

Waar in de long moet de medicatie terechtkomen?

β_2 -receptoren bevinden zich overal in de long, met de hoogste concentratie in het weefsel van de longblaasjes (alveoli). In de wand aan het eind van de terminale bronchioli bevindt zich echter praktisch geen glad spierweefsel meer dat op de medicatie kan reageren. Dat betekent dat een diepe penetratie, en dus de gemiddelde deeltjesgrootte van de dosisaërosol of poederinhalator, niet zo belangrijk is voor de grootte van het klinisch effect. Dit geldt ook voor de anticholinergica, maar hier omdat de meeste cholinerge receptoren zich in de meer proximale luchtwegen bevinden.

Ook steroïdereceptoren bevinden zich diffuus in de long, met de hoogste concentratie in de alveoli [5]. Recente studies laten zien dat de inflammatie bij patiënten met astma zich ook in de kleine luchtwegen en alveoli bevindt en dat de mate van inflammatie geassocieerd is met nachtelijke luchtwegobstructie [6]. Klinische waarnemingen suggereren dat deze perifere inflammatie vooral aanwezig én klinisch van belang is bij patiënten met relatief ernstig astma (NHG-klasse 3 en 4). De gemiddelde deeltjesgrootte van een inhalatiecorticosteroïde is hier wél van belang voor de grootte van het klinisch effect, aangezien alleen deeltjes met een gemiddelde deeltjesgrootte beneden $2 \mu\text{m}$ het perifere compartiment van de long kunnen bereiken.



Dosisaërosol

Welke toedieningsvorm geeft optimaal resultaat?

De voorschrijver heeft de keuze uit droogpoederinhalatoren, dosisaërosolen en vernevelaars.

POEDERINHALATOREN

Bij droogpoederinhalatoren wordt een poeder toegediend met een hulpapparaat waarmee tevoren de capsule of de verpakking waar het poeder in zit, is opengemaakt. Het voordeel van deze vorm is de eenvoud van toediening en de eenvoudige coördinatie van de voor efficiënt inhaleren noodzakelijke handelingen. Hij kan daardoor door patiënten vanaf 7 jaar worden toegepast – niet door zeer jeugdigen.

Deze inhalatoren zijn in verschillende vormen verkrijgbaar. Een uitspraak over de beste vorm is niet goed mogelijk omdat de beoordeling daarvan per patiënt verschilt. De patiënt moet voldoende krachtig kunnen inhaleren om een optimale dosisafgifte en deeltjesgrootteverdeling te bewerkstelligen, en daarmee een optimale depositie.

DOSISAËROSOLEN

Dosisaërosolen werken met drijfgassen, waarvan de chloorfluorkoolstofverbindingen (CFK's) de bekendste zijn. CFK's zijn stabiel, niet-toxisch, niet-ontvlambaar en zeer geschikt als 'oplossers' (*solvents*) [7]. Door hun stabiliteit stijgen de CFK's tot in en boven de ozonlaag. Daar worden ze afgebroken, waarbij reactieve chloorradicalen vrijkomen. Eén chloorradicaal kan 100.000 moleculen ozon (O_3) afbreken. Vanwege →



Poederinhalator

dit schadelijke effect op de ozonlaag en omdat CFK's bijdragen aan het broeikas-effect, werd in 1987 in het zogeheten Montreal-protocol een gefaseerde uitbanning van CFK-verbindingen overeengekomen.

Intussen bevatten de meeste dosis-aërosolen hydrofluoralkanen (HFA's), die in tegenstelling tot CFK's geen chlooratoom bevatten. De HFA's zijn relatief instabiel en worden in de lagere atmosfeer afgebroken. HFA-134a, de meest toegepaste van de HFA's, tast de ozonlaag niet aan maar draagt wel bij aan het broeikas-effect. Net als CFK's hebben HFA's geen therapeutische werking. Er zijn geen tekenen van genotoxiciteit [8].

