

Grundlagen der Inhalationstherapie bei Asthma und COPD

Dr. med. Thomas H. Voshaar

Chefarzt der Medizinischen Klinik III, Facharzt für Innere Medizin, Pneumologie, Allergologie, Umweltmedizin, Physikalische Medizin und Schlafmedizin, Krankenhaus Bethanien Moers

VNR: 2760909008420320014

Gültigkeitsdauer: 01.03.2019 – 01.03.2020

1. Einleitung

Asthma und COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung) sind weit verbreitete Atemwegserkrankungen, von denen weltweit viele Millionen Menschen betroffen sind. Während Kinder mit chronischer Atemwegserkrankung in aller Regel unter asthmatischen Beschwerden leiden, kommt bei Erwachsenen je nach Symptomatik – insbesondere bei Rauchern und Atemwegspatienten >40 Jahren – auch eine COPD oder eine Mischform mit Symptomen beider Erkrankungen (Asthma-COPD Overlap) infrage [Global Initiative for Asthma 2017]. Gemeinsam ist diesen Erkrankungen, dass die Inhalationstherapie eine fundamentale Säule der Krankheitskontrolle darstellt. Inhalierte Aerosole – vorwiegend auf der Basis von Kortikosteroiden und Bronchodilatoren – gelangen direkt in die Atemwege. Bei der Inhalation dieser Wirkstoffe ist die systemische Aufnahme gegenüber oraler oder intravenöser Administration reduziert [Laube et al. 2011] – bei einem entsprechend günstigen Wirkungs-/Nebenwirkungsverhältnis [Voshaar 2005].

Die Inhalation von Aerosolen und Dämpfen bei Atembeschwerden ist bereits seit der Antike bekannt: Erste Überlieferungen aus Ägypten, die den therapeutischen Einsatz von Aerosolen pflanzlichen Ursprungs durch Raucherzeugung belegen, sind ca. 3.500 Jahre alt [Stein und Thiel 2016]. In den folgenden Jahrtausenden fand das Rauchen bzw. Inhalieren von Opium und weiteren pflanzlichen Wirkstoffen Einzug in die respiratorische Therapie verschiedener Kulturen, u. a. Chinas, Indiens und Europas [Stein und Thiel 2016].

Einen entscheidenden Meilenstein in der Behandlung respiratorischer Erkrankungen stellt die Entwicklung des ersten Treibmittel-betriebenen

Dosieraerosols (pMDI; pressurized metered dose inhaler) im Jahr 1956 dar. Drei Jahrzehnte später folgte der erste Multidosis-Trockenpulverinhalator (DPI; dry powder inhaler) mit inhalativem Kortikosteroid (ICS) [Lewis 2007, Haidl et al. 2016, Stein und Thiel 2016]. In den folgenden Jahren fand eine stetige Weiter- und Neuentwicklung der Inhalationssysteme statt, die insbesondere durch den FCKW-Ausstieg um das Jahr 2000 angetrieben wurde [Lewis 2007, Haidl et al. 2016, Stein und Thiel 2016].

Die Vielfalt aktuell verfügbarer Geräte bringt jedoch auch eine zunehmende Unübersichtlichkeit bei der individuellen Wahl eines geeigneten Inhalationssystems mit sich. Dabei hängt der Erfolg einer Inhalationstherapie entscheidend davon ab, ob ein Patient ein bestimmtes Inhalationsgerät korrekt und adäquat anwenden kann. Die Auswahl des geeigneten Devices spielt also eine wichtige Rolle.

Entscheidend für den Therapieerfolg ist außerdem die generelle Adhärenz des Patienten (»Wollen«) und die korrekte Inhalationstechnik (»Können«). Nur ca. 20 bis 30% der Patienten wenden ihr Therapieaerosol richtig an [Voshaar 2005].

Dabei ist zwischen kritischen (therapielevanten) und akzeptierbaren Anwendungsfehlern zu unterscheiden: Fehlende Anwendung und kritische Fehler verhindern einen Therapieerfolg, fehlerhafte Anwendungen, die weniger kritisch sind, reduzieren den Therapieerfolg.

Die vorliegende Fortbildung stellt Ihnen die verfügbaren Systeme in der Inhalationstherapie sowie deren Anforderungen an das Atemmanöver erwachsener Patienten vor.

2. Aerosolphysik

Für die Inhalation ist nicht nur die Menge an Wirkstoff entscheidend, die ein Gerät (unabhängig von der Wahl des Inhalationssystems) zur Verfügung stellt, sondern auch der Anteil des Wirkstoffs, der das Bronchialsystem bzw. den Ort der Erkrankung erreicht. Die im Bronchialsystem deponierte Dosis ist letztlich entscheidend.

Generell lässt sich eine hohe intrabronchiale Wirkstoffdeposition am besten mit einem ruhigen, tiefen Atemzug erzielen.

Verschiedene weitere Faktoren haben Einfluss auf die Lungendeposition. So ist individuell die Morphologie von Oropharynx und Larynx (u. a. die interindividuelle Variation der Glottisregion) von Bedeutung für die Deposition [Köhler et al. 2010, Laube et al. 2011]. Neben diesen morphologischen Gegebenheiten haben jedoch die Faktoren Partikelgröße und Atemfluss erhebliche Bedeutung für die Deposition und werden im Folgenden näher betrachtet.

2.1 Partikelgröße und Lungendeposition

Ein wichtiger Parameter für die Lungendeposition eines Wirkstoffs ist die Partikelgröße. Diese sollte im Idealfall $< 6 \mu\text{m}$ liegen, um unterhalb von Oropharynx und Larynx in den Atemwegen (zentral bis peripher) zu einer Wirkstoffdeposition zu führen. Dabei liegt das Maximum der bronchialen Deposition bei 4 bis $5 \mu\text{m}$, während eine erhöhte Deposition in der Atemwegperipherie mit Partikeln um $2 \mu\text{m}$ erzielt wird (Abb. 1) [Pritchard 2001, Laube et al. 2011]. Derart kleine Partikel lagern sich vermehrt in den Alveolen ab und werden dort rasch resorbiert [Pritchard 2001].

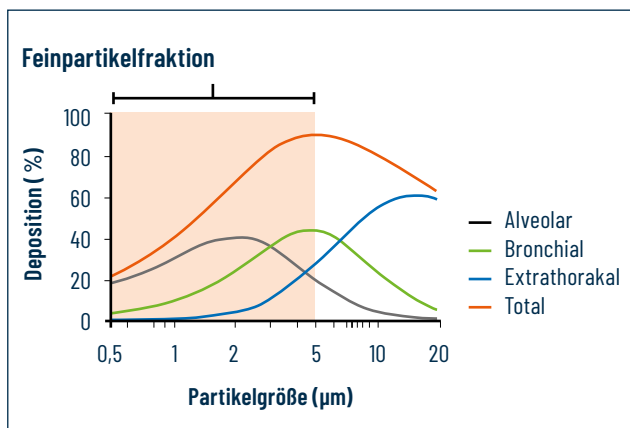


Abbildung 1: Abhängigkeit der Lungendeposition von der Partikelgröße; modifiziert nach Köbrich et al. 1994, Pritchard 2001, Laube et al. 2011.

Häufig werden Partikel $< 5 \mu\text{m}$ als Feinpartikelfraktion (FPF) bezeichnet. Gängige Inhalationsgeräte erzeugen in der Regel Aerosole mit einem ausreichend hohen Anteil an Feinpartikeln zwischen 1 und $5 \mu\text{m}$, um eine adäquate Lungendeposition zu gewährleisten [Laube et al. 2011]. Allerdings haben gebräuchliche Aerosole auch einen Anteil großer Teilchen, die vorwiegend extrathorakal oder zentral abgeschieden werden. Diese großen Teilchen transportieren den größten Anteil an Masse, daher wird nicht der gesamte Wirkstoffanteil einer Dosis in der Lunge deponiert.

Der Einfluss der Teilchengröße auf die Lungendeposition beruht unter anderem auf drei Mechanismen:

- 1) Impaktion (Massenträgheit),
- 2) Sedimentation (Gravitation) und
- 3) Diffusion (Brown'sche Molekularbewegung) [Laube et al. 2011].

1) Impaktion

Große Partikel ($> 5 \mu\text{m}$) und Partikel mit hoher Geschwindigkeit (hohe Austrittsgeschwindigkeit der Teilchen aus dem Device oder schnelle Inhalation) können aufgrund der Massenträgheit den Biegungen schlechter folgen und prallen gegen die Wände des Atemtrakts. Partikel $> 10 \mu\text{m}$ erreichen den intrathorakalen Bereich kaum und den Alveolarbereich gar nicht [Voshaar 2005]. Sie deponieren in den oberen Atemwegen und werden oftmals geschluckt [Rubin 2010]. Die Impaktionsabscheidung verhält sich proportional zum Quadrat des Teilchendurchmessers und der Strömungsgeschwindigkeit [Voshaar 2005].

2) Sedimentation

Die Abscheidung kleinerer und langsamer Partikel, die den Kurven folgen können, erfolgt durch Gravitation: Sie setzen sich in Richtung der Gravitation nach unten ab und erreichen so die Atemwegswand [Voshaar 2005]. Die Sedimentation wird durch die Größe der Partikel ($> 0,5 \mu\text{m}$), die Verweildauer in den Atemwegen (lange, tiefe Inhalation, Atemanhaltezeit) sowie abnehmende Größe der Atemwege und Strömungsgeschwindigkeit in der Lungenperipherie begünstigt [Labiris und Dolovich 2003, Laube et al. 2011].

