

Dosieraerosole: Wieviel Wirkstoff ist noch in der Patrone?

S. Martignoni¹⁾, G. Hafen²⁾, A. Pannatier¹⁾, E. R. Di Paolo³⁾, Lausanne und Genf

Übersetzung: Rudolf Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

Einführung

Treibgasbetriebene Dosieraerosole (DA) mit einer vorgeschalteten Kammer (Spacer) sind in der Pädiatrie die bevorzugte Verabreichungsart inhalierter Medikamente. Leider sind die meisten in der Schweiz erhältlichen DA nicht mit einem Dosiszähler ausgestattet: Es ist deshalb schwierig, die genaue Zahl der im angebrochenen Behälter verbleibenden Dosen zu bestimmen. Die Folge ist eine Unter- oder Überschätzung der verfügbaren Dosen und damit entweder therapeutisches Versagen oder Vergeudung verbleibenden Wirkstoffes. Dies ist besonders bei kurzfristig wirksamen Bronchodilatoren von Bedeutung, die häufig notfallmässig bei einer akuten Exazerbation angewendet werden. Wir beschreiben in diesem Artikel die am häufigsten – zu Unrecht – verwendeten Techniken zur Bestimmung der verbleibenden Dosen und schlagen eine neue Methode für Ventolin® (Salbutamol) vor, die darin besteht, den Behälter zu wägen.

Herkömmliche Techniken

a) Das Vorhandensein des Medikaments wird durch Freisetzen einer Einzeldosis oder durch Schütteln geprüft

Das Freigeben einer einzelnen Dosis (Push) erlaubt es keinesfalls, die Anzahl noch verfügbarer Dosen festzustellen, weil:

- Bei den derzeit verwendeten DA die Düsen nicht plötzlich, bei einer bestimmten Dosiszahl, ihre Funktion einstellen.
- Alle DA zudem einen Überschuss («Overfilling») des Gemisches, bestehend aus flüssigem Treibgas, Wirkstoff und eventuell weiteren Hilfsstoffen, enthalten.

Aus den genannten Gründen geben die DA-Aerosol über die angegebene Anzahl Dosen hinaus ab (*Tabelle 1*), und dies bis doppelt so viel¹⁾. So scheint das DA über die angegebene Anzahl Gaben hinaus weiterhin therapeutischen Dosen zu spenden, was in Tat und Wahrheit nicht der Fall ist. Im «Overfilling» ist die Konzentration an Wirkstoff variabel und unvorhersehbar, es besteht somit das Risiko, lediglich Treibgas zu inhalieren.

Dasselbe gilt für das Schütteln, das lediglich erlaubt festzustellen, dass noch flüssiges Gemisch im DA vorhanden ist, keinesfalls aber die verbleibende Menge Wirkstoff abzuschätzen.

b) Eintauchen des DA in Wasser

Die Technik des Eintauchens der Patrone in Wasser wird ebenfalls als mögliches Verfahren zur Bestimmung der Restdosis empfohlen (*Abbildung 1*). Je nachdem, ob diese schwimmt und welchen Winkel sie dabei einnimmt, wird der Inhalt geschätzt. Dieses Verfahren wird vom Ventolin®-Hersteller nicht mehr empfohlen, seitdem von Fluorchlorkohlenwasserstoffen (FCKW) als Treibgas auf

Hydrofluoralkane (HFA) umgestellt wurde. Die Wasserdichtigkeit der Düsen vom HFA-Typ kann nicht mehr garantiert werden und es besteht das Risiko, dass sie verstopfen und damit die Aerosoldosis eines Pushes vermindert wird. Zum (teilweisen) Verschluss der Düse kann es bei bis zu einem Drittel der ins Wasser getauchten Patronen kommen²⁾.

c) Zählen der verabreichten Dosen

Der Hersteller empfiehlt, die verabreichten Dosen zu zählen. Schreibt man das Datum der erstmaligen Anwendung auf und kennt man die Anzahl Dosen in einem DA, ist es einfach, den Verbrauch zu verfolgen. So kann die «Lebensdauer» eines DA-Axotide® (Fluticasonpropionat) mit 120 Dosen, bei einer Basistherapie von zwei täglichen Inhalationen auf 2 Monate geschätzt werden.

