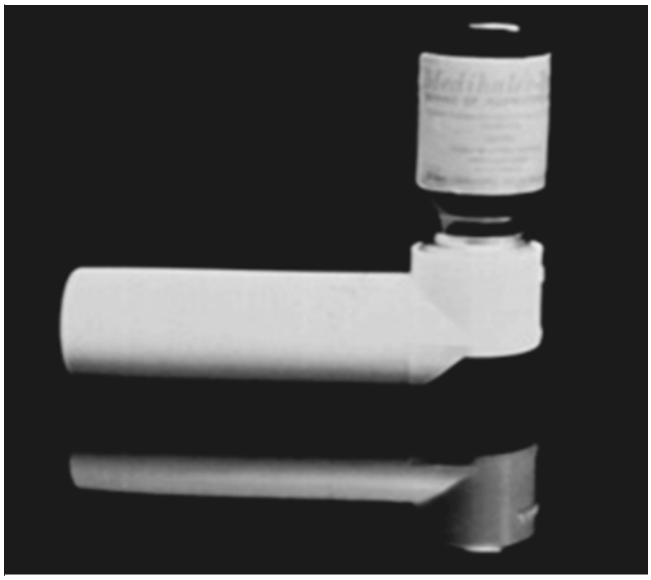
Sie werden verwendet, wenn Patienten ein Dosieraerosol nicht optimal einsetzen können, beispielsweise, weil sie die Auslösung des Sprühstoßes und die Inhalation zeitlich nicht zu koordinieren vermögen [1–9]. Ein weiteres Einsatzgebiet für Spacer ist die Vermeidung von sprayassoziierten Irritationen, zum Beispiel durch einen Kältereiz („cold freon effect") im Mund-Rachen-Raum [9, 10]. Von großer Bedeutung ist die Reduktion der oropharyngealen Deposition insbesondere von inhalativen Glukokortikoiden (ICS). Dies vermindert Nebenwirkungen.

Die ersten Dosieraerosole, Medihaler EPI und Medihaler ISO, eingeführt im Jahre 1956, verfügten über ein im Vergleich zu heutigen Präparaten sehr langes (7,6 cm) Mundstück [1].

Das erste Dosieraerosol wurde also quasi mit einem Spacer geboren (siehe ▶ **Abb. 1**).

Bereits 1958 wurde bei den ersten Asthma-Behandlungen mit ICS (aerosolisiertes Prednisolon und Hydrocortison) eine zusätzliche Mundstückverlängerung (14 inches, 35,56 cm) in Verbindung mit einem Dosieraerosol eingesetzt, um die Deposition dieser Steroide im Mund-Rachen-Raum zu reduzieren [6]. Dieses Mundstück verringerte zwar die applizierte Dosis, verbesserte aber das Verhältnis von extrathorakaler Deposition zur intrathorakalen Deposition. Spacer sind also so alt wie die Dosieraerosole, deren Funktion sie unterstützen sollen.

Die Qualität der Dosieraerosole hat sich im Lauf der Zeit verbessert. Der entscheidende Fortschritt bei der Entwicklung der Dosieraerosole ging einher mit der Umstellung von FCKW-Treibgasen (Fluorchlorkohlenwasserstoffe) auf HFA-Treibmittel (Hydrofluoroalkane) um die Jahrtausendwende [11–17]. Die umwelt- und ozonschädigenden FCKW-Treibgase wurden ersetzt durch HFA, die umweltverträglicher sind. Heute werden höhere Lungendepositionswerte mit HFA-Dosieraerosolen erzielt als mit den historischen FCKW-Präparaten. Einige der modernen Dosieraerosole setzen das Aerosol in einer Qualität frei, die einen Spacer hinsichtlich der Mund-Rachen-Deposition nicht zwingend erforderlich macht. Auch die Auswirkungen von Koordinationsfehlern auf die Lungendeposition werden durch Aerosole mit kleinen Partikeln (Tröpfchen und Feststoff) vermindert [12]. Andererseits wurde nicht bei allen Dosieraerosolen diese Möglichkeit einer grundsätzlichen Produktverbesserung genutzt [10, 17]. Dadurch sind heute Dosieraerosole im Markt, die sehr unterschiedliche Aerosolqualitäten aufweisen, die auch relevant sind in Bezug auf die Frage, ob die Anwendung eines Spacers für das jeweilige Applikationssystem notwendig ist oder nicht. Für die meisten Dosieraerosole gilt, dass wir deren spezifische aerosolphysikalische Eigenschaften nicht kennen bzw. diese dem Verordnenden nicht kommuniziert werden.



▶ **Abb. 1** Das erste Dosieraerosol „Medihaler Iso", das aus einer kunststoffbeschichteten Glasampulle, einem 50 µl Dosierventil und einem langen Mundstückadapter aus Kunststoff bestand (mit freundlicher Genehmigung der 3M UK).

Ebenso wie die Dosieraerosole wurden die Spacersysteme im Laufe der Zeit verbessert und an aktuelle Erkenntnisse und Entwicklungen angepasst [1].

Veränderungen im Bereich der Devicezulassungen haben einen Einfluss auf die Auswahl einer Spacer-Dosieraerosol-Kombination.

Diese Veränderungen im Bereich der Devices, der Aerosolqualität und der zulassungsrechtlichen Rahmenbedingungen machen den Spacer zu einem aktuellen Thema. Diese Übersicht soll den aktuellen Stellenwert der Spacernutzung in der Inhalationstherapie bei Erwachsenen hervorheben.

Spacer spielen eine zentrale Rolle in der Therapie von Kindern unter 6 Jahren, weil die kognitiven Voraussetzungen für eine koordinierte Inhalation nicht gegeben sind und die systemische Steroiddosis so gering wie möglich sein sollte. Die Sinnhaftigkeit der Spacernutzung in dieser Altersgruppe ist unstrittig und braucht daher keine Neubetrachtung. Einzelne Aspekte aus diesem Artikel können aber auch für die Spaceranwendung bei Kindern hilfreiche Informationen liefern.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Material und Methoden

Die systematische Literaturrecherche wurde für den Zeitraum von 1956 bis 2016 durchgeführt, mit dem Ziel, sämtliche Literatur zu den verschiedenen Spacerdevices und Nebenwirkungen der Anwendung von Dosieraerosolen zu erfassen. Als Suchbegriffe wurden verwandt: "add-on device", "holding chamber", "valved holding chamber", "tube spacer", "spacer", "throat deposition", "MDI coordination" in Verbindung mit den Begriffen: "MDI", "metered dose inhaler", "pMDI", "p&b" (press and breathe) und "Dosieraerosol", da der Begriff Spacer auch in vielen anderen technischen Bereichen genutzt wird. Das Suchergebnis wurde auf Vollständigkeit überprüft durch den Vergleich mit zitierter Literatur aus Review-Artikeln zum Thema Spacer und gegebenenfalls ergänzt. Ferner wurde Literatur genutzt, die von den Autoren über Jahre gesammelt und archiviert wurde.

Ergebnisse

Was ist ein Spacer?

Ein Spacer ist eine Inhalierhilfe und ein Zubehörteil für Dosieraerosole. Spacer bestehen in der Regel aus Plastik oder Metall und sind sehr unterschiedlich hinsichtlich Form und Größe [1, 3].

Die Aufgabe eines Spacers ist es, große Partikel (Treibmitteltröpfchen mit Wirkstoff oder Wirkstoff in fester Form), die das Mundstück des Dosieraerosols verlassen, aus der Sprühwolke abzufangen und durch eine räumliche und zeitliche Verlängerung der Wegstrecke zwischen Dosieraerosolmundstück und Mundraum des Patienten die Masse und Geschwindigkeit der Partikel zu reduzieren. Diese nun kleineren und langsameren Partikel werden nur noch zu einem geringen Teil im Mund-Rachen-Raum abgeschieden. Lokale Nebenwirkungen, die durch die Deposition von Wirkstoff im Mundraum eintreten können, werden minimiert [1–5]. Eine weitere primäre Aufgabe des Spacers besteht darin, die Koordination zwischen Auslösen des Gerätes und dem Inhalationsbeginn zu entkoppeln. Diesen Effekt zeigen aber nur Spacer ab einem bestimmten Volumen.

Was bewirken Spacer?

Vermeidung einer hohen oropharyngealen Deposition von ICS und somit Vermeidung lokaler Nebenwirkungen (Soor)

Die Häufigkeit, einen Mund-Rachen-Soor infolge der Inhalation von ICS zu entwickeln, wird in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben.

Barnes et al. kommen in einem Review-Artikel über die Wirksamkeit und Sicherheit von ICS zu dem Ergebnis, dass die Häufigkeit von Candidiasis oder Soor nach Anwendung von ICS für erwachsene Patienten bei 5 % liegt [17].

Eine US-Studie untersuchte in einer retrospektiven Analyse, wie häufig eine begleitende antimykotische Behandlung für Patienten erforderlich war, die mit ICS behandelt wurden. 2,6 % der ICS-Patienten wurden so begleitend therapiert, was nahelegt, dass die ICS-Nebenwirkung behandlungsbedürftig war [18].

Kaliner et al. (2005) konnten als Ergebnis eines Delphi-Prozesses folgende Verteilung der Häufigkeit lokaler Nebenwirkungen nach der Anwendung von ICS ermitteln: Orale Candidiasis (5,6 %), Husten (5,3 %), Soor (4,8 %) und Dysphonie (4,1 %) [19].

In einem weiteren Übersichtsartikel wurden in Deutschland zugelassene ICS hinsichtlich ihrer Pharyngitis-/Soor-Wahrscheinlichkeit aufgelistet. Diese lag bei 4–14 % [20].

In einer zahlenmäßig umfangreichen retrospektiven Datenbank-Analyse (n = 12 897 vs. n = 26 834) wurde die Häufigkeit des Auftretens einer oralen Candidiasis bei der Anwendung von HFA-BDP-Dosieraerosol (HFA-BDP = Hydrofluoroalkane-Beclometasondipropionat) verglichen mit FP/SAL-Diskus® (FP/SAL = Fluticasonpropionat/Salmeterolxinafoat). Oropharyngeale Candidiasis trat in der HFA-BDP-Gruppe bei 2,7 % der Patienten auf gegenüber 3,2 % in der FP/SAL-Kohorte [21].

Es gibt möglicherweise wirkstoffspezifische Unterschiede bezüglich der Häufigkeit des Auftretens oropharyngealer Nebenwirkungen. Diese wurden auch schon in Metaanalysen beschrieben [22]. Allerdings wurden bei der Interpretation der Ergebnisse die produkt- bzw. devicespezifischen Eigenschaften wie Partikelgröße der Wirkstoffteilchen (Feststoffe oder Treibgasgemische, Tröpfchen) oder Austrittsgeschwindigkeiten, die zu einer unterschiedlichen Mund-Rachen-Deposition führen können, nicht berücksichtigt [22].

Eine hohe oropharyngeale Deposition ist zu erwarten, wenn Aerosolteilchen mit einer hohen Partikelmasse inhaliert werden und/oder wenn diese eine hohe Geschwindigkeit haben. Partikel mit einer hohen Masse sind zum Beispiel Teilchen mit einem aerodynamischen Teilchendurchmesser von > 3–10 µm. Bei Dosieraerosolen sind dies meist Tröpfchen, in denen der Wirkstoff im Treibmittel gelöst oder suspendiert vorliegt. Aufgrund der Massenträgheit fliegen diese Teilchen geradeaus und können somit nicht dem Atemstrom folgen. Sie deponieren durch Aufprall (Impaktion) im Mund-Rachen-Raum.

Eine Reduktion der oropharyngealen Deposition durch die Verwendung eines Spacers ist möglich, weil dieses Hilfsmittel in der Lage ist, die Geschwindigkeit und/oder die Teilchengröße des Aerosols deutlich zu reduzieren. Der Haupteffekt der Spacer besteht darin, große, nicht respirable Partikel zurückzuhalten. Spacer mit größeren Volumina stellen zudem mehr respirable Partikel zur Verfügung. Die Verdunstung der Treibgaströpfchen, in denen je nach Wirkstärke mehr oder weniger Wirkstoff als Suspension oder in gelöster Form vorliegt, findet im Hohlraum des Spacers und nicht im Mund-Rachen-Raum statt.

Die Teilchen verlieren im Spacer an Geschwindigkeit und werden kleiner, da die großen Tröpfchen verdampfen und somit kleinere Wirkstoffpartikel (Restpartikel) entstehen.