3) Diffusion

Sehr kleine Teilchen unterliegen der Brown'schen Molekularbewegung. Sie haben keine konstante Richtung, weil sie diese stets durch Kollisionen mit den Molekülen des Gases (Luft), die aufgrund

ihrer thermischen Energie in dauernder Bewegung sind, ändern.

Die kleinen Teilchen deponieren, sobald sie auf Wände der Atemwege treffen. Teilchen, die nicht deponieren, werden leicht wieder ausgeatmet [Voshaar 2005]. Die Wahrscheinlichkeit der Abscheidung steigt mit abnehmender Partikelgröße ($<0,5\mu\text{m}$), mit der Verweildauer der Partikel in den Atemwegen (langsame, tiefe Inhalation) und mit abnehmender Größe der Atemwege (Lungenperipherie) [Labiris und Dolovich 2003, Laube et al. 2011].

Die vorgenannten Mechanismen bestimmen zusammen die Deposition von Aerosolteilchen im Atemtrakt [Voshaar 2005].

Die Lungendeposition wird neben der Atemwegsmorphologie und der Partikelgröße zusätzlich vom Atemmanöver (Inspirationsfluss, Inspirationsvolumen, Inspirationszeit, Atemanhaltezeit; s. auch Abschnitt 2.3), der Hygroskopie und der elektrischen Ladung beeinflusst [Voshaar et al. 2001].

2.2 Massenmedian des aerodynamischen Durchmessers

Der Massenmedian des aerodynamischen Durchmessers (MMAD; mass median aerodynamic diameter) ermöglicht den Vergleich der Aerodynamik unterschiedlich geformter Teilchen. Er ist definiert als der massenbezogene aerodynamische Teilchendurchmesser eines Teilchenkollektivs, bei dem 50% der Gesamtmasse kleiner und 50% größer sind als dieser Wert (Abb. 2) [Laube et al. 2011]. In der Regel liegt der MMAD lungengängiger Partikel zwischen $0,5$ und $5\mu\text{m}$. Bei Partikeln mit einem MMAD $>5\mu\text{m}$ ist – wie bereits in Abschnitt 2.1 näher beschrieben – bei zügiger Inhalation die Gefahr der Mund-/Rachendeposition erhöht.

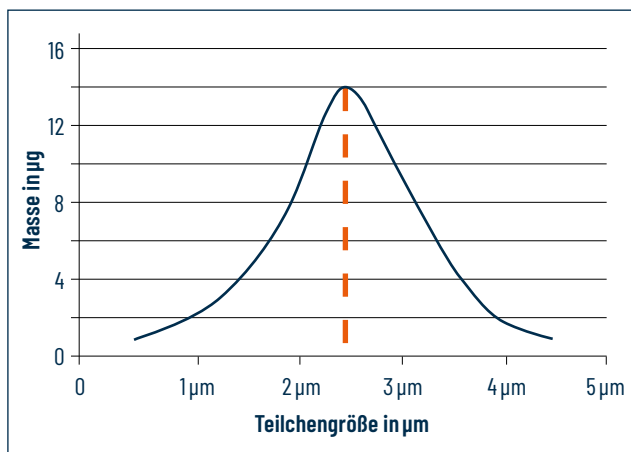


Abbildung 2: Massenmedian des aerodynamischen Durchmessers einer Teilchengrößenverteilung.

Bei runden Partikeln setzt sich der MMAD aus dem Produkt des Teilchendurchmessers und der Quadratwurzel der Teilchendichte zusammen. Therapeutisch wirksame Substanzen sind allerdings nur selten rund und gleichmäßig größenverteilt, sondern meist polydispers [Rubin 2010]. Die Größenverteilung von Partikeln wird durch die geometrische Standardabweichung (GSD; geometric standard deviation) beschrieben. Ein niedriger GSD-Wert deutet auf eine einheitliche Teilchengröße hin: Bei einem GSD $<1,15$ handelt es sich um ein monodisperses Aerosol. Die Standardabweichung therapeutischer Aerosole liegt in der Regel bei 2,0 [Voshaar 2005]. Der MMAD allein ist noch kein Qualitätskriterium. Ein Inhalator kann Teilchen mit einem günstigen MMAD (z.B. $3\mu\text{m}$) freisetzen, die abgegebene und deponierte Wirkstoffmasse in dieser Größenordnung kann aber gering sein. Daher ist für die qualitative Bewertung eines Aerosols die freigesetzte Feinpartikeldosis (FPD) bzw. die FPF der freigesetzten Dosis bedeutsamer als der MMAD. Meist ist die FPD definiert als die abgegebene Masse der Teilchengrößen $\leq 4,7\mu\text{m}$ oder $\leq 5\mu\text{m}$.

Für den therapeutischen Effekt bedeutsamer als die Partikelgröße bzw. die Größenverteilung eines Aerosols ist jedoch die effektive Nutzung des Inhalationsgeräts durch den Patienten [Rubin 2010].

2.3 Atemfluss/Atemmanöver

Das Atemmanöver hat einen erheblichen Einfluss auf die Erreichung eines Depositionsortes. Der inspiratorische Atemfluss bestimmt dabei die Geschwindigkeit der Partikel und beeinflusst die Wahrscheinlichkeit der Impaktion in Oropharynx und Larynx [Rubin 2010]. Die Wirkung dieser Partikel, die im oberen Atemwegstrakt deponieren, fehlt anschließend am eigentlichen Wirkort – der Lunge.

Für jedes Inhalationssystem gibt es ein ideales Inhalationsmanöver (s. auch Abschnitt 3): Bei pMDI sollte der Atemfluss ruhig und tief sein. Dies vermindert die Partikelabscheidung am Oropharynx durch Impaktion und erhöht die intrathorakale Deposition. DPI erfordern dagegen für eine ausreichende Desagglomeration (Dispersion von Agglomeraten) des Wirkstoffs von Beginn an einen möglichst kräftigen Atemfluss. Die Erzeugung kleiner Partikel gelingt hier umso besser, je größer der Atemfluss ist. Dies führt zu einem Paradoxon, denn wie zuvor beschrieben wird die Lungendeposition durch die mit einem großen Atemfluss einhergehende Impaktion in den oberen Atemwegen reduziert. Folglich be-

schränkt sich die Lungendepositionsrates von DPI auf meist $\leq 25\%$ (je nach Gerät und Studie: 10% bis 30% der abgemessenen Dosis) [Voshaar 2005].

Auch das Atemzugvolumen hat einen Einfluss auf die Lungendeposition. Das Mundstück des Devices, der Mund/Nasen-Rachenraum und der Tracheobronchialbaum stellen einen funktionellen Totraum von ca. 150ml bis 300ml dar. Daher erreichen die Aerosolpartikel erst bei ausreichend großen Atemzugvolumina (> 500 ml) den Alveolar-

raum. Kleinere Volumina verbleiben in den darüberliegenden Atemtraktbereichen. Gleichzeitig erhöht ein tieferer Atemzug die Verweildauer der Partikel in der Lunge [Voshaar 2005]. Damit die Deposition in den peripheren Atemwegen möglichst hoch ist, kann durch Anhalten des Atems nach erfolgter Inhalation die Verweildauer des Aerosols zusätzlich erhöht werden [Laube et al. 2011]. Die Flussrate bei der Ausatmung hat bei den marktüblichen Inhalatoren keinen relevanten Einfluss auf die Deposition in den unteren Atemwegen.

3. Übersicht über die verfügbaren Inhalationssysteme und ihre Anforderungen an das Atemmanöver

Für den Erfolg einer Inhalationstherapie ist es entscheidend, aus der Fülle der verfügbaren Systeme individuell ein optimales Inhalationssystem für jeden Patienten auszuwählen. Dieses sollte nach Möglichkeit eine einfache Handhabung aufweisen. Zusätzlich sollten eine hohe Konstanz der inhalierten Dosis und eine optimale Deposition innerhalb des Atemtrakts gewährleistet sein [Voshaar et al. 2001].

Im Folgenden werden die verfügbaren Inhalationssysteme im Hinblick auf ihre Eigenschaften und auf die Anforderungen an das Atemmanöver der Patienten näher erläutert.

3.1 Verfügbare Inhalationssysteme

Die Auswahl des Systems sollte sich an der gewünschten Medikation, den Anforderungen der Inhalationssysteme und dem Atemmanöver/der Koordination des Patienten orientieren (Abb. 3). Dabei spielen auch die mentalen und manuellen

Fähigkeiten des Patienten (einschl. des Alters) eine entscheidende Rolle.

Ist eine gute Koordination gegeben, können bei suboptimalem Inspirationsfluss des Patienten pMDI und Vernebler (z. B. bei schwerer Atemwegsobstruktion) zum Einsatz kommen. Aktuelle Studiendaten deuten darauf hin, dass die Fähigkeit, einen ausreichenden Inspirationsfluss (auch über einen spezifischen Gerätewiderstand) aufzubringen, u.a. von der inspiratorischen Kraft des Patienten abhängt [Pohlmann et al. 2018].