Bij de overgang naar HFA-houdende dosis-aërosolen is het uitgangspunt dat er sprake is van equipotentie van het HFA-houdende en het CFK-houdende preparaat, zodat een patiënt kan switchen in een 1:1-verhouding. Dat betekent dat er geen verschillen moeten zijn in deeltjesgrootteverdeling (*mass median aerodynamic diameter*, MMAD), respirabele massa (de hoeveelheid medicament die in de lagere luchtwegen terecht kan komen), en dus therapeutische werking.

Beclometasondipropionaat

Er is één interessante uitzondering op het 1:1-uitgangspunt. Deze betreft de herformulering van CFK-houdend beclometasondipropionaat (BDP) naar HFA-134a-BDP (Qvar™ Extrafijne Aërosol). CFK-

BDP is een suspensie met een MMAD van 3,5-4 µm. HFA-134a-BDP is echter geen suspensie maar een oplossing met een lagere MMAD, namelijk 1,1 µm. Dit resulteert in een respirabele massa van 58% bij HFA-134a-BDP Extrafijne Aërosol in vergelijking met 30% bij CFK-BDP [9]. Bovendien is de uitstroomsnelheid bij afvuring slechts 25% van die van CFK-BDP. Lagere MMAD en uitdrijfsnelheid resulteren in een hogere en meer perifere longdepositie van HFA-134a-BDP

Er is een duidelijke trend naar het vroeger voorschrijven van langwerkende luchtwegverwijders

Extrafijne Aërosol (namelijk zo'n 50-60%) in vergelijking met CFK-BDP (ongeveer 10-15%). Het omgekeerde beeld doet zich voor in de mond-keelholte: de depositie aldaar is bij CFK-BDP veel hoger (namelijk rond 60%) dan bij HFA-134a-BDP Extrafijne Aërosol (rond 30%). Dit laatste kan relevant zijn voor het optreden van lokale bijwerkingen.

In klinisch-mechanistische studies is aangetoond dat inhalatie van HFA-134a-BDP Extrafijne Aërosol hyperinflatie en *air trapping* ten gevolge van inhalatie

