T. Meyer[1]
P. Brand[2]
C. Herpich[1]
G. Scheuch[1]
N. Weber[3]

Kontrollierte Inhalation von β_2-Sympathikomimetika nach bronchialem Provokationstest

Controlled Inhalation of β_2-Sympaticomimetica after Bronchial Provocation

Zusammenfassung

Die Ergebnisse einiger Studien deuten darauf hin, dass die Effizienz der Inhalationstherapie dadurch gesteigert werden kann, dass das dabei verwendete Atemmanöver, also inhaliertes Volumen und Inhalationsfluss, kontrolliert wird. So kann der Wert der intrapulmonalen Deposition und deren Reproduzierbarkeit gesteigert werden. Allerdings ist nicht bewiesen, dass die optimalen Atemmanöver, also langsame und tiefe Inhalation, von den Patienten, insbesondere solchen mit Atemwegsobstruktionen, gut toleriert werden. In dieser Studie wurde bei 12 Patienten mit leichtem Asthma bronchiale viermalig ein bronchialer Provokationstest durchgeführt. Die anschließende Broncholyse erfolgte mit dem AKITA®-Inhalationsgerät mit einem kontrollierten Atemmanöver. Anschließend wurden die Patienten mit einem Fragebogen zur kontrollierten Inhalation befragt. Dabei zeigte sich, dass in 80% aller Fragebogen die Verwendung von kontrollierten, tiefen und langsamen Atemmanövern als angenehm, weder als zu schnell noch als zu langsam und weder als zu tief noch als zu flach, angegeben wurden. Es konnte damit gezeigt werden, dass kontrollierte, langsame Inhalationen auch für Patienten mit leichten Atemwegsobstruktionen gut tolerierbar sind.

Abstract

The results of several studies indicate that controlling the breathing pattern (inhaled volume and flow rate) during inhalation increases the efficacy of drug delivery to the lungs. By inhaling slowly, deeply and under controlled conditions, intrapulmonary deposition of aerosol and its reproducibility can be increased. However, it has not yet been proven that such inhalations are well tolerated by patients, especially those with airway obstructions. In this study 12 patients with mild asthma underwent a bronchial provocation test. The following broncholysis was performed with controlled, slow, and deep inhalation using the AKITA®-device. The patients were asked about the convenience of this inhalation using a questionnaire. In 80% the controlled inhalation was judged as convenient, neither as too slow nor as too fast, neither as too deep nor as too shallow. Thus it turned out that controlled deep and slow inhalations are convenient even for patients with mild airway obstruction.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Institutsangaben
[1]Inamed GmbH, Robert-Koch-Allee 29, 82131 Gauting und klinische Kooperationsgruppe „Aerosolmedizin“ des
[2]GSF-Institutes für Inhalationsbiologie und der
[3]Asklepios Fachklinik, Robert-Koch-Allee 29, 82131Gauting

Anmerkung
Die Studie wurde von Trommsdorff GmbH, Alsdorf gefördert

Korrespondenzadresse
Dr. Peter Brand · Robert-Koch-Allee 29 · 82131 Gauting

Eingang: 11. Oktober 2002 · **Nach Revision akzeptiert:** 12. September 2003

Bibliografie
Pneumologie 2003; 57: 644–647 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0934-8387