Die zur Auslösung von atemzuggetriggerten Dosieraerosolen (breath actuated inhaler, BAI) erforderliche inspiratorische Kraft ist - im Vergleich zu vielen DPI - in der Regel sehr niedrig und von den meisten Patienten leicht zu erzielen [Pohlmann et al. 2018]. Daher können BAI auch bei Patienten mit mangelnder Koordination und geringer inspiratorischer Kraft eine sinnvolle Wahl

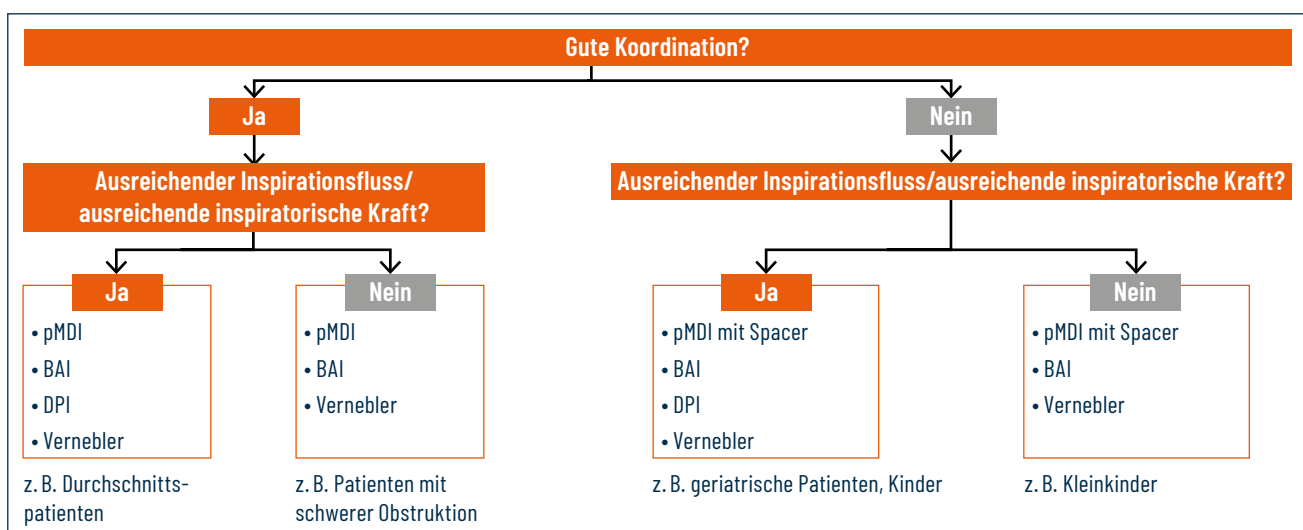


Abbildung 3: Kriterien für die Auswahl eines Inhalationssystems; modifiziert nach Voshaar et al. 2001, Dekhuijzen et al. 2013, Pohlmann et al. 2018. pMDI = Treibmittel-betriebener Dosierinhalator, BAI = atemzuggetriggertes pMDI, DPI = Trockenpulverinhalator.

sein. Bei mangelnder Koordinationsfähigkeit, aber ausreichender inspiratorischer Kraft sind neben Verneblern, BAI und pMDI (letztere allerdings mit Spacer) auch DPI anwendbar. Da Kleinkinder noch nicht über einen ausreichenden Inspirationsfluss verfügen, ist hier die Anwendung von Verneblern oder pMDI mit Spacer ratsam.

Grundlegender Unterschied zwischen pMDI und DPI: Bei der Anwendung von pMDI ist ein ruhiger und tiefer Atemzug erforderlich, während DPI einen – von Anfang an – kräftigen Atemzug mit ausreichendem Atemzugvolumen erfordern.

Tabelle 1 gibt einen kurzen Überblick über wesentliche zu beachtende Unterschiede zwischen pMDI und DPI, die in den folgenden Abschnitten näher beschrieben werden.

Tabelle 1: Physikalische Unterschiede zwischen pMDI und DPI; modifiziert nach Voshaar 2005.

pMDI	DPI
Freisetzung des Wirkstoffs durch	
Treibgas	Inspirationsfluss
Dosisabgabe	
unabhängig vom Atemfluss	abhängig vom Atemfluss
Verteilung der Teilchengröße	
unabhängig vom Atemfluss	abhängig vom Atemfluss
Unterschiede zwischen einzelnen Dosen	
klein	groß

3.1.1 pMDI, atemzuggetriggerte pMDI (BAI) und pMDI mit Spacer

Die therapeutisch wirksamen Substanzen der pMDI liegen mikronisiert als Suspension in flüssigem Treibgas (Suspensionsaerosole) oder als Lösungsaerosole vor, wobei als Treibgase nur noch chlorfreie Hydrofluoralkane eingesetzt werden. Allen pMDI gemein ist die hohe Dosiskonstanz [Voshaar et al. 2001].

Die Dosiskonstanz (Abgabe) bei der pMDI-Anwendung ist unabhängig vom inspiratorischen Fluss der Patienten.

Bei einigen Lösungsaerosolen ist der MMAD mit ~ 1µm kleiner als bei Suspensionsaerosolen (ca. 4 bis 5µm). Daher ist eine Atemanhaltezeit von mehreren Sekunden nach erfolgter Inhalation erforderlich, um die Deposition der Partikel sicherzustellen [Voshaar et al. 2001].

In der Regel erfolgt die Auslösung der pMDI manuell (»press and breathe«). Um eine optimale Inhalation zu gewährleisten, ist eine gute Koordination zwischen der Auslösung des Geräts und dem Beginn der Inhalation nach tiefer Ausatmung erforderlich.

Atemzugetriggerte pMDI (BAI)

Bei mangelnder Koordination kann ein BAI zum Einsatz kommen, der nach Beginn der Inhalation und Erreichen des erforderlichen Inspirationsflusses bei – im Gegensatz zu den meisten DPI – nur geringer inspiratorischer Kraft automatisch auslöst [Voshaar et al. 2001, Voshaar 2005, Pohlmann et al. 2018]. Studiendaten deuten darauf hin, dass die Anwendung eines BAI Fehlerquellen bei der Inhalationstherapie reduziert und zu einer verbesserten Wirkstofffreisetzung sowie Asthmakontrolle beitragen kann [Newman et al. 1991, Giraud und Allaert 2009, Price et al. 2017]. Bisher waren BAI lediglich mit ICS bzw. Betamimetika als Monosubstanzen verfügbar. Neuerdings steht Asthmapatienten auch ein BAI mit einer Kombinationstherapie aus ICS und langwirksamem Bronchodilatator zur Verfügung [Bell et al. 2017].

Spacer

Zur Verringerung der oropharyngealen Wirkstoffdeposition und zur Erleichterung der Koordination können pMDI in Kombination mit Spacern angewendet werden [Voshaar et al. 2001, Voshaar et al. 2017]. Als Spacer werden verschiedene Hohlraumsysteme bezeichnet, die dem Dosieraerosol vorgeschaltet sind [Terzano 2001, Lavorini und Fontana 2009, Nikander et al. 2014]. Diese reduzieren die Geschwindigkeit, mit der das Aerosol das Gerät verlässt. Zusätzlich erfolgt durch den Aufenthalt im Hohlraumsystem bereits eine Verdunstung des Treibgases. Dadurch ist ein größerer Anteil kleinerer Partikel (ohne Treibgashülle) für die intrabronchiale Deposition verfügbar [Voshaar 2005]. Da die Inhalation mittels Spacer bereits im Bereich der Ruheatmung effektiv ist, bestehen keine hohen Anforderungen an die Atemleistung des Patienten [Voshaar et al. 2017].

Die Verminderung der oropharyngealen Deposition trägt zudem zur Reduktion möglicher Nebenwirkungen der topischen Kortikosteroidtherapie (z. B. Soorbefall, Mundtrockenheit und Myopathie des Stimmbandapparates) bei [Voshaar 2005]. Auch sprayassoziierte Irritationen im Mund-Rachenraum (z. B. Kältereiz) lassen sich mithilfe von Spacern umgehen [Crompton 1982, Gabrio et al. 1999].

In Notfallsituationen (akuter schwerer Asthma-Anfall) sind Spacer hilfreich, da hier die Ko-

ordinationsfähigkeit der Patienten nicht immer gegeben ist. Auch bei Kindern und älteren Patienten, deren Koordination eingeschränkt ist, ist die Verwendung eines Spacers sinnvoll – allerdings sollten zu diesem Zweck Spacer mit ausreichend großem Volumen eingesetzt werden. Für Kleinkinder (<1 Jahr) oder Patienten mit Missbildungen ist zudem das Aufsetzen einer Maske auf den Spacer möglich. Ansonsten sollte aber eine Nasenatmung aufgrund des Aerosolverlustes möglichst vermieden werden.

Es gilt generell zu beachten, dass in Abhängigkeit vom verwendeten Spacer große Unterschiede in der applizierten Wirkstoffmenge (von -50% bis +100%) auftreten können. Dies ist bedingt durch produktspezifische Variabilität in der freigesetzten Wirkstoffmasse und der Aerosolqualität [Voshaar et al. 2017].