Leider kennen viele Gebraucher die Anzahl Dosen der DA nicht. *Ogren et al.* schätzten, dass 54% der Patienten die Anzahl Dosen ihres DA nicht kennen, und dass nur 8% der Patienten die gebrauchten Dosen zählen³⁾.

Zudem ist es sehr schwierig, diese Empfehlung des Herstellers zur Schätzung der verbleibenden Dosen bei einem DA zu befolgen, das nach Bedarf gebraucht wird. Hingegen ist es wichtig, dass der Patient in einer Notfallsituation nicht mit einem leeren DA dasteht.

Wirkstoff	Produkt	Anzahl Dosen
Salbutamolsulfat	Ventolin® 100 µg	200
Ipratropiumbromid	Atrovent® 20 µg	200
Fluticasonpropionat	Axotide® 50,125, 250 µg	120
Formoterolfumerat	Foradil® 12 µg	100
Fenoterolhydrobromid	Berotec® 100 µg	200
Fenoterolhydrobromid Ipratropiumbromid	Berodual®N 50/20 µg	200
Salmeterolxinafoat	Serevent® 25 µg	120
Salmeterolxinafoat Fluticasonpropionat	Seretide® * 25/50, 25/125, 25/250 µg * Mit Dosiszähler ausgerüstet	120
Natriumeromaglicat	Lomudal® 1 mg	200
Budenosid Formoterolfumarat	Vannair® * 100/6, 200/6 µg * Mit Dosiszähler ausgerüstet	120
Ciclesonid	Alvesco® 80, 160 µg	120

Tabelle 1: Je nach Produkt angegebene Anzahl Dosen

1) Service de Pharmacie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne; Section des Sciences Pharmaceutiques, Ecole de Pharmacie Genève-Lausanne, Université de Genève
2) Département Médico-Chirurgical de Pédiatrie, Unité de Pneumologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne
3) Service de Pharmacie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne

Vorgeschlagene Technik

Wägen des Dosieraerosols

Angesichts dieser immer wiederkehrenden Problematik der Bestimmung der verbleibenden Ventolin®-Dosen, haben wir ein Vorgehen durch Wägen getestet, das sich als reproduzierbar erweist. Der Test wurde mit zwei Waagen, einer industriellen Präzisionswaage (Mettler Toledo PG5002-S DeltaRang®, max. 5100g d=0.1/0.01 g) und einer Haushaltswaage (Soehnle max. 2000 g 0 g-1000 g x 1 g, 1000 g-2000 g x 2 g) durchgeführt. Es wurden 10 Ventolin®-Patronen (ohne Mundstück) aus zwei verschiedenen Chargen jeweils voll, leer und mit verschiedenem Füllungsgrad (¾ voll, ½ voll, ¼ voll) gewogen. Es ergibt sich, dass eine Patrone bei einem Gewicht von 15 g als leer betrachtet werden kann (10 verbleibende Dosen).

Ein durch die Fédération Romande des Consommateurs (FRC, Konsumentenschutzverband) durchgeführter Test bestätigt, dass alle überprüften Waagen ab einem Gewicht von 5 g funktionieren und gewisse sogar ein Gewicht von 1 g korrekt messen⁴⁾.

Die Benutzer können die hier dargestellte Tabelle (Abbildung 2) benutzen, um den Inhalt ihres DA zu bestimmen.

