

Inhalative Therapieoptionen bei Lungenerkrankungen – für eine bessere Inhalationstechnik bei Patienten

Modul 2: Physikalische Grundlagen der Inhalationstherapie und Atemmanöver

Dr. rer. nat. Nils Keiner, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt

Prof. Dr. med. Wolfram Windisch, Lehrstuhl für Pneumologie Universität Witten/Herdecke, Kliniken der Stadt Köln, Köln

VNR: 2760909008535880019 | Gültigkeitsdauer: 01.05.2019 – 01.05.2020

1. Einleitung

Die Inhalation mit Aerosolen und Dämpfen wurde schon in der Antike bei Atemwegsbeschwerden eingesetzt und bildet heutzutage die wichtigste Säule bei der Behandlung von Lungenerkrankungen. Die ersten Überlieferungen von einem therapeutischen Einsatz dieser Therapieform sind bereits ca. 3.500 Jahre alt [Stein und Thiel 2017]. In den folgenden Jahrtausenden war in China, Indien und Europa das Rauchen von Opium und weiteren pflanzlichen Wirkstoffen zur Behandlung von Lungenerkrankungen verbreitet. Einen Meilenstein bei der Inhalationstherapie stellt die Entwicklung des ersten treibmittelbetriebenen Dosieraerosols im Jahr 1956 dar. Etwa 30 Jahre später folgte der erste Trockenpulverinhalator mit inhalativem Kortikosteroid. Seitdem wurden die Inhalationssysteme kontinuierlich weiterentwickelt. Dies wurde auch durch

das Verbot von FCKW-Treibstoffen in Arzneimitteln im Jahr 2006 vorangetrieben [BfArM 2005, Haidl et al. 2016, Lewis 2007, Stein und Thiel 2017].

Durch die inhalative Applikation können Wirkstoffe gezielt lokal wirken, wodurch weniger systemische Nebenwirkungen auftreten. Die Lungendeposition der Wirkstoffe wird dabei wesentlich durch die Morphologie der Atemwege und das Atemmanöver beeinflusst, wobei unterschiedliche physikalische Faktoren eine Rolle spielen.

Ziel des zweiten Moduls dieser Fortbildung ist es, die physikalischen Grundlagen der Inhalationstherapie darzustellen, um ein tieferes Verständnis für die Anforderungen an das Atemmanöver bei den Patienten zu vermitteln.

2. Grundlagen der Aerosolphysik

Bildlich kann der Aufbau der Lunge mit den Ästen eines Baumes verglichen werden, deren Durchmesser mit zunehmender Verzweigung abnimmt (Abbildung 1). So reicht der Durchmesser der Bronchien von 12 mm (erste Generation) bis zu 0,41 mm (letzte Generation) [Hinds 1999]. Der Gesamtquerschnitt aller „Äste“ einer Generation ändert sich im Bereich des Übergangs von der Luftröhre zu den Hauptbronchien und zu den Lappenbronchien zunächst kaum, nimmt dann aber stark zu, wodurch die Strömungsgeschwindigkeit der Atemluft in diesen Bereichen reduziert ist. **Um optimal wirken zu können, müssen die bei Atemwegserkrankungen eingesetzten Wirkstoffe in ausreichender Dosis an ihren Wirkungsort gelangen. Bei Bronchodilatoren sind dies der zentrale und der**

intermediäre Bronchialbaum, bei inhalativen Kortikosteroiden die kleinen, peripheren Luftwege [Haughney et al. 2010].

Wo sich die Wirkstoffe nach der Inhalation in den Atemwegen abscheiden oder deponieren, wird hauptsächlich durch die physikalischen Prozesse **Impaktion** (Massenträgheit), **Sedimentation** (Gravitation) und **Diffusion** (Brown'sche Molekularbewegung) beeinflusst. Deren Einfluss variiert wiederum mit der Strömungsgeschwindigkeit. Für die genannten Prozesse spielen die Inhalationstechnik des Patienten, die Partikelgröße des Wirkstoffs und die Form der Atemwege eine Rolle [Carvalho et al. 2011, Laube et al. 2011].

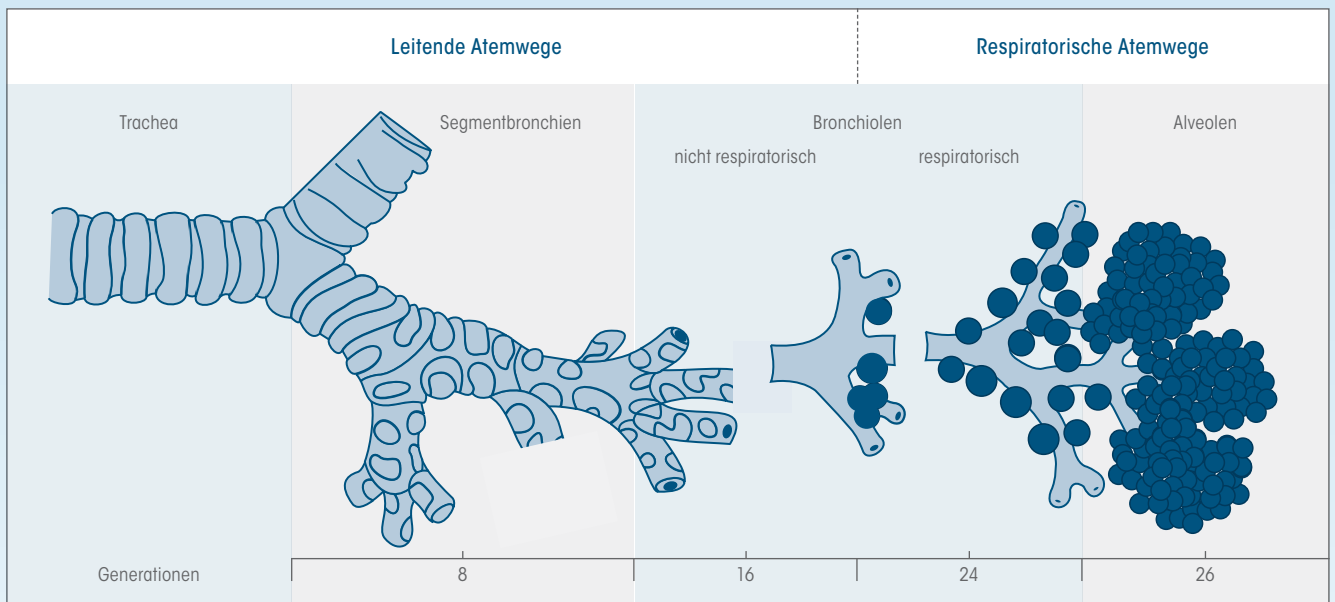


Abbildung 1: Verzweigungen des Bronchialbaums; modifiziert nach [Thompson et al. 2002].

Impaktion

Aufgrund ihrer höheren Trägheit können schwerere Partikel und Partikel mit hoher Geschwindigkeit Biegungen in den Atemwegen nur schlecht folgen und prallen (impaktieren) gegen die Wände der Atemwege (Abbildung 2) [Carvalho et al. 2011]. Die Wahrscheinlichkeit für eine Impaktion steigt mit zunehmender Geschwindigkeit, Durchmesser und Dichte der Partikel. Die Geschwindigkeit der Partikel wird sowohl durch das verwendete Gerät als auch durch die Inhalationstechnik beeinflusst.

Sedimentation

Das Absetzen der Partikel wird weiterhin durch die Schwerkraft bestimmt. Je kleiner und langsamer die Partikel sind, desto eher gelangen sie tiefer in die Atemwege und desto stärker ist der Einfluss der Sedimentation auf die Deposition der Wirkstoffe (Abbildung 2) [Carvalho et al. 2011]. Die Sedimentation erfolgt umso schneller, je größer und dichter die Partikel, je länger die Verweildauer in den Atemwegen und je größer die Strömungsgeschwindigkeit in der Lungenperipherie ist, also dem Bereich des abnehmenden Durchmessers der Bronchien [Labiris und Dolovich 2003, Laube et al. 2011].