Respimat®

Einen Sonderfall stellt der Respimat® – ein mechanischer Einstoffdüsenvernebler – dar. Nach der Auslösung wird die Medikamentenlösung unter hohem Druck durch ein System aus Feinfilter und zwei konvergenten Düsen (Uniblock) gepresst. Das Aerosol mit hohem Feinpartikelanteil tritt mit geringer Geschwindigkeit aus dem Gerät aus. Durch Freisetzung der sich sehr langsam ausbreitenden Aerosolwolke (Partikelgeschwindigkeit ca. 0,8 m/s gegenüber 2 bis 10 m/s bei pMDI) wird die Koordination erleichtert, die oropharyngeale Deposition reduziert und die intrapulmonale Deposition erhöht [Voshaar 2005]. Gleichzeitig erfolgt der Sprühstoß bzw. die Aerosolfreisetzung über einen längeren Zeitraum als bei einem pMDI (Sprühdauer ca. 1,5 Sekunden gegenüber ≤0,3 Sekunden bei pMDI).

Der Respimat® ist unabhängig von Treibgasen oder einer externen Energiequelle und generiert die erforderliche Energie mittels einer gespannten Feder. Das Gerät ist dabei nur unwesentlich größer als ein pMDI [Voshaar 2005]. Allerdings ist zu bedenken, dass aktuell keine ICS-Therapie für den Respimat® verfügbar ist.

3.1.2 DPI

In Pulversystemen werden für die Partikelfreisetzung keine Treibgase eingesetzt. Aus physikalischen und technischen Gründen liegen die Wirkstoffe in Pulverinhalatoren nicht in der inhalierbaren Teilchengröße vor. Sie sind zu größeren Teilcheneinheiten zusammengefügt und verbleiben bis zum Inhalationsvorgang als Agglomerate im System. Inhalierbare Teilchen werden erst

während des Inhalationsvorgangs erzeugt, indem durch den Atemfluss die Bindungen der Agglomerate aufgehoben werden (Desagglomeration). Die Devices sind hinsichtlich der Desagglomeration passiv, daher muss der Patient über seine Atemleistung (Inhalationsfluss) den Wirkstoff desagglomerieren, freisetzen und transportieren. Die Höhe der eingesetzten inspiratorischen Atemflussrate bestimmt die Qualität des Aerosols.

Die verschiedenen Devices nutzen divergente Verfahren zur Agglomeration und unterstützen mit unterschiedlichen technischen Vorrichtungen die Desagglomeration. Daher erfordern die verschiedenen DPI unterschiedliche Mindestflussraten zur Erzeugung eines adäquaten Aerosols (s. auch Abschnitt 3.5).

Neben der Atemflussrate spielt die Flussbeschleunigung zu Beginn der Inhalation eine wichtige Rolle hinsichtlich der Desagglomeration.

Ist die Beschleunigung des Inspirationsflusses bei Anwendung eines atemzugaktivierten DPI zu niedrig, wird die minimal erforderliche inspiratorische Flussrate zu spät (nach Freisetzung nicht desagglomerierter Partikel) erreicht. Die inhalativ aufgenommenen Partikel sind somit nicht ausreichend desagglomeriert. Die freigesetzte Dosis hat einen geringen Feinpartikelanteil sowie einen hohen MMAD (Abb. 4) [Haidl et al. 2016].

Kapselsysteme stellen eine Besonderheit dar. Bei DPI mit Kapselsystem wird die Dosis später emittiert (Abb. 4), wodurch hier das Inspirationsvolumen des Patienten eine besondere Rolle spielt. Gegebenenfalls kann die Wiederholung der Inhalation dazu beitragen, die volle Dosis aufzunehmen [Laube et al. 2011].

Ein geringer initialer inspiratorischer Atemfluss gefolgt von rascher Inhalation führt aufgrund der schlechten Desagglomeration zu einer vermehrten oropharyngealen und verminderten intrapulmonalen Deposition [Voshaar et al. 2001].

Voraussetzung für die DPI-Anwendung: Der Patient muss den erforderlichen Atemfluss für eine gute Desagglomeration und Freisetzung sowie das entsprechende Atemvolumen (möglichst >500 ml) für den anschließenden Transport des Aerosols aufbringen. Dabei muss die inspiratorische Kraft hoch genug sein, um den jeweiligen Gerätewiderstand zu überwinden.

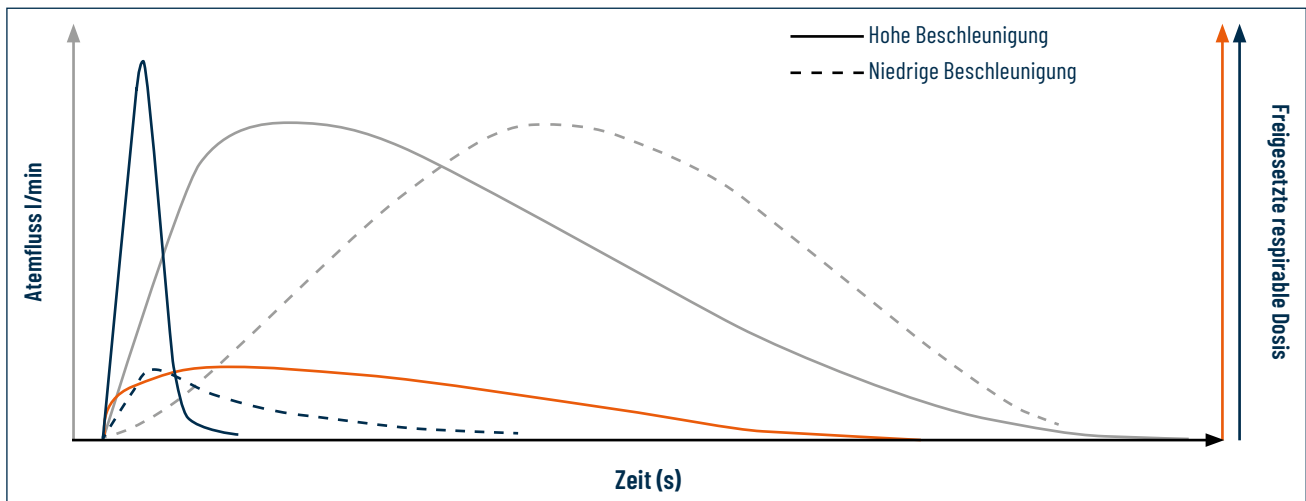


Abbildung 4: Schematische Darstellung des Inspirationsflusses (grau —/—) sowie der Dosisemission bei Verwendung eines a) DPI (blau —/—) oder eines b) DPI mit Kapselfsystem (orange —); modifiziert nach Laube et al. 2011, Haidl et al. 2016. *Ausnahme Kapselfsysteme und Nexthaler®

Oftmals werden in DPI Hilfssubstanzen wie Laktose eingesetzt, um die Fließ- und Dosiereigenschaften zu verbessern und die Desagglomeration zu erleichtern. Da – insbesondere bei Mehrdosis-Systemen – das Geräteinnere vor Feuchtigkeit geschützt werden muss, sollte eine Expiration in das Gerät vermieden werden [Voshaar et al. 2001].

Jedes genutzte Inhalationsgerät ist ein zusätzlicher Strömungswiderstand. Also ist zusätzlich zu den gerätespezifischen Widerständen der Grad der Atemwegsobstruktion von Bedeutung bei der Wahl eines DPI, da diese einen Einfluss auf das Erreichen des Mindestflusses hat [Voshaar et al. 2001]. Ein DPI (Nexthaler®) löst erst bei Erreichen des adäquaten Mindestflusses aus und setzt somit erst nach Erreichen dieser Schwelle Wirkstoff frei. Dies eliminiert eine häufige Fehlerquelle und birgt somit großen praktischen Nutzen. Andere geben zwar ein akustisches Signal bei Erreichen des notwendigen Mindestflusses ab, setzen aber schon vor Erreichen des Mindestflusses ein Aerosol minderer Qualität ab [Haidl et al. 2016]. Als Nachteile zu werten sind die Nichtverwendbarkeit von DPI in Beatmungssystemen sowie in Notfallsituationen [Voshaar 2005].

3.1.3 Vernebler

Düsenvernebler erzeugen das Aerosol mittels Druckluft durch den Venturi-Effekt. Bei diesen Geräten ist auf den MMAD zu achten, der sowohl von der Konstruktion des Verneblerkopfes als auch vom Kompressordruck abhängig ist und nicht $>6\mu\text{m}$ betragen sollte. Das zunächst erzeugte Primäraerosol wird über eine Prallplatte geleitet, wodurch größere Teilchen eliminiert werden und ein Sekundäraerosol mit kleineren

Partikeln entsteht [Voshaar 2005]. Für die Inhalationstherapie stehen kontinuierlich arbeitende Düsenvernebler sowie mittels Unterbrechertaste getriggerte und atemzuggetriggerte Systeme zur Verfügung [Voshaar et al. 2001].

Ultraschallvernebler erzeugen inhalierbare Partikel mithilfe mechanischer Schwingungen ($>1\text{ MHz}$). Diese lösen Aerosoltröpfchen von der Oberfläche der zu vernebelnden Flüssigkeit ab. Dabei entscheidet die Ultraschallfrequenz über die Größe der erzeugten Tröpfchen, wobei auch hier Prallplatten zur Modifizierung der Partikel eingesetzt werden [Voshaar et al. 2001, Voshaar 2005].

