

T. G. Nuesslein  
H. Wallis  
V. Stephan  
C. Rieger

## Bestimmung der Salbutamol-Deposition mittels Bronchiallavage bei Säuglingen und Kleinkindern

*Measurement of the Deposition of Salbutamol in the Bronchial Lavage Fluid of Infants and Young Children*

### Zusammenfassung

**Hintergrund:** Trotz unbestrittener Wirksamkeit von inhalativ verabreichtem Salbutamol kann die individuell notwendige Dosierung nicht sicher vorhergesagt werden. Die Deposition von Salbutamol mittels zweier Inhalationstechniken wurde per Bronchiallavage in verschiedenen Altersgruppen seitengetreunt geprüft. **Patienten und Methode:** Vor einer geplanten Bronchoskopie inhalierten 49 Kinder im Alter von 2 bis 73 Monaten Salbutamol, entweder 200 µg als Dosieraerosol (MDI) oder 2000 µg per Vernebler (NEB). Die Salbutamol-Konzentration wurde in der Bronchiallavage-Flüssigkeit seitengetreunt gemessen. **Ergebnisse:** Trotz unterschiedlicher Dosierung führten Feuchtinhalation (n = 29) und Inhalation von Dosieraerosol (n = 20) zu vergleichbaren Salbutamol-Konzentrationen in der Lunge (Mediane 160 vs. 163 ng/ml; p = 0,27) mit einer großen Spannweite in beiden Gruppen (12 bis 1139 bzw. 5,2 bis 641 ng/ml). Zwischen linker und rechter Lunge wurden beim einzelnen Kind bis zu 159-fache Unterschiede gemessen. Das Alter hatte keinen Einfluss auf die Salbutamol-Deposition (p = 0,06 für NEB, p = 0,28 für MDI). **Schlussfolgerungen:** Unabhängig von Inhalationstechnik und Alter des Patienten bestehen bei Säuglingen und Kleinkindern beträchtliche Unterschiede der Wirkstoffkonzentration am Wirkort.

### Abstract

**Background:** Inhaled salbutamol is well known to be effective in obstructive lung disease in the paediatric age group. However, the individually necessary dose cannot be predicted in a single patient. Two inhalation techniques were compared measuring the concentrations of salbutamol in the bronchial lavage fluid. **Patients and methods:** Forty nine children, age 2 to 73 months, inhaled salbutamol immediately before bronchoscopy, either 200 µg using a metered dose inhaler (MDI) or 2000 µg using a nebulizer (NEB). The concentrations of salbutamol were measured in the bronchial lavage fluid. **Results:** In spite of different inhaled doses the concentrations of salbutamol were similar in the nebulizer group (n = 29) and the metered dose inhaler group (n = 20) (medians 160 vs. 163 ng/ml; p = 0,27) with a wide range in both groups (12 to 1139 and 5,2 to 641 ng/ml, respectively). In a single patient the concentrations differed by the factor 159 between the right and the left lung. The concentrations of salbutamol were not age dependent (p = 0,06 for NEB, p = 0,28 for MDI). **Conclusions:** In infants and young children the concentrations of salbutamol in the bronchial lavage fluid vary widely after a single inhalation using either a metered dose inhaler or a nebulizer.

### Institutsangaben

Universitäts-Kinderklinik Bochum (Direktor: Prof. Dr. C. Rieger)

### Anmerkung

Wesentliche Ergebnisse dieser Arbeit wurden vorgestellt beim 43. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie in Bochum am 14.3.2002.

### Danksagung

Frau Karin Kogelheide sei für die exzellente Mitarbeit bei den Bronchoskopien und der Weiterverarbeitung der Proben gedankt.

### Korrespondenzadresse

Dr. med. Thomas Nüßlein · Universitäts-Kinderklinik Bochum · Alexandrinenstraße 5 · 44791 Bochum · E-mail: t.nuesslein@elis-stiftung.de

**Eingereicht:** 7. März 2003 · **Nach Revision angenommen:** 27. Juni 2003

### Bibliografie

Pneumologie 2003; 57: 433–438 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0934-8387

## Einleitung

Zur Behandlung obstruktiver Atemwegserkrankungen ist die Inhalation von Wirkstoffen heute die Methode der Wahl [1]. Das Stufenschema zur Behandlung des Asthma bronchiale wird bis zur dritten Stufe von inhalativ anzuwendenden Medikamenten geprägt [2]. Effektivität und Sicherheit dieser Applikationsform sind unbestritten.

Dies gilt auch für die obstruktiven Atemwegserkrankungen im Kindesalter. Sowohl die regelmäßig anzuwendende anti-entzündliche Behandlung, als auch die bronchialerweiternde Akuttherapie erfolgen in aller Regel per Inhalation (z. B. [3]). Zwei Techniken konkurrieren in dieser Altersgruppe miteinander: Neben der Feuchtinhalation per Vernebler ist die Inhalation eines Dosieraerosols über eine Vorschaltkammer üblich. Für beide Verfahren ist belegt, dass Partikel mit einem mittleren Massendurchmesser von weniger als 5 µm in einem hohen Prozentsatz bereitgestellt werden, dass radioaktiv markierte Aerosole in der Lunge deponiert werden und dass die Anwendung, gemessen an klinischen Kriterien, effektiv ist [4].