Diffusion

Je kleiner die Teilchen sind, desto stärker ist der Einfluss der Diffusion. Diese basiert auf der Brown'schen Molekularbewegung und erfolgt ungerichtet, da sich die Richtung der Wirkstoffmoleküle durch Kollision mit den Luftmolekülen ständig ändert (Abbildung 2) [Carvalho et al. 2011]. Zur

Abscheidung kommt es bei der Kollision der Partikel mit den Wänden des Atemtraktes. Die Wahrscheinlichkeit für eine Abscheidung steigt mit abnehmender Partikelgröße ($< 0,5 \mu\text{m}$), mit zunehmender Verweildauer in den Atemwegen (langsame, tiefe Inhalation) und mit abnehmendem Durchmesser der Bronchien (Lungenperipherie). Teilchen, insbesondere sehr kleine, die nicht deponieren oder nur sehr langsam sedimentieren, werden zum Teil wieder ausgeatmet, bevor sie ihren Wirkort erreichen [Laube et al. 2011].

Welcher der drei Mechanismen am stärksten vorherrscht, wird durch die **Partikelgröße**, den **inspiratorischen Fluss** (Atemflussrate) und das **Atemzugvolumen** beeinflusst [Haughney et al. 2010, Hess 2008, Riley und Kruger 2017].

Partikelgröße

Um ein vorzeitiges Abscheiden der Partikel im Rachenraum oder der Luftröhre zu vermeiden, sollte der Partikeldurchmesser weniger als $6 \mu\text{m}$ betragen. Für eine bronchiale Deposition dürfen die Partikel höchstens eine Größe von $5 \mu\text{m}$ und für eine Deposition in den peripheren Atemwegen lediglich eine Größe von $1 \mu\text{m}$ aufweisen [Haughney et al. 2010]. Mit den gängigen Inhalationsgeräten wird bei korrekter Bedienung der notwendige Anteil von Feinpartikeln ($1 - 5 \mu\text{m}$) erzeugt, um eine ausreichende Deposition am gewünschten Wirkort zu erreichen (Abbildung 3) [Laube et al. 2011]. Bei der Zerstäubung entstehen jedoch immer auch größere wirkstoffbeladene Teilchen, die sich vorwiegend extrathorakal oder zentral abscheiden, sodass ein gewisser Anteil des Wirkstoffs nicht den Wirkort erreicht.

Atemflussrate (inspiratorischer Fluss)

Der inspiratorische Atemfluss bestimmt die Geschwindigkeit der Teilchen und damit die Wahrscheinlichkeit für eine vorzeitige Impaktion im Rachenraum oder der Luftröhre [Rubin 2010]. Die Zahl der Partikel, die aufgrund einer frühen Deposition ihren Wirkort in den zentralen Luftwegen (Bronchodilatoren) oder den peripheren Atemwegen (Kortikosteroide) nicht erreichen, sollte durch ein optimales Atemmanöver möglichst gering gehalten werden. Dieses unterscheidet sich je nach Inhalationssystem und muss daher vor der Anwendung des jeweiligen Inhalators unter Aufsicht eines Arztes oder des fachkundigen Personals eingeübt werden.

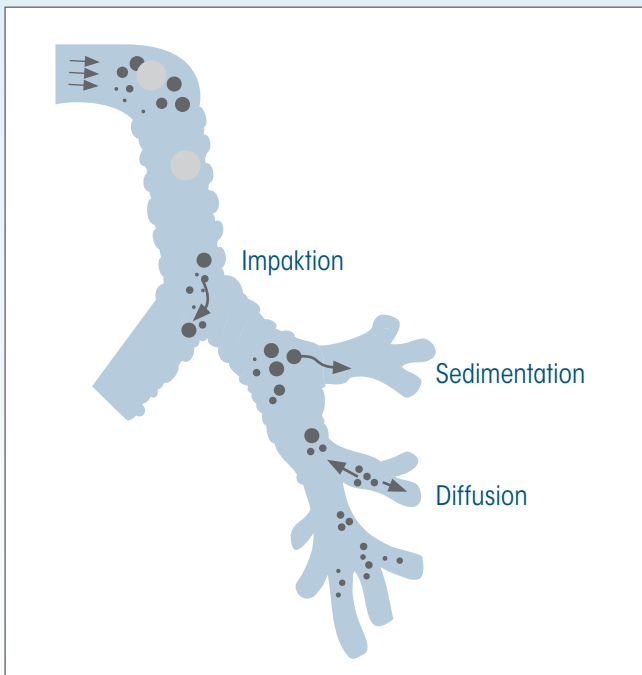


Abbildung 2: Physikalische Einflüsse auf die Wirkstoffdeposition. Die Deposition großer Partikel wird hauptsächlich durch die Impaktion bestimmt, je kleiner die Partikel, desto größer wird der Einfluss von Sedimentation und Diffusion; modifiziert nach [Carvalho et al. 2011].

Atemzugvolumen

Neben dem Atemfluss ist auch das Atemzugvolumen für die Lungendeposition von Bedeutung. Das Mundstück des Inhalationsgerätes, der Mund/Nasen-Rachenraum und der Tracheobronchialbaum bilden zusammen einen Totraum mit einem Volumen von ca. 150–300 ml. Erst bei einem Atemzugvolumen von über 500 ml erreichen die Aerosolpartikel auch den Alveolarraum. Ein tiefer Atemzug erhöht außerdem die Verweildauer der Partikel in der Lunge, die zusätzlich durch Luftanhalten nach der Inhalation weiter erhöht werden kann [Laube et al. 2011].

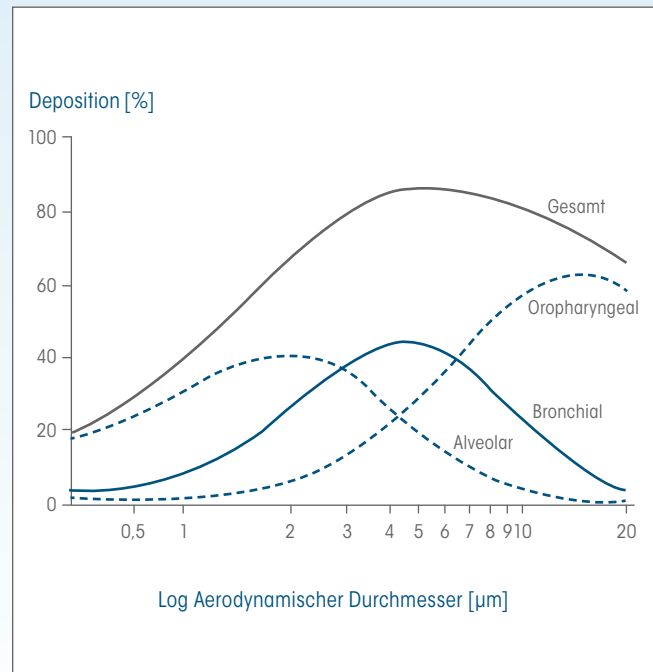


Abbildung 3: Deposition in Abhängigkeit vom Teilchendurchmesser; modifiziert nach [Laube et al. 2011].

- Die Deposition der Wirkstoffe wird durch die physikalischen Prozesse **Impaktion** (Massenträgheit), **Sedimentation** (Gravitation) und **Diffusion** (Brown'sche Molekularbewegung) bestimmt.
- Welcher der drei Mechanismen vorherrscht, wird wiederum durch die **Partikelgröße**, den **inspiratorischen Fluss** (Atemflussrate) und das **Atemzugvolumen** beeinflusst.