Jede Verlängerung der Wegstrecke zwischen Mundstück des Dosieraerosols und Patient (Mund) begünstigt die Teilchengrößenreduktion durch die umgebende Luft (Verdunstung und damit Massenreduktion) und die Verminderung der Teilchengeschwindigkeit (Bremseffekt). Selbst einfachste Hilfsmittel zeigen diesen Effekt [23, 24]. Wilkes et al. konnten zeigen, dass ein simples Papprohr (Länge 11,5 cm) aus dem Zentrum einer Toilettenpapierrolle eine deutliche Erhöhung des Feinpartikelanteils (Teilchen < 4,7 µm) und eine Reduktion der Mund-Ra-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

chen-Deposition bewirkt [23]. Auch einfache Plastikflaschen unterschiedlicher Größe (237 ml, 500 ml, 1000 ml, 1500 ml), als Spacer umfunktioniert, zeigen diesen Effekt und führen zu einer drastischen Reduktion der oropharyngealen Deposition [24]. Sheth et al. untersuchten in vitro die Wirkstofffreisetzung bei der Anwendung eines Dosieraerosols (HFA-BDP, 80 µg) und des Dosieraerosols plus Spacer (AeroChamber®) im Vergleich zu verschiedenen kostenlosen Abstandshaltern (Toilettenpapierrolle, Papierhandtuchrolle, zusammengerolltes Papier, kleine und große Plastikflaschen und Vernebler-Reservoir-Tube). Im Hinblick auf die freigesetzte respirable Masse waren Plastikflaschen und die verschiedenen Papierrollen dem AeroChamber® überlegen [25].

Als gesichert gilt, dass die oropharyngeale Deposition durch die Verwendung eines Spacers weitgehend reduziert wird und somit auch die oropharyngealen Irritationen und Nebenwirkungen. Die Größenordnung der Reduktion ist abhängig von verschiedenen Spacereigenschaften. Insgesamt gilt, dass Spacersysteme die oropharyngeale Deposition um das 7–20fache verringern, also von ca. 70 % auf bis zu 5 % [2].

Vermeidung von Heiserkeit

Heiserkeit (Dysphonie) ist eine häufige Nebenwirkung der ICS-Inhalation [17]. Es gibt große Unterschiede hinsichtlich der Inzidenzraten bei verschiedenen Studien, die durch methodische Faktoren zu erklären sind [26, 27]. Auch werden unterschiedliche Inzidenzraten für verschiedene ICS und Devices beschrieben [26]. Da aber die ICS mit unterschiedlichen Devices appliziert wurden und selbst unter gleichen Devices enorme Depositionsunterschiede auftreten können, sind die Ergebnisse nicht eindeutig und allgemeingültig.

Als Ursache für das Auftreten von Heiserkeit bei Anwendung von ICS werden eine Stimmbandmyopathie oder Mukosaveränderungen angenommen, andere Ursachen sind jedoch nicht auszuschließen [27]. Bei einer Routine HNO Untersuchung werden diese Veränderungen unerkannt bleiben.

In einer Studie inhalierten 255 Patienten ein ICS (BDP oder Budesonid [BUD]). Die Kontrollgruppe enthielt 100 Patienten, die keine ICS inhalierten. 58 % der ICS-Gruppe berichtete von Heiserkeit bzw. anderen Rachensymptomen im Vergleich zu 13 % in der Kontrollgruppe. Es waren keine Unterschiede zwischen BDP und BUD zu verzeichnen. Die Symptome traten bei Frauen häufiger auf. Die Nutzung von Spacern, in diesem Fall Large Volume Spacer (Volumatic® und Nebuhaler®), hatte keinen Effekt auf die Häufigkeit des Auftretens der Symptome [28].

Auch in einer ausführlichen Übersichtsarbeit über die Wirksamkeit und Verträglichkeit der ICS kommen die Autoren zu dem Schluss, dass eine Spaceranwendung das Auftreten von Heiserkeit nicht verringert [17]. Eine Untersuchung der Häufigkeit von Heiserkeit bei Kindern kam zu deutlich niedrigeren Inzidenzen (14,1 %) [29]. Eine Dysphonie trat bei Kindern, die einen Spacer benutzten, häufiger auf als bei der Inhalation von ICS mit Dosieraerosol alleine [29].

Nach unseren Erfahrungen handelt es sich bei Heiserkeit nach ICS-Inhalation um eine Myopathie des Stimmapparates, die unabhängig von einem Soorbefall auftreten kann und die nur mittels stroboskopischer Untersuchung objektivierbar ist. Diese Nebenwirkung wird durch eine Spacerbenutzung im Gegensatz zum Soor entsprechend der aktuellen Literatur nicht signifikant reduziert. Obwohl es keine eindeutigen Erkenntnisse gibt, ob Spacer einen Einfluss auf die Häufigkeit von Heiserkeit haben, werden Spacer allgemein zur Vermeidung dieser Nebenwirkung empfohlen [27].

Vermeidung von Koordinationsfehlern bei der Anwendung von Dosieraerosolen

Durch die zusätzliche Nutzung eines Spacers soll die zeitliche Koordination erleichtert und somit Anwendungsfehler vermieden werden.

Eine Koordination zwischen Einatmung und Sprühstoßauslösung ist bei der Inhalation mit Dosieraerosolen für den gewünschten Therapieerfolg von entscheidender Bedeutung. Diese Koordination gelingt nicht allen Patienten zufriedenstellend. Etwa 50 % der Patienten sind nicht in der Lage, ein Dosieraerosol hinsichtlich der Koordination von Inhalation und Sprühstoßauslösung optimal anzuwenden [9]. Bei einem Teil dieser Patienten können die Koordinationsfehler gravierend sein, sodass sie eine effektive Therapie unmöglich machen [30, 31].

Die Dimension und die klinische Bedeutung der Fehlanwendungen werden von den frühen Untersuchungen zu diesem Thema bis heute sehr unterschiedlich bewertet [7, 8, 30, 31]. Molimard et al. (2003) zeigten, dass 28 % der Patienten, die ein Dosieraerosol anwendeten, mindestens einen kritischen (therapierelevanten) Fehler begingen [31]. Melani et al. (2011) bewerten diesen Patientenanteil deutlich niedriger. Sie fanden heraus, dass nur 12 % der Patienten bei einer Dosieraerosolanwendung kritische Fehler machten [30]. In dieser Studie waren Koordinationsfehler ein Teil der kritischen Anwendungsfehler. Der Anteil der kritischen Anwendungsfehler bei Dosieraerosolen war damit deutlich niedriger als bei den ebenfalls in dieser Studie untersuchten Pulverinhalatoren (Turbohaler® 44 %, Diskus® und Handihaler® jeweils 35 %) [30], obwohl die Anwendung von DPI keine Koordination erfordert.

Generell können Koordinationsfehler zu einer reduzierten therapeutischen Wirksamkeit und einer reduzierten Asthmakontrolle führen [32].

Die Benutzung eines Spacers mit einem geringen Volumen erfordert ebenso wie die Anwendung der Dosieraerosole eine Koordination. Bei Spacersystemen mit größerem Volumen wird der Sprühnebel in den Spacer abgegeben und kann dort ohne große Wirkstoffverluste für 1 bis 2 Sekunden verbleiben. Die Zeitphase innerhalb derer die Koordination von Sprühstoßauslösung und Inhalationsbeginn stattfinden sollte, verschiebt sich von Sekundenbruchteilen auf einige Sekunden. Länger als 3 bis 4 Sekunden sollte diese Verzögerung der Inhalation nicht betragen, da ansonsten deutliche Wirkstoffverluste hauptsächlich durch den Einfluss der Gravitation auftreten [33, 34].

Diese Aussage gilt auch für Spacer, die antistatische Beschichtungen aufweisen, sowie für Metallspacer (siehe Antistatische Spacer) [35, 36].

Daher müssen die Patienten hinsichtlich der korrekten Inhalationstechnik bei der Spacernutzung geschult werden [1, 37].

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Vermeidung einer Reizung im Rachenbereich („cold freon effect“)

Spacer reduzieren die Impaktion von Wirkstoff und wirkstofffreien Tröpfchen im Mund-Rachen-Bereich. Dadurch reduzieren sie die Wahrscheinlichkeit von Irritationen im Vergleich zur Dosieraerosol-Anwendung ohne Spacer [4].

Der „cold freon effect“ ist eine Reizung der Schleimhäute durch den kalten Sprühnebel eines Dosieraerosols, sodass manche Patienten den Inhalationsvorgang nach Sprayauslösung abbrechen. Die Kälte entsteht durch Verdunsten der Treibgasanteile. Jede Verlängerung der Wegstrecke durch Abstandshalter oder großvolumige Spacer erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass das Treibgas verdunstet, bevor es den Rachenraum erreicht. Dadurch steigt die Temperatur des Aerosols. Da gleichzeitig auch die Impaktionswahrscheinlichkeit reduziert wird, sind Spacer in der Lage, diesen „Reiz“ zu minimieren.

Die Aerosoltemperaturen der marktüblichen Dosieraerosole im Mund-Rachen-Raum sind sehr unterschiedlich. Einige Produkte erreichen Temperaturwerte unterhalb von −30 °C, andere liegen deutlich im Plusbereich [10]. Brambilla et al. fanden bei 10 verschiedenen Dosieraerosolen Spraytemperaturwerte von −54 bis +4 °C. Bei diesen Dosieraerosolen konnten durch Spacernutzung die Spraytemperaturen auf Umgebungstemperatur angehoben werden [38]. Weiterhin wurde beschrieben, dass die Temperatur der Sprays in folgender Reihenfolge von der Formulierung abhängig ist: HFA-Suspension < FCKW-Suspension < HFA-Lösung. Diese Aussage ist heute nicht mehr zutreffend, weil exemplarisch für eine HFA-Suspension mit einer ICS/LABA-Fixkombination (FP/FORM) gezeigt wurde, dass sie ein vergleichsweise warmes Spray abgibt [39]. Weitere Details hierzu finden sich im Kapitel „Eigenschaften der Dosieraerosole“.

Erhöhung der Lungendeposition von Wirkstoffen durch Spaceranwendung

Newman et al. konnten in einer Studie zur Deposition (Szintigrafie) von Dosieraerosolen mit und ohne Inhalationshilfe zeigen, dass ohne Spacer lediglich 8,7 % der Testsubstanz (^{99m}Tc-markiertes Teflon) die Lunge erreichte, während 80,9 % im oropharyngealen Bereich deponierte. Dieses Verhältnis veränderte sich gravierend nach Verwendung eines großvolumigen Spacers. Die Lungendeposition stieg auf 20,9 %, der oropharyngeal deponierte Anteil sank auf 16,5 % [40]. Noch bessere Ergebnisse konnten mit einem Volumatic®-Spacer gezeigt werden [41]. Dempsey et al. konnten durch Messungen der systemischen Bioverfügbarkeit zeigen, dass die Inhalation mit einem FP-Dosieraerosol (FCKW) entweder mit oder ohne großvolumigen Spacer zu einem 1:2 Depositionsergebnis führt. In dieser Studie waren die Anwender trainiert, die Inhalation richtig durchzuführen. Die Spacernutzung führte also zu einer Verdopplung der inhalierten Wirkstoffmenge [42].

Verschiedene Untersuchungen kamen zu dem Ergebnis, dass die Nutzung eines Spacers im Vergleich zur Dosieraerosolanwendung ohne Hilfsmittel zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich der Lungendeposition führt [5, 43].

Morén et al. beschreiben, dass großvolumige Spacer geringere Wirkstoffmengen durch Deposition an der Spacerwand zurückhalten als kleinvolumige [44]. Der Grund hierfür ist, dass großvolumige Spacer die komplette Sprühwolke räumlich aufnehmen können, während bei kleineren Volumina ein häufigerer Wandkontakt der Aerosolteilchen bei Ausdehnung der Wolke auftritt [44]. In einer Studie von Feddah et al. wurden verschiedene Dosieraerosole mit unterschiedlichen Spacern getestet. Die meisten Spacer schienen die am Mundstück des Spacers freigesetzte Feinpartikeldosis (FPD = fine particle dose) im Vergleich zur Dosieraerosolapplikation ohne Spacer zu erhöhen. Es gab aber auch gegenteilige Ergebnisse. Feddah et al. zeigten, dass Spacer und Dosieraerosole nicht beliebig kombiniert werden können bzw. Daten einer Dosieraerosol-Spacer-Kombination nicht auf eine andere übertragen werden können [45]. Sie untersuchten den Output (Wirkstofffreisetzung) an Feinpartikeln (FPD) bei BDP-Dosieraerosolen in Kombination mit verschiedenen Spacern. Sie fanden bei der Verwendung von verschiedenen Spacern mit einem bestimmten Dosieraerosol in zwei Fällen eine Erhöhung (+77,7 % und +41,3 %) dieser Feinpartikelmasse im Vergleich zum Output des Dosieraerosols allein. Bei einem anderen Spacer war die FPD sogar geringer (−21,4 %) als bei Dosieraerosolanwendung ohne Spacer. Bei einem weiteren Dosieraerosol verbesserten alle genutzten Spacer den freigesetzten Feinpartikelanteil [45].