Obwohl also an der Wirksamkeit der Inhalationstherapie auch vor dem Schulalter grundsätzlich keine Zweifel bestehen, lässt sich beim einzelnen Patienten im klinischen Alltag der Erfolg einer Inhalation mit einer definierten Wirkstoffmenge nicht sicher vorhersagen. Vielmehr ist die Geschwindigkeit des Ansprechens, die notwendige Gesamtdosis an bronchialerweiternden Medikamenten, der Bedarf an systemischen Steroiden in der Akuttherapie und das Ausmaß von Nebenwirkungen bei Patienten einer Altersgruppe mit ähnlichen Beschwerden oft sehr unterschiedlich.

Erklärt werden könnten diese Unsicherheiten beim Ansprechen auf inhalede Wirkstoffe möglicherweise durch die geringe Vorhersagbarkeit der Wirkstoffkonzentration in den Bronchien [5]. Hinweise dafür liefert unter anderem eine große Studie zum Einsatz von hochdosierten Tobramycin-Inhalationen bei CF-Patienten. In Sputumproben, die 10 min nach Inhalation von 300 mg Tobramycin gewonnen wurden, fanden sich Wirkstoffkonzentrationen von weniger als 20 bis zu 8085 µg Tobramycin pro Gramm Sputum [6].

Erkenntnisse zur Lungendeposition inhalierter Medikamente im Kleinkindalter basieren üblicherweise auf klinischen Parametern [7], auf der Messung von Wirkstoffkonzentrationen im Urin [8], im Blut [9], im Sputum [6] und in Filtern [10] oder auf Radioaerosol-Techniken [4]. All diese Untersuchungsmethoden liefern indirekte Hinweise für die an der Bronchialschleimhaut zur Verfügung stehende Menge des verabreichten Medikamentes. Inhalt der vorliegenden Untersuchung war es, die Konzentration von inhalativ verabreichtem Salbutamol direkt am vorgesehenen Wirkort, d. h. in der bronchialen Lavage-Flüssigkeit, zu messen. Im Einzelnen wollten wir damit der Frage nachgehen,

1. ob sich die Salbutamol-Konzentration in der bronchialen Lavage-Flüssigkeit nach Inhalation mit Vernebler gegenüber Dosieraerosol unterscheidet;
2. ob Salbutamol beim einzelnen Patienten möglicherweise ungleichmäßig zwischen rechter und linker Lunge deponiert wird;

3. ob eine der beiden Inhalationstechniken in einer bestimmten Altersgruppe zu höheren Wirkstoffkonzentrationen am Wirkort führt.

Das Ziel der Untersuchung bestand darin, eine Empfehlung zur Inhalationstechnik und -dosis im Säuglings- und Kleinkindalter in Abhängigkeit vom Alter abzuleiten.

## Material und Methoden

### Übersicht

Untersucht wurden Patienten, bei denen aus klinischen Gründen eine Bronchoskopie vorgesehen war. Direkt vor der Untersuchung inhalierten die Kinder nach Randomisierung die jeweils empfohlene Maximaldosis Salbutamol entweder über einen Vernebler oder als Dosieraerosol mit Vorschaltkammer. Während der nachfolgenden Bronchoskopie wurde eine Bronchiallavage im Mittellappen und im linken Unterlappen durchgeführt. In der Spülflüssigkeit wurde die Konzentration von Salbutamol per high precision liquid chromatography gemessen. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ruhr-Universität Bochum genehmigt.

### Studienpopulation

In die Studie wurden Patienten der Universitäts-Kinderklinik Bochum zwischen Geburt und Ende des sechsten Lebensjahres aufgenommen, bei denen zur Abklärung von Beschwerden an den unteren Atemwegen unabhängig von der Studie eine Bronchoskopie durchgeführt werden sollte. Einschlusskriterien waren persistierender Husten und/oder Auswurf und/oder Tachydyspnoe zur Abklärung. Ausschlusskriterium war die Anwendung langwirksamer  $\beta_2$ -Mimetika und die Notwendigkeit, Salbutamol während der letzten 12 Stunden vor der Bronchoskopie zu inhalieren.

Die Eltern der infrage kommenden Patienten wurden schriftlich über die Studie informiert. Im Fall des elterlichen Einverständnisses wurden zur Charakterisierung der Kinder per Fragebogen und aus den Patientenakten die folgenden Daten erhoben: Alter, Geschlecht, Zeit zwischen Inhalation und Spülung, Anteil der zurückgewonnenen Spülflüssigkeit, abschließende Diagnose.

Per Zufallszahlen (Microsoft Excel® 2000, Deutschland) erfolgte eine Randomisierung in eine Gruppe von Kindern, die über Vernebler inhalierte (NEB) und in eine zweite Gruppe, die Dosieraerosol über eine Vorschaltkammer inhalierte (MDI).