3. Verfügbare Inhalationssysteme und ihre individuellen Atemmanöver

Die große Anzahl der verfügbaren Inhalatoren stellt Ärzte oft vor die gefühlte Qual der Wahl, bietet *de facto* aber die Möglichkeit, die Inhalationstherapie bestmöglich auf die Patienten zuzuschneiden (siehe Modul 1). Zu beachten ist, dass sich das Atemmanöver bei den unterschiedlichen Inhalationssystemen grundlegend voneinander unterscheidet. Für jeden Patienten gibt es je nach körperlicher Voraussetzung entsprechend besser oder schlechter geeignete Inhalatoren. Wichtig ist es daher, die Patienten gut zu schulen und ihre Atemtechnik regelmäßig zu überprüfen. Hierbei sind Checklisten wie die im Anhang zu findende Dokumentationsliste zur Patientenschulung hilfreich. Im Folgenden werden nun die idealen Atemmanöver für jedes Inhalationssystem beschrieben. Grundsätzlich gilt, dass vor jeder Inhalation maximal tief ausgeatmet sowie nach der Inhalation eine Atempause von ca. fünf bis zehn Sekunden durchgeführt werden sollte, um eine gute Lungendeposition zu gewährleisten.

3.1 Dosieraerosole

Bei Dosieraerosolen wird die Freisetzung des Wirkstoffes entweder manuell oder durch einen Atemzug ausgelöst. Die abgegebene Dosis ist dabei unabhängig vom Atemfluss des Patienten, sodass eine hohe Dosiskonstanz gewährleistet ist [Voshaar et al. 2001]. Für eine optimale Lungendeposition ist eine tiefe und langsame Einatmung von zwei bis drei (Kinder) bzw. vier bis fünf Sekunden (Erwachsene) erforderlich, sodass eine Flussrate von etwa 30 l/min erzeugt wird. **Bei manuell gesteuerten Dosieraerosolen sollte die Wirkstofffreisetzung kurz nach Beginn der Inspiration ausgelöst werden, um eine Inhalation des größten Volumens an Luft- und Wirkstoffgemisch zu gewährleisten** [Laube et al. 2011]. Wird der Wirkstoff verzögert freigesetzt, ist dies akzeptabel, solange noch ein Mindestvolumen von etwa 500 ml nach der Auslösung inhaliert werden kann [Haidl et al. 2016, Kamin et al. 2003]. Eine zu frühe Wirkstofffreisetzung vor Beginn der Einatmung führt durch eine erhöhte Mund-Rachen-Deposition zu einer reduzierten Lungendeposition und sollte daher vermieden werden. Nach der Inhalation sollte der Atem für ein paar Sekunden angehalten werden, um eine Deposition des Wirkstoffes in der Lunge zu erreichen. Anschließend kann normal weitergeatmet werden.

Zur Reduktion der oropharyngealen Wirkstoffdeposition und zur Erleichterung der Koordination können Dosieraerosole in Kombination mit sogenannten Spacern verwendet werden.

Spacer

Spacer werden auf das Mundstück des Dosieraerosols aufgesteckt, dienen so als eine Art „Vorkammer“ für das Aerosol und reduzieren die Geschwindigkeit der austretenden Aerosolwolke. Dies erhöht den Anteil der kleinen Partikel, die durch Verdunstung des Treibgases im vorgeschalteten Hohlraum entstehen und verhindert eine vorzeitige Impaktion im Rachen [Laube et al. 2011]. Die Lungendeposition und damit systemische Absorption der Wirkstoffe wird dadurch deutlich erhöht (Abbildung 4). Für Patienten mit schlechter Hand-Mund-Koordination, wie ältere Patienten und Kinder, ist der Einsatz von Spacern daher empfehlenswert. Ein weiterer Vorteil ist die Vermeidung von sprühassozierten Irritationen sowie von lokalen Nebenwirkungen, die durch eine hohe oropharyngeale Deposition entstehen können (z. B. Mundsoor oder Heiserkeit) [Voshaar et al. 2017]. Nachteilig ist, dass Spacer aufgrund ihres Volumens z. T. sperrig sind, wodurch sie sich weniger leicht transportieren lassen, und dass bei unzureichender Hygiene leicht Verunreinigungen und Keimbelastungen entstehen können [Lavorini 2013]. Daher ist auf regelmäßige Reinigungsmaßnahmen zu achten.

Das Atemmanöver bei einem Dosieraerosol mit Spacer ähnelt dem eines Dosieraerosols ohne Spacer. Zwar ist keine direkte Koordination zwischen Auslösen des Dosieraerosols und Inhalation erforderlich [Voshaar et al. 2001], dennoch sollte auch unmittelbar nach Abgabe des Wirkstoffes mit einer langsamen und tiefen Inhalation begonnen werden.

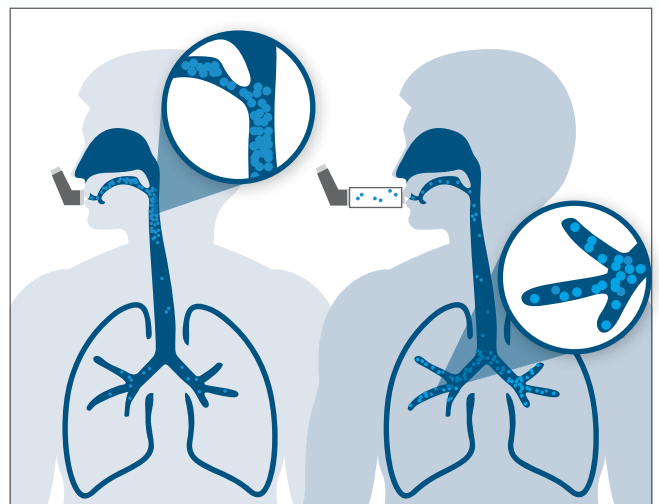


Abbildung 4: Funktionsweise eines Spacers: Ohne Spacer kommt es zu einer starken Wirkstoffdeposition im Mund- und Rachenraum. Mit Spacer wird eine vorzeitige Impaktion verhindert und ein höherer Wirkstoffanteil erreicht die Lunge; modifiziert nach [Leichter Atmen 2017].

Mittlerweile ist eine Reihe verschiedener Spacer erhältlich, die je nach Kombination mit einem Dosieraerosol zu unterschiedlicher Aerosolqualität und Lungendeposition führen können und daher nicht beliebig austauschbar sind. Sogenannte *Tube Spacer* (Abstandshalter) in verschiedenen Größen verlängern die Wegstrecke vom Dosieraerosol bis zum Mund des Patienten und sorgen für eine verminderte Impaktion im Mund-Rachen-Raum. Spacer mit Einwegventilen (*Valved Holding Chambers – VHC*) funktionieren auf die gleiche Weise, durch das Einwegventil kann jedoch bei versehentlicher Exhalation keine Atemluft in den Spacer gelangen. Ventiltechnik, Form und Größe können zwischen verschiedenen Herstellern variieren [Nikander et al. 2014]. Hinsichtlich des Volumens lassen

sich Spacer demnach in großvolumige (≥ 750 ml) oder kleinvolumige (< 200 ml) Spacer unterteilen [Nikander et al. 2014]. Der Anteil der Feinpartikeldosis erhöht sich mit dem Volumen, das Maximum liegt bei einem Liter [Barry und O'Callaghan 1995]. Dem Vorteil der großvolumigen Spacer, einer höheren Lungendeposition, steht jedoch die eingeschränkte Handlichkeit gegenüber. Problematisch bei Spacern aus Plastik ist, dass sie, besonders bei den ersten Anwendungen, viel Wirkstoff durch elektrostatische Wechselwirkungen zurückhalten [Anhoj et al. 1999]. Es gibt jedoch mittlerweile verschiedene Modelle mit anti-statischen Eigenschaften [Voshaar et al. 2017]. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die aktuell in Deutschland verfügbaren Spacer.