In-vitro-Messungen der Partikelfreisetzung eines ICS/LABA-Dosieraerosols (LABA = „long-acting beta-agonist“) ergaben, dass einer der Spacer keine Veränderung der freigesetzten Wirkstoffmenge bewirkte, zwei andere aber die Wirkstoffabgabe am Mund über den Spacer reduzierten [46].

Bei einer anderen ICS/LABA-Kombination führte der Einsatz eines Spacers zu einer deutlichen Erhöhung (ICS 41 %, LABA 45 %) der Lungendeposition [47].

Barry und O’Callaghan untersuchten die Freisetzung von unterschiedlichen Wirkstoffen bei sieben verschiedenen Spacerdevices [48]. Für DNCG (Di-Natrium-Cromoglicat) und Salbutamol bestätigten sie eine höhere Wirkstoffabgabe der großvolumigen Spacern im Vergleich zu solchen mit kleineren Volumina. Für BDP waren die Unterschiede weniger ausgeprägt. Die Studie zeigte, dass unterschiedliche Spacer deutlich unterschiedliche Mengen eines Medikaments zur Inhalation zur Verfügung stellen und dass unterschiedliche Wirkstoffe (Dosieraerosol-Präparate) bei untersuchten Spacertypen unterschiedliche Output-Ergebnisse erzielen. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass das Performance-Ergebnis einer Kombination aus Spacer und Dosieraerosol bekannt sein sollte, bevor eine entsprechende Verordnung erfolgt.

Die gleichen Autoren kamen in einer In-vitro-Untersuchung zum Einfluss der Wirkstoffe, Flussverzögerungseffekte, Luftflussunterschiede und Spacerreinigung auf die Wirkstofffreisetzung bei verschiedenen Spacern (Babyhaler®, Volumatic® und AeroChamber®) zu dem Ergebnis, dass Spacer für jeden Wirkstoff, für den sie eingesetzt werden sollen, bewertet werden müssen [49].

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Die Anwendung eines Spacers (AeroChamber® oder Volumatic®) mit extrafeinem HFA-BDP veränderte nicht die Lungendeposition im Vergleich zur Dosieraerosol-Anwendung, reduzierte aber zusätzlich die niedrige oropharyngeale Ablagerung von Wirkstoff von ca. 29 % auf ca. 2 % der freigesetzten Dosis [50].

Wird das gleiche Dosieraerosol mit Spacern unterschiedlicher Hersteller appliziert, können sich beträchtliche Dosisschwankungen ergeben [51, 52]. In einer Untersuchung von Bisgaard et al. konnte ein Wechsel des Spacers die applizierte Dosis sogar verdoppeln [51].

Alle diese Untersuchungsresultate zeigen, dass bei einem Dosieraerosol der Wechsel zu einem anderen Spacer zu völlig anderen Ergebnissen hinsichtlich der Aerosolqualität (FPD) und der Lungendeposition führen kann [5].

Diese Erkenntnisse haben mittlerweile auch Eingang in die Anwendungsempfehlungen verschiedener Guidelines gefunden [52, 53]. Die GINA-Empfehlungen stellen fest, dass die Größe eines Spacers die zur Inhalation verfügbare Wirkstoffmasse in einer sehr komplexen Art und Weise, in Abhängigkeit vom verschriebenen Wirkstoff und Dosieraerosol, beeinflussen und dass die Dosisfreisetzung von Spacer zu Spacer variieren kann [52].

Spacer sind daher nicht beliebig austauschbar.

Eigenschaften unterschiedlicher Spacerformen

Abstandshalter (Tube Spacer) vergrößern die Wegstrecke zwischen Mundstück und Mund des Patienten. Die Sprühstoßwolke (englisch „plume“) und die darin transportierten Partikel (Feststoffpartikel, Treibmitteltröpfchen mit und ohne Wirkstoff, sonstige Aerosolbestandteile) werden durch die Umgebungsluft abgebremst und verlieren dadurch an Geschwindigkeit. Je länger die Wegstrecke ist, desto mehr wird das Aerosol abgebremst. Dadurch wird der Mund-Rachen des Patienten mit einer zeitlichen Verzögerung erreicht. Über diese zusätzliche Strecke können Treibmitteltröpfchen verdunsten und die transportierten Partikel an Größe verlieren. Durch die Reduktion der Geschwindigkeit und der Größe sinkt die Wahrscheinlichkeit einer Impaktion im Mund-Rachenraum.

Bei der Anwendung eines Tube Spacers ist eine exakte zeitliche Koordination von Inspiration und Auslösung des Dosieraerosols erforderlich, wie auch bei der Anwendung ohne diese Inhalationshilfe [1].

Spacer mit Einwegventilen (Valved Holding Chambers, VHC) verlängern ebenfalls die Weg- und Zeitstrecke und haben damit die gleichen Einflüsse auf die Aerosoldynamik wie andere Spacer auch. VHC sind Kammersysteme, die über ein Einwegventil mit einem niedrigen Flusswiderstand verfügen. Durch das Einwegventil kann der Spacer geleert werden (Inhalation), aber es kann keine Atemluft in den Spacer gelangen (Exhalation). Davon profitieren in erster Linie die Patienten, die nicht koordinieren können [1]. Es gibt sowohl großvolumige (z. B. Nebuhaler®) als auch kleinvolumige VHC. Auch die Ventiltechnik kann sehr unterschiedlich sein [1].

Den Unterschieden der VHC in Form und Größe entsprechend, sind die In-vitro- und In-vivo-Depositionsergebnisse dieser Spacergruppe sehr variabel [1].

VHC sind anderen Spacerformen bei der Lösung von Koordinationsproblemen und Patienten, die mit Ruheatmung inhalieren, überlegen [1]. Der besondere Vorteil dieses Spacertyps ist, dass Patienten, die mit einem sehr geringen Volumen inhalieren (Ruheatmung), den Spacer mit mehreren Inhalationsvorgängen leeren können [1].

Großvolumige Spacer (Large Volume Spacer) haben ein großes Kammervolumen (≥ 750 ml) und bezüglich der Wirkstofffreisetzung Vorteile gegenüber den kleinvolumigen Spacern (< 200 ml) [1]. Die FPD (Anteil der Dosis < 4,7 µm), die ein Spacer abgibt, erhöht sich mit dem Spacervolumen. Diese Korrelation besteht bis zu einem Volumen von einem Liter [54]. Größere Volumina bringen keinen Zusatzvorteil. Der Größe eines Spacers sind also Grenzen gesetzt [54].

Großvolumige Spacer haben gegenüber kleineren Spacern den Vorteil einer höheren Lungendeposition [1, 55]. Es gibt aber auch Studienergebnisse, die zeigen, dass kleinvolumige Spacer (150 – 200 ml) hinsichtlich der Aerosolqualität mit großvolumigen vergleichbar sind [56].

Der Nachteil der großvolumigen Spacer ist, dass sie groß und auffällig sind und nicht in jede Tasche passen („pocketability“) [1].

Newman und Newhouse kommentierten den Effekt der Spacergröße folgendermaßen: „Während die Wirksamkeit dieser Geräte vom einen zum anderen variieren und Ingenieure sich wahrscheinlich für die effizientesten, also in aller Regel die größten, entscheiden würden, haben Kliniker andere Faktoren zu berücksichtigen, um eine optimale Patienten-Compliance zu erhalten [43].“

Antistatische Spacer

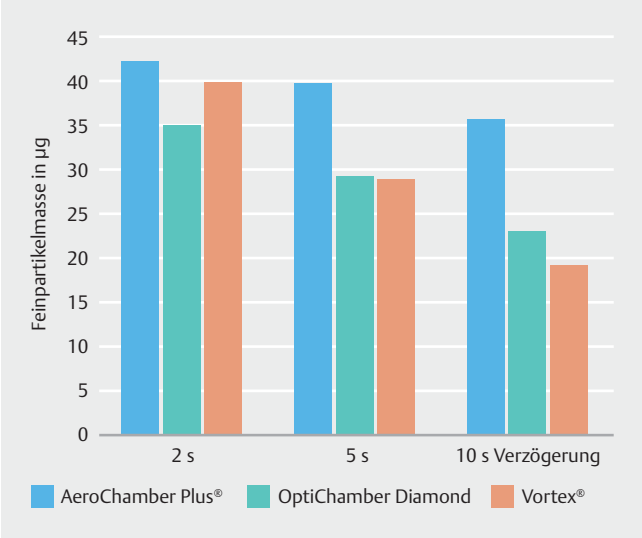
O’Callaghan ließ bereits 1991 den ersten antistatischen Spacer patentieren [1]. Er konnte zeigen, dass antistatisch beschichtete Spacer die Wirkstofffreisetzung aus einem Spacer deutlich verbesserten [57].

Nicht antistatische Plastikspacer können, vor allem wenn sie neu sind, sehr viel Wirkstoff zurückhalten [58 – 61]. Dies haben verschiedene Untersuchungen gezeigt. Priming, also die Freisetzung von nicht inhalierten Hüben in den Spacer, erhöhte den Output an Wirkstoff durch Neutralisation der elektrostatischen Ladung der Spacerwände [62, 63]. Auch die Art der Reinigung kann die Aufladung der Plastikteile stark beeinflussen [63].

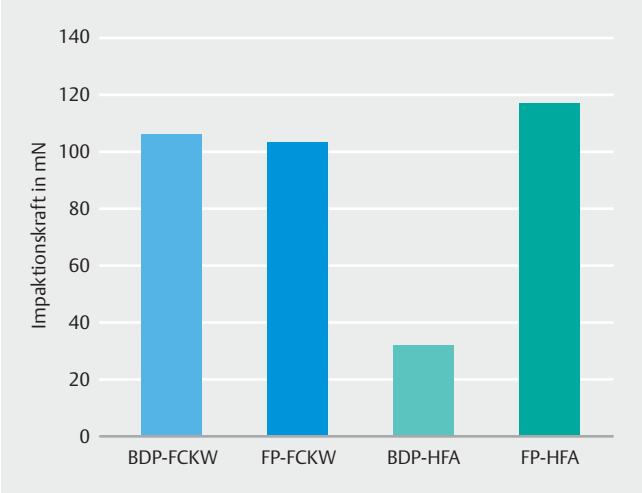
Wildhaber et al. [63] und Pierart et al. [64] untersuchten den Einfluss verschiedener Coating-Methoden auf die Freisetzung von Salbutamol aus einem Volumatic® Spacer. Sie empfahlen, Spacer mit ionischen Detergentien zu waschen, um die elektrostatischen Einflüsse auf den Aerosoloutput zu minimieren und den respirablen Anteil sowie die Lungendeposition zu erhöhen. Kenyon et al. konnten zeigen, dass die elektrostatische Ladung eines Spacers die Höhe der Lungendeposition beeinflusst. Sie empfahlen die Verwendung von Metallspacern, weil diese keine elektrostatischen Ladungen tragen können [62].

Dass auch in antistatischen Spacern Wirkstoff vermehrt deponiert, wenn zwischen Füllung und Entleerung zu viel Zeit verstreicht, konnte in Untersuchungen von Zuberbuhler et al. und

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.



▶ **Abb. 2** Von verschiedenen antistatischen Spacern freigesetzte Feinpartikelmasse. Mittelwerte in µg (FP-HFA, 125 µg) bei verschiedenen Verzögerungszeiten zwischen Dosieraerosolauslösung und Inhalation (nach [36]).



▶ **Abb. 3** Unterschiede der Aufprallkraft bei verschiedenen Dosieraerosolen mit unterschiedlichen Treibgasen (nach [10]).

Suggett et al. gezeigt werden (siehe ▶ **Abb. 2**) [35, 36]. Auch bei der Verwendung eines Metallspacers ist nach 5 Sekunden Verzögerung zwischen Füllung und Entleerung die freigesetzte Dosis um ca. 40 % reduziert [35]. Ein Test mit FP (FP-HFA, 125 µg) ergab eine deutliche Reduktion der FPD in Abhängigkeit von der Verzögerungszeit und zeigte, dass die Anwendung verschiedener Spacer zu unterschiedlichen Ergebnissen führen kann [36].

