

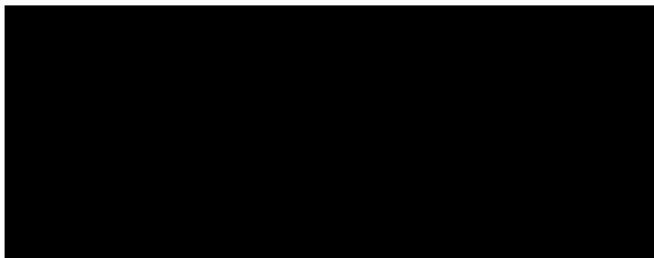
OPTIMIERUNG DER INHALATIONSTHERAPIE

Untersuchungen der Aerosolcharakteristika von
ausgewählten Druckluftverneblern, zur Stabilität von
Mischinhalationslösungen sowie zum computergestützten
Inhalationstraining von potentiellen Trainern

Dissertation

zur Erlangung des Grades
„Doktor der Naturwissenschaften“
im Promotionsfach Pharmazie

am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften
der Johannes Gutenberg Universität Mainz



INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungs-/Definitionsverzeichnis	6
1. Einleitung	11
1.1 Inhalationstherapie	12
1.1.1 Grundlagen der Aerosolerzeugung – Einflussfaktoren auf die Aerosoldeposition im Patienten	12