Tabelle 1: In Deutschland verfügbare Spacer-Systeme; modifiziert nach [Voshaar et al. 2017] und Herstellerangaben.

Spacer	Spacer-Typ	Eigenschaften
Aerochamber® Plus Flow-Vu	VHC, Spacer mit geringem Volumen, antistatisch	Spülmaschinene geeignet, weiche, anatomisch geformte Aufsatzmaske, FlowSignal-Pfeife (ertönt bei zu schneller Inhalation), klein und handlich
Aerochamber® MV/mini	Spacer mit geringem Volumen	Einmalgebrauch, bei (invasiven) mechanischen Beatmungssystemen einsetzbar
RC-Compact Space Chamber plus®	VHC, Spacer mit geringem Volumen	Auskochbar, spülmaschinenfest, optische Inhalationskontrolle
RC-Chamber reusable®	VHC, Spacer mit geringem Volumen	Für Mehrpatientengebrauch nutzbar
Combi-Haler®/ Combi-Haler Solo®	VHC, Spacer mit geringem Volumen	Bei invasiven und nicht-invasiven mechanischen Beatmungssystemen einsetzbar
OptiChamber Diamond®	VHC, Spacer mit geringem Volumen	Optische Überprüfung der Ausatmung, Ventile öffnen auch bei pädiatrischen (niedrigen) Flussraten
Vortex®	VHC, Spacer mit geringem Volumen, antistatisch	Metallspacer, optische Überprüfung der Inhalation, auskochbar und sterilisierbar
Able Spacer® Able Spacer 2®	VHC, Spacer mit geringem Volumen, antistatisch	Antimikrobiell durch Beschichtung mit Silberionen (Able Spacer 2®), optische Überprüfung der Inhalation, verschiedene Maskengrößen erhältlich
Babyhaler®	VHC	Speziell für Säuglinge und Kleinkinder entwickelt
Volumatic®	Spacer mit großem Volumen	
JetSpacer®	Spacer mit geringem Volumen	Zirkulare Strömung
A2A Spacer®	VHC, Spacer mit geringem Volumen, wenig statisch	Antimikrobiell, zusammenklappbar, sichtbare Ventilbewegungen, alle Dosieraerosole einsetzbar
DispzABLE Spacer®	Spacer mit geringem Volumen, Einweg-Spacer ohne Ventil	Einfacher Zusammenbau und ohne Vorwaschen nutzbar, Einmalgebrauch
Flo-Tone™ (CR) Spacer	Minispacer, Tube Spacer	Trainingstool für Dosieraerosolanwendung mit Spacerfunktion

3.2 Trockenpulverinhalatoren

Die Wirkstofffreisetzung bei Trockenpulverinhalatoren wird durch den Atemzug des Anwenders ausgelöst, sodass keine Abstimmung zwischen Auslösen und Einatmen notwendig ist. Durch den beim Einatmen erzeugten Unterdruck wird das wirkstoffhaltige Pulver fein zerstäubt

(Desagglomeration der Partikel). Dazu ist von Anfang an ein ausreichender Atemzug notwendig. Ist die Beschleunigung bei der Einatmung zu gering, wird die erforderliche Atemflussrate zu spät – nämlich erst nach der Freisetzung der desagglomerierten Partikel – erreicht (Abbildung 5) [Azouz und Chrystyn 2012, Haidl et al. 2016].

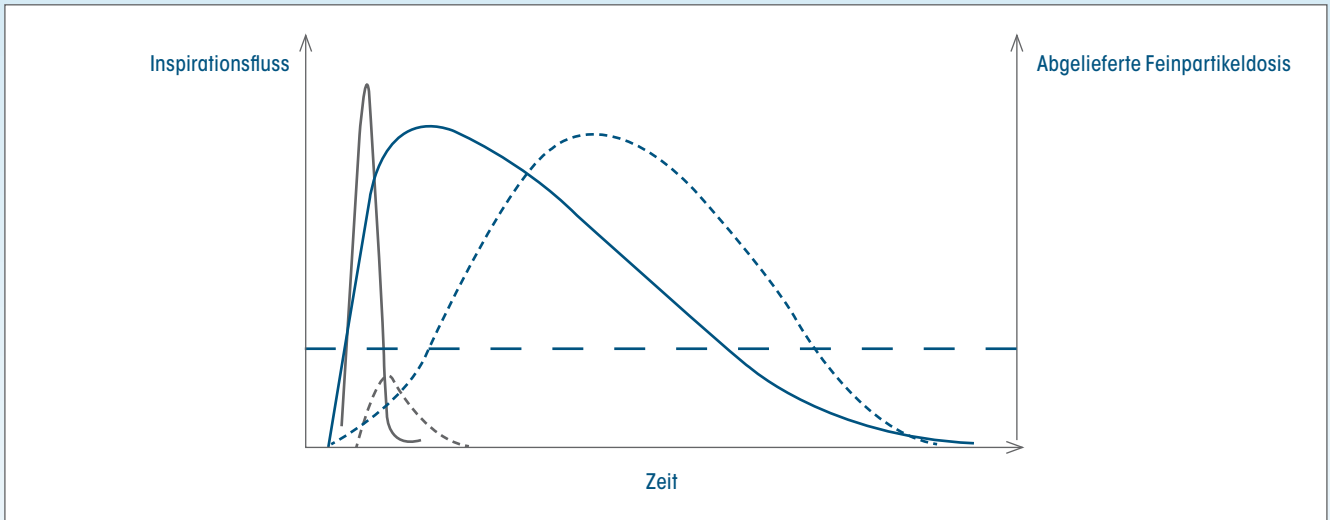


Abbildung 5: Schematische Darstellung des Inspirationsflusses (grau: schnell-/langsam - - -) sowie der Dosisemission (blau: schnell-/langsam - - -) bei Verwendung eines Trockenpulverinhalators (Ausnahme Kapselsysteme und Nexthaler®); modifiziert nach [Haidl et al. 2016].

Der erforderliche Atemfluss hängt eng mit dem inneren Gerätewiderstand der Inhalatoren zusammen, der erheblich von Produkt zu Produkt variiert. Eine Einteilung der Geräte bezüglich des Widerstandes erfolgt allgemein nach der Atemflussrate, die notwendig ist, um bei der Desagglomeration eine ausreichende Menge an Feinpartikeln zu erzeugen. Bei Geräten mit niedrigem Widerstand sind dies > 90 l/min, bei Geräten mit mittlerem Widerstand 60–90 l/min und bei Geräten mit hohem Widerstand 50 l/min. Dies bedeutet, dass der optimale Atemfluss nicht bei allen Geräten identisch ist. Vielmehr kommt es für eine effiziente Wirkstofffreisetzung auf die im Inhalator erzeugte Turbulenzenergie an, die das Produkt von Atemfluss und Inhalatorwiderstand ist: $\sqrt{P} = Q \times R$ (P = Turbulenzenergie; Q = Atemflussrate; R = Gerätewiderstand) [Lavorini

et al. 2017]. Eine bestimmte für die Desagglomeration notwendige Turbulenzenergie kann also gleichermaßen durch einen niedrigen Gerätewiderstand in Kombination mit einem hohen Atemfluss oder durch einen hohen Gerätewiderstand in Kombination mit einem niedrigeren Atemfluss erreicht werden. Trockenpulverinhalatoren mit niedrigem Gerätewiderstand empfinden Patienten oft als angenehmer und zeigen daher oft eine bessere Akzeptanz [Van Der Palen et al. 2007]. Generell können von Geräten mit geringem Widerstand vor allem Patienten profitieren, die Schwierigkeiten haben, einen hohen Atemfluss zu erreichen, wie z. B. ältere Patienten und Kinder. Abbildung 6 gibt einen schematischen Überblick über die Eigenwiderstände von aktuell verfügbaren Inhalatoren [Sanders 2017].