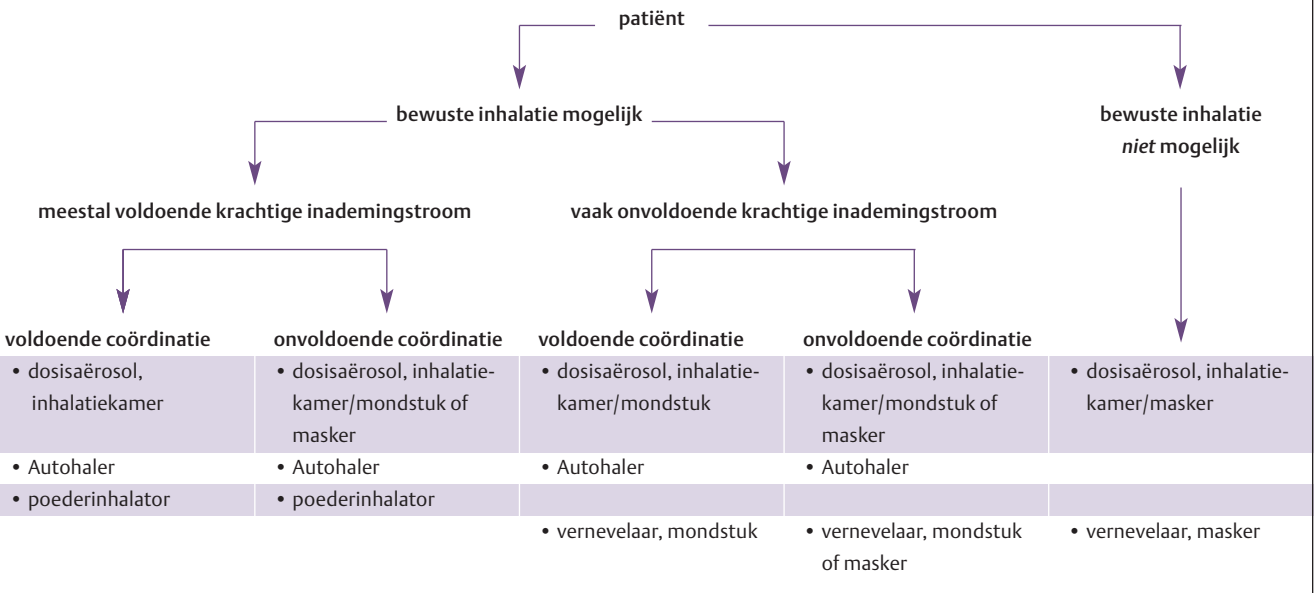
Tabel 1

TECHNISCHE VERSCHILLEN TUSSEN POEDERINHALATOREN EN DOSISAËROSOLEN

	Poederinhalator	Dosisaërosol
Vrijkomen medicament	door inspiratoire flow	door drijfgas
Dosisafgifte	flow-afhankelijk, niet constant	flow-onafhankelijk, constant
Variatie in dosisafgifte	groot	klein
Deeltjesgrootteverdeling	flow-afhankelijk	flow-onafhankelijk
Variatie in deeltjesgrootteverdeling	groot	klein

Figuur 1

BESLISBOOM VOOR DE KEUZE VAN HET TYPE INHALATOR



van methacholine kan voorkómen, in tegenstelling tot CFK-BDP [10]. Ook blijkt dat HFA-134a-BDP Extrafijne Aërosol, in tegenstelling tot CFK-BDP, de immunologische reactiviteit van alveolaire macrofagen kan beïnvloeden [11]. Inhalatiecorticosteroiden met een lage MMAD en een hoge perifere depositie kunnen dus, in tegenstelling tot inhalatiecorticosteroiden met een hoge MMAD, functionele en immunologische veranderingen bewerkstelligen in het perifere compartiment van de long. Verschillende studies ondersteunen inmiddels de klinische relevantie van de hogere en meer perifere longdepositie van HFA-134a-BDP Extrafijne Aërosol [12-15]. De verhoogde depositie gaat niet gepaard met meer systemische effecten zoals beïnvloeding van hydrocortisonproductie [16, 17].

Het begrip MMAD verdient enige toelichting. Deze wordt in vitro bepaald met een cascade-impactor, waarbij de deeltjesgrootteverdeling van bijvoorbeeld 1 tot 10 μm wordt gemeten bij een bepaalde inspiratoire flow (vaak 30 en 60 l/min). De MMAD wordt dus bepaald door de werkzame stof, de soort oplossing of suspensie, de toedieningsvorm en de inspiratoire flow.

INHALATIETECHNIEK

Dosisaërosolen kunnen worden gebruikt met en zonder hulpstukken in de vorm van voorzetkamers (*spacers*). Directe inhalatie van een dosisaërosol zonder gebruik van deze hulpstukken is voor veel patiënten nogal moeilijk omdat de coördinatie van de verschillende handelingen enige handigheid vraagt. Om het coördinatieprobleem te ondervangen zijn voorzetkamers ontwikkeld. Ook is er de *breath-actuated* dosisaërosol (Autohaler[®]) waaruit het medicament pas vrijkomt als de patiënt inhaleert.

Bij gebruik van een echte voorzetkamer brengt de patiënt een of twee pufjes van de aërosol in het voorzet-



Vernevelaar

VERNEVELAARS

Wanneer beide bovengenoemde inhalatiemethoden falen, door de leeftijd van de patiënt of de ernst van de aandoening, is behandeling met een vernevelaar aangewezen. Een opgeloste hoeveelheid medicament, die relatief hoog moet zijn doordat een groot deel niet wordt geïnhaleerd, wordt met behulp van het apparaat en via een masker door de patiënt geïnhaleerd.

Welke inhalator bij welke patiënt?

Bij de uiteindelijke keuze voor een bepaalde inhalator zijn drie vragen van belang (figuur 1): kan de patiënt wel of niet bewust inhaleren; kan de patiënt voldoende inspiratoire flow genereren door een inhalator; is de oog-hand-mondcoördinatie toereikend [1]?