Einleitung

Gegenüber anderen Wegen der Medikamentenapplikation hat die Inhalationstherapie mit Aerosolen den Nachteil, dass die tatsächlich aufgenommene Medikamentendosis nur schwer vorhergesagt werden kann. Eine Untersuchung, bei der die Variabilität der in der Lunge deponierten Medikamentendosis im klinischen Alltag untersucht wurde, hat ergeben, dass die Deposition von Patient zu Patient zwischen 10 und 90% variieren kann [1]. Dabei zeigte sich, dass die Höhe der Deposition und damit die applizierte Medikamentendosis davon abhängt, mit welchem Atemmanöver inhaliert wird: Inhalierte der Patient langsam und tief, so war die Deposition hoch, inhalierte er dagegen schnell und flach, so war die Deposition niedrig. Weiterhin konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass es für eine effiziente Inhalationstherapie von Vorteil ist, wenn das Atemmanöver standardisiert wird. Inhalieren alle Patienten mit einem einheitlichen und den Anforderungen angepassten Atemmanöver, so ist die Deposition hoch und sowohl intraindividuell als auch interindividuell gut reproduzierbar. Darüber hinaus zeigte sich, dass eine erhöhte zentrale Deposition bei Patienten mit Atemwegsobstruktion durch eine kontrollierte langsame Inhalation vermieden werden kann – Unterschiede in der Deposition zwischen Patienten und gesunden Probanden konnten nicht mehr nachgewiesen werden. Aus dieser Studie wurde gefolgert, dass eine Kontrolle des Inhalationsmanövers neue Horizonte für die Inhalationstherapie eröffnen würde. Die hohe und reproduzierbare Dosis, die so inhalativ verabreicht werden könnte, würde insbesondere die systemische inhalative Therapie wesentlich vereinfachen. Dass diese Hypothese richtig ist, zeigte sich in einer Pilotstudie mit einem neuen Inhalationsgerät, das speziell nach den Maßgaben der oben zitierten Studie entwickelt worden ist (AKITA® – Firma Inamed, Gemünden). Ziel dieser Studie war es, eine möglichst hohe und reproduzierbare Dosis α_1-Protease-Inhibitors in der Lungenperipherie von Patienten mit α_1-Protease-Inhibitor-Mangel zu deponieren. Dabei zeigte sich, dass bei kontrollierter Inhalation, gegenüber 2–10% bei konventioneller Inhalation [2], tatsächlich über 50% des inhalierten Medikamentes reproduzierbar in der Lungenperipherie deponiert werden kann [3–5]. Trotz dieser ermutigenden Ergebnisse blieben Zweifel an der Praktikabilität kontrollierter Inhalationen bestehen. Insbesondere wurde bezweifelt, ob Patienten eine kontrollierte Inhalation, also eine Inhalation, bei der dem Patienten ein Atemmuster „aufgezwungen wird", als tolerierbar empfänden und ob Patienten mit Bronchialobstruktionen eine langsame und tiefe Inhalation überhaupt durchführen könnten.

Im Rahmen einer Studie, bei der die bronchodilatorische Wirkung von Wirkstoffen untersucht wurde, wurde viermalig ein bronchialer Provokationstest mit anschließender Broncholyse bei 12 Patienten mit leichtem, stabilem Asthma bronchiale durchgeführt. Die Inhalation des Broncholytikums erfolgte kontrolliert unter Verwendung des AKITA®-Inhalationsgerätes und die Patienten wurden mittels eines Fragebogens über ihre Erfahrungen mit diesem Gerät befragt. Im vorliegenden Artikel wird über die Effizienz der Broncholyse mit kontrollierter Inhalation und über das Ergebnis der Fragebogenauswertung berichtet.

Methoden

Studienkollektiv

An der Studie nahmen 12 Patienten mit leichtem, stabilem Asthma bronchiale teil. Einschlusskriterium waren ein Ausgangswert von FEV_1%Sollwert von ≥80%, ein positiver bronchialer Provokationstest und die Reversibilität der induzierten Obstruktion. Die Reversibilität der Obstruktion war durch eine Zunahme des FEV_1 um mindestens 12%, 30 Minuten nach Broncholyse definiert. Die Patienten durften lediglich kurz wirksame β_2-Sympathikomimetika einnehmen, die 12 Stunden vor der bronchialen Provokation abgesetzt werden mussten. Anormale Laborwerte, kardiale und andere schwere Begleiterkrankungen sowie Atemwegsinfekte in den 6 Wochen vor der Untersuchung waren in dieser Studie u. a. Ausschlusskriterien. Alle Patienten waren Nichtraucher. Die anthropometrischen Daten und Lungenfunktionswerte sind in Tab. **1** zusammengefasst. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der LMU-München auf ethische Unbedenklichkeit geprüft.