### Inhalation

Die Inhalation erfolgte unmittelbar vor der Sedierung zur Bronchoskopie. Um einheitliche Ausgangsbedingungen zu gewährleisten, inhalierten alle Kinder unter Verwendung weicher, runder Silikonmasken. Die Größe der Masken wurde so gewählt, dass der Rand dem Gesicht dicht auflag und Mund und Nase, nicht aber die Augen, einschloss. Als Dosierung wurde die vom Pharmahersteller jeweils als Maximaldosis für die Akuttherapie von Kleinkindern empfohlene Menge Salbutamol gewählt. Ein Elternteil und einer der Untersucher (H.W.) unterstützten die Inhalation.

Die Probanden der NEB-Gruppe inhalierten mit dem Pari Turbo-boy®, ausgestattet mit dem Pari LC plus® Vernebler (Fa. Pari, Starnberg). Die Kinder dieser Gruppe erhielten 2000 µg Salbutamol (= 8 Tropfen = 0,4 ml Sultanol®-Lösung, Glaxo Wellcome, Bad Oldesloe), verdünnt mit 1,6 ml physiologischer Kochsalzlösung.

Die andere Gruppe, im Folgenden als MDI-Gruppe bezeichnet, inhalierte 200 µg Salbutamol (= 2 Hübe) als Dosieraerosol (Sultanol®, Glaxo Wellcome, Bad Oldesloe) über eine Vorschaltkammer (Babyhaler®, Glaxo Wellcome, Bad Oldesloe) mit Silikonmaske. Nach Schütteln des Kanisters und Aufsetzen der Maske auf das Gesicht des Kindes wurde der erste Hub in die Vorschaltkammer gesprüht. Zehn Atemzüge lang atmete das Kind aus der Vorschaltkammer. Zwischen Inhalation des ersten und des zweiten Sprühstoßes hielten wir einen zeitlichen Abstand von 3 Minuten ein.

### Bronchoskopie

Nach der Inhalation wurden die Kinder aus beiden Probandengruppen mit Pethidin (1 bis 1,5 mg/kg) und Midazolam (0,1 bis 0,3 mg/kg, fraktioniert) sediert. Als Bronchoskop wurde das flexible Instrument der Firma Olympus mit einem Außendurchmesser von 3,7 mm verwendet (BF 3C20, Fa. Olympus, Hamburg). Die Bronchoskopie selbst begann ca. 10 min nach der Inhalation. Zunächst wurde die Bronchialschleimhaut inspiziert. Der Grad der Entzündung der Schleimhaut wurde anhand eines semiquantitativen Scores unter Berücksichtigung von Erythem, Ödem und Sekretion (jeweils „0“ für nicht vorhanden bis „3“ für maximale Ausprägung) festgestellt [11] (Tab. 1).

**Tab. 1** Semiquantitativer Score zur Erfassung entzündlicher Veränderungen der Bronchialschleimhaut (nach M. Roth u. Mitarb. [11]). Durch Addition der Punkte für jedes der drei Kriterien ergibt sich „0“ für „keine Entzündung“ bis „9“ für „maximale entzündliche Veränderungen“

	0	1	2	3
Erythem	kein	hellrot	rot	fleischfarben
Ödem	kein	Verlust von Struktur	stumpfe Bifurkation	Verengung
Sekretion	keine	Spuren	Schleimtröpfchen	Schleimpfropf

Danach wurde bei allen Kindern an zwei Stellen der Lunge eine Bronchiallavage mit physiologischer Kochsalzlösung durchgeführt, zum einen links im Unterlappen, zum anderen rechts im Mittellappen. Das Bronchoskop wurde dabei in dem jeweils zuführenden Bronchus so weit vorgeschoben, bis die Spitze des Bronchoskops ringsum dicht mit der Schleimhaut abschloss (wedge position). Durch den Arbeitskanal des Bronchoskops wurden dann einmalig 1 ml physiologische Kochsalzlösung je Kilogramm Körpergewicht des Probanden in den betreffenden Lungenabschnitt verabreicht. Ohne zeitliche Verzögerung wurde die Spülflüssigkeit manuell mit der Spritze wieder zurückgewonnen und die Recovery bestimmt. Im Mittel lag der zurückgewonnene Anteil bei 17,8% (für den Unterlappen bei der MDI-Gruppe) bis 25,5% (für den Mittellappen bei der NEB-Gruppe)

**Tab. 2** Charakterisierung der beiden Probandengruppen, die in der Studie per Vernebler (NEB) oder Dosieraerosol (MDI) inhalierten