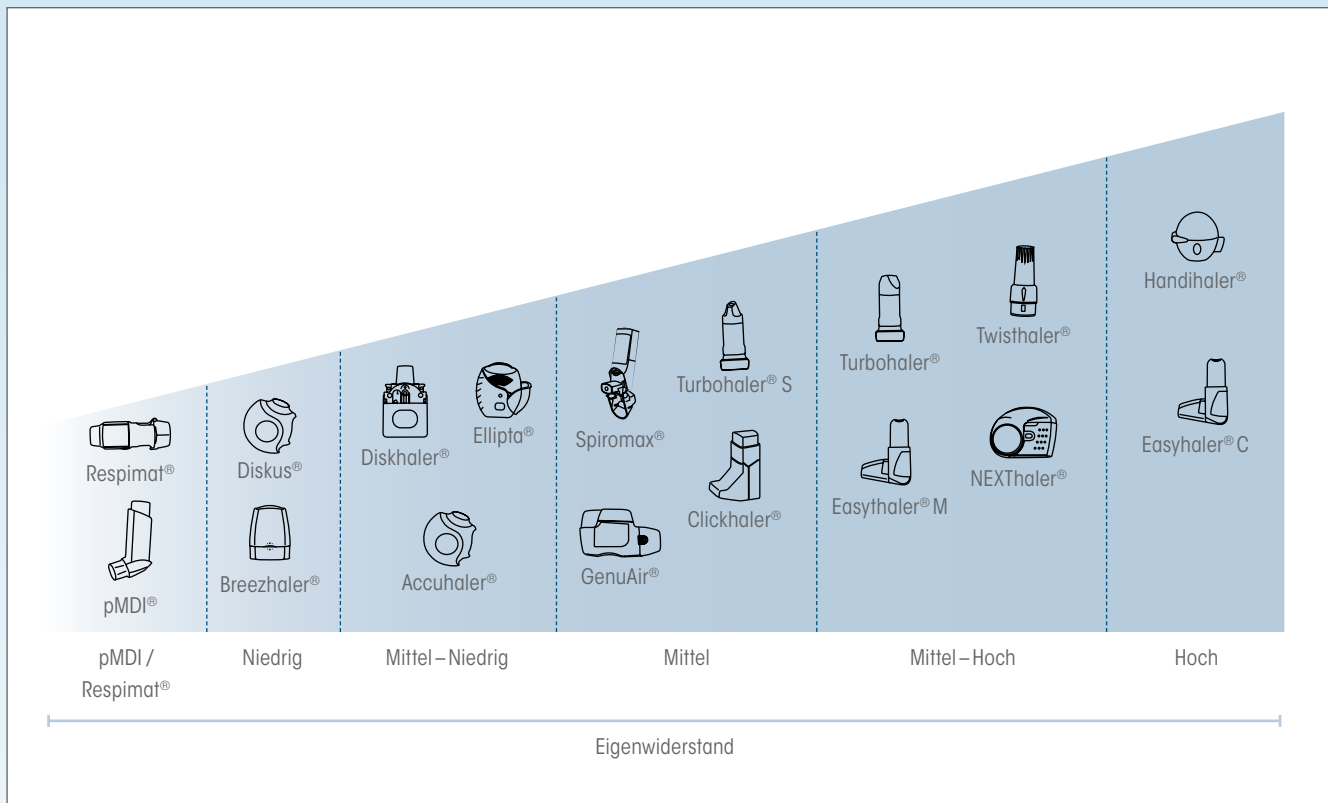


Abbildung 6: Übersicht zu den Eigenwiderständen unterschiedlicher verfügbarer Inhalatoren; modifiziert nach [Sanders 2017].

Das optimale Atemmanöver für einen Trockenpulverinhalator wird von der Deutschen Atemwegsliga wie folgt beschrieben: Nach Vorbereitung des Inhalators soll eine tiefe Ausatmung (*nicht* in das Mundstück des Inhalators) erfolgen. Anschließend wird das Mundstück des Inhalators fest mit den Lippen umschlossen und das Pulver mit einem raschen, kräftigen und tiefen Atemzug eingeatmet. Nach der Inhalation sollte der Atem für ein paar Sekunden angehalten werden, um eine Deposition des Wirkstoffes in der Lunge zu erreichen. Anschließend kann normal ausgeatmet werden. **Voraussetzung einer effektiven Wirkstoffdeposition ist, dass der Patient den erforder-**

lichen Atemfluss für eine gute Desagglomeration und Freisetzung des Wirkstoffes sowie das entsprechende Atemvolumen aufbringt, um den Wirkstoff in die Lunge zu transportieren.

3.3 Vernebler

Vernebler erfordern keine Koordination oder ein spezielles Atemmanöver und können daher z. B. auch bei schlafenden Patienten eingesetzt werden. Das Aerosol kann kontinuierlich mit der normalen Ruheatmung eingeatmet werden, zwischenzeitliche tiefere Atemzüge sind empfohlen [Laube et al. 2011].

Grundprinzipien der optimalen Atemmanöver

- Dosieraerosol (ohne Spacer): langsame, tiefe Inspiration, Atem anhalten
- Dosieraerosol (mit Spacer): Ruheatmung über mehrere Atemzüge (inhalatives Kortikoid nur mit Spacer)
- Trockenpulverinhalator: rasche, tiefe Inspiration, Atem anhalten
- Vernebler: langsame, tiefe Einatmung, normale Expiration

4. Besonderheiten

4.1 Inhalationstherapie bei Cystischer Fibrose

Zusätzlich zu bronchienerweiternden Substanzen erfolgt bei Cystischer Fibrose (CF) eine Therapie mit schleimlösenden Wirkstoffen, die das Abhusten erleichtern. Aufgrund von vermehrtem bakteriellem Befall der verschleimten Bronchien (meist mit *Pseudomonas aeruginosa*) ist bei CF häufig der Einsatz von Antibiotika notwendig [Müller et al. 2013]. Die Verabreichung per Inhalation vermindert die systemische Belastung und wird daher häufig angewandt.

Bei CF ist die Verwendung eines Düsen- oder Membranverneblers empfehlenswert, der eine individuelle Kombination mehrerer Wirkstoffe erlaubt. So ist auch die Inhalation von Substanzen möglich, für die bislang kein kommerzielles Inhalationsgerät verfügbar ist, z. B. für Antibiotika wie Aztreonam oder Levofloxacin. Mittlerweile stehen jedoch auch für CF-Patienten spezifische Trockenpulverinhalatoren zur Verfügung, wie z. B. für Tobramycin oder für Colistin (TOBI® Podhaler®, Colobreathe® Turbospin®). Auch für diese Geräte finden sich Schulungsvideos auf der Homepage der Deutschen Atemwegsliga (www.atemwegsliga.de, siehe Modul 1).