Tab. **1** Anthropometrische Daten und Lungenfunktionswerte des Studienkollektivs

Parameter	*Median*	*Min*	*Max*
Anzahl	6 M/6 W		
Alter (Jahre)	34	22	61
Größe (cm)	174	161	182
Gewicht (kg)	69	52	85
TLC (l)	5,86	4,96	8,03
TLC (%pred)	101	84	119
ITGV (l)	2,85	2,22	3,54
ITGV (%pred)	97	67	111
VC (l)	4,33	3,36	6,10
VC (%pred)	106	92	147
PEF (l/s)	8,41	4,94	13,29
PEF (%pred)	97	76	136
FEV_1 (l)	3,57	2,47	5,06
FEV_1 (%pred)	98	87	122
sR_{tot} (kPa s)	0,99	0,43	1,39
sR_{tot} (%pred)	103	37	140

Bronchiale Provokation

Der bronchiale Provokationstest wurde mit Methacholin entsprechend den Normen der American Thoracic Society (ATS) durchgeführt [6]. Die Provokation erfolgte mit einem Jäger Masterscreen-Bodyplethysmographen mit integriertem Provokationsmodul. Vernebelt wurde eine 3,2%ige Methacholinlösung. Nach jeder Provokationsstufe wurde eine Flussvolumenkurve aufgenommen. Die Provokationssequenz wurde solange wiederholt, bis der FEV_1 um mindestens 20% gegenüber dem Ausgangswert abgefallen war.

Broncholyse

Zur Broncholyse wurden 3 ml „Salbutamol Trom"-Inhalationslösung in einen Pari LC Star-Vernebler eingefüllt. Der Inhalationsvorgang wurde vom AKITA®-Inhalationsgerät (Fa. Inamed, Ge-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

münden) gesteuert. Dieses Gerät versorgt den Pari LC Star-Vernebler für eine bestimmte Zeit sowohl mit der Düsendruckluft als auch mit einer definierten Menge an Zusatzluft, die über den Venturi-Kamin des Verneblers zugegeben wird. Damit ist es möglich, ein vordefiniertes Volumen an Aerosol mit vorgegebenem Inhalationsfluss zu inhalieren. Als Inhalationsvolumen wurde in dieser Studie 950 cm^3 gewählt, wobei die letzten 150 cm^3 frei von Aerosol waren. Inhaliert wurden insgesamt 33 Atemzüge mit einem Inhalationsfluss von 200 cm^3/s. Nach jedem einzelnen Inhalationsatemzug durften die Patienten einige spontane Atemzüge zur Erholung machen. Dieses Atemmanöver wurde nach Modellrechnungen mit dem ICRP-Depositionsmodell [7] so gewählt, dass eine vergleichbare bronchiale Deposition des Salbutanols wie bei konventioneller Inhalation mit einem Düsenvernebler zu erwarten war. Eine konventionelle Lungenfunktionsprüfung wurde 5 Minuten vor der Broncholyse und 5 Minuten danach vorgenommen.

Fragebogen

Nach jeder Broncholyse wurde den Patienten ein Fragebogen vorgelegt, in dem unter anderem danach gefragt wurde, wie die Patienten die Inhalation mit der AKITA® empfunden haben. Die Antworten zu diesen Fragen wurden in Form eines visuellen Scores angegeben, bei dem auf einer 10 cm langen Skala mit einem Kreuz der subjektive Eindruck quantifiziert werden sollte. Die drei Fragen und die dazugehörigen Skalen lauteten:

1. Wie beurteilen Sie die Inhalation mit der AKITA an sich?
   ├──────────────────────────────────┤
   sehr gut — sehr schlecht
2. Wie empfanden Sie die Inhalationsgeschwindigkeit mit der AKITA?
   ├──────────────────────────────────┤
   zu langsam (musste vom Mundstück, da ich Atemnot bekam) — zu schnell (musste vom Mundstück, da die Luft zu schnell kam)
3. Wie empfanden Sie die Inhalationsdauer für einen Atemzug mit der AKITA?
   ├──────────────────────────────────┤
   zu lange (Ich bin gewohnt, kürzere Atemzüge zu machen) — zu kurz (Ich bin gewohnt, längere Atemzüge zu machen)