Ein Vorteil von Verneblern liegt in der Anwendbarkeit unabhängig von der Schwere der Obstruktionen sowie der Koordination der Patienten. Dies erleichtert beispielsweise die Inhalationstherapie bei Kindern, aber auch bei Älteren oder Patienten, die unter Erkrankungen der Hände leiden (z. B. chronische Polyarthrit) [Voshaar 2005]. Zudem können nahezu alle inhalierbaren Substanzen (auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen) vernebelt werden, die ansonsten nicht in dieser Kombination bzw. Konzentration verfügbar sind [Voshaar et al. 2001, Voshaar 2005]. Weiterhin können Vernebler in Beatmungssysteme der Intensivstation eingebracht werden. Nachteilig sind die Abhängigkeit von einer externen Energiequelle, die Notwendigkeit der regelmäßigen Reinigung sowie die lange Inhalationsdauer (ca. fünf bis zehn Minuten).

3.2 Grundsätzliche Anforderungen an das Atemmanöver

Jedes Inhalationssystem verlangt ein spezielles Inhalationsmanöver – allerdings sind die Atemmanö-

ver von Patienten individuell sehr unterschiedlich. Generell sollte vor jeder Inhalation maximal tief ausgeatmet werden. Nach der Inhalation ist eine Atempause von fünf bis zehn Sekunden empfehlenswert, um die Deposition zu erhöhen (Sedimentation und Diffusion sind zeitabhängige Prozesse). Grundsätzlich gilt: Je kleiner die freigesetzten Partikel, desto wichtiger ist die Verweildauer zur Vermeidung von Verlusten durch Exhalation.

3.3. Anwendung von pMDI

Vor der Inhalation muss die Schutzkappe entfernt und – bei Suspensionsaerosolen – das Gerät kräftig geschüttelt werden (vier- bis fünfmal), da sich ansonsten die Wirkstoffpartikel aus dem flüssigen Treibmittel separieren. Bei Lösungsaerosolen ist ein Schütteln nicht erforderlich, es schadet aber auch nicht. Zudem kann es sinnvoll sein, pMDI generell zu schütteln, falls der Patient nicht sicher weiß, ob es sich bei seinem Device um ein Suspensions- oder Lösungsaerosol handelt. Anschließend folgt eine tiefe Ausatmung. Für eine optimale Lungendeposition sollten Kinder bzw. Erwachsene über einen Zeitraum von zwei bis drei bzw. vier bis fünf Sekunden vom Residualvolumen aus langsam inhalieren. Dadurch werden Flussraten von ca. 30 l/min erzeugt, welche ideal für die Anwendung von pMDI sind [Laube et al. 2011]. Unmittelbar nach Beginn der Einatmung sollte die Auslösung des Geräts (»press and breathe«) erfolgen. Die Anwendung von pMDI (auch des Respimat®) erfordert einen möglichst ruhigen Atemfluss (langsame, tiefe Inhalation). Die zeitliche Koordination von Inhalation und Sprühstoßauslösung ist eine mögliche Fehlerquelle [Voshaar et al. 2001, Voshaar et al. 2017]. Zudem sollten pMDI während der Inhalation stets aufrecht gehalten werden.

Beim Auslösezeitpunkt gilt:

- Optimal: kurz nach Beginn der Inspiration (Inhalation des größten Volumens an Luft- und Wirkstoffgemisch) [Laube et al. 2011]
- Zu früh (vor Beginn der Einatmung): erhöhte Mund-Rachen-Deposition und reduzierte Lungendeposition
- Verzögert: akzeptabel, wenn noch ein Mindestvolumen von 500 ml nach der Auslösung inhaliert wird [Kamin et al. 2003, Haidl et al. 2016]
- Zu spät: wenn nach der Auslösung weniger als 500 ml inhaliert werden [Kamin et al. 2003, Haidl et al. 2016]

Für BAI und den Respimat® gelten die genannten Schritte analog. Lediglich die Auslösung eines BAI

erfolgt nicht manuell, sondern atemzuggetriggert und immer zu Beginn des Inhalationsmanövers. Bei Anwendung des Respimat® ist vor der Auslösung die Feder (durch Rechtsdrehung des unteren Gehäuseteils) zu spannen.

3.4. pMDI-Anwendung mit Spacer

Bei Verwendung eines Spacers muss ein Suspensionsdosieraerosol ebenfalls kräftig geschüttelt und im Anschluss das Mundstück in den Spacer eingesetzt werden [Voshaar et al. 2017]. Nach tiefer Ausatmung erfolgt die Auslösung des pMDI. Eine direkte Koordination zwischen Auslösung und Inhalation ist nicht mehr erforderlich [Voshaar et al. 2001]. Dennoch sollte auch hier unmittelbar nach der Abgabe eines Sprühstoßes in den Spacer innerhalb von drei bis fünf Sekunden langsam inhaliert werden, da sich die Wirkstoffpartikel durch Sedimentation im Spacer absetzen können [Voshaar 2005]. Bei der Verordnung sind zugelassene bzw. geprüfte pMDI-Spacer-Kombinationen zu bevorzugen, da ansonsten erhebliche Unterschiede hinsichtlich der zu erwartenden Wirkung auftreten können [Voshaar et al. 2017].

3.5. Anwendung von DPI

Für die Verwendung von DPI muss der Patient durch einen möglichst kräftigen Atemfluss (rasche, kräftige Inhalation) von Beginn an die gerätespezifische erforderliche Flussrate erreichen, um eine ausreichende Desagglomeration des Wirkstoffes zu erzielen und ein zur Inhalation geeignetes Aerosol zu erzeugen (s. auch 3.1.2). Je größer dabei die inspiratorische Flussrate der Patienten ist, umso effektiver werden die Partikel desagglomeriert [Laube et al. 2011]. Ist der Inspirationsfluss initial niedrig und steigt erst im Verlauf an, beeinträchtigt dies die Desagglomeration und erhöht die oropharyngeale Deposition [Voshaar 2005].

Abbildung 5 gibt einen Überblick über die erforderlichen Mindestflüsse für eine gute, noch akzeptable bzw. unzureichende Wirkstofffreisetzung. Dabei ist zu beachten, dass diese (unterschiedlichen) Flussraten über gerätespezifische Widerstände mit ausreichender inspiratorischer Kraft erreicht werden müssen. Bei Atemflüssen um 60 l/min ist bei den meisten DPI mit einer guten Lungendeposition der Wirkstoffe zu rechnen [Voshaar 2005, Haidl et al. 2016].

Neben den minimal erforderlichen Flussraten sind für die optimale Nutzung der verschiedenen DPI weitere entscheidende Kriterien zu beachten. Diese umfassen unter anderem die Steigung

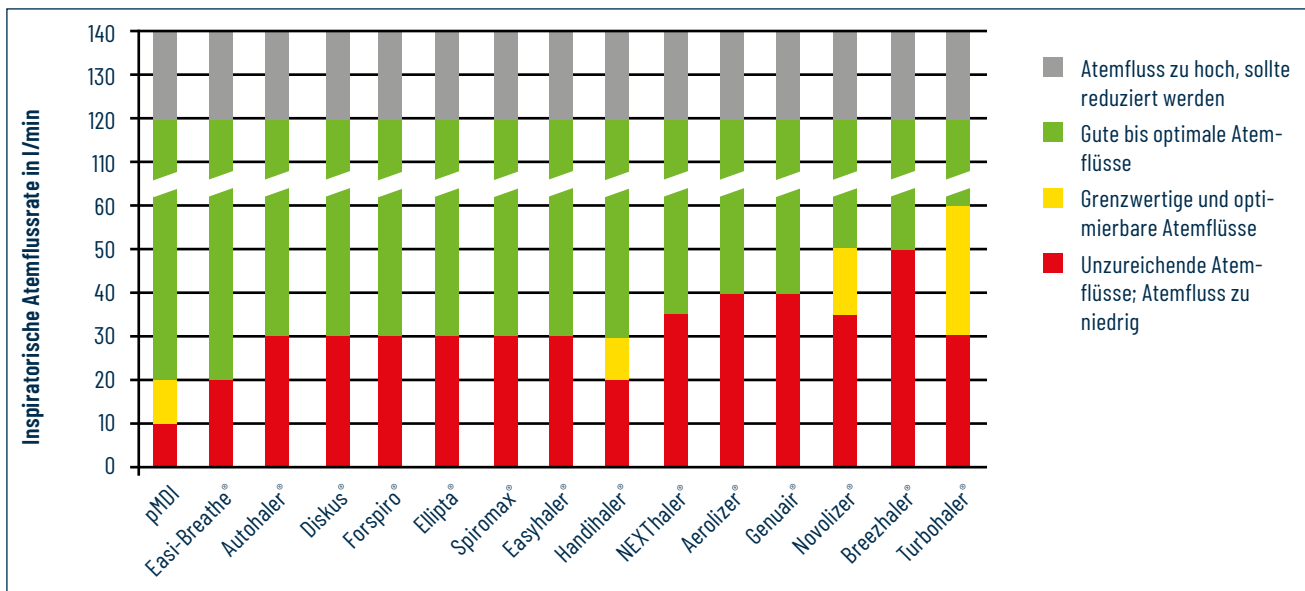


Abbildung 5: Literaturlauswertung zum erforderlichen Inspirationsfluss für die Anwendung verschiedener DPI im Vergleich zum pMDI; modifiziert nach Haidl et al. 2016.

(Beschleunigung des Flusses), das Atemvolumen und die Inhalationszeit [Haidl et al. 2016]. Viele Patienten erreichen zwar den Mindestfluss für die Auslösung, verfügen aber nicht über das erforderliche Atemvolumen, um das erzeugte Aerosol anschließend am Wirkort zur Deposition zu bringen. Daher ist es ratsam, bei DPI generell mit kräftigem Atemzug zu inhalieren.