Het eerste beslismoment betreft dus de vraag of de patiënt bewust kan inhaleren. Demente bejaarden, verstandelijk gehandicapten en comateuze patiënten kunnen dit zeker niet. Bij deze patiënten is meestal alleen een vernevelaar aangewezen (of natuurlijk orale medicatie).

Als een patiënt voldoende inspiratoire flow kan genereren en een goede coördinatie heeft, kan elk type poederinhalator of dosisaërosol worden voorgeschreven. In geval van orofaryngeale klachten heeft een dosisaërosol met voorzetkamer de voorkeur of kan men kiezen voor een inhalatiecorticosteroïde met een relatief lage orofaryngeale depositie (zie *Dosisaërosolen*).

Als de patiënt voldoende inspiratoire flow kan genereren maar onvoldoende oog-hand-mondcoördinatie heeft, is een dosisaërosol alléén niet aangewezen. Zowel een poederinhalator, een *breath-actuated* dosisaërosol als een dosisaërosol met voorzetkamer behoren dan tot de mogelijkheden. →

Voor beclometason-dipropionaat is er een uitzondering op de overschakeling in de verhouding 1:1

stuk, waarna op een rustige manier kan worden geïnhaleerd, zonder speciale vaardigheden en dus ook zonder noemenswaardige coördinatieproblemen. Het op deze wijze toegepaste medicament dringt veel beter door in de bronchiaalboom dan zonder hulpstukken. Dit effect is nog sterker doordat voorkomen wordt dat veel van de partikels neerslaan op de achterste pharynxwand, als ze met grote snelheid uit de vernevelaar of *spacer* komen. Dosisafgifte en deeltjesgrootteverdeling worden bij een dosisaërosol niet beïnvloed door de inspiratoire flow.

Er zijn enkele algemene inhalatietechnologische verschillen tussen dosisaërosolen en poederinhalatoren, waarbij opgemerkt dient te worden dat deze onderling per toedieningsvorm ook weer kunnen verschillen (tabel 1).



Dosisaërosol met voorzetkamer

Voor een patiënt die onvoldoende inspiratoire flow kan genereren maar die wél een goede coördinatie heeft, is een poederinhalator niet geschikt. Een dosisaërosol kan wél worden voorgeschreven. Tot deze categorie behoren vooral patiënten met COPD en een lage inspiratoire flow en patiënten met ernstig astma met frequente exacerbaties.

Bij patiënten met een ontoereikende inspiratoire flow en onvoldoende coördinatie heeft een *breath-actuated* dosisaërosol of een dosisaërosol met voorzetkamer de voorkeur. Een dosisaërosol alléén of

*Wanneer poederinhalator
én dosisaërosol falen, is
behandeling met een vernevelaar aangewezen*

een poederinhalator zijn in deze situatie niet aangewezen.

Bij kinderen vanaf 7 jaar heeft een poederinhalator of Autohaler de voorkeur. Bij kinderen jonger dan 7 jaar kan een voorzetkamer met of zonder mond/neuskapje worden voorgeschreven. Bij kleine kinderen – en bij patiënten met zeer ernstig COPD, bij wie andere manieren van inhalatie niet meer toepasbaar zijn – kan men een vernevelaar toepassen. Ook bij patiënten in noodsituaties kan een vernevelaar uitkomst bieden, omdat van de patiënt geen actie wordt gevraagd. Voor chronisch gebruik biedt de vernevelaar geen overtuigend voordeel boven het gebruik van een Volumatic[®], Nebuhaler[®] of AeroChamber[®]. Het verdient aanbeveling in de noodset van elke huisarts een aërosol en een voorzetkamer op te nemen. Voor het

gebruik bij kleine kinderen moet deze voorzien kunnen worden van een gezichtsmaskertje. Daarmee kunnen vrijwel alle noodsituaties worden opgelost. Bij sterk verzwakte of ernstig kortademige COPD-patiënten kan een vernevelaar nodig zijn, al dan niet in combinatie met behandeling per injectie.