Diskussion

Die beste Art und Weise, um die Anzahl verbleibender Dosen zu kennen, ist selbstverständlich ein im Gerät eingebauter Zähler. Während dies bei Ventolin®-DA in den USA der Fall ist, ist dem in Europa nicht so. Der Hersteller begründet diese Tatsache mit vermehrten Produktionskosten. Dazu ist zu sagen,

dass die unverzügliche Inhalation von Salbutamol, und nicht nur von Treibgas, bei einer bronchialen Exazerbation bestimmt Mehrkosten durch unnötige Arztkonsultationen oder gar notfallmässige Spitalaufnahmen vermeiden lässt. Nach Sander *et al.* sahen sich ein Viertel der Patienten, die einen kurzwirksamen Bronchodilatator benutzen, bei einer Krise einem leeren DA gegenüber; 82% unter ihnen waren der Meinung, ihr DA sei leer, wenn das Gerät absolut kein Aerosol mehr freigab⁴⁾. Es ist zu hoffen, dass die Hersteller sich bewusst werden, wie wichtig es ist, dass diese DA mit einem Zählwerk ausgestattet werden.

Schlussfolgerung

In Anbetracht der Bedeutung, die verbleibenden Dosen einer DA-Patrone zuverlässig bestimmen zu können und in Erwartung von DA mit integrierten Dosiszählern, stellt das Wägen eine interessante, reproduzierbare und für jedermann leicht durchführbare Methode dar. Obschon GlaxoSmithKline (GSK) dieses Verfahren nicht ausdrücklich anerkennt, empfehlen wir es auf Grund unserer Erfahrungen zur Bestimmung des Inhaltes eines Ventolin®-DA.

Referenzen

- 1) Conner JB, Buck PO. Improving Asthma Management: The Case for Mandatory Inclusion of Dose Counters on All Rescue Bronchodilators. *J Asthma* 2013.
- 2) Rubin BK, Durotoye L. How do patients determine that their metered-dose inhaler is empty? *Chest* 2004; 126 (4): 1134-7.
- 3) Ogren RA, Baldwin JL, Simon RA. How patients determine when to replace their metered-dose inhalers. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75 (6 Pt 1): 485-9.
- 4) Onidi, A., Balance de cuisine: A boire et à manger. Fédération Romande des Consommateurs mieux choisir, 2013. 56.
- 5) Sander N et al. Dose counting and the use of pressurized metered-dose inhalers: running on empty. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97 (1): 34-8.

Korrespondenzadresse

Stéphanie Martignoni
 Service de Pharmacie, Centre Hospitalier
 Universitaire Vaudois
 Rue du Bugnon 46
 1011 Lausanne
 Tel. 079 556 86 09
stephanie.martignoni@chuv.ch

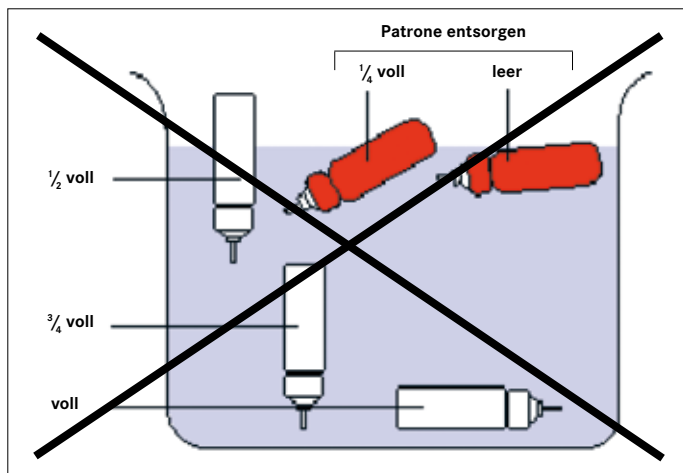


Abbildung 1: Bestimmung des Inhaltes durch Schwimmprobe

Verbleibt noch Medikament in meiner Ventolin®-DA-Patrone (ohne Mundstück)?

Wägen genügt...	Verbleibende Dosen
28 g → Ja, ist voll	200
25 g → Ja, ist ¾ voll	150
21 g → Ja, ist ½ voll	100
18 g → Ja, ist ¼ voll	50
15 g → Nein, ist leer	0

Abbildung 2: Gewicht einer Ventolin® (Salbutamol)-Patrone