Es gibt heute verschiedene Spacer, die antistatische Eigenschaften aufweisen. Bezüglich der abgegebenen Dosis bieten sie erhebliche Vorteile gegenüber nicht entsprechend präparierten Vorschaltsystemen.

Spacer bei beatmeten und intubierten Patienten

Auch bei dieser Patientengruppe können Aerosole über Vernebler, Dosieraerosol und Respimat® mit Hilfe eines Spacers verabreicht werden. Der Spacer kann in das Schlauchsystem des beatmeten Patienten eingebracht werden. Ein Abstand von 15 cm zum Tubus wird empfohlen.

Speziell für diese Anwendung entwickelte Spacer sind im Handel erhältlich (siehe ▶ **Tab. 1**).

Der Combihaler® hat die Besonderheit, dass sowohl ein Vernebler (Aeroneb®) als auch ein Dosieraerosol und der Respimat® appliziert werden können.

Dosieraerosol und Respimat® sollten mit Beginn der Inspiration ausgelöst werden.

Eine Befeuchtung sollte während der Inhalation ausgeschaltet werden. Das am Beatmungsgerät eingestellte Atemzugvolumen sollte in diesem Zeitraum über 500 ml liegen [14]. Weiter erhöhen eine verlängerte Inspirationszeit (I:E über 0,3) und ein niedriger Inspirationsfluss die Lungendeposition.

In der Notfallsituation eines akuten Asthmaanfalls empfiehlt die Asthma-Leitlinie die Anwendung eines SABA (short-acting beta$_2$-agonist) stets in Verbindung mit einem Spacer [52].

Eigenschaften der Dosieraerosole

Seit der Einführung der Dosieraerosole im Jahre 1956 hat sich am äußeren Erscheinungsbild und an der Handhabung dieser Inhalationssysteme nicht viel geändert. Die Produkt- und Aerosoleigenschaften hinsichtlich des Wirkstofftransports in die Atemwege konnten aber in den letzten Jahren durch die Umstellung von FCKW-Treibgasen auf umweltfreundlichere HFA-Treibmittel in Einzelfällen sehr deutlich verbessert werden [5, 10 – 12, 15, 16, 63, 65].

Verschiedene Publikationen heben hervor, dass neue Dosieraerosole im Vergleich zu älteren Systemen einen langsameren und wärmeren Sprühstoß freisetzen [5, 11, 15]. Diese qualitativen Verbesserungen einzelner Dosieraerosole können aber nicht auf alle HFA-Produkte übertragen werden [10, 16].

Die Unterschiede der Spraygeschwindigkeiten und -temperaturen sind nur für wenige Aerosole beschrieben, aber von Device zu Device sehr groß (siehe ▶ **Abb. 3**) [10]. Sie sind von Bedeutung, wenn die Spraytemperatur im Mund-Rachen-Raum sehr niedrig ist und dadurch eine Reizung auslöst („cold freon effect“).

Gabrio et al. untersuchten bei verschiedenen Dosieraerosolen mit unterschiedlichen Treibmitteln den Aufpralldruck und die Spraytemperatur nach einigen Zentimetern hinter der Austrittsdüse [10]. Die Performanceunterschiede zwischen den einzelnen Produkten waren sehr groß (▶ **Tab. 2**). Die von Gabrio et al. gemessenen Werte zeigen, dass Dosieraerosole sehr unterschiedliche Austrittsgeschwindigkeiten, hier als Aufprallkraft dargestellt, aufweisen. Diese Werte sind relevant für eine eventuelle Deposition im Oropharynx. Sie zeigen aber auch, dass der Wechsel der Treibgase von FCKW auf HFA nicht für alle Präparate eine Geschwindigkeitsreduktion und Temperaturoptimierung gebracht hat (siehe ▶ **Abb. 2**) [10].

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Tab. 1** In Deutschland verfügbare Spacersysteme.

Spacer	Spacerart	Volumen	Besonderheiten	Reinigung	Ausführungen
AeroChamber® Plus Flow-Vu	VHC, Spacer mit geringem Volumen, antistatisch	149 ml		1 x wöchentlich	Mundstück; Maske > 5 Jahre – Erwachsene; Maske 1 – 5 Jahre; Maske 0 – 18 Monate; tracheotomierte Patienten
AeroChamber® MV	Spacer mit geringem Volumen	145 ml	bei invasiven mechanischen Beatmungssystemen einsetzbar	Einmalgebrauch	
Aerochamber® mini	Spacer mit geringem Volumen	110 ml	bei mechanischen Beatmungs-systemen einsetzbar	Einmalgebrauch	
RC-Compact Space Chamber plus®	VHC, Spacer mit geringem Volumen	160 ml		auskochbar und spülmaschinenfest Mikrowellenbeutel verfügbar Vor dem ersten Gebrauch und anschließend mindestens wöchent-lich	Mundstück; Maske > 5 Jahre – Erwachsene; Maske 1 – 5 Jahre; Maske 0 – 1 Jahr; tracheotomierte Patienten
RC-Chamber reusable®	VHC, Spacer mit geringem Volumen	230 ml	wiederaufbereitbarer Spacer für den Mehrpatientengebrauch in der Klinik	vor dem ersten Gebrauch und anschließend mindestens wöchent-lich	Mundstück; Maske > 5 Jahre – Erwachsene; Maske 1 – 5 Jahre; Maske 0 – 1 Jahr; tracheotomierte Patienten
Combi-Haler®	VHC, Spacer mit geringem Volumen	210 ml	bei invasiven und nichtinvasiven mechanischen Beatmungssyste-men einsetzbar	Einmalgebrauch, keine Reinigung. Nicht sterilisierbar.	Anschluss für Verwendung mit Dosier-aerosol und vibrierendem Mesh-Vernebler.
Combi-Haler Solo®	VHC, Spacer mit geringem Volumen	210 ml	bei invasiven und nichtinvasiven mechanischen Beatmungssyste-men einsetzbar	Einmalgebrauch, keine Reinigung. Nicht sterilisierbar	Anschluss für Verwendung mit Dosier-aerosol
OptiChamber Diamond®	VHC, Spacer mit geringem Volumen	141 ml		1 x wöchentlich	Mundstück; zusätzliche Masken: kleine Maske, mittlere Maske, große Maske
Vortex®	VHC, Spacer mit geringem Volumen, Metallspacer, anti-statisch	210 ml	Metallspacer	vor Erstgebrauch, regelmäßig und bei sichtbarer Verschmutzung unmittelbar nach der Anwendung	Mundstück; Maske Erwachsene; Maske > 2 Jahre; Maske 0 – 2 Jahre; tracheotomierte Patienten
Able Spacer™	VHC, Spacer mit geringem Volumen, antistatisch	135 ml		1 x wöchentlich	Mundstück; zusätzliche Masken: Silikon Maske Small (Kleinkind); Silikon Maske Medium (Kind); Silikon Maske Large (Erwachsener); PVC Maske Small (Kleinkind); PVC Maske Medium (Kind); PVC Maske Large (Erwachsener)
Babyhaler®	VHC	350 ml [5]		vor Erstgebrauch und nach jedem Gebrauch	Spacer mit Maske
Volumatic®	Spacer mit großem Volumen	750 ml [5]		vor Erstgebrauch, danach zweimal pro Woche	

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Tab. 1** (Fortsetzung)

Spacer	Spacerart	Volumen	Besonderheiten	Reinigung	Ausführungen
Jetspacer®	Spacer mit geringem Volumen		Druckbehältnis bereits anwendungsbereit im Jetspacer	einmal pro Woche, bei Bedarf öfter	
A2A spacer™	VHC, antimikrobiell, Spacer mit geringem Volumen, zusammenklappbar, sehr gering statisch	210 ml	Spacer und Masken sind antimikrobiell und gering statisch. Sichtbare Ventilbewegung, alle Dosieraerosole einsetzbar	Einzelteile in warmem Seifenwasser waschen. Einzelteile an der Luft trocknen lassen. Nicht zu reinigen mit Spülwasser/Abwaschwasser	A2A Spacer in Box A2A Spacer mit antimikrobieller Maske Small (klein) in Box A2A Spacer mit antimikrobieller Maske Medium (Kind) in Box
DispozABLE spacer™	Spacer mit geringem Volumen Einweg-Spacer ohne Ventil	227 ml	Spacer kann direkt aus der Box, mit einfachem Zusammenbau und ohne Vorwaschen genutzt werden. z. B. in Notaufnahme oder in der Schule	Einweg! Nur für den Einmalgebrauch.	10 „Behälter“ und 20 Kappen in einer Box. Bulk-Option beinhaltet 200 „Behälter“ und 400 Kappen
Flo-Tone™ (CR) spacer	Minispacer Tube Spacer	nicht bekannt	konzipiert als Trainingstool für Dosieraerosolanwendung mit Spacerfunktion		Für die Nutzung als „Minispacer“ sollte Flo-Tone (CR) an die Mundstückform und an den Gerätewiderstand (Pfeifton) des jeweiligen Dosieraerosolpräparats angepasst sein.

▶ **Tab. 2** Aufprallkraft und Sprühstoßtemperatur verschiedener Dosieraerosole mit unterschiedlichen Treibgasen (n = 15 für die Aufpralldaten, n = 10 für die Temperaturdaten) (nach [10]).

Wirkstoffgruppe	Präparat (Wirkstoff und Treibgas)	Maximale Aufprallkraft in mN (SD)	Minimale Sprühstoßtemperatur in °C (SD)
Steroide	(FP-FCKW)	102,4 (6,5)	−21,3 (11,1)
	(FP- HFA)	116,8 (8,8)	−16,7 (9,8)
	(BDP- FCKW)	106,1 (8,1)	−32,2 (5,7)
	(BDP- FCKW)	101,3 (6,0)	−16,0 (12,9)
	(BDP- HFA, 50 µg)	34,3 (2,6)	3,7 (1,4)
	(BDP- HFA,100 µg)	31,9 (2,5)	3,0 (1,4)
Betamimetika	(Salbutamol-FCKW)	94,9 (5,6)	−30,2 (5,0)
	(Salbutamol-HFA)	104,4 (8,0)	−9,2 (10,2)
	(Salbutamol-HFA)	29,3 (2,3)	7,8 (3,4)

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Auch für jüngere Produkte, z. B. Dosieraerosole mit ICS/LABA-Fixkombinationen sind solche Unterschiede gemessen worden. Johal et al. verglichen die Spraygeschwindigkeiten zweier Dosieraerosole (FP/SAL und FP/FORM). Die mittlere Sprühgeschwindigkeit der FP/FORM-Kombination war im Abstand von 9,5 cm vom Dosieraerosolmundstück um zirka ein Drittel niedriger im Vergleich zu FP/SAL (10,08 vs. 15,55 m/s). Die kurz nach Austritt aus dem Dosieraerosol gemessene minimale Temperatur („minimum impaction temperature") betrug bei FP/FORM + 5,9 °C im Vergleich zu − 37,8 °C beim Vergleichspräparat. Diese Temperaturen der Sprays näherten sich mit größerer Entfernung vom Mundstück rasch an und erwärmten sich nach 9,5 cm auf Umgebungstemperatur (ca. 20 °C). Insbesondere die Unterschiede der Austrittsgeschwindigkeit können einen Einfluss auf die Höhe der Lungendeposition haben [39].

Die Lungendeposition eines BDP-Dosieraerosols konnte von 5,5 % der freigesetzten Dosis (FCKW-BDP) auf 56,1 % (HFA-BDP) gesteigert werden [16, 64, 66]. Gleichzeitig wurde die oropharyngeale Deposition von 94 % der freigesetzten Dosis auf ca. 29 % reduziert [12]. Durch die erhöhte Lungendeposition konnte die Dosis um 60 % reduziert werden.

Die marktüblichen Dosieraerosole unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Aerosoleigenschaften deutlich. Es werden unterschiedliche Ventiltechnologien eingesetzt [65]. Die Zahl der freigesetzten Wirkstoffteilchen (Tröpfchen) pro Hub beispielsweise variiert von einigen Hunderttausend bis zu über einer Milliarde [67]. Auch die Tröpfchengröße und die nach Verdunstung resultierenden Partikel können sich deutlich unterscheiden [68]. Allerdings gibt es zur Tröpfchengröße der einzelnen Präparate und deren Dynamik kaum Literatur, obwohl gerade diese Partikel, die unmittelbar nach Austritt des Sprays aus den Dosieraerosolventilen entstehen, ausschlaggebend sind für den Anteil der Mund-Rachen-Deposition und für die Frage, ob ein Spacer zur Reduktion dieser Deposition benötigt wird oder nicht.