Deze overwegingen kunnen worden samengevat in een keuzediagram (figuur 1). Dit diagram vormt een eenvoudig hulpmiddel bij de keuze voor een specifieke inhalatievorm bij patiënten met astma en COPD. Op deze wijze kan de optimale toedieningsvorm worden bepaald, rekening houdend met de kenmerken van patiënt en toedieningsvorm ●

LITERATUUR

Zie voor de literatuurreferenties de digitale versie van dit artikel op pw.nl.

Correspondentie kan worden gericht aan

prof. dr. P.N.R. Dekhuijzen,

Afdeling Longziekten, Universitair Medisch Centrum St. Radboud,

Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen,

e-mail r.dekhuijzen@long.umcn.nl

LITERATUUR

- 1 Dekhuijzen PNR. Inhalatiemedicatie bij volwassenen met obstructieve longaandoeningen: poeder of aërosol? *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1998;142:1369-74.
- 2 Ross DL, Schultz RK. Effect of inhalation flow rate on the dosing characteristics of dry powder inhaler (DPI) and metered dose inhaler (MDI) products. *J Aerosol Med.* 1996;9(2):215-26.
- 3 Tashkin DP, Cooper CB. The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. *Chest.* 2004;125(1):249-59.
- 4 Alsaeedi A, Sin DD, McAlister FA. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am J Med.* 2002;113(1):59-65.
- 5 Adcock IM, Gilbey T, Gelder CM, et al. Glucocorticoid receptor localization in normal and asthmatic lung. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(3 Pt 1):771-82.
- 6 Kraft M, Djukanovic R, Wilson S, et al. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(5):1505-10.
- 7 Asthma and the ozone layer. *Br J Clin Pract Suppl.* 1995;79:1-36.
- 8 Leach C. Safety assessments of the HFA propellant and the new inhaler. *Eur Respir Rev.* 1997;41:35-6.
- 9 Leach CL. Enhanced drug delivery through reformulating MDIs with HFA propellants – drug deposition and its effect on preclinical and clinical programs. In: Dalby RN, Byron PR, Farr SJ, red. *Respiratory Drug Delivery V Proceedings.* Denver: Interpharm Press; 1996. p. 133-44.
- 10 Goldin JG, Tashkin DP, Kleerup EC, et al. Comparative effects of hydrofluoroalkane and chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate inhalation on small airways: assessment with functional helical thin-section computed tomography. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(6):S258-67.
- 11 Marshall BG, Wangoo A, Harrison LI, et al. Tumour necrosis factor-alpha production in human alveolar macrophages: modulation by inhaled corticosteroid. *Eur Respir J.* 2000;15(4):764-70.
- 12 Juniper EF, Price DB, Stampone PA, et al. Clinically important improvements in asthma-specific quality of life, but no difference in conventional clinical indexes in patients changed from conventional beclomethasone dipropionate to approximately half the dose of extrafine beclomethasone dipropionate. *Chest.* 2002;121(6):1824-32.
- 13 Worth H, Muir JF, Pieters WR. Comparison of hydrofluoroalkane-beclomethasone dipropionate Autohaler with budesonide Turbuhaler in asthma control. *Respiration.* 2001;68(5):517-26.
- 14 Ederle K. Improved control of asthma symptoms with a reduced dose of HFA-BDP extrafine aerosol: an open-label, randomised study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2003;7(2):45-55.
- 15 Van Schayck CP, van Broekhoven WCJ, Soomers FLM. A real-life effectiveness study of beclomethasone dipropionate extrafine aerosol in patients with asthma. *J Appl Ther Res.* 2004;4:10-8.
- 16 Harrison LI, Colice GL, Donnell D, et al. Adrenal effects and pharmacokinetics of CFC-free beclomethasone dipropionate: a 14-day dose-response study. *J Pharm Pharmacol.* 1999;51(3):263-9.
- 17 Dekhuijzen PNR, Honour JW. Inhaled corticosteroids and the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis: do we understand their interaction? *Respir Med.* 2000;94(7):627-31.