4.2 Besonderheiten bei Kindern

Bei Kindern ist zu beachten, dass sich die Lunge noch in der Entwicklung befindet, sodass sich die Dimensionen der Luftwege mit der Zeit verändern. Kinder weisen außerdem ein niedrigeres Atemzugvolumen und hochvariable Atemmuster auf. Generell ist bei Säuglingen und Kleinkindern die Verwendung von Verneblern und die Anwendung von Spacern empfehlenswert, da sie die Hand-Mund-Koordination erheblich erleichtern. Spacer vermindern die Austrittsgeschwindigkeit des Aerosols und lassen dadurch mehr Zeit für die Inhalation. Zudem ist die Geschwindigkeit der Sprühwolke am Mundstück reduziert, was einer oropharyngealen Wirkstoffdeposition sinnvollerweise entgegenwirkt. Wichtig ist auch, dass auf eine gute Passform bei Beatmungsmasken geachtet wird, da diese bei Kindern oft zu groß ausfallen und nicht fest aufsitzen. Gemäß den aktuellen Sk2-Leitlinien wird für Kinder unter fünf Jahren ein Dosieraerosol mit einem Spacer und einer Gesichtsmaske oder ein Vernebler mit Gesichtsmaske empfohlen [Buhl 2017]. Für Kinder im Alter von vier bis fünf Jahren sollte ein Dosieraerosol mit einem Mundstück verwendet werden. Bei Kindern über fünf Jahren sind weniger konkrete Empfehlungen verfügbar. Nach einem von van Aalderen [van Aalderen et al. 2015] entwickelten Algorithmus können als Auswahlkriterien die Fähigkeit für eine bewusste Atmung und die Stärke des Atemflusses dienen (Abbildung 7).

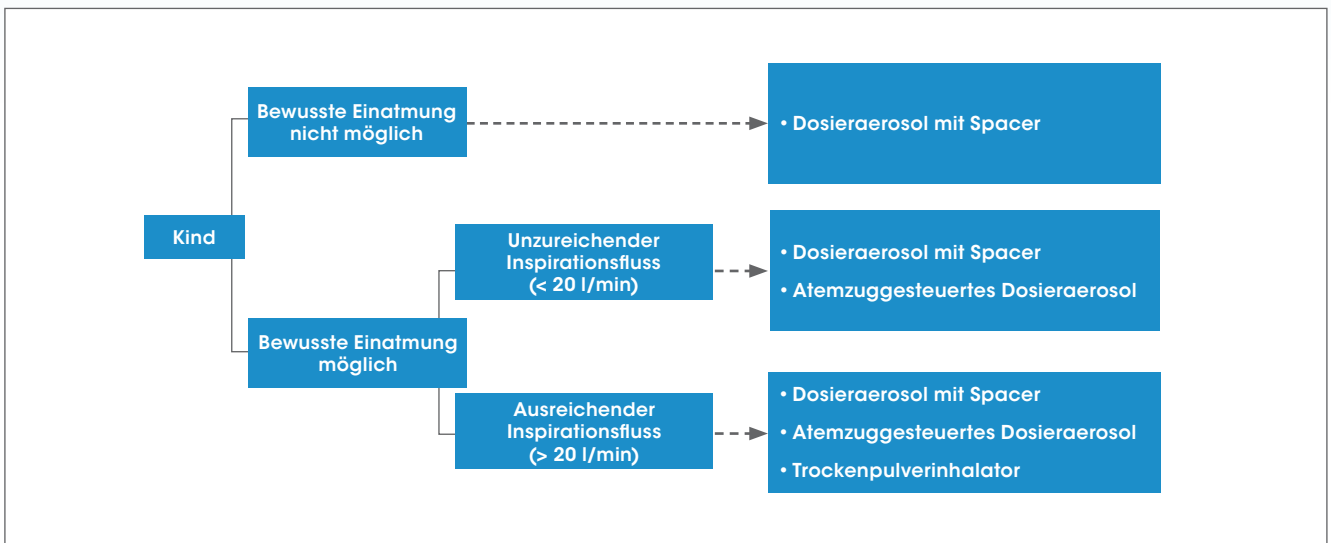


Abbildung 7: Auswahlkriterien für die Inhalationstherapie bei Kindern nach [van Aalderen et al. 2015].

5. Fazit

Heutzutage stehen zahlreiche unterschiedliche Inhalationssysteme zur Verfügung, wobei sich die Hersteller bemühen, durch größtmögliche Anwenderfreundlichkeit die Wirkstoffdeposition und damit den Therapieerfolg für die Patienten zu optimieren. Die in der Lunge deponierte Wirkstoffdosis basiert auf den Grundlagen der Aerosolphysik (Impaktion, Sedimentation und Diffusion). Durch die physikalischen Gegebenheiten jedes einzelnen Inhalators definieren sich jeweils spezifische Atemmanöver für einen optimalen Therapieerfolg. Generell wird durch eine tiefe Inhalation die Partikeldeposition am Wirkort gewährleistet, einige Inhalationssysteme benötigen jedoch eine initial kräftige Inhalation, um ein lungengängiges Aerosol zu erzeugen.

Nach wie vor findet eine stetige Weiterentwicklung sowohl der Inhalatortechnik als auch von Zusatzfunktionen statt, die dem Patienten die Anwendung erleichtern und die Wirksamkeit der Therapie sicherstellen sollen. Zu den zukünftig erwarteten Innovationen zählen z. B. elektronische Feedbackmechanismen, die den Anwendern eine bestmögliche Hilfestellung bei der Überprüfung einer korrekten Inhalationstechnik bieten. Bereits heute existieren jedoch schon sehr gute Inhalationsgeräte, jedes mit individuellen Vor- und Nachteilen. Die Herausforderung für den Arzt besteht darin, aus dem großen Angebot das am besten für seinen Patienten geeignete Gerät auszuwählen. Mit Kenntnissen zur Aerosolphysik sowie den grundlegenden Prinzipien der Inhalationstechnik lässt sich diese Aufgabe jedoch gut meistern.