Variable	NEB	MDI	Statistik
Probandenzahl (Anzahl)	29	20	–
Mädchen/Jungen (Anzahl [Anteil])	14/15 (48%/52%)	8/12 (40%/60%)	–
Größe (in cm, Median [Spannweite])	80 (51–118)	79 (60–114)	p = 0,35
Gewicht (in kg, Median [Spannweite])	11,6 (5,2–24,7)	9,9 (6,0–22,6)	p = 0,35
Alter (in Jahren, Median [Spannweite])	1,5 (0,2–5,9)	2,1 (0,3–6,1)	p = 0,31
Entzündungsscore (Median [Spannweite])	3,5 (0–8)	4 (1–8)	p = 0,28
Zeit zwischen Inhalation und Lavage (in Minuten, linker Unterlappen, Median [Spannweite])	15 (8–35)	16,5 (8–42)	p = 0,28
Zeit zwischen Inhalation und Lavage (in Minuten, Mittellappen, Median [Spannweite])	16 (9–36)	17,5 (10–35)	p = 0,29
Recovery (Anteil, linker Unterlappen, Median [Spannweite])	19 (1–65)%	17,8 (1–51)%	p = 0,24
Recovery (Anteil, Mittellappen, Median [Spannweite])	25,5 (10–58)%	21 (3–51)%	p = 0,11

mit einer Spannweite von 1 bis 65% (Tab. 2). Je ca. 1,2 ml der Spülflüssigkeit aus dem linken Unterlappen und dem Mittellappen wurden für die HPLC-Untersuchung getrennt in Eppendorfhütchen abgefüllt und bis zur Untersuchung für maximal acht Wochen bei –20 °C gelagert.

### Messung der Salbutamol-Konzentration

Die Konzentration des in der Spülflüssigkeit vorhandenen Salbutamol wurde im Labor für Analytik und Metabolismusforschung Service GmbH (Bergheim) mittels high precision liquid chromatography (HPLC) bestimmt.

Bei diesem Verfahren wird das zu trennende Substanzgemisch (mobile Phase, Eluensflüssigkeit) mittels einer Pumpe über ein System aus Filtern und Ventilen in die HPLC-Säule getrieben, die mit Kieselgel gefüllt ist. Aufgrund der stark lipophilen Eigenschaft des Gels, wird hier das zu untersuchende Salbutamol zusammen mit anderen lipophilen Stoffen abgefangen, während die restliche Lösung die Säule passiert und verworfen wird.

Im zweiten Arbeitsschritt werden die gebundenen lipophilen Stoffe mit Azetonitril wieder aus dem Kieselgel gelöst und über eine Weiche dem Tandem-Massenspektrometer zugeführt. In diesem wird die Flüssigkeit zunächst mit Stickstoff versprüht, die Tröpfchen dann bei 500 °C verdampft und der Dampf anschließend mit einer Spannung von 5000 V ionisiert, um die Teilchen im Magnetfeld der Anlage zu beschleunigen. Das Substanzgemisch erreicht das erste Massenspektrometer, in dem alle Teilchen mit einem Molekulargewicht ungleich dem von Salbutamol (240 Dalton) herausgefiltert werden. Die verbleibenden Teilchen

passierten eine mit Argon gefüllte Kammer, in der alle Moleküle unter Einfluss des Argons in Bruchstücke zerfallen. Aus dem Salbutamol entsteht so ein Molekülrest mit einer Größe 166 Dalton. Im zweiten Massenspektrometer wird jetzt dieser Molekularrest selektiert und dessen Ladung im Detektor gemessen. Aus der gemessenen Ladung kann die Konzentration der Originalprobe errechnet werden. Parallel zum Salbutamol wurde Terbutalin als interner Standard gemessen.

Die Lavage-Flüssigkeit aus rechter und linker Lunge des einzelnen Patienten wurde getrennt analysiert. Für einen Teil der Auswertung wurde der Mittelwert aus den beiden Konzentrationen errechnet.

### Statistische Methoden

Die Datenanalyse erfolgte unter Verwendung des Statistical Package for Social Sciences (SPSS, München). Für Häufigkeitsanalysen nutzten wir den  $\chi^2$ -Test. Untergruppenanalysen erfolgten durch Anwendung U-Testes nach Mann-Whitney, weil eine Normalverteilung nicht angenommen werden konnte. Die Übereinstimmung von Werten wurde mit der Methode von Bland und Altman getestet [12], indem die Differenz korrespondierender Werte in Abhängigkeit vom Mittelwert des Wertepaares grafisch dargestellt wurde. In allen Tests wurde Signifikanz angenommen, wenn  $p < 0,05$ .

### Ergebnisse

#### Studienpopulation

49 Probanden, 22 Mädchen und 27 Jungen, im Alter von 2 bis 73 Monaten, Median 20 Monate, wurden in der Studie untersucht. Durch die Randomisierung wurden 29 Patienten der NEB-Gruppe und 20 Patienten der MDI-Gruppe zugeordnet (zur Charakterisierung beider Patientengruppen siehe Tab. 2). Die abschließenden pneumologischen Diagnosen umfassten folgendes Spektrum mit ähnlicher Verteilung in den beiden Gruppen: rezidivierende obstruktive Bronchitiden bzw. Asthma bronchiale (7/29 der NEB-Gruppe vs. 9/20 der MDI-Gruppe), chronisch purulente Bronchitis bzw. Bronchiektasen (5/29 der NEB-Gruppe vs. 4/20 der MDI-Gruppe), anatomische Enge (Stenose, Malazie; 9/29 der NEB-Gruppe vs. 4/20 der MDI-Gruppe), akute Infektion und Fremdkörperaspiration (7/29 der NEB-Gruppe vs. 3/20 der MDI-Gruppe), interstitielle Lungenerkrankung (1/29 der NEB-Gruppe vs. 0/29 der MDI-Gruppe).