Meistens wird der MMAD-Wert („mass median aerodynamic diameter", Massenmedian des aerodynamischen Teilchendurchmessers) für den Vergleich der Teilchengröße verschiedener Dosieraerosole herangezogen [2, 3]. Der MMAD kann bei Dosieraerosolen aber nur eingeschränkt für die Beschreibung der Aerosolqualität und die Vorhersage der Lungendeposition genutzt werden, da bei diesem Wert nur die Partikel Berücksichtigung finden, die überhaupt in das Messgerät gelangen. Die Teilchen, die vor dem Messgerät in einem vorgeschalteten Rachen oder Rohrbogen verloren gehen, werden gar nicht berücksichtigt. Bei einigen pMDI kann dieser Wert über 50 % des freigesetzten Aerosols betragen. Deshalb kommt dem Feinpartikelanteil in diesem Zusammenhang eine bedeutendere Rolle zu (siehe übernächster Absatz).

In die Lunge kann nur so viel Wirkstoff gelangen, wie der Mund-Rachen-Raum durchlässt [69]. Für die Mund-Rachen-Deposition sind in erster Linie die großen Tröpfchen verantwortlich (Masse und Geschwindigkeit), die noch nicht verdampft sind [70].

Intrathorakal ist der MMAD für die Verteilung von Wirkstoff in die Lungenregionen (Verhältnis der zentralen zur peripheren Deposition = „C/P ratio") verantwortlich. Große Partikel deponieren eher zentral, kleine eher peripher [2, 71, 72].

Für die Höhe der oropharyngealen Deposition (und damit auch für die Notwendigkeit der Anwendung eines Spacers) und für die Gesamtdeposition des Aerosols in der Lunge ist also nicht die Größe des MMAD entscheidend. Bedeutender für die Dimension der Lungendeposition ist der jeweilige Feinpartikelanteil des Präparates. Der Feinpartikelanteil, den ein Inhalator abgibt, ist der Anteil der freigesetzten Partikel unterhalb einer definierten Größenordnung (meist < 4,7 µm) an der insgesamt freigesetzten Dosis.

MMAD, Feinpartikelmasse und Feinpartikelanteil werden in vitro mit sogenannten Impaktoren ermittelt, zum Beispiel dem „Andersen Cascade Impactor" (ACI) oder „Next Generation Impactor" (NGI). Dabei werden Partikel in Abhängigkeit von ihrer Größe auf verschiedenen Impaktorebenen abgeschieden und ein Partikelspektrum erstellt. Es gelangt aber bei der Teilchengrößenmessung bei Dosieraerosolen nur ein geringer Teil (± 50 %) der freigesetzten Partikel in die Messapparatur. Ein Großteil des freigesetzten Aerosols wird nicht gemessen. Unverdampfte und/oder große Partikel (> 10 µm) werden nicht erfasst. Im Falle des ACI werden sie im Bereich der Zuleitung zum Impaktor, dem Impaktorhals oder „Throat" deponiert, der bezüglich der Depositionwahrscheinlichkeit in etwa dem Mund-Rachen-Raum eines Menschen entspricht.

Es kann also sein, dass ein Präparat mit einer üblichen Partikelgröße von ca. 3 µm (MMAD) einen vergleichbaren oder höheren Feinpartikelanteil (MMAD < 4,7 µm) freisetzt als ein Präparat mit „extrafeinen" Teilchen (MMAD = 1,4 µm) [73]. Publizierte In-vitro-Daten ergaben für BDP/FORM (1,4 µm MMAD) eine „Throat"-Deposition im ACI von ca. 53 % der abgemessenen Dosis; die In-vivo-Ergebnisse zeigten ebenfalls eine Mund-Rachen-Deposition von 55 % [74]. FP/FORM mit dem höheren MMAD (3,3 µm) zeigte in vitro eine „Throat"-Deposition von 32 % der freigesetzten Wirkstoffmasse [75].

Für die Frage, ob eine Spaceranwendung bei einem Dosieraerosol notwendig ist oder nicht, spielt also der MMAD eine untergeordnete Rolle. Entscheidender sind die Tröpfchengröße des Aerosols und die Austrittsgeschwindigkeit des Sprays. Bei Präparaten mit großen Tröpfchen oder hoher Austrittsgeschwindigkeit bewirken Spacer über zusätzlichen Raum und Zeit eine Verbesserung der Aerosolqualität.

Zur Tröpfchengröße der einzelnen Präparate und deren Dynamik wurde keine Literatur gefunden, die zu Produktvergleichen herangezogen werden könnte.

Suspensionsaerosole können grundsätzlich hinsichtlich der Lungendeposition vergleichbare Ergebnisse erzielen wie Lösungsaerosole. Da sich einzelne Produkte aber sehr stark unterscheiden, muss jedes Produkt individuell bewertet werden.

Device- und Spacer-Interaktion

Spacer mit sehr geringem Raumvolumen oder Abstandshalter sind zur Vermeidung von Koordinationsfehlern nicht geeignet [61]. Wenn ein Spacer zur Vermeidung von Dosisverlusten wegen mangelhafter Koordination verordnet wird, sind Spacer mit einem größeren Volumen vorzuziehen.

Die unterschiedlichen Aerosoleigenschaften der Dosieraerosole spielen eine Rolle bei der Frage, ob ein Spacer zur Reduktion der oropharyngealen Wirkstoffdeposition benötigt wird. Um

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

die ‚Effektivität' eines Spacers hinsichtlich der Erfüllung seiner Funktion in vitro zu beurteilen, ist es notwendig, die Geschwindigkeit der Aerosolwolke und die Tröpfchen-Kinetik zu berücksichtigen [76].

Infolge der Dosisreduktion um 60 % bei dem „extrafeinen" HFA-BDP im Vergleich zu FCKW-BDP und der deutlich reduzierten oropharyngealen Deposition im Vergleich zum FCKW-Produkt wird bei der Anwendung von HFA-BDP ohne Spacer etwa so viel Wirkstoff oropharyngeal deponiert wie bei der Anwendung des FCKW-BDP mit einem Spacer [50, 77].

Die Anwendung eines Spacers (Volumatic® oder AeroChamber®) hatte keinen Einfluss auf die Lungendeposition. Mit anderen Worten: Der Spacer konnte bei diesem Produkt die ohnehin gute Aerosolqualität und die Lungendeposition nicht mehr wesentlich verbessern [50, 77].

Für ein Suspensionsaerosol (FP/FORM) wurde in vitro keine Erhöhung der Dosisabgabe und der FPD am Mundstück des Spacers gegenüber dem Mundstück des Dosieraerosols durch einen Spacer (AeroChamber®) gemessen [46]. Somit dürfte auch die Lungendeposition vergleichbar sein. Für eine andere ICS/LABA- Fixkombination wird jedoch in der Fachinformation darauf hingewiesen, dass bei Spacerbenutzung im Vergleich zum Dosieraerosol die Lungendeposition um mehr als 40 % erhöht ist [78].

Diese Performanceunterschiede bei den einzelnen Dosieraerosolen sind durch produktspezifische dynamische Prozesse im Bereich der Aerosolwolken und der Tröpfchen zu erklären. Diese Unterschiede erklären auch, warum nicht jeder Spacer zu jedem Dosieraerosol passt und warum Vergleichsuntersuchungen so unterschiedliche Resultate bei der Nutzung von Spacersystemen zeigen.

Die Erkenntnis, dass Spacer und Dosieraerosol zueinander passen müssen, wird mittlerweile auch bei der Zulassung neuer Dosieraerosolprodukte berücksichtigt.

Für Dosieraerosole, die ab 2009 entwickelt und zugelassen wurden, gilt: Wenn für die Anwendung dieses Dosieraerosols ein Spacer empfohlen werden soll, muss die Spacer-Performance beziehungsweise der Einfluss des Spacers auf den freigesetzten Feinpartikelanteil untersucht worden sein [79]. In allen eingereichten Dossiers zu Anträgen auf Genehmigungen für das Inverkehrbringen solcher Produkte müssen geeignete Daten bezüglich der Verwendung eines bestimmten benannten Spacers mit einem Dosieraerosol enthalten sein, die einen spezifischen Wirkstoff oder eine spezifische Wirkstoffkombination unterstützen [79].

Anwendung und Fehler

Folgende Anwendungsfehler bei der Nutzung von Spacersystemen sind beschrieben worden:

Verzögerte Leerung des Spacers nach Auslösung des Dosieraerosols

Generell gilt: Bei der Nutzung kleinvolumiger Spacer oder von Abstandshaltern muss die Auslösung des Dosieraeraerosols und der Beginn der Inhalationszeit so koordiniert werden, wie dies auch bei Dosieraerosolen ohne Inhalationshilfe der Fall ist [61].

Aber auch bei großvolumigen Spacern führt eine verzögerte Leerung nach Auslösung des Dosieraerosols zu einer deutlichen Reduktion der applizierten Dosis [49]. Dieses einheitliche Ergebnis wurde bei verschiedenen Spacertypen von Barry und O'Callaghan 1999 gefunden. In In-vitro-Versuchen mit verzögerter Einatmung von 1, 5, 10 und 20 Sekunden nach Auslösung konnten sie zeigen, dass bei allen getesteten Spacern (Babyhaler®, Volumatic®, AeroChamber®) die verfügbare FPD einer FP-Applikation (FP-FCKW, 125 µg) nach 5 Sekunden Einatmungsverzögerung gegenüber einer Verzögerung von 1 Sekunde halbiert war. Bei einer niedrigeren Wirkstärke (FP-FCKW 50 µg) war die Halbierung der FPD nach einer Einatemverzögerung von 8 – 9 Sekunden zu messen. Die Halbierung der applizierbaren Dosis lag für BDP (BDP-FCKW, 50 µg) bei etwa 15 Sekunden, für SAL (SAL-FCKW, 25 µg) bei 8 – 10 Sekunden. Für die Wirkstoffe BDP und SAL waren die Reduktionen also nicht ganz so ausgeprägt, aber generell war nach 5 Sekunden ein großer Teil der Wirkstoffmasse nicht mehr verfügbar. Die Empfehlung der Autoren in Bezug auf die getesteten Spacer war, dass die Einatmung unmittelbar nach Auslösung beginnen sollte [49].

Ein solcher wirkstoffreduzierender Effekt bei verzögerter Spacerleerung ist auch bei antistatischen Spacerdevices zu messen [36, 80].

Mehrfachauslösungen

Barry und O´Callaghan konnten 1994 am Beispiel des Wirkstoffs BDP bei der Applikation von verschiedenen Wirkstärken via Dosieraerosol plus Spacer zeigen, dass multiple Auslösungen (1 bis 10) keinen dosissteigernden Effekt haben [60]. Die optimale Wirkstoffausbeute war bei einem Hub mit anschließender Spacerleerung gegeben. Mit jeder weiteren Spacerfüllung nahm der Anteil der Dosis pro Auslösung ab. Mehrfachauslösungen sollten daher vermieden werden.

Inspiratorischer Atemfluss

Ein Vorteil der Spacer ist, dass sie bereits bei Flussraten im Bereich der Ruheatmung effektiv sind und dass für eine erfolgreiche Anwendung keine hohe Atemleistung des Patienten erforderlich ist. Bei sehr niedrigen Flüssen lohnt sich aber, vor allem bei der Nutzung von VHC, also der Nutzung von Ventilsystemen, eine genauere Betrachtung. Ein Ventil eines VHC ist ein Flusswiderstand und muss mit einem Minimalfluss betrieben werden, der in der Lage ist, die Ventile ausreichend zu öffnen und zu schließen. Werden VHC zum Beispiel bei sehr kleinen Kindern mit Ruheatmung (8 – 16 l/min) angewendet, kann es sein, dass die inspiratorische Atemflussrate zu niedrig ist [81].

Allgemeine Anwendungsanleitungen für Spacer empfehlen eine Flussrate um die 30 l/min und darunter [14, 82, 83]. Eine Untersuchung der freigesetzten Dosis eines Salbutamol Präparates (HFA, 90 µg) bei Flussraten von 5, 15, oder 30 l/min ergab eine verbesserte Wirkstofffreisetzung bei höheren Flussraten [84]. Eine exakte Obergrenze für die inspiratorische Flussrate ist für moderne Dosieraerosole und für einzelne Devices und Dosieraerosol-Spacer-Kombinationen nicht publiziert.