Literatur

- Anhoj 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(3):333–6
- Azouz W, Chrystyn H. Clarifying the dilemmas about inhalation techniques for dry powder inhalers: integrating science with clinical practice. *Prim Care Respir J* 2012;21(2):208–13
- Barry PW, O'Callaghan C. The optimum size and shape of spacer devices for inhalational therapy. *J Aerosol Med* 1995;8(3):303–5
- BfArM. Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung sowie die Verlängerung der Zulassung von Arzneimitteln: Ausnahmen vom Verbot bestimmter die Ozonschicht abbauender Halogenkohlenwasserstoffe nach der FCKW-Halon-Verbots-Verordnung. 2005. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Bekanntmachungen/DE/Arzneimittel/natVerf/bm-zul-20050929-fckw-pdf.pdf?__blob=publicationFile&v=4. Abgerufen am: 04.01.2019
- Buhl R. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. *Pneumologie* 2017;71(12):e2–e
- Carvalho TC, Peters JI, Williams RO, 3rd. Influence of particle size on regional lung deposition--what evidence is there? *Int J Pharm* 2011;406(1–2):1–10
- Haidl P, Heindl S, Siemon K, et al. Inhalation device requirements for patients' inhalation maneuvers. *Respir Med* 2016;118:65–75
- Haughney J, Price D, Barnes NC, et al. Choosing inhaler devices for people with asthma: current knowledge and outstanding research needs. *Respir Med* 2010;104(9):1237–45
- Hess DR. Aerosol delivery devices in the treatment of asthma. *Respir Care* 2008;53(6):699-723; discussion 723–5
- Hinds WC. Aerosol technology: properties, behavior, and measurement of airborne particles. 2nd ed. Wiley, New York ; Chichester, 1999
- Kamin WE, Genz T, Roeder S, et al. The inhalation manager: a new computer-based device to assess inhalation technique and drug delivery to the patient. *J Aerosol Med* 2003;16(1):21–9
- Labiris NR, Dolovich MB. Pulmonary drug delivery. Part II: the role of inhalant delivery devices and drug formulations in therapeutic effectiveness of aerosolized medications. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56(6):600–12
- 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(6):1308–31
- Lavorini F. The challenge of delivering therapeutic aerosols to asthma patients. *ISRN Allergy* 2013;2013:102418
- Lavorini F, Pistolesi M, Usmani OS. Recent advances in capsule-based dry powder inhaler technology. *Multidiscip Respir Med* 2017;12:11
- Leichter Atmen. Leichter Atmen bei Lungen- und Bronchialerkrankungen. Inhalierhilfe (Spacer). 2017. <https://www.leichter-atmen.de/inhalierhilfen-spacer>. Abgerufen am: 12.12.2018
- Lewis D. Metered-dose inhalers: actuators old and new. *Expert Opin Drug Deliv* 2007;4(3):235–45
- Müller FM, Bend J, Rietschel E. Leitlinie S3_Lungenerkrankung bei Mukoviszidose Modul 1. 2013. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/026-0221_S3_Lungenerkrankung_bei_Mukoviszidose_Modul_1_2013-06-abgelaufen.pdf. Abgerufen am 04.01.2019.
- Nikander K, Nicholls C, Denyer J, et al. The evolution of spacers and valved holding chambers. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2014;27 Suppl 1:S4–23
- Riley J, Kruger P. Optimising inhaler technique in chronic obstructive pulmonary disease: a complex issue. *Br J Nurs* 2017;26(7):391–7
- Rubin BK. Air and soul: the science and application of aerosol therapy. *Respir Care* 2010;55(7):911–21
- Sanders MJ. Guiding inspiratory flow: development of the in-check dial g16, a tool for improving inhaler technique. *Pulm Med* 2017;2017:1495867
- Stein SW, Thiel CG. The history of therapeutic aerosols: a chronological review. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2017;30(1):20–41
- Thompson JM, McFarland GK, Hirsch JE, et al. Mosby's clinical nursing, ed 5. Mosby, St Louis, 2002
- van Aalderen WM, Garcia-Marcos L, Gappa M, et al. How to match the optimal currently available inhaler device to an individual child with asthma or recurrent wheeze. *NPJ Prim Care Respir Med* 2015;25:14088
- Van Der Palen J, Eijsvogel MM, Kuipers BF, et al. Comparison of the Diskus inhaler and the Handihaler regarding preference and ease of use. *J Aerosol Med* 2007;20(1):38–44
- Voshaar T, App EM, Berdel D, et al. Empfehlungen für die Auswahl von Inhalationssystemen zur Medikamentenverabreichung. *Pneumologie* 2001;55(12):579–86
- Voshaar T, Haidl P, Clos RM. Spacer, Aerosoltherapie durch Raum und Zeit. *Pneumologie* 2017;71(7):437–53

Impressum

Autoren:

Dr. rer. nat. Nils Keiner, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt

Prof. Dr. med. Wolfram Windisch, Lehrstuhl für Pneumologie Universität Witten/Herdecke,
Kliniken der Stadt Köln, Köln

Redaktion:

Dr. Barbara Knapp
KW medipoint, Bonn

Layout:

Lisa Sander
KW medipoint, Bonn

Sponsor:

Diese Fortbildung wurde von Novartis Pharma GmbH mit insgesamt 9.365,- € finanziell unterstützt.
Die Inhalte der Fortbildung werden durch den Sponsor nicht beeinflusst.

Diese Fortbildung ist auf www.cme-medipoint.de online verfügbar.
Die Transparenzinformationen sind dort einsehbar.

Lernkontrollfragen

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1) Was **trifft** auf die Impaktion **zu**?

- a) Die entscheidende Einflussgröße für die Impaktion ist die Massenträgheit.
- b) Die entscheidende Einflussgröße für die Impaktion ist die Gravitation.
- c) Leichte und langsame Partikel impaktieren bereits im Rachenraum.
- d) Die Wahrscheinlichkeit für eine Impaktion sinkt mit zunehmender Geschwindigkeit.
- e) Die Wahrscheinlichkeit für eine Impaktion steigt mit abnehmendem Partikeldurchmesser.

2) Welche Aussage bezüglich der Sedimentation bzw. Diffusion ist **korrekt**?

- a) Schnelle Partikel gelangen besonders tief in die Atemwege.
- b) Die Sedimentation erfolgt umso schneller, je kleiner die Wirkstoffpartikel sind.
- c) Die Sedimentation erfolgt umso schneller, je niedriger die Strömungsgeschwindigkeit in der Lungenperipherie ist.
- d) Je größer und langsamer die Wirkstoffpartikel sind, desto stärker ist der Einfluss der Diffusion auf die Abscheidung.
- e) Je kleiner die Wirkstoffpartikel sind, desto stärker ist der Einfluss der Diffusion auf die Abscheidung.

3) Welche Wirkstoffpartikel scheiden sich hauptsächlich **oropharyngeal** ab?

- a) Partikel mit einem Durchmesser von 1 – 2 μm
- b) Partikel mit einem Durchmesser $> 6 \mu\text{m}$
- c) Partikel mit einem Durchmesser von 3 – 5 μm
- d) Partikel mit einem Durchmesser $< 0,5 \mu\text{m}$
- e) Schwach beschleunigte Partikel

4) Welche Aussage zur Wirkstoffdeposition ist **richtig**?

- a) Die Wirkstoffdeposition ist unabhängig vom Teilchendurchmesser.
- b) Für eine bronchiale Abscheidung darf die Größe der Partikel höchstens 10 μm betragen.
- c) Nur Partikel mit einem Durchmesser von $> 6 \mu\text{m}$ erreichen die peripheren Atemwege.
- d) Die Wirkstoffdeposition wird durch den inspiratorischen Atemfluss beeinflusst.
- e) Das Atemmanöver spielt keine Rolle für die optimale Wirkstoffdeposition.

5) **Wie groß** muss das Atemvolumen mindestens sein, damit die Aerosolpartikel den Alveolarraum erreichen?

- a) 100 ml
- b) 200 ml
- c) 250 ml
- d) 500 ml
- e) 1000 ml

6) Was gilt es bei Dosieraerosolen bezüglich des Atemmanövers **zu beachten**?

- a) Die abgegebene Dosis ist abhängig vom Atemfluss.
- b) Für eine optimale Wirkstoffdeposition sollte die Einatmung schnell und kurz sein.
- c) Für eine optimale Wirkstoffdeposition sollte die Einatmung langsam und tief erfolgen.
- d) Das Anhalten des Atems nach der Inhalation ist nicht notwendig.
- e) Nach Auslösen der Wirkstofffreisetzung sollte ein Mindestvolumen von 250 ml inhaliert werden.

7) Welche Aussage zu Spacern ist **richtig**?

- a) Spacer erhöhen die Geschwindigkeit der austretenden Aerosolwolke.
- b) Spacer reduzieren die Geschwindigkeit der austretenden Aerosolwolke.
- c) Beim Einsatz von Spacern sind die Anforderungen an die Hand-Mund-Koordination besonders hoch.
- d) Spacer erhöhen das Risiko für Kältereizungen im Mund-Rachen-Raum.
- e) Spacer reduzieren den Anteil der inhalierten Feinpartikeldosis.

8) Was **trifft** auf Trockenpulverinhalatoren **zu**?

- a) Die Desagglomeration der Wirkstoffpartikel wird bei Trockenpulverinhalatoren in der Regel bereits bei geringem Atemfluss erreicht.
- b) Damit zum Zeitpunkt der Wirkstofffreisetzung der Atemfluss ausreichend hoch ist, sollte die Einatmung möglichst langsam erfolgen.
- c) Vor der Inhalation sollte in das Inhalationsgerät ausgeatmet werden.
- d) Die Turbulenzenergie (das Produkt aus Gerätewiderstand und Atemflussrate) ist ausschlaggebend für eine effektive Desagglomeration.
- e) Der Gerätewiderstand hat keinen Einfluss auf die Desagglomeration.