3.6 Anwendung von Verneblern

Während der Aerosolerzeugung (mehrere Minuten) sollte ruhig und normal ein- und ausgeatmet werden – mit gelegentlichen tiefen Atemzügen. Bei Verneblern ist es wichtig, die angegebenen Füllmengen einzuhalten und das Gerät nach Herstellerangaben zu reinigen [Laube et al. 2011].

3.7 Fehlerquellen und -überprüfung bei der Anwendung von Inhalationsgeräten

Der Inhalationsvorgang ist entscheidend für den Therapieerfolg. Schließlich hat der Wirkstoff keinen Nutzen, wenn er den Wirkort nicht erreicht. Aus zahlreichen Studien ist bekannt, dass ein großer Teil der Patienten (bis zu 76%) das eigene Inhalationsgerät nicht korrekt anwendet [Molimard et al. 2003, Voshaar 2005, Melani et al. 2011]. Dabei kann zwischen kritischen (therapieerlevanten) und akzeptierbaren Anwendungsfehlern unterschieden werden. Letztere können zwar den Therapieerfolg reduzieren, verhindern ihn jedoch im Gegensatz zu den kritischen Fehlern nicht. So ist ein häufig beschriebener Anwendungsfehler bei der Nutzung von Dosieraerosolen (mit oder ohne Spacer) eine schnelle und kräftige Inhalation. Bei neueren Dosieraerosolen scheint diese Anwendung zwar nicht optimal, aber auch nicht kritisch

zu sein [Leach 1999, Haidl et al. 2016]. In einer Untersuchung (CRITIKAL-Studie) wurde gezeigt, dass eine rasche Inhalation bei Dosieraerosolen keinen messbaren Einfluss auf die Asthma-Kontrolle hatte [Price et al. 2017]. Die Empfehlung, bei der Anwendung von Dosieraerosolen auf eine ruhige und tiefe Inhalation zu achten, bleibt aber dennoch bestehen, weil diese Art der Anwendung zu einem maximalen Effekt führt.

Wird entgegen den gängigen Empfehlungen vor der Anwendung nicht tief (bis zum Residualvolumen) ausgeatmet, führt auch dies nicht generell zu einer schlechteren Asthma-Kontrolle [Price et al. 2017]. Vermutlich reicht das Inhalationsvolumen auch ohne tiefe Ausatmung aus, um die meisten Inhalatoren zufriedenstellend anzuwenden. Dennoch sollte den Empfehlungen zur tiefen Ausatmung gefolgt werden – insbesondere dann, wenn ein kräftiges Atemmanöver notwendig ist (z. B. bei der Anwendung von Pulverinhalatoren) und der Patient keine hohe Atemleistung aufbringen kann. Auch das Fehlen des Atemanhaltens nach Beendigung der Inhalation scheint nicht kritisch für die Asthma-Kontrolle zu sein [Melani et al. 2011, Newman et al. 1994, Molimard et al. 2003]. Fehlt jedoch zusätzlich die tiefe Ausatmung vor der Inhalation, so kann gemäß der CRITIKAL-Studie ein negativer Einfluss auf die Asthma-Kontrolle entstehen [Price et al. 2017].

Optimal bei Anwendung von Dosieraerosolen und des Respimat® ist die Auslösung unmittelbar nach Inhalationsbeginn, da in diesem Fall der Wirkstoff maximal und tief eingeatmet werden kann [Newman 2005, Haidl et al. 2016]. Ein späterer

Auslösezeitpunkt ist auch akzeptabel, wenn das Inhalationsvolumen nach Auslösung bei Erwachsenen mindestens 500 ml beträgt (s. auch Abschnitt 3.3). Dieses Volumen ist erforderlich, damit der Wirkstoff die kleinen Atemwege erreichen kann [Kamin et al. 2003, Haidl et al. 2016].

Ein Fehler, der die abgegebene Dosis herabsetzen kann, entsteht, wenn Suspensionsaerosole (und der Pulverinhalator Easyhaler®) vor der Anwendung nicht geschüttelt werden [Laube et al. 2011, Janson et al. 2017].

Bei einigen Kapseldevices (z.B. Cyclohaler®, Aerolizer®, Formoterol-Ratiopharm® Hartkapsel Inhalator) wird in den Anwendungsinformationen die Empfehlung ausgesprochen, den Kopf bei der Inhalation leicht in den Nacken zu neigen. Für die meisten Inhalationsdevices existieren keine derartigen Anwendungshinweise. Die wenigen Publikationen zu diesem Thema kommen zu divergierenden Ergebnissen: Bei einigen Untersuchungen hatte die Kopfneigung nach hinten bei der Inhalation keinen Einfluss auf die Lungen-deposition, bei anderen zeigte sich sogar eine schlechtere Deposition [Newman et al. 1994] bzw. Wirkung [Kumana et al. 1993, Newman et al. 1994]. Eine weitere Publikation konnte zwar einen signifikant positiven Einfluss der Kopfneigung auf die Asthma-Kontrolle nachweisen, jedoch nicht für alle untersuchten Devices [Price et al. 2017]. Dies lässt auch den Schluss zu, dass das Ergebnis der Untersuchung durch die jeweilige räumliche Lage der Inhalatoren bei der Inhalation beeinflusst wurde und bedarf weiterer Klärung durch eine geeignete Untersuchung.

Die richtige räumliche Lage des Inhalators bei der Anwendung ist von großer Bedeutung für das Ergebnis der Therapie. Die einzelnen Geräte haben eine unterschiedliche Toleranz gegen Abweichungen von der idealen Lage. Auch eine falsche Ausrichtung des Devices bei der Vorbereitung der Dosis kann therapieverhindernd sein. Bei Dosieraerosolen ist eine Anwendung dann kritisch, wenn das Ventil bei der Anwendung des Kanisters oben und das Wirkstoffreservoir darunter liegt [Newman 2005]. Dann kann keine Füllung der Dosierkammer und keine Dosisabgabe erfolgen.

Studiendaten aus dem Praxisalltag offenbaren, dass 32 bis 44% der Patienten kritische Anwendungsfehler machen, die den Therapieerfolg beeinträchtigen [Molimard et al. 2003, Melani et al. 2011]. Insbesondere das Alter der Patienten (v. a. ab 65 Jahren) spielt eine wichtige Rolle bei der

Frequenz kritischer Fehler [Molimard et al. 2003, Melani et al. 2011], aber auch eine geringe Schulbildung und fehlende Anleitung in der Anwendung des Devices durch medizinisches Personal wirken sich negativ auf die korrekte Anwendung aus [Melani et al. 2011].

Es steht eine Vielzahl unterschiedlicher Inhalationsdevices für die Behandlung von Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen zur Verfügung. Sofern ein Patient ein bestimmtes Device nicht anwenden kann, steht meist eine Alternative zur Verfügung. Ist dies nicht der Fall, sollte vor allem darauf geachtet werden, dass kritische Anwendungsfehler nicht vorkommen, denn sie machen eine Verordnung sinnlos. Andere auch häufig beschriebene und häufig vorkommende Anwendungsfehler können zwar zu einer Reduktion der Wirkstoffdeposition und zu einer Wirkungsreduktion führen, diese Anwendung kann aber zu akzeptablen Therapieergebnissen führen. In Tabelle 2 sind die kritischen Anwendungsfehler aufgeführt, die unbedingt vermieden werden sollten.

Manche Fehlerquellen lassen sich bereits durch Beobachtung des Patienten während des Inhalationsmanövers (z.B. Vorbereitung der Dosis, vertikale Haltung des Geräts) oder anhand der Fluss-Volumen-Kurve der Spirometrie erkennen. In anderen Fällen können technische Hilfsmittel bei der Überprüfung dieses Vorgangs dienlich sein. So misst beispielsweise das In-Check® Inspiratory Flow-Meter den inspiratorischen Fluss des Patienten und gibt Aufschluss über die Inspirationsfähigkeit und Inhalationstechnik des Anwenders. Über Adapter lassen sich verschiedene pMDI und DPI anschließen bzw. über Stenosen simulieren. Das In-Check® Inspiratory Flow-Meter kann so beispielsweise ermitteln, ob der Patient den für sein DPI erforderlichen minimalen inspiratorischen Fluss erzielt. Da jedoch nicht der zeitliche Verlauf der Inhalation erfasst wird, ist das Messgerät nur bedingt geeignet, um die DPI-Anwendung qualitativ zu bewerten [Voshaar 2005, Haidl et al. 2016].

Mithilfe des Aerosol Inhalation Monitor (AIM™) lässt sich das Inhalationsmanöver (Auslösung, Inhalationsdauer, inspiratorische Flussrate und Atem-anhaltezeit) bei Anwendung von pMDI gut messen und bewerten. Da jedoch nur ein Simulationsgerät mit vergleichsweise geringem Widerstand für alle DPI verfügbar ist, ist die Aussagekraft des AIM™ hier limitiert [Haidl et al. 2016].

Tabelle 2: Kritische Fehler bei der Anwendung von Inhalationsgeräten.