Bei modernen Dosieraerosolen mit einem hohen Feinpartikelanteil ist davon auszugehen, dass auch höhere Atemflussraten zu einem guten Depositionsergebnis führen können.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Leach et al. verglichen die Lungendepositionswerte eines HFA-BDP-Präparates bei Patienten, die mit unterschiedlichen inspiratorischen Flüssen inhaliert hatten [12]. Innerhalb einer Bandbreite der Flüsse von 26 bis137 l/min ergab die statistische Analyse eine vollständige Unabhängigkeit der Lungendeposition vom Atemfluss ($p < 0{,}05$). Dies dürfte bei der Anwendung eines Spacers auch der Fall sein. Wo eine sinnvolle Obergrenze für inspiratorische Atemflüsse liegt, ist derzeit unklar.

Hygiene

Die Reinigungsanleitungen der Spacer unterscheiden sich voneinander und sind den jeweiligen Gebrauchsinformationen zu entnehmen. Prinzipiell können Spacer mit Spülmittel ausgewaschen und dann an der Luft getrocknet werden.

Akzeptanz der Spacer

Es ist bekannt, dass Patienten bei der Verwendung von Inhalationsgeräten keine gute Adhärenz zeigen, vermutlich aufgrund der komplexen Abläufe bei der Verabreichung von Aerosolen, im Gegensatz beispielsweise zum Schlucken einer Tablette [1, 85].

Dies gilt in besonderem Maße für die Nutzung von Spacern [86]. Dabei ist zu unterscheiden zwischen fehlender Kompetenz für eine adäquate Anwendung und fehlender Bereitschaft [87].

Die Größe der Spacer spielt ebenfalls eine Rolle hinsichtlich der Bereitschaft von Patienten, diese Devices zu nutzen [1, 87, 88].

Die Verbesserung der Adhärenz ist ein Grund, warum es in der Vergangenheit viele Spacerentwicklungen gegeben hat, die zum Ziel hatten, die Spacergröße zu reduzieren, wie z. B. komprimierbare oder zerlegbare Spacer [1]. In den letzten Jahren ist ein Trend hin zu eher kleinvolumigen Spacern bei der Zulassung von Dosieraereosolen zu beobachten. Die meisten Zulassungen wurden mit AeroChamber® beantragt (Volumen des AeroChamber Plus® = 149 ml).

Andere Adhärenzverbesserungen sind z. B. sogenannte „Whistles“, mit denen neuere Spacer ausgestattet sind. Sie geben ein akustisches Signal, wenn der inspiratorische Atemfluss zu hoch wird, d. h. die Einatmung eine Schwelle überschreitet [5]. Whistles sind ein sinnvolles Tool, aber bedauerlicherweise für die meisten Dosieraerosole ungenau und somit nicht für alle Dosieraerosole geeignet [89]. Bei einigen Dosieraerosolen beginnt der Pfeifton bei einer Atemflussrate von 30 l/min, bei anderen erst bei einer Atemflussrate von über 130 l/min. Der Grund sind unterschiedliche Flusswiderstände der Dosieraerosole. Die Whistle ist räumlich oberhalb des Mundstückadapters des Spacers angebracht. Die inspiratorischen Flüsse über Dosieraerosol und Whistle verlaufen parallel. Wenn ein Dosieraerosol einen vergleichsweise hohen Widerstand hat, zieht der Spacer mehr Luft über die Pfeife, weil weniger Luft über die engeren Zwischenräume zwischen Wirkstoffkanister und Gehäusewände des Dosieraerosols fließt. Das Pfeifensignal setzt dann schon bei einer niedrigen Flussrate ein. Bei einem Dosieraerosol mit einem sehr geringen Widerstand wird mehr Luft über das Dosieraerosol gezogen und die Pfeife ertönt erst bei einem sehr hohen Atemfluss und gibt somit eine grundsätzlich falsche Information an den Anwender [89].

Generell scheint die Adhärenz bei der Spacer-Anwendung nicht sehr hoch zu sein und die Non-Adhärenz bei großen Spacern ausgeprägter zu sein als bei kleineren. Es ist auch nicht gesichert, ob die Abneigung ein solches Hilfsmittel zu verwenden, bei den Patienten oder bei den Verordnenden größer ist. In einer Studie mit Ärzten und Patienten wurde gefragt: „Was stört am meisten bei den Medikamenten?“ Die mögliche Antwort „Spacerform“ wurde von den Patienten selten gewählt. Die antwortenden Ärzte hingegen überschätzten die Abneigung der Patienten in Bezug auf die Spacerform deutlich [90].

Spacer und Pulverinhalationsgeräte

Bei der Anwendung von Pulverinhalatoren müssen Patienten den Inhalationsbeginn nicht mit der Wirkstofffreisetzung koordinieren. Pulverinhalationssysteme deponieren allerdings in vergleichbarer Größenordnung wie Dosieraerosole einen Teil der freigesetzten Wirkstoffmasse im Mund-Rachen-Bereich (Beispiel siehe ▶ **Abb. 4**).

Bei der Pulverinhalation wird der Wirkstoff durch die inspiratorische Atemleistung freigesetzt. Damit entfällt im Vergleich zu Dosieraerosolen die Koordinationsproblematik. Gleichzeitig ist diese notwendige Atemleistung der Grund, warum bei Pulverinhalationssystemen ein Spacer nicht verwendet werden kann. Durch den zusätzlichen Totraum wäre die Wirkstofffreisetzung insoweit erschwert, als der Patient ein höheres Volumen und einen höheren Atemfluss aufbringen müsste, um genügend Energie für die Pulverdesagglomerierung zu erzeugen.

Tatsächlich gab es in der Vergangenheit Versuche, einen Spacer zusammen mit einem Turbohaler® in der Therapie bei Kindern zu entwickeln und anzuwenden. Dabei wurde allerdings der Wirkstoff aktiv mechanisch ausgelöst [92, 93].

Auch neuere Untersuchungen mit einem Cyclone Spacer zeigen, dass eine Spaceranwendung die Aerosolqualität der Pulversysteme verbessern kann [94, 95].

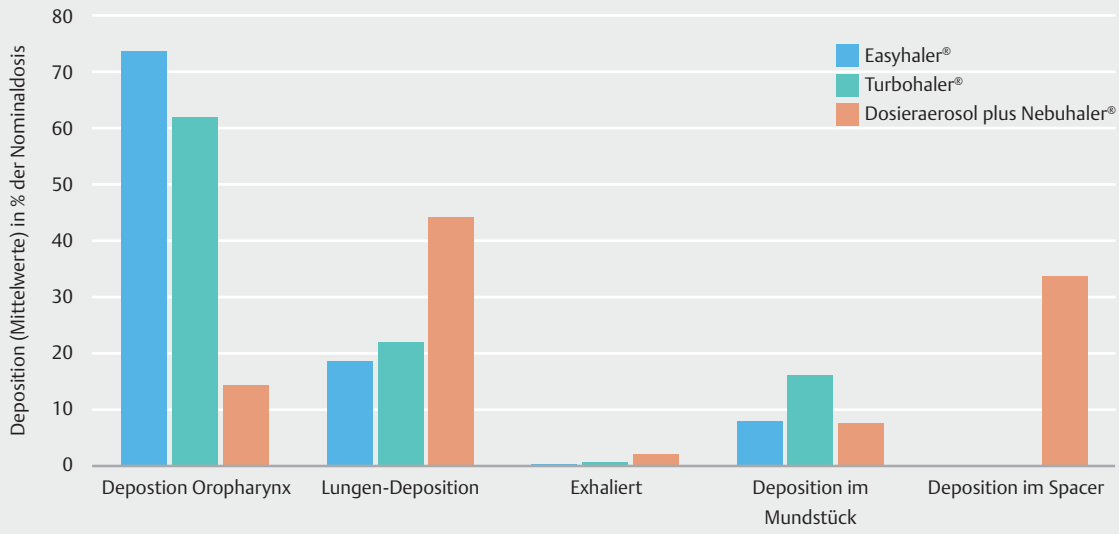
Diskussion

Spacer sind wichtige Hilfsmittel bei der Anwendung von Dosieraerosolen. Sie werden aber nicht von allen Ärzten geschätzt. Es gibt Befürworter und Gegner.

Ihre Nutzung ist sinnvoll, wenn Patienten bei der Anwendung von Dosieraerosolen die Auslösung des Sprays und die Einatmung nicht koordinieren können. Für die Vermeidung dieses Problems gibt es in dem verfügbaren Angebot der Inhalationsdevices Alternativen (BAI, DPI).

Eine herausragende Eigenschaft aber haben Spacer, ohne dass es hier eine Alternative gäbe. Sie reduzieren sehr effektiv die Mund-Rachen-Deposition der Wirkstoffe, die sowohl bei Pulverinhalation als auch bei Anwendungen von Dosieraerosolen ohne Spacer relativ hoch ist. Damit vermindern sie die mit der oropharyngealen Deposition assoziierten lokalen Nebenwirkungen.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.



▶ **Abb. 4** Mittlere Depositionswerte (in % der Nominaldosis) von Budesonid bei der Applikation mit verschiedenen Devices (modifiziert nach [91]).

Die ERS/ISAM-Task-Force empfiehlt: Der Verordnende sollte sicherstellen, dass Spacer oder VHC benutzt werden, wenn Steroid-Dosieraerosole verschrieben werden, um oropharyngeale Nebenwirkungen und die Absorption durch den Magen-Darm-Trakt zu reduzieren [14]. Es gibt derzeit keine Alternative zum Spacer, wenn es darum geht, die oropharyngeale Wirkstoffdeposition niedrig zu halten. Dies spielt vor allem dort eine Rolle, wo ICS hochdosiert appliziert werden müssen.

Die Tatsache, dass Pulverinhalatoren trotz vergleichbar hoher Mund-Rachen-Deposition wie Dosieraerosole für die Applikation von ICS verordnet werden können, zeigt aber, dass ein Spacer bei Erwachsenen nicht generell für die Therapie mit ICS nötig ist. Sind für eine Therapie hohe Steroiddosen erforderlich, ist allerdings zu überlegen, ob eine Reduktion der oropharyngealen Deposition durch die Nutzung eines Spacers nicht generell sinnvoll ist. Dies würde bedeuten, dass ab einer bestimmten ICS-Dosis der Wechsel vom Pulverinhalationssystem zu einem MDI plus Spacer vorgenommen werden sollte.

Ein Spacer wird bei ICS-Inhalation auch dann nicht zwingend benötigt, wenn die oropharyngeale Deposition durch eine niedrige Dosis, eine geringe Teilchengröße (Tröpfchengröße) und/oder geringe Austrittsgeschwindigkeit a priori niedrig ist [50, 77]. Allerdings hat ein Spacer auch in diesem Fall noch den Nutzen, die oropharyngeale Deposition weiter zu reduzieren. Dies kann zum Beispiel bei Sängern oder Berufstätigen mit hohem Sprecheinsatz oder bei Patienten mit einer reduzierten Abwehrlage infolge einer immunmodulierenden Therapie oder HIV-Infektion wünschenswert sein.

Die Mund-Rachen-Deposition ist bei der Inhalation von Betamimetika oder Anticholinergika unkritisch. Ein Spacer ist bei der Anwendung von Dosieraerosolen mit diesen Wirkstoffen dann indiziert, wenn durch Koordinationsfehler des Patienten die applizierte Wirkstoffmenge reduziert wird.

Bei Koordinationsdefiziten können alternativ atemzugausgelöste Dosieraerosole verwendet werden, sofern die gewünschten Wirkstoffe in diesen Systemen zur Verfügung stehen, oder Pulverinhalatoren, wenn die Patienten in der Lage sind, die erforderlichen inspiratorischen Atemflussraten aufzubringen.

Spacer verbessern die Anwendung von Dosieraerosolen. Sie transportieren meist mehr Wirkstoff in die Atemwege und vereinfachen die Anwendung durch die Erweiterung des geringen Zeitfensters der Koordination von Auslösung und Inhalation bei Dosieraerosolen. Dosieraerosole und Spacer können mit einer geringen inspiratorischen Atemflussrate angewendet werden. Patienten müssen keine zusätzliche inspiratorische Atemleistung aufbringen.

Die Größe eines Spacers beeinträchtigt die Mobilität. Für Einnahmeschemata, die eine regelmäßige Applikation von Wirkstoff morgens oder abends vorsehen, sollte allerdings die fehlende Mobilität keine Rolle spielen.