#### Salbutamol-Konzentration in der Bronchiallavage-Flüssigkeit

Die gemessenen Salbutamol-Konzentrationen in der Lavage-Flüssigkeit wiesen in beiden Gruppen eine große Spannweite auf. In der NEB-Gruppe lagen die Mittelwerte der Konzentrationen von rechter und linker Lunge zwischen 12 ng/ml und 1139 ng/ml (Median 160 ng/ml), in der MDI-Gruppe fanden sich mittlere Konzentrationen zwischen 5,2 ng/ml und 641 ng/ml (Median 163 ng/ml). Ein signifikanter Unterschied bestand zwischen den beiden Gruppen nicht ( $p = 0,27$ , Abb. 1).

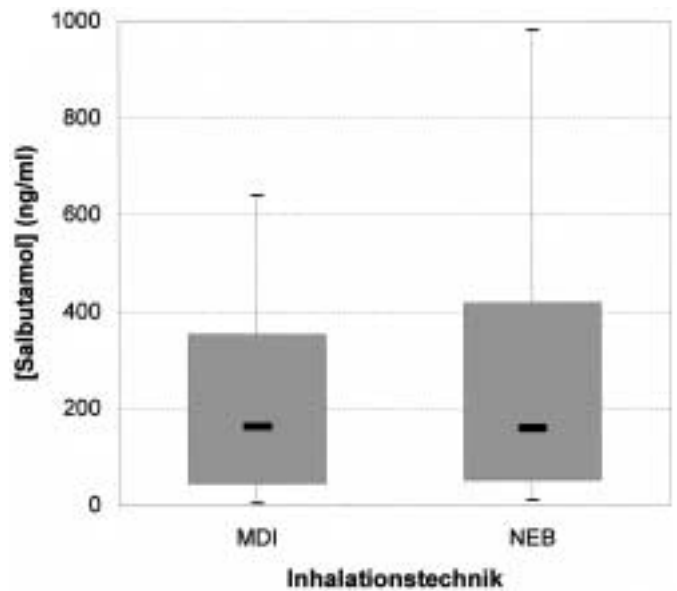


Abb. 1 Mittlere Salbutamol-Konzentration in der bronchialen Lavage-Flüssigkeit von Kleinkindern unmittelbar nach der Inhalation von 200  $\mu$ g als Dosieraerosol (MDI) oder von 2000  $\mu$ g Salbutamol über Vernebler (NEB). Dargestellt sind Median (horizontaler Balken), 1. und 3. Quartil (Box) sowie die 95%-Spannweite (vertikaler Balken). Die Streuung innerhalb der beiden Gruppen ist groß, der Unterschied zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant ( $p = 0,27$ ).

Anschließend wurde überprüft, ob sich die Salbutamol-Konzentrationen in der Bronchiallavage-Flüssigkeit der rechten von der in der linken Lunge unterschieden, und zwar getrennt nach der jeweiligen Inhalationstechnik.

In der NEB-Gruppe wurden Werte zwischen unterer Nachweisgrenze (4,7 ng/ml) und 1414 ng/ml für die rechte Lunge (Median 179 ng/ml) und Werte zwischen 5,2 ng/ml und 1085 ng/ml (Median 112 ng/ml) für die linke Lunge gemessen. Im Gruppenvergleich unterschieden sich die Werte für die rechte und die linke Lunge nicht ( $p = 0,32$ ; U-Test nach Mann-Whitney). Vergleicht man jedoch intra-individuell nach der Methode von Bland und Altman [12], so ergibt sich mit zunehmender Gesamtdosition eine Bevorzugung der rechten Lunge (Abb. 2).

In der MDI-Gruppe ist die Differenz zwischen Mittellappen und linkem Unterlappen weniger offensichtlich. Hier liegt der Median der linken Seite bei 92 ng/ml, der der rechten Seite bei 86 ng/ml ( $p = 0,42$ ; U-Test nach Mann-Whitney, Abb. 3).

Schließlich wurde, wiederum getrennt für die NEB-Gruppe und die MDI-Gruppe, in einem dritten Schritt überprüft, ob das Alter der Patienten Einfluss auf die Salbutamol-Konzentration in der Bronchiallavage-Flüssigkeit hatte. Dazu teilten wir die beiden Versuchsgruppen nach ihrem Alter in je eine Teilgruppe, deren Alter oberhalb oder auf dem Teilgruppen-Altersmedian lag und eine zweite Teilgruppe, deren Alter darunter lag. Die Salbutamol-Konzentrationen zeigten für die MDI-Gruppe keine Altersabhängigkeit ( $p = 0,28$ ), für die NEB-Gruppe tendenziell eine Abnahme der mittleren Salbutamol-Konzentrationen mit zunehmendem Alter ( $p = 0,06$ ; jeweils U-Test nach Mann-Whitney).