Anwendungsfehler	Dosieraerosol	Dosieraerosol plus Spacer	Atemzugausgelöstes Dosieraerosol	Pulverinhalator	Respiimat®	Quelle
Schutzkappe oder Verschluss des Devices nicht entfernt	K	K	K	K	K	[Newman 2005]
Unzureichende Ladung/Vorbereitung der Dosis			K	K	K	[Newman 2005]
Auslösung am/nach Ende der Inhalation	K	K*			K	[Newman 2005, Haidl et al. 2016, Voshaar et al. 2017]
Auslösung vor der Inhalation	K				k.A.	[Price et al. 2017]
Ruhige und langsame Inhalation				K		[Molimard et al. 2003, Newman 2005, Haidl et al. 2016]
Kapsel nicht durchbohrt				K#		[Molimard et al. 2003, Newman 2005]
Mundstück nicht richtig im Mund, Mund geöffnet			K	K		[Newman 2005]
Device falsch herum gehalten	K	K	K			[Newman 2005]
Unzureichende Beschleunigung des Atemflusses				K		[Haidl et al. 2016]
Zu geringes Inhalationsvolumen	K	K	K	K	K	[Haidl et al. 2016]
Exhalation in das Mundstück vor der Inhalation				K		[Molimard et al. 2003, Newman 2005]
Einatmung erfolgt nicht durch das Mundstück bzw. Nasenatmung während des Atemmanövers	K	K	K	K	K	[Newman 2005]
Abbruch der Inhalation nach Wirkstoffabgabe	K	K	K		K	[Newman 2005]

K: kritischer Fehler; k.A.: keine Angaben; *kritisch bei kleinvolumigen Spacern und wenn nur einmal inhaliert wird [Voshaar et al. 2017]; #betrifft ausschließlich Einzeldosis/Kapseldevices

Die computergestützten Messsysteme »Inhalations-Manager« und »Inhalations-Coach« können mithilfe von Originalgeräten den Inhalationsvorgang abbilden und in Abhängigkeit dieses Manövers die Qualität des freigesetzten Aerosols abschätzen [Kamin et al. 2002, Kamin et al. 2003, Haidl et al. 2015]. Diese Systeme liefern zwar die genauesten Ergebnisse, stehen aber nicht für den Praxisalltag zur Verfügung.

Die technischen Möglichkeiten zur Überprüfung der Atemmanöver sind somit zwar beschränkt, dennoch sollten behandelnde Ärzte darauf bedacht sein, dass Patienten die für ihre Geräte erforderlichen Mindestflüsse, Flussbeschleunigungen, Inhalationszeiten und -volumina aufbringen können [Haidl et al. 2016].

Unabhängig von der Wahl des Inhalationssystems sollten Patienten generell eine intensive Anwendungsschulung für ihr Gerät erhalten, um Bedienungsfehlern vorzubeugen.

Sofern bei regelmäßiger Überprüfung die Inhalationstechnik unzureichend ist oder trotz guter Anwendung der Therapieerfolg ausbleibt, sollte

ein Wechsel des Inhalationssystems in Erwägung gezogen werden. Allerdings ist es sinnvoll, eine Therapie mit einem Device dann konsequent zu verfolgen, wenn der Patient es gut beherrscht [Laube et al. 2011, Bjermer 2014, Haidl 2014]. Ein Devicewechsel sollte erst erfolgen, wenn nach entsprechender Testung und Schulung der Patient dieses adäquat bedienen kann. Sofern verfügbar, sollte für unterschiedliche Wirkstoffe das gleiche Inhalationssystem verordnet werden [Virchow et al. 2008]. Präparate mit fixen Kombinationen können hier sinnvoll sein. So stehen Patienten mit moderater bis schwerer COPD, die sich durch Kombinationstherapie aus ICS und einem Bronchodilatator nicht ausreichend kontrollieren lässt, seit Kurzem auch DPI und pMDI mit fixer Dreifachkombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem langwirksamen Muskarinantagonisten sowie einem ICS zur Verfügung [Vestbo et al. 2017, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2018, Bremner et al. 2018].

Zudem ist es ratsam, für Notfallsituationen ein treibgasbetriebenes Dosieraerosol – gegebenenfalls mit Spacer – bereitzuhalten [Voshaar 2005].

4. Fazit

Gute Asthma- und COPD-Kontrolle hängt sowohl von der Wahl einer geeigneten Medikation als auch von der Therapietreue des Patienten ab. Dabei ist eine eingehende Schulung im Umgang mit dem verschriebenen Inhalator ein wichtiger Faktor für die Symptomkontrolle.

Große Bedeutung kommt dem gewählten Inhalationssystem und dessen korrekter Anwendung zu. Während Bedienungsfehler (Handling, z. B. unzureichende Vorbereitung, falsche räumliche Lage, schlechte Koordination, falscher Auslösezeitpunkt) meist durch Beobachtung festgestellt und anschließend durch entsprechende Information und Schulung des Patienten behoben werden können, ist die Durchführung eines korrekten gerätespezifischen Atemmanövers nicht immer sicher feststellbar.

Literatur

Bell D, Mansfield L, Lomax M. A randomized, crossover trial evaluating patient handling, preference, and ease of use of the fluticasone propionate/formoterol breath-triggered inhaler. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2017 Dec;30(6):425–34

Bjerner L. The importance of continuity in inhaler device choice for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2014;88(4):346–52

Bremner PR, Birk R, Brealey N, et al. Single-inhaler fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus fluticasone furoate/vilanterol plus umeclidinium using two inhalers for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized non-inferiority study. *Respir Res* 2018;19(1):19

Crompton GK. Problems patients have using pressurized aerosol inhalers. *Eur J Respir Dis Suppl* 1982;119:101–4

Dekhuijzen PN, Vincken W, Virchow JC, et al. Prescription of inhalers in asthma and COPD: towards a rational, rapid and effective approach. *Respir Med* 2013;107(12):1817–21

Gabrio BJ, Stein SW und Velasquez DJ. A new method to evaluate plume characteristics of hydrofluoroalkane and chlorofluorocarbon metered dose inhalers. *Int J Pharm* 1999;186(1):3–12

Giraud V, Allaert FA. Improved asthma control with breath-actuated pressurized metered dose inhaler (pMDI): the SYSTER survey. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009;13(5):323–30

Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2017. Available from: www.ginasthma.org. 2017

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD 2018. Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf

Haidl P. Never change a winning team: patient and inhalation device. *Respiration* 2014;88(4):268–9

Haidl P, Heindl S, Siemon K, et al. Inhalation device requirements for patients' inhalation maneuvers. *Respir Med* 2016;118:65–75

Haidl P, Heindl S, Siemon K, et al. Development of an algorithm for qualitative measurements of device specific inhalation maneuvers. ISAM Congress Munich, Germany. 30th May – 3rd June 2015, P 288. 2015

Janson C, Löf T, Telg G, et al. Impact of inhalation flow, inhalation volume and critical handling errors on delivered budesonide/formoterol dose in different inhalers: an in vitro study. *Pulmonary Therapy* 2017;3(1):243–53

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

Kamin WE, Genz T, Roeder S, et al. Mass output and particle size distribution of glucocorticosteroids emitted from different inhalation devices depending on various inspiratory parameters. *J Aerosol Med* 2002;15(1):65–73

Köbrich R, Rudolf G und Stahlhofen W. A mathematical model of mass deposition in man. *Ann Occup Hyg* 1994;38:15–23

Köhler D, Schönhofer B und Voshaar T. Pneumologie: ein Leitfaden für rationales Handeln in Klinik und Praxis. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 2010

Kumana CR, So SY, Lauder IJ, et al. An audit of antiasthmatic drug inhalation technique and understanding. *J Asthma* 1993;30(4):263–9

Labiris NR und Dolovich MB. Pulmonary drug delivery. Part I: physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56(6):588–99

Bei der Auswahl des Inhalationssystems bzw. Inhalationsgeräts sollten verschiedene Parameter individuell bedacht werden, um einen optimalen Therapieerfolg zu gewährleisten. Während generell eine langsame, tiefe Inhalation die Partikeldeposition in der Lunge fördert, benötigen einige Inhalationssysteme für die Erzeugung eines lungengängigen Aerosols eine initial besonders kräftige Inhalation. Daher sollte die Wahl des Inhalationssystems neben Patientenvorlieben auch das Ausmaß der Bronchialobstruktion mit einer eventuellen Einschränkung der inspiratorischen Atemleistung und die Koordinationsfähigkeit des Patienten berücksichtigen.