Zur Auswertung des Fragebogens wurde die Skala jeweils von links vermessen. Damit ergeben sich für die Beantwortung der Fragen folgende Quantifizierungen:

Frage 1	sehr gut	0
	sehr schlecht	10
Frage 2	zu langsam	0
	zu schnell	10
Frage 3	zu lange	0
	zu schnell	10

Der Fragebogen wurde von den Patienten nach Anleitung unabhängig und ohne Zeitvorgaben ausgefüllt. Bei jeder der vier Provokationen wurde von den Patienten ein Fragebogen ausgefüllt.

Ergebnisse

Nach Durchführung der bronchialen Provokation lag der mittlere Wert des FEV_1 definitionsgemäß bei (78 ± 2)% des Ausgangswertes (Range 72 – 80 %). Durch die Broncholyse stieg er wieder auf (96 ± 5)% an (Range 89 – 106 %) (Abb. **1**).

Der Medianwert des Scores für Frage 1 (Wie beurteilen Sie die Inhalation mit der AKITA an sich?) lag bei 2,1 (Range: 0,2 – 5). Abb. **2** stellt dieses Ergebnis grafisch dar (der erste Balken zeigt, in welche Fraktion der Fragebogen Scores zwischen 0 und 1 angegeben wurden, der zweite, welche Fraktion Werte zwischen 1 und 2 aufweist usw.). Wie man erkennt, wurde in mehr als 80% aller Fragebogen ein Score angegeben, der nahe bei der Beurteilung „sehr gut" liegt. Nur ein Patient hatte einmalig Schwierigkeiten bei der Durchführung von kontrollierten Inhalationen und beurteilte die AKITA® dabei mit „sehr schlecht".

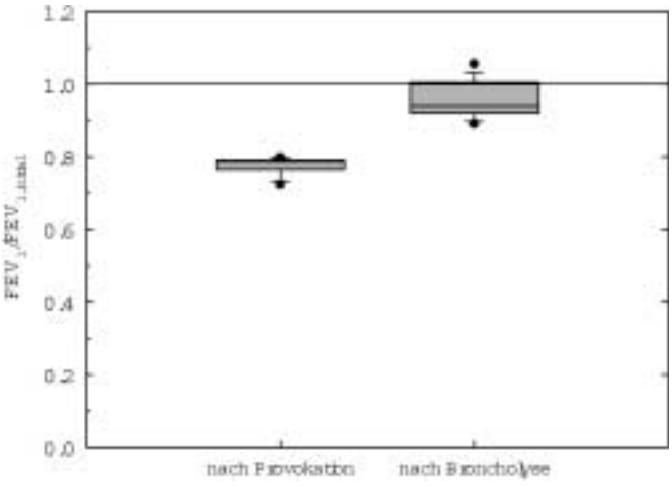

Abb. **1** Einsekundenkapazität relativ zum Ausgangswert bei 12 Probanden mit leichtem Asthma nach bronchialer Provokation und nach Broncholyse.

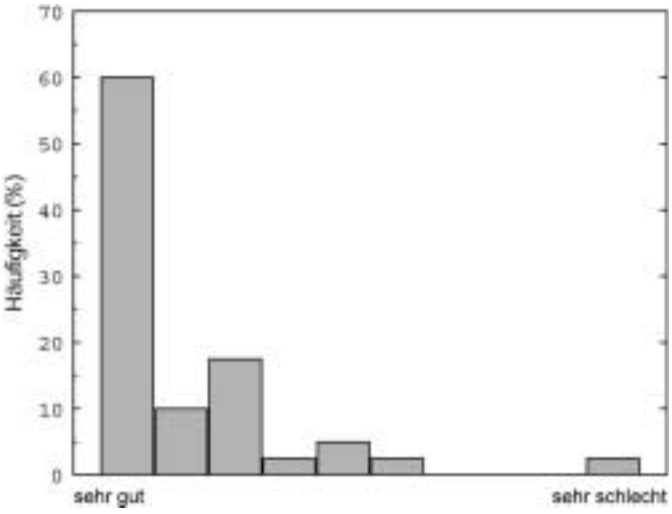

Abb. **2** Häufigkeitsverteilung der Antworten auf die Frage: „Wie beurteilen Sie die Inhalation mit der AKITA an sich?"