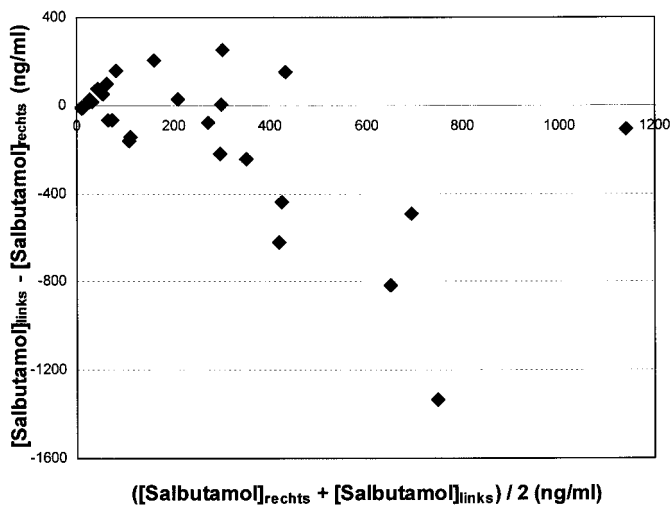


Abb. 2 Intra-individueller Vergleich der Salbutamol-Konzentration der linken mit der der rechten Lunge nach Inhalation per Vernebler (NEB) nach der Methode von Bland und Altman [12]. Je höher die Gesamtdeposition beim einzelnen Patienten ( $([\text{Salbutamol}]_{\text{rechts}} + [\text{Salbutamol}]_{\text{links}})/2$ ), desto größer ist die Differenz zwischen rechter und linker Lunge ( $[\text{Salbutamol}]_{\text{links}} - [\text{Salbutamol}]_{\text{rechts}}$ ). Die rechte Lunge wird dabei bevorzugt.

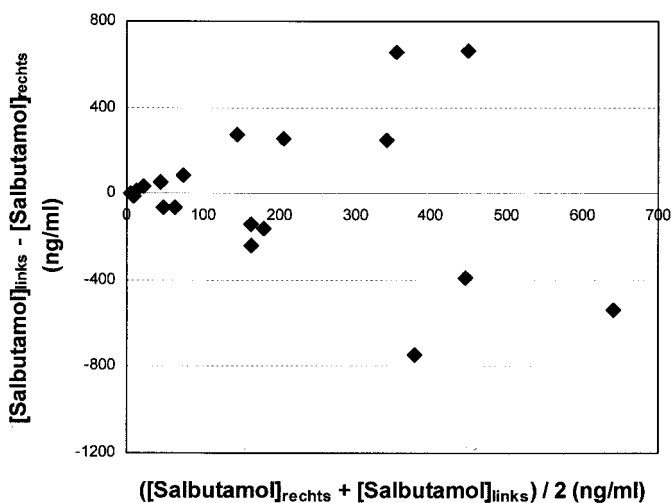


Abb. 3 Intra-individueller Vergleich der Salbutamol-Konzentration der linken mit der der rechten Lunge nach Inhalation von Dosieraerosol (MDI) nach der Methode von Bland und Altman [12]. Je höher die Gesamtdeposition beim einzelnen Patienten ( $([\text{Salbutamol}]_{\text{rechts}} + [\text{Salbutamol}]_{\text{links}})/2$ ), desto größer ist die Differenz zwischen rechter und linker Lunge, im Einzelfall mit bevorzugter Deposition im Mittellappen, bei anderen Probanden im linken Unterlappen.

## Diskussion

In der vorliegenden Untersuchung variierte die Salbutamol-Konzentration in der bronchialen Lavage-Flüssigkeit von Säuglingen und Kleinkindern nach einmaliger Inhalation stark. Mit Vernebler und Dosieraerosol ließen sich im Gruppenvergleich ähnliche Konzentrationen erzielen, obwohl unterschiedliche Mengen des Bronchodilatators inhalativ verabreicht wurden. Zwischen rechter und linker Lunge bestanden beim einzelnen Probanden zum Teil erhebliche Unterschiede. Eine Altersabhängigkeit der Salbutamol-Konzentration war im untersuchten Kollektiv nicht festzustellen.

Bronchiallavage-Flüssigkeit findet sich als Probenmaterial zur Untersuchung der Deposition inhalierter Medikamente in früheren Studien kaum. Dies mag auf den großen Aufwand bei der Probengewinnung zurückzuführen sein. Auch in unserer Untersuchung wurden die Bronchoskopien nicht aus Studienzwecken, sondern mit klinischer Indikation durchgeführt. Dies bedingt die zahlenmäßige Begrenzung und die Heterogenität des Kollektivs bez. Alter und abschließender pneumologischer Diagnose. Im Sinne der Fragestellung war die Streubreite wünschenswert.