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 und Fontana GA. Targeting drugs to the airways: The role of spacer devices. *Expert Opin Drug Deliv* 2009;6(1):91–102

Leach C. Effect of formulation parameters on hydrofluoroalkane-beclomethasone dipropionate drug deposition in humans. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(6):S250–2

Lewis D. Metered-dose inhalers: actuators old and new. *Expert Opin Drug Deliv* 2007;4(3):235–45

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(6):930–8

Molimard M, Raheison 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(3):249–54

Newman SP. Inhaler treatment options in COPD. *European Respiratory Review* 2005;14:102–8

Newman SP, Hollingworth A und Clark AR. Effect of different modes of inhalation on drug delivery from a dry powder inhaler. *International journal of pharmaceuticals* 1994;102(1–3):127–32

Newman SP, Weisz AW, Talaei N, et al. Improvement of drug delivery with a breath actuated pressurised aerosol for patients with poor inhaler technique. *Thorax* 1991;46(10):712–6

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

Pohlmann G, Hohlfeld JM, Haidl P, et al. Assessment of the power required for optimal use of current inhalation devices. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2018; doi: 10.1089/jamp.2017.1376. [Epub ahead of print]

Price DB, Roman-Rodriguez M, McQueen RB, et al. Inhaler errors in the CRITIKAL study: type, frequency, and association with asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 10.1016/j.jaip.2017.01.004

Pritchard JN. The influence of lung deposition on clinical response. *J Aerosol Med* 2001;14 Suppl 1:S19–26

Rubin BK. Air and soul: the science and application of aerosol therapy. *Respir Care* 2010;55(7):911–21

Stein SW und Thiel CG. The history of therapeutic aerosols: a chronological review. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2016; 10.1089/jamp.2016.1297

Terzano C. Pressurized metered dose inhalers and add-on devices. *Pulm Pharmacol Ther* 2001;14(5):351–66

Virchow JC, Crompton GK, Dal Negro R, et al. Importance of inhaler devices in the management of airway disease. *Respir Med* 2008;102(1):10–9

Vestbo J, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389(10082):1919–29

Voshaar T. Therapie mit Aerosolen. Uni-Med: Bremen. ISBN: 978-3895997570. 1. Auflage 2005

Voshaar T, App EM, Berdel D, et al. Recommendations for the choice of inhalatory systems for drug prescription. *Pneumologie* 2001;55(12):579–86

Voshaar T, Haidl P und Cloes RM. Spacer, aerosol therapy through space and time. *Pneumologie* 2017;71(7):437–53

Lernkontrollfragen

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

1. Welche der folgenden Aussagen zur Wirkstoffdeposition ist richtig?

- a. Für eine hohe Wirkstoffdeposition ist ausschließlich die vom Inhalationsgerät abgegebene Menge an Wirkstoff entscheidend.
- b. Die Morphologie von Oropharynx und Larynx hat keinen Einfluss auf die Wirkstoffdeposition.
- c. Für die zentrale bis periphere Deposition unterhalb von Oropharynx und Larynx sollten die Wirkstoffpartikel idealerweise eine Größe zwischen 6 – 8 μm besitzen.
- d. Eine erhöhte Deposition in der Atemwegperipherie wird mit Partikeln um 5 μm erzielt.
- e. Partikel <5 μm werden häufig als Feinpartikelfraktion (FPF) bezeichnet.

2. Welche der folgenden Aussagen zur Wirkstoffdeposition ist falsch?

- a. Große Partikel (>5 μm) kommen vorwiegend durch Impaktion zur Deposition, da sie aufgrund der Massenträgheit gegen die Wände des Atemtrakts prallen.
- b. Die Impaktion betrifft auch Teilchen mit hoher Strömungsgeschwindigkeit.
- c. Kleinere, langsamere Partikel (0,5 bis 5 μm) sedimentieren nach langer, tiefer Inhalation aufgrund der Gravitation vorwiegend im Mund-/Rachenraum.
- d. Sehr kleine Partikel unterliegen der Brown'schen Molekularbewegung und deponieren nach Kollision mit den Wänden der Atemwege.
- e. Sehr kleine Teilchen, die nicht deponieren, werden wieder ausgeatmet.

3. Welcher der folgenden Faktoren hat keinen relevanten Einfluss auf die Lungendeposition?

- a. Inspirationsfluss
- b. Inspirationsvolumen
- c. Inspirationszeit
- d. Atemanhaltezeit
- e. Expiratorischer Atemfluss nach Inhalation

4. Welche der folgenden Aussagen ist richtig?

- a. Der Massenmedian des aerodynamischen Durchmessers (MMAD) ist definiert als der massenbezogene aerodynamische Teilchendurchmesser eines Teilchenkollektivs, bei dem 75% der Gesamtmasse kleiner und 25% größer sind als dieser Wert.
- b. Der MMAD lungengängiger Partikel liegt i. d. R. zwischen 0,25 und 2,0 μm .
- c. Therapeutisch wirksame Substanzen sind meist monodispers.
- d. Die FPF oder die Feinpartikeldosis eines Aerosols sind wesentliche Qualitätskriterien.
- e. Die geometrische Standardabweichung therapeutischer Aerosole liegt in der Regel bei 4,0.

5. Welche der folgenden Aussagen zum Inhalationsmanöver ist falsch?

- a. Um eine geringe Impaktion am Oropharynx und eine hohe intrathorakale Deposition zu erzielen, sollte der Atemfluss bei Dosieraerosolen (pMDI) ruhig und tief sein.
- b. Bei Pulverinhalatoren (DPI) ist für eine ausreichende Desagglomeration des Wirkstoffs von Beginn an ein möglichst kräftiger Atemfluss erforderlich.
- c. Die Lungendepositionsrate von DPI liegt bei ca. 50% der abgemessenen Dosis.
- d. Die Aerosolpartikel erreichen erst bei ausreichend großen Atemzugvolumina (>500ml) den Alveolarraum.
- e. Die Deposition in den peripheren Atemwegen kann durch Atemanhalten nach der Inhalation erhöht werden.

6. Welche Inhalationsgeräte sind für Patienten geeignet, die Inhalation und Auslösung **nicht** koordinieren können und **keine** hohe inspiratorische Kraft aufbringen können?
- pMDI ohne Spacer
 - Vernebler und BAI
 - DPI
 - Keines der genannten Geräte
 - Alle genannten Geräte
7. Welche der folgenden Aussagen zur Inhalation mittels pMDI bzw. BAI ist **falsch**?
- Die Wirkstoffe der pMDI liegen mikronisiert als Suspension in flüssigem Treibgas oder als Lösungsaerosole vor.
 - Als Treibgase für pMDI kommen nur noch FCKW-freie Treibmittel zum Einsatz.
 - Für eine optimale Inhalation mit einem pMDI ist eine gute Koordination zwischen Auslösung des Geräts und Beginn der Inhalation erforderlich.
 - Für die Anwendung eines BAI ist eine gute Koordination ausschlaggebend.
 - pMDI können mit Spacer angewendet werden, um die oropharyngeale Wirkstoffdeposition zu verringern und die Koordination zu erleichtern.
8. Welche der folgenden Aussagen zur Inhalation mittels DPI ist **richtig**?
- Bei DPI kommen Hydrofluoralkane als Treibgase zum Einsatz.
 - Die Wirkstoffpartikel werden bei Auslösung des DPI automatisch desagglomeriert, wodurch unabhängig vom Atemfluss ein Aerosol gleicher Qualität erzeugt wird.
 - Bei DPI mit Kapselsystem wird die Dosis sofort zu Beginn des Inhalationsvorgangs emittiert, wodurch hier das Inspirationsvolumen des Patienten keine Rolle spielt.
 - Nach guter Desagglomeration und Freisetzung des Wirkstoffs ist bei DPI-Anwendung das erzielte Atemvolumen für den anschließenden Transport des Aerosols unerheblich.
 - Eine unzureichende Desagglomeration durch geringen initialen Atemfluss hat eine vermehrte oropharyngeale und eine verminderte intrapulmonale Wirkstoffdeposition zur Folge.
9. Welcher der folgenden Anwendungsfehler gilt als **akzeptabel** in Bezug auf die Asthma-Kontrolle?
- Die Schutzkappe/der Verschluss des Devices wurde nicht entfernt.
 - Die Auslösung des pMDI erfolgte nicht exakt zu Beginn der Inhalation, aber nach Auslösung wurde ein ausreichendes Volumen inhaliert.
 - Die Auslösung des pMDI/Respimat® erfolgte erst am Ende bzw. nach der Inhalation.
 - Während des Atemmanövers wurde ein unzureichendes Inhalationsvolumen erzielt.
 - Die Einatmung während des Atemmanövers erfolgte nicht durch das Mundstück (sondern z. B. mittels Nasenatmung).
10. Welcher der folgenden Anwendungsfehler gilt als **kritisch** in Bezug auf die Asthma-Kontrolle?
- Die Anwendung des DPI erfolgte mittels ruhiger, langsamer Inhalation.
 - Vor der Anwendung wurde nicht tief (bis zum Residualvolumen) ausgeatmet.
 - Nach Beendigung der Inhalation wurde der Atem nicht angehalten.
 - Die Auslösung des pMDI/Respimat® erfolgte nicht unmittelbar nach Inhalationsbeginn, sondern später – allerdings mit ausreichend hohem Inhalationsvolumen.
 - Das Suspensionsaerosol wurde vor der Anwendung nicht ausreichend geschüttelt.

Grundlagen der Inhalationstherapie bei Asthma und COPD

VNR: 2760909008420320014 | Gültigkeitsdauer: 01.03.2019–01.03.2020

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

Fax-Nr. 0821 -27 14 00 06

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: Ich versichere, 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. Es erfolgt keine Speicherung der Ergebnisse über die für die Bearbeitung der Fortbildungseinheit notwendige Zeit hinaus. Namens- und Adressangaben dienen nur dem Versand der Teilnahmebescheinigungen.

CME medipoint, E-Mail: info@cme-medipoint.de

Impressum:

Autor: Dr. med. Thomas H. Voshaar, Krankenhaus Bethanien Moers

Redaktion: Dr. Carmen Koch, KW medipoint, Bonn

Layout: Stefanie Jungbluth, KW medipoint, Bonn

Veranstalter: CME medipoint, Neusäß

Mit freundlicher Unterstützung der Mundipharma Deutschland GmbH & Co. KG.
Der Sponsor nimmt keinen Einfluss auf die zertifizierte Fortbildung.