Noch vor wenigen Jahren galt: „Universelle Spacer sind alltagstaugliche Kompromisse“ [3]. Also ein eher kleineres Übel. Diese Bewertung hat sich durch neue Erkenntnisse und die darauf folgenden aktualisierten Regelungen der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) geändert. Durch diese neuen Bestimmungen muss für ein neu entwickeltes Dosieraerosol, für das eine Spaceranwendung vorgesehen ist, mindestens ein Spacer getestet werden, der nach Zulassung des Produkts für die Anwendung mit dem Dosieraerosol in der Fachinformation empfohlen wird. Dies muss zwar nicht zwangsläufig der für das Produkt beste Spacer sein, aber der Verordnende hat dadurch die Sicherheit, dass sich die Spaceranwendung nicht negativ auf die Therapie auswirkt und dass die Dosisunterschiede bei der Anwendung von Dosieraerosol allein oder mit Spacer kalkulierbar sind (siehe dazu ▶ **Tab. 3**).

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Tab. 3** Erwähnungen und Empfehlungen von Spacerdevices in den Fachinformationen einiger marktüblicher ICS-, ICS/LABA-, LABA- und SABA-Präparate [96 – 110].

Wirkstoffe	Dosieraerosole	AeroChamber Plus®	Vortex®	Jetspacer®	Volumatic®	Babyhaler®	OptiChamber Diamond®	Spacer
ICS/LABA	flutiform®	√						
	Foster®	√						
	Viani®	√			√			
	Serkep®	√						
ICS	Alvesco®	√						
	Budiair®	X	X	√	X	X		
	Flutide®				√			
	Ventolair®							k
	Beclometason-ratiopharm®							k
SABA, LABA	SalbuHEXAL®	√	√					
	Sanasthmax®			√				
	Sultanol®				X	X		k
	Serevent®				X			
	Salbutamol-ratiopharm®							k

X in der Fachinformation erwähnt, ohne klare Empfehlung; √ Empfehlung in der Fachinformation; k keine konkrete Spacer-Empfehlung.

Die Fachinformation eines neuen Generikums mit einer ICS/LABA-Fixkombination beschreibt, dass dieses Dosieraerosol, wenn eine Spaceranwendung erfolgen soll, nur mit AeroChamber Plus® als Inhalationshilfe angewendet werden darf. Es sollten keine anderen Inhalierhilfen zur Anwendung kommen. Ferner informiert diese Fachinformation, dass die systemische Verfügbarkeit von ICS und LABA mit AeroChamber Plus® bis auf das Doppelte gegenüber der Anwendung mit der Volumatic® Inhalierhilfe ansteigen kann.

Ein Spacer sollte zu dem Dosieraerosol passen, mit dem er angewendet werden soll.

Heute muss die Formulierung lauten: „Universelle Spacer gibt es nicht“. Auch wenn mit dem Innenleben einer Toilettenpapierrolle schon gute Ergebnisse erzielt werden können, sollte der in der Fachinformation empfohlene Spacer verwendet werden, wenn eine solche Information in der Fachinformation vorliegt. Der Verordnende sollte auch die Konsequenzen einer Spaceranwendung hinsichtlich der Dosisveränderungen kennen und bei der Dosierung des verwendeten Wirkstoffs oder der Wirkstoffkombination berücksichtigen.

Die Dosisänderungen, die mit einem Spacerwechsel einhergehen, können sehr groß sein. Die Dosis kann gleich bleiben, sich verdoppeln oder halbieren. In keinem anderen Bereich der Pharmakotherapie würde man das akzeptieren. Wir nehmen es aber im Alltag hin, da wir Wirkungen und Nebenwirkungen insbesondere bei den ICS nicht unmittelbar erkennen können. Andererseits diskutieren wir gerade aktuell sehr intensiv über die Dosisabhängigkeit von Nebenwirkungen der ICS bei der Therapie der COPD.

Soll ein anderer Spacer genutzt werden als derjenige, der in der Fachinformation empfohlen wird, wäre es sinnvoll und wünschenswert, die Freisetzungsqualität dieser Devicekombination Dosieraerosol/Spacer zu kennen, um eventuelle Dosisanpassungen vornehmen zu können. Für die meisten Spacer fehlen diesbezügliche Publikationen oder Übersichten. Es bleibt zu diskutieren, wie diese Informationen dem Verordnenden zugänglich gemacht werden können.

Generell ist aber festzuhalten, dass selbst die Verwendung eines Spacers mit nicht exakt beschriebener applizierter Dosis immer noch besser ist als die fehlerhafte Anwendung des Dosieraerosols ohne Spacer! Es soll hier keine Pseudogenauigkeit postuliert werden, die aufgrund der vielen Einflussfaktoren bei der Inhalationstherapie nie erreicht werden kann.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Interessenkonflikt

Thomas Voshaar: Honorare für Vorträge und Beratung von Chiesi GmbH, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Mundipharma, AstraZeneca GmbH, Novartis Deutschland GmbH und Berlin-Chemie AG. Peter Haidl: Honorare für Vorträge und Beratung von AstraZeneca GmbH, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Chiesi GmbH, Roche Deutschland Holding GmbH, Mundipharma GmbH, Novartis Deutschland GmbH und Teva GmbH. Rolf Michael Clös ist Mitarbeiter der Mundipharma GmbH, Limburg.

Literatur

[1] Nikander K, Nicholls C, Denyer J et al. The evolution of spacers and valved holding chambers. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2014; 27: S4 – 23

[2] Köhler D, Fleischer W. Theorie und Praxis der Inhalationstherapie (Theory and practice of inhalation therapy). München: Arcis-Verlag; 2000

[3] Voshaar T. Therapie mit Aerosolen (Therapy with aerosols). Bremen: Unimed Verlag AG; 2005

[4] Terzano C. Pressurized metered dose inhalers and add-on devices. Pulm Pharmacol Ther 2001; 14: 351 – 366

[5] Lavorini F, Fontana GA. Targeting drugs to the airways: the role of spacer devices. Expert Opin. Drug Deliv 2009; 6: 91 – 102

[6] Franklin W, Lowell FC, Michelson AL et al. Aerosolized steroids in bronchial asthma. J Allergy 1958; 29: 214 – 221

[7] Orehec J, Gayrard P, Grimaud C et al. Patient error in use of bronchodilator metered aerosols. Br Med J 1976; 1: 76

[8] Paterson IC, Crompton GK. Use of pressurized aerosols by asthmatic patients. Br Med J 1976; 1: 76 – 77

[9] Crompton GK. Problems patients have using pressurized aerosol inhalers. Eur J Respir Dis Suppl 1982; 119: 101 – 104

[10] Gabrio BJ, Stein SW, Velasquez DJ. A new method to evaluate plume characteristics of hydrofluoroalkane and chlorofluorocarbon metered dose inhalers. Int J Pharm 1999; 186: 3 – 12

[11] Lewis D. Metered-dose inhalers: actuators old and new. Expert Opin Drug Deliv. 2007; 4: 235 – 245

[12] Leach C. Effect of formulation parameters on hydrofluoroalkane-beclomethasone dipropionate drug deposition in humans. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 250 – 252

[13] Leach CL. The CFC to HFA transition and its impact on pulmonary drug development. Respir Care 2005; 50: 1201 – 1206

[14] Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. Eur Respir J 2011; 37: 1308 – 1331

[15] Sanders M. Inhalation therapy: an historical review. Prim Care Respir J 2007; 16: 71 – 81

[16] Roche N, Dekhuijzen R. The evolution of pressurized metered-dose inhalers from early to modern devices. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. DOI: 10.1089/jamp.2015.1232

[17] Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids New developments. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: S1 – 53

[18] Hutchison S, Westfall L, Corby ST. Incidence and treatment cost of oral candidiasis among users of inhaled bronchial steroids. JCOM 2001; 8: 19 – 22

[19] Kaliner M, Amin A, Gehling R et al. Impact of inhaled corticosteroid-induced oropharyngeal side effects on treatment patterns and costs in asthmatic patients: results from a delphi panel. Pharmacy and Therapeutics (P&T®) 2005; 30: 577 – 601

[20] Buhl R. Local oropharyngeal side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. Allergy 2006; 61: 518 – 526

[21] Peters SP, Benninger MS, Hankin CS et al. Incidence of oral candidiasis among patients with asthma receiving fluticasone propionate/salmeterol dry powder inhaler versus extra-fine beclomethasone dipropionate hydrofluoroalkane: large-scale retrospective claims analysis. Annual Meeting of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology 2013: Poster #6

[22] Adams N, Bestall JM, Lasserson TJ et al. Inhaled fluticasone versus inhaled beclomethasone or inhaled budesonide for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2004; 2: CD002310

[23] Wilkes W, Fink J, Dhand R. Selecting an accessory device with a metered-dose inhaler: variable influence of accessory device on fine particle dose, throat deposition, and drug delivery with asynchronous actuation from a metered-dose inhaler. J Aerosol Med 2001; 14: 351 – 360

[24] Taylor SA, Asmus MJ, Liang J et al. Performance of a corticoid inhaler with a spacer fashioned from a plastic cold-drink bottle: effects of changing bottle volume. J Asthma 2003; 40: 237 – 242

[25] Sheth P, Bertsch MD, Knapp CL et al. In vitro evaluation of nonconventional accessory devices for pressurized metered-dose inhalers. Ann Allergy Asthma Immunol 2014; 113: 55 – 62

[26] Rachelefsky GS, Liao Y, Faruqi R. Impact of inhaled corticosteroid-induced oropharyngeal adverse events. Results from a meta-analysis. Ann Allergy Asthma Immunol 2007; 98 (Suppl. 03): 225 – 238

[27] Galván CA, Guarderas JC. Practical considerations for dysphonia caused by inhaled corticosteroids. Mayo Clin Proc 2012; 87: 901 – 904

[28] Williamson IJ, Matusiewicz SP, Brown PH et al. Frequency of voice problems and cough in patients using pressurized aerosol inhaled steroid preparations. Eur Respir J 1995; 8: 590 – 592

[29] Dubus JC, Marguet C, Deschildre A et al. Local side-effects of inhaled corticosteroids in asthmatic children: influence of drug, dose, age, and device. Allergy 2001; 56: 944 – 948

[30] Melani AS, Bonavia M, Cilenti V et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. Respir Med 2011; 105: 930 – 938

[31] Molimard M, Raherison C, Lignot S et al. Assessment of handling of inhaler devices in real life: an observational study in 3811 patients in primary care. J Aerosol Med 2003; 16: 249 – 254

[32] Giraud V, Roche N. Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. Eur Respir J 2002; 19: 246 – 251

[33] O'Callaghan C, Cant M, Robertson C. Delivery of beclometasone-diproprionate from a spacer device: what dose is available for inhalation? Thorax 1994; 49: 961 – 964

[34] Barry PW, O'Callaghan C. The effect of delay, multiple actuations and spacer static charge on the in vitro delivery of budesonide from the Nebuhaler. Br J Clin Pharmacol 1995; 40: 76 – 77

[35] Zuberbuhler P, Wang Z, Finlay WH. In vitro testing of a new non-electrostatic holding chamber (the VortexTM) with hydrofluoralkane salbutamol and beclomethasone inhalers. Chest 2002; 122: 185

[36] Suggett J, Mitchell J, Doyle C et al. Antistatic valved holding chambers do not necessarily offer similar aerosol delivery performance. European Respiratory Society, Annual Congress, Barcelona, Spain, September 7–11, 2013 Eur Respir J; 42: Suppl 57 Abstract Number: 79 Publication Number: 2407 volume 57

[37] König P. Spacer devices used with metered dose inhalers. Breakthrough or gimmick? Chest 1985; 88: 276 – 284

[38] Brambilla G, Church T, Lewis D et al. Plume temperature emitted from metered dose inhalers. Int J Pharm 2011; 405: 9 – 15

[39] Johal B, Murphy S, Tuohy J et al. Plume characteristics of two HFA-driven inhaled corticosteroid/long-acting beta2-agonist combination pressurized metered-dose inhalers. Adv Ther 2015; 32: 567 – 579

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

[40] Newman SP, Millar AB, Lennard-Jones TR et al. Improvement of pressurised aerosol deposition with Nebuhaler spacer device. Thorax 1984; 39: 935 – 941

[41] Matthys H, Eltschka R, App EM. Deposition eines markierten ß2-Sympatomimetikum-Aerosols. Atemw.-Lungenkrkh 1988; 10: 485 – 489

[42] Dempsey OJ, Wilson AM, Coutie WJR et al. Evaluation of the effect of a large volume spacer on the systemic bioactivity of fluticasone propionate metered-dose inhaler. Chest 1999; 116: 935 – 940

[43] 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

[44] Morén F. Drug deposition of pressurized inhalation aerosols. I. Influence of actuator tube design. Int J Pharm 1978; 1: 205 – 212. In: Morén F. Studies on pressurized aerosols for oral inhalation [Dissertation]. Abstracts of Uppsala Dissertations from the Faculty of Pharmacy. University of Uppsala, Sweden; 1980