Bei der Gewinnung des Materials wurden die Empfehlungen zur Durchführung der broncho-alveolären Lavage zur Erregerdiagnostik bzw. zur Gewinnung von Material für zytologische Untersuchungen berücksichtigt [13]. Bewusst wurde Material aus der ersten Fraktion analysiert, die besonders die bronchiale Schleimhaut repräsentiert, während mit zweiter und dritter Portion einer broncho-alveolären Lavage bevorzugt die alveolare Oberfläche gespült wird [14]. Damit dürfte das Untersuchungsmaterial Rückschlüsse auf diejenigen Anteile der respiratorischen Schleimhaut erlauben, die durch Inhalation antiobstruktiver Medikamente erreicht werden sollen.

Kritisch anzumerken ist, dass die große Variabilität der gemessenen Salbutamol-Konzentrationen in der Bronchiallavage nicht gleichzusetzen ist mit der tatsächlichen Streubreite der Salbutamol-Konzentrationen am Wirkort. Vielmehr ist bekannt, dass es bei der Spülung der Atemwege zu einem unkalkulierbaren Verdünnungseffekt kommt, der maßgeblichen Einfluss auf die Konzentration nicht-zellulärer Bestandteile der Bronchiallavage-Flüssigkeit haben kann [17, 18]. Es wird nicht allgemein empfohlen, Korrekturfaktoren einzuführen. Die Lavage selbst jedoch sollte, wie in der vorliegenden Studie, standardisiert durchgeführt werden in Bezug auf Spülvolumen, Anzahl der Aliquots und Lokalisation [19].

Wenig bekannt ist über die Kinetik inhalierter Wirkstoffe. Bezüglich des zeitlichen Abstands zwischen Inhalation und Lavage haben wir uns daher an klinischen Erfahrungswerten orientiert.

Salbutamol ist als Molekül stabil. Zudem bietet die HPLC-Methode den Vorteil, Salbutamol sowohl in freier als auch in gebundener Form zu quantifizieren. Somit ist eine durch die Messtechnik verursachte Fehlbestimmung der Salbutamol-Konzentration in der Spülflüssigkeit nicht anzunehmen.

Zusammenfassend dürften somit die Ergebnisse dieser Studie die tatsächliche Salbutamol-Konzentration am Wirkort bei Kindern vor dem Schulalter widerspiegeln, auch wenn die Variabilität der Ergebnisse zumindest zum Teil auf Verdünnungsphänomene zurückgeführt werden muss.

Messungen der Konzentration von inhalieren Wirkstoffen am Wirkort finden sich in bisherigen Studien nur selten. Die bereits erwähnte Studie von Pitlick [6] belegt die riesige Spannweite bezüglich der Ablagerung von Tobramycin im Sputum von CF-Patienten nach Inhalation mit dem Vernebler. Der Nachweis der Äquivalenz von Vernebler und Dosieraerosol im Kindesalter basiert überwiegend auf Untersuchungen mit klinischen Outcome-Parametern [1]. Als weiterer Beleg seien die wenigen Studien an Kindern mit Radioaerosoltechniken genannt, in denen ebenfalls

eine im Gruppenvergleich übereinstimmende Belegung mit inhalierten Gamma-Strahlern nachzuweisen war [11].

In einer Studie an neun männlichen Frühgeborenen kamen Salmon u. Mitarb. zu dem Schluss, dass nach einer Inhalation von Chromoglycinsäure über Dosieraerosol mit Spacer und Maske etwa 0,3% bis 1,5% des inhalierten Wirkstoffes die Lunge erreichen [15]. Mit einer szintigraphischen Methode stellten Tal u. Mitarb. fest, dass ca. 2% des Wirkstoffes die Bronchien erreichen [16], wenn Kleinkinder Salbutamol per Dosieraerosol inhalieren. Vernebler wurden in dieser Studie nicht untersucht.

Dass die Inhalation von Medikamenten intra-individuell zu einer ungleichmäßigen Deposition in der Lunge führt, lässt sich ebenfalls aus Studien auf der Grundlage von Radioaerosoltechniken ableiten. In der eigenen Untersuchung konnte nachgewiesen werden, dass erhebliche Unterschiede zwischen linker und rechter Lunge insbesondere bei einer hohen Gesamtdosition bestehen. Klinische Effekte sind zu erwarten.

Im klinischen Alltag wäre es von Bedeutung zu wissen, ob Patienten einer bestimmten Altersgruppe von einer der beiden üblichen Inhalationstechniken in besonderer Weise profitieren könnte. Dafür finden sich jedoch weder in der bisherigen Literatur, noch in der vorliegenden Untersuchung Hinweise, obwohl die Ergebnisse der vorliegenden Studie nahe legen, bei der Feuchtinhalation die Dosis mit zunehmendem Alter zu steigern.