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

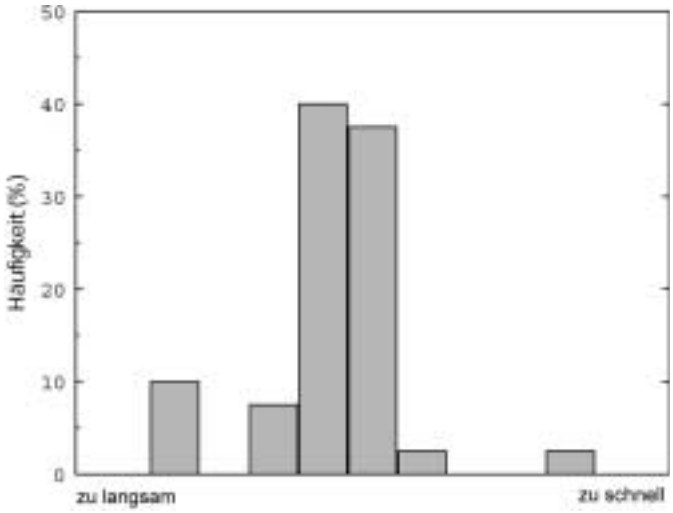

Abb. **3** Häufigkeitsverteilung der Antworten auf die Frage: „Wie empfanden Sie die Inhalationsgeschwindigkeit mit der AKITA?“

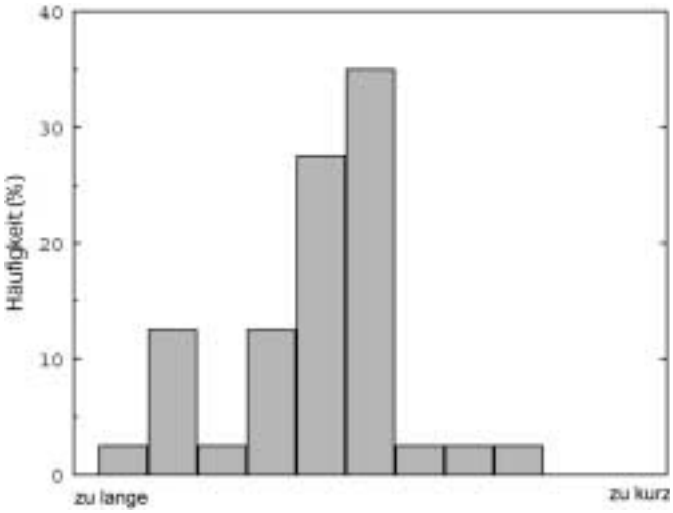

Abb. **4** Häufigkeitsverteilung der Antworten auf die Frage: „Wie empfanden Sie die Inhalationsdauer für einen Atemzug mit der AKITA?“

Für Frage 2 (Wie empfanden Sie die Inhalationsgeschwindigkeit mit der AKITA?) wurde ein medianer Score von 4,85 (Range: 1,5 – 6,4) ermittelt, was als „weder zu schnell noch zu langsam“ interpretiert werden kann. Wie man in Abb. **3** erkennt, liegt bei ca. 80 % aller Beurteilungen der Score in diesem Bereich der Skala.

Einen sehr ähnlicher Befund wurde auch für Frage 3 (Wie empfanden Sie die Inhalationsdauer für einen Atemzug mit der AKITA?) beobachtet. Der mediane Score lag bei 4,5 (Range: 1,1 – 8,4) was als „weder zu kurz noch zu lange“ interpretiert werden kann. Abb. **4** zeigt, dass ca. 70 aller Beurteilungen im mittleren Bereich der Skala liegen.