9) Welcher Aussage zur Inhalationstherapie bei Cystischer Fibrose **stimmen Sie zu**?

- a) Für die Therapie werden ausschließlich schleimlösende Wirkstoffe und Antibiotika eingesetzt.
- b) Bei bakteriellem Befall der Bronchien ist eine Inhalationstherapie ungeeignet.
- c) Düsen- und Membranvernebler eignen sich besonders für eine individuelle Wirkstoffkombination bei Cystischer Fibrose.
- d) Bisher stehen keine kommerziellen Inhalatoren mit Antibiotika zur Verfügung.
- e) Bronchienerweiternde Substanzen werden bei Patienten mit Cystischer Fibrose nur selten eingesetzt.

10) Was **trifft** auf die Inhalationstherapie bei Kindern **zu**?

- a) Die Luftwege sind bei Kindern schon vollständig entwickelt.
- b) Kinder weisen ein hohes Atemvolumen auf.
- c) Das Atemmuster von Kindern ist regelmäßig.
- d) Bei Säuglingen und Kleinkindern ist die Verwendung von Dosieraerosolen empfehlenswert.
- e) Bei einer Atemflussrate ≥ 20 l/min kann die Verwendung eines Trockenpulverinhalators in Erwägung gezogen werden.

Möglichkeit zur Dokumentation bei Inhalatorschulungen

Name des Patienten/der Patientin:	1. Schulung	1. WV	2. WV	3. WV
	• •	• •	• •	• •
	(TT.MM.JJJJ)	(TT.MM.JJJJ)	(TT.MM.JJJJ)	(TT.MM.JJJJ)
Wurde geprüft, ob der/die Patient/in die Voraussetzungen für die Anwendung des verschriebenen Inhalators erfüllt? z.B. ...	Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein <input checked="" type="checkbox"/>	Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein <input checked="" type="checkbox"/>	Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein <input checked="" type="checkbox"/>	Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein <input checked="" type="checkbox"/>
Atemflussrate				
Koordinationsfähigkeit				
Kognitive Fähigkeiten				
Seheinschränkungen				
Sonstiges:				
Schulung des Patienten				
Persönliche Schulung ...				
... durch Arzt				
... durch PFA				
... durch MFA				
... durch Apotheker				
... durch PTA				
... mit einem Demo-Inhalator?				
... mit Hilfe eines Videos?				
Haben Sie den/die Patienten/in auf die Website der Atemwegsliga hingewiesen?				
Überprüfung der Inhalationstechnik				
Wendet der/die Patient/in den Inhalator korrekt an?				
Haben Sie den/die Patienten/in auf eventuelle Anwendungsfehler hingewiesen?				
Wurde ein Termin zur Überprüfung der Inhalationstechnik vereinbart?				
Wenn ja, wann?	• •	• •	• •	• •
	(TT.MM.JJJJ)	(TT.MM.JJJJ)	(TT.MM.JJJJ)	(TT.MM.JJJJ)

Vermerke zu Anwendungsfehlern, die bei Wiedervorstellung überprüft werden sollten:

Welche kritischen Fehler* macht der/die Patient/in?

Welche allgemeinen Fehler macht der/die Patient/in?

Welche Empfehlungen wurden zur Korrektur der Anwendungsfehler gegeben?

WV = Wiedervorstellung; * siehe Rückseite

Definition kritischer Anwendungsfehler¹

Kritische Anwendungsfehler sind Fehler, die einen substantiellen Einfluss auf die freigegebene und/oder inhalierte Dosis des Medikaments haben. Hier zählen unter anderem:

Inhalator	Anwendungsfehler
Breezhaler®	<ul style="list-style-type: none">- Kapsel nicht/fehlerhaft eingelegt- Druckknöpfe nicht gedrückt/losgelassen- Pulverreste in der Kapsel nach Inhalation
Diskus®	<ul style="list-style-type: none">- Schieberegler nicht ausgelöst- Inhalation bei leerem Inhalator (Dosiszähler bei 0)
Handihaler®	<ul style="list-style-type: none">- Öffnung des nächsten Blisters- Kapsel nicht/fehlerhaft eingelegt- Druckknöpfe nicht gedrückt/losgelassen- Pulverreste in der Kapsel nach Inhalation
pMDI	<ul style="list-style-type: none">- mangelnde Synchronisation zwischen Auslösung und Inhalation
Respimat®	<ul style="list-style-type: none">- keine Patrone im Inhalator- Inhalation bei leerem Inhalator (Dosiszähler bei 0)- fehlende Drehung des Gehäuses- mangelnde Synchronisation zwischen Auslösung und Inhalation
Turbohaler®	<ul style="list-style-type: none">- nicht-aufrechte Inhalatorhaltung bei Auslösedrehbewegung (Toleranz +/-45 Grad)- Inhalation bei leerem Inhalator- keine Rotation im Uhrzeigersinn bzw. gegen Uhrzeigersinn bis Ertönen des „Klicks“

¹ modifiziert nach Molimard et al., Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and inhaler device handling: real-life assessment of 2935 patients, Eur Respir J 2017;49:pil: 1601794;

Inhalative Therapieoptionen bei Lungenerkrankungen – für eine bessere Inhalationstechnik bei Patienten. Modul 2: Physikalische Grundlagen der Inhalationstherapie und Atemmanöver

VNR: 2760909008535880019 | Gültigkeitsdauer: 01.05.2019-01.05.2020

Vergabe eines Teilnahme-Zertifikates der Landesärztekammer Bayern:
Ab 7 richtig beantworteten Fragen erhalten Sie 4 Fortbildungspunkte.

Bitte die Angaben zur Person leserlich ausfüllen:

Frau Herr

Titel, Vorname, Name

Straße, Hausnummer

PLZ, Ort

Zusätzliche Daten (Angabe ist freiwillig):

niedergelassener Arzt

angestellt – Klinik angestellt – sonstiger Arbeitgeber

Fachgebiet

Außendienst-Stempel

EFN-Nummer eintragen oder
Aufkleber aufkleben

Arzt-Stempel

Lernerfolgskontrolle					
	a	b	c	d	e
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

Evaluation (freiwillig): Bitte bewerten Sie nach dem Schulnoten-System (1 = ja, sehr; 6 = gar nicht)		1	2	3	4	5	6
A	Meine Erwartungen hinsichtlich der Fortbildung haben sich erfüllt.						
B	Während des Durcharbeitens habe ich fachlich gelernt.						
C	Der Text hat Relevanz für meine praktische Tätigkeit.						
D	Die Didaktik, die Eingängigkeit und die Qualität des Textes sind sehr gut.						
E	Der Aufwand für die Bearbeitung (zeitlich und organisatorisch) hat sich gelohnt.						
F	In der Fortbildung wurde die Firmen- und Produktneutralität gewahrt.						
G	Diese Form der Fortbildung möchte ich auch zukünftig erhalten.						

Erklärung: Mit meiner Unterschrift versichere ich, dass ich die Beantwortung der Fragen selbstständig und ohne fremde Hilfe durchgeführt habe. Der Zustellung der Teilnahmebescheinigung durch den Sponsor stimme ich zu.

Ort / Datum

Unterschrift

Datenschutz: Ihre Daten werden ausschließlich für die Auswertung der Antworten verwendet. Als Veranstalter sind wir verpflichtet ihre Ergebnisse für 10 Jahre zu speichern und auf Verlangen der zertifizierenden Ärztekammer vorzulegen. Es erfolgt keine Speicherung darüber hinaus. Namens- und Adressangaben dienen nur dem Versand der Teilnahmebescheinigungen. Ihre Punkte werden über Ihre EFN-Nummer an den elektronischen Informationsverteiler (EIV) gemeldet, der die Punkte an die Ärztekammern weiterleitet.