Zusammenfassend zeigte sich im Einklang mit bisherigen Untersuchungen ein relevanter Unsicherheitsfaktor bei der individuellen Dosisfindung für inhalierte Wirkstoffe. Die vorliegende Studie liefert damit einen möglichen Erklärungsansatz für die Variabilität der Wirksamkeit und der Häufigkeit von Nebenwirkungen nach inhalativer Verabreichung von Medikamenten. Werden die Empfehlungen der Arzneimittelhersteller eingehalten, so sind im Gruppenvergleich die beiden im Säuglings- und Kleinkindalter üblichen Inhalationstechniken als gleichwertig anzusehen. Dies schließt nicht aus, dass beim einzelnen Patienten möglicherweise eine der beiden Inhalationstechniken Vorteile aufweist. Darüber könnte eine Folgestudie im Cross-Over-Design Aufschluss geben. Das Alter des Patienten bietet keine Anhaltspunkte für die individuell notwendige Dosis.

Auch aufgrund der Ergebnisse dieser Untersuchung muss gefordert werden, dass die Weiterentwicklung der Inhalationstechniken für das Säuglings- und Kleinkindalter dringend geboten ist. Das Ziel muss darin bestehen, eine definierte Wirkstoffmenge am gewünschten Wirkort zu deponieren, um dadurch eine größere Sicherheit in Bezug auf Wirkung und Nebenwirkungen zu erzielen.

## Literatur

- 1 Köhler D, Fleischer W. Theorie und Praxis der Inhalationstherapie. München: Arcis Verlag, 2000
- 2 Wettengel R, Berdel D, Hofmann D et al. Asthmatherapie bei Kindern und Erwachsenen. Empfehlungen der Deutschen Atemwegliga in der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie. Medizinische Klinik 1998; 93: 639–650
- 3 Closa RM, Maixe Ceballos J, Gomez-Papi A et al. Efficacy of bronchodilators administered by nebulizers versus spacer devices in infants with acute wheezing. Pediatric Pulmonology 1998; 26: 344–348
- 4 Wildhaber JH, Dore ND, Wilson JM et al. Inhalation therapy in asthma: nebulizer or pressurized metered-dose inhaler with holding chamber? In vivo comparison of lung deposition in children. Journal of Pediatrics 1999; 135: 28–33
- 5 Brand P, Haussinger K, Meyer T et al. Intrapulmonary distribution of deposited particles. Journal of Aerosol Medicine 1999; 12: 275–284
- 6 Pitlick PH, Nardella P, Tracewell WG et al. Pharmacokinetics and bioavailability of aerosolized tobramycin (TOBI) (abstr.). Pediatric Pulmonology 1999; Suppl 19: 262
- 7 Fok TF, Lam K, Ng PC et al. Delivery of salbutamol to nonventilated preterm infants by metered-dose inhaler, jet nebulizer, and ultrasonic nebulizer. European Respiratory Journal 1998; 12: 159–164
- 8 Dequin PF, Faurisson F, Lemarie E et al. Urinary excretion reflects lung deposition of aminoglycoside aerosols in cystic fibrosis. European Respiratory Journal 2001; 18: 316–322
- 9 Onhoj J, Thorsson L, Bisgaard H. Lung deposition of inhaled drugs increases with age. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2000; 162: 1819–1822
- 10 Janssens HM, Heijnen EM, de Jong VM et al. Aerosol delivery from spacers in wheezy infants. A daily life study. European Respiratory Journal 2000; 16: 850–856
- 11 Roth MD, Arora A, Barsky SH et al. Airway inflammation in young marijuana and tobacco smokers. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 1998; 157: 928–937
- 12 Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet 1986; 307–310
- 13 Nicolai T. Pediatric bronchoscopy. Pediatric Pulmonology 2001; 31: 150–164
- 14 Ratjen F, Rietschel E, Griese Me al. Fractional analysis of BAL fluid cytology in CF patients with normal lung function. European Respiratory Journal 2000; 15: 141–145
- 15 Salmon B, Wilson NM, Silverman M. How much aerosol reaches the lungs of wheezy infants and toddlers? Archives of Disease in Childhood 1990; 65: 401–403
- 16 Tal A, Golan H, Grauer N et al. Deposition pattern of radiolabeled salbutamol inhaled from a metered-dose inhaler by means of a spacer with mask in young children with airway obstruction. Journal of Pediatrics 1996; 128: 479–484
- 17 Braun J, Mehnert A, Dalhoff K et al. Different BALF protein composition in normal children and adults. Respiration 1997; 64: 350–357
- 18 Mildner RJ, Taub NA, Vyas JR et al. Repeatability of cellular constituents and cytokine concentration in fluid obtained by non-bronchoscopic bronchoalveolar lavage of infants receiving extracorporeal oxygenation. Thorax 2001; 56: 924–931
- 19 Haslam PL, Baughman RP. Report of ERS Task Force: guidelines for measurement of acellular components and standardization of BAL. European Respiratory Journal 1999; 14: 245–248