Bis auf einen Patienten, der bei einem Provokationstermin die kontrollierte Inhalation als „sehr schlecht“ bei den restlichen aber als „sehr gut“ beurteilt hatte, bewerten die Patienten die kontrollierte Inhalation bei allen Terminen ungefähr gleich.

Diskussion

Ziel dieser Studie war es, die Akzeptanz der kontrollierten Inhalation bei Patienten mit Atemwegsobstruktionen zu untersuchen. Die Vorteile und die Effizienz kontrollierter Inhalationen sind bereits in anderen Studien gezeigt worden [1, 3 – 5]. Bei der vorliegenden Untersuchung sollte gezeigt werden, dass kontrollierte Inhalationen nicht nur vorteilhaft, sondern auch praktikabel sind, dass sie von den Patienten, auch von solchen mit leichten akuten Atemwegsobstruktionen, wie in dieser Studie, toleriert werden, also für den Einsatz in der Praxis geeignet sind. Die Auswertung der in dieser Studie erhobenen Fragebogen hat ergeben, dass eine kontrollierte Inhalation, bei der Inhalationsvolumen und Inhalationsfluss vorgegeben sind, von der großen Mehrheit der Probanden gut toleriert und nicht als zu unangenehm empfunden wird. Obwohl das für die Inhalation gewählte Atemmanöver tiefer (950 cm^3) und langsamer (200 cm^3/s) als eine spontane Ruheatmung war, wurde die Inhalation nur in wenigen Fragebogen als zu lange oder zu langsam gewertet. Inhalationen mit dem AKITA®-System wurden von der großen Mehrheit der Probanden bei allen Provokationsterminen als „gut“ bezeichnet. Lediglich eine Person beurteilte das Gerät bei einem Termin als „sehr schlecht“ (sonst als sehr gut). Diese schlechte Beurteilung erfolgte an einem Tag, an dem der Proband an allgemeinem Unwohlsein litt und mit starken Kopfschmerzen auf die bronchiale Provokation reagiert hatte.

Bei den vorangegangenen Studien, bei denen eine kontrollierte Inhalation eingesetzt wurde, wurden vorwiegend Patienten mit COPD untersucht. Obwohl bei diesen Studien der subjektive Eindruck über die Inhalation nicht systematisch untersucht worden war, haben auch diese Patienten, die zum Teil eine stark eingeschränkte Lungenfunktion hatten, die kontrollierte Inhalation gut toleriert, solange die Zeit für einen Inhalationszyklus nicht zu lange war (< 10 s). Das Ergebnis dieser Studie objektiviert diesen Eindruck und macht den Weg frei, kontrollierte Inhalationen dort einzusetzen, wo eine reproduzierbare, genaue Dosierung eines inhalierten Medikamentes notwendig ist.

Literatur

[1] Brand P, Friemel I, Meyer T et al. Total deposition of therapeutic particles during spontaneous and controlled inhalations. J Pharmaceut Sci 2000; 89: 724 – 731

[2] Zanen P, Go LT, Lammers JWJ. The efficacy of a low dosed, monodisperse parasympathicolytic aerosol compared to a standard metered dose inhaler. Eur J Clin Pharmacol 1998; 54: 27 – 30

[3] Scheuch G, Meyer T, Müllinger B et al. Controlled inhalation improves peripheral lung deposition. J Aerosol Med 2001; 14: 388

[4] Müllinger B, Meyer T, Sommerer K et al. Patient individulized inhalation optimizes peripheral lung deposition. Drug delivery to the lungs 2001; XII: 23 – 26

[5] Sommerer K, Meyer T, Brand P et al. Evaluation of an optimal device for peripheral deposition in patients with lung emphysema. Drug delivery to the lungs 2001; XII: 171 – 174

[6] Jörres RA, Nowak D, Kirsten D et al. A short protocol for methacholine provocation testing adapted to the Rosenthal-Chai dosimeter technique. Chest 1997; 11: 866 – 869

[7] International Commission on Radiological Protection. Human respiratory model for radiological protection (ICRP Publication 6). Ann ICRP 1994; 24: 1 – 120

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.