[45] Feddah MJ, Davies NM, Gipps EM et al. Influence of respiratory spacer devices on aerodynamic particle size distribution and fine particle mass of beclomethasone from metered-dose inhalers. J Aerosol Med 2001; 14: 477 – 485

[46] Müller-Walz R, Fueg LM, Brindley A et al. Delivery from flutiform pressurized metered dose inhaler (MDI) with and without valved holding chamber (VHC). Respiratory Drug Delivery Europe 2011: 431 – 434

[47] Singh D, Collarini S, Poli G et al. Effect of AeroChamber Plus™ on the lung and systemic bioavailability of beclometasone dipropionate/formoterol pMDI. Br J Clin Pharmacol 2011; 72: 932 – 939

[48] Barry PW, O'Callaghan C. Inhalational drug delivery from seven different spacer devices. Thorax 1996; 51: 835 – 840

[49] Barry PW, O'Callaghan C. A comparative analysis of the particle size output of beclomethasone dopropionate, salmeterol xinafoate and fluticasone propionate metered dose inhalers used with the Babyhaler, Volumatic and Aerochamber spacer devices. Br J Clin Pharmacol 1999; 47: 357 – 360

[50] Leach CL, Colice GL. A pilot study to assess lung deposition of HFA-beclomethasone and CFC-beclomethason from a pressurized metered dose inhaler with and without add-on spacers and using varying breathhold times. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2010; 23: 355 – 361

[51] Bisgaard H, Anhøj J, Klug B et al. A non-electrostatic spacer for aerosol delivery. Arch Dis Child 1995; 73: 226 – 230

[52] Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Im Internet: www.ginasthma.org [Stand: 2015]

[53] Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (UK). Drug Safety Update – Inhaled products that contain corticosteroids. July 2008

[54] Barry PW, O'Callaghan C. The optimum size and shape of spacer devices for inhalation therapy. J Aerosol Med 1995; 8: 303 – 305

[55] Mitchell JP, Nagel MW, Rau JL. Performance of large-volume versus small-volume holding chambers with chlorofluorocarbon-albuterol and hydrofluoroalkane-albuterol sulfate. Respir Care 1999; 44: 38 – 44

[56] Mitchell JP, Nagel MW. Valved holding chambers (VHCs) for use with pressurised metered-dose inhalers (pMDIs): a review of the causes of inconsistent medication delivery. Prim Care Respir J 2007; 16: 207 – 214

[57] O'Callaghan C, Lynch J, Cant M et al. Improvement in sodium cromoglycate delivery from a spacer device by use of an antistatic lining, immediate inhalation, and avoiding multiple actuations of drug. Thorax 1993; 48: 603 – 606

[58] Berg E. In vitro properties of pressurized metered dose inhalers with and without spacer devices. J Aerosol Med 1995; 8 (Suppl. 03): 3 – 10

[59] Anhøj J, Bisgaard H, Lipworth BJ. Effect of electrostatic charge in plastic spacers on the lung delivery of HFA-salbutamol in children. Br J Clin Pharmacol 1999; 47: 333 – 336

[60] Barry PW, O'Callaghan C. Multiple actuations of salbutamol MDI into a spacer devices reduce the amount of drug recovered in the respirable range. Eur Respir J 1994; 7: 1707 – 1709

[61] Fink JB. Metered-dose inhalers, dry powder inhalers, and transitions. Respir Care 2000; 45: 624 – 635

[62] Kenyon CJ, Thorsson L, Borgstrom L et al. The effects of static charge in spacer devices on glucocorticosteroid aerosol deposition in asthmatic patients. Eur Respir J 1998; 11: 606 – 610

[63] Wildhaber JH, Devadason SG, Hayden MJ et al. Electrostatic charge on a plastic spacer device influences the delivery of salbutamol. Eur Respir J 1996; 9: 1943 – 1946

[64] Pierart F, Wildhaber JH, Vrancken I et al. Washing plastic spacers in household detergent reduces electrostatic charge and greatly improves delivery. Eur Respir J 1999; 13: 673 – 678

[65] Stein SW, Sheth P, Hodson PD et al. Advances in metered dose inhaler technology: hardware development. AAPS PharmSciTech 2014; 15: 326 – 338

[66] Colice GL. Comparing Inhaled Corticosteroids. Respir Care 2000; 45: 846 – 853

[67] Stein SW. Estimating the number of droplets and drug particles emitted from MDIs. AAPS PharmSciTech 2008; 9: 112 – 115

[68] Clark AR. MDIs: Physics of Aerosol Formation. J. Aerosol Med 1996; 9: 19 – 26

[69] Borgström L, Olsson B, Thorsson L. Degree of throat deposition can explain the variability in lung deposition of inhaled drugs. J Aerosol Med 2006; 19: 473 – 483

[70] Zanen P, Laube BL. Targeting the lungs with therapeutic aerosols. In: Drug delivery to the lung. New York: Marcel Dekker; 2002: 162: 211 – 268

[71] Usmani OS, Biddiscombe MF, Barnes PJ. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of ß2-Agonist particle size. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 1497 – 1504

[72] Bonini M, Usmani OS. The importance of inhaler devices in the treatment of COPD. COPD Research and Practice 2015; 1: 9

[73] Johal B, Howald M, Fischer M et al. Fine particle profile of fluticasone propionate/formoterol fumarate versus other combination products: the DIFFUSE study. Comb Prod Ther 2013; 3: 39 – 51

[74] De Backer W, Devolder A, Poli G et al. Lung Deposition of BDP/Formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2010; 23: 137 – 148

[75] Venthoye G, Brindley A, Fischer M et al. Investigation of the robustness of flutiform HFA pressurized metered dose inhaler through simulated patient use studies. Resp Drug Delivery Europe 2011; 2: 435 – 438

[76] Clark A, Borgström L. In vitro testing of pharmaceutical aerosols and predicting lung deposition from in vitro measurements. In: Drug delivery to the lung. New York: Marcel Dekker; 2002: 162: 105 – 142

[77] Chercham D, Cloes RM. Bei Dosieraerosol und Autohaler mit Beclometason dipropionat (BDP) gelöst im Treibmittel Hydrofluoralkan (HFA) ist ein Spacer nicht erforderlich. In: Scheuch G, ed. Aerosole in der Inhalationstherapie III. München-Deisenhofen: Dustri Verlag Dr. Karl Feistle; 1999: 39 – 47

[78] Fachinformation Foster 100/6 Mikrogramm Druckgasinhalation. Stand: Dezember 2014

[79] European Medicines Agency, Committee for medical products for human use (CHMP). Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled Products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in adults and for use in the

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

treatment of Asthma in children and adolescents. London, 22 January 2009 Doc. Ref. CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1

[80] Malpass J, Nagel M, Avvakoumova V et al. Not all antistatic valved holding chambers have equivalent performance: An example why each valved holding chamber (VHC)-inhaler combination should be considered unique. Eur Respir J 2012; 40: P2154

[81] Bisgaard H, Anhøj J, Wildhaber JH. Spacer Devices. In: Bisgaard H, O'Callaghan C, Smaldone GC. eds. Drug Delivery to the Lung. New York: Marcel Dekker; 2002: 389 – 420

[82] Lavorini F, Fontana GA. Targeting drugs to the airways: the role of spacer devices. Expert Opin. Drug Deliv 2009; 6: 91 – 102

[83] Newman SP. Spacer devices for metered dose inhalers. Clin Pharmakokinet 2004; 43: 349 – 360

[84] Slator L, von Hollen D, Sandell D. In vitro comparison of the effect of inhalation delay and flow rate on the emitted dose from three valved holding chambers. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2014; 27 (Suppl. 01): S37 – 43

[85] Rau JL. Determinants of patient adherence to an aerosol regimen. Respir Care 2005; 50: 1346 – 1356

[86] Everard ML. Role of inhaler competence and contrivance in "difficult asthma". Paediatr Respir Rev 2003; 4: 135 – 142

[87] Brennan VK, Osman LM, Graham H et al. True device compliance: the need to consider both competence and contrivance. Respir Med 2005; 99: 97 – 102

[88] Shim C. Spacer disuse. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: A320

[89] Sanders MJ, Bruin R. Are we misleading users of respiratory spacer devices? Prim Care Respir J 2013; 22: 466 – 467

[90] Gillissen A, Lecheler J. Asthma bronchiale: Vergleich von Arzteinschätzung und Patientenmeinung. Ergebnisse der AIRLife-Befragung. Dtsch Med Wochenschr 2004; 29 (Suppl. 01): 484 – 489

[91] Hirst PH, Bacon RE, Pitcairn GR et al. A comparison of the lung deposition of budesonide from Easyhaler, Turbohaler and pMDI plus spacer in asthmatic patients. Respir Med 2001; 95: 720 – 727

[92] Bisgaard H. Automatic actuation of a dry powder inhaler into a non-electrostatic spacer. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 518 – 521

[93] Matida EA, Finlay WH, Rimkus M et al. A new add-on spacer design concept for dry-powder inhalers. J Aerosol Sci 2004; 35: 823 – 833

[94] Needham M, Cocks P, Fradley G. Investigating the efficiency of the 3MConix™reverse cyclone technology for DPI drug delivery. [Cited 2013 29th April]; Available from: http://solutions.3m.com/3MContentRetrievalAPI/BlobServlet?lmd=1320272822000&locale=en_WW&assetType=MMM_Image&assetId=1319208813657&blobAttribute=ImageFile

[95] Parisini I, Cheng SJ, Symons DD et al. Potential of a cyclone prototype spacer to improve in vitro dry powder delivery. Pharm Res 2014; 31: 1133 – 1145

[96] Fachinformation flutiform® 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm Druckgasinhalation, Suspension. Stand der Information: Juni 2015

[97] Fachinformation FOSTER® 200 Mikrogramm/6 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung. Stand der Information: September 2015

[98] Fachinformation Viani® mite Dosier-Aerosol 25 µg/50 µg Druckgasinhalation, Suspension, Viani® Dosier-Aerosol 25 µg/125 µg Druckgasinhalation, Suspension, Viani® forte Dosier-Aerosol 25 µg/250 µg Druckgasinhalation, Suspension. Stand der Information: April 2015

[99] Fachinformation Serkep®: Serkep 25 Mikrogramm/125 Mikrogramm Druckgasinhalation, Suspension; Serkep 25 Mikrogramm/250 Mikrogramm Druckgasinhalation, Suspension. Stand der Information: Mai 2015

[100] Fachinformation Alvesco 80 Mikrogramm-Dosieraerosol. Stand der Information: April 2014

[101] Fachinformation Budiair® 200 Mikrogramm, Druckgasinhalation, Lösung. Stand der Information: April 2015

[102] Fachinformation Flutide® 125 µg Dosier-Aerosol, Druckgasinhalation, Suspension; Flutide® forte 250 µg Dosier-Aerosol Druckgasinhalation, Suspension. Stand der Information: Oktober 2014

[103] Fachinformation Ventolair® 100 µg Dosieraerosol Druckgasinhalation, Lösung. Stand der Information: Mai 2014

[104] Fachinformation Ventolair® 250 µg Dosieraerosol Druckgasinhalation, Lösung. Stand der Information: Mai 2014

[105] Fachinformation Beclometason-ratiopharm® 0,05 mg Dosieraerosol 50 µg/Sprühstoß; Druckgasinhalation, Lösung; Beclometason-ratiopharm® 0,10 mg Dosieraerosol 100 µg/Sprühstoß; Druckgasinhalation, Lösung; Beclometason-ratiopharm® 0,20 mg Dosieraerosol 200 µg/Sprühstoß; Druckgasinhalation, Lösung; Beclometason-ratiopharm® 0,25 mg Dosieraerosol 250 µg/Sprühstoß; Druckgasinhalation, Lösung. Stand der Information: April 2014

[106] Fachinformation SalbuHEXAL® N Dosieraerosol, 100 Mikrogramm/Dosis Druckgasinhalation, Suspension. Stand der Information: November 2010

[107] Fachinformation Sanasthmax® 250 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung. Stand der Information: April 2014

[108] Fachinformation Sultanol® Dosier-Aerosol 100 Mikrogramm/Dosis Druckgasinhalation, Suspension. Stand der Information: November 2013

[109] Fachinformation Serevent® Dosier-Aerosol 25 µg/Dosis, Druckgasinhalation, Suspension. Stand der Information: Februar 2015

[110] Fachinformation Salbutamol-ratiopharm® N Dosieraerosol 0,1 mg/Sprühstoß, Druckgasinhalation. Stand der Information: April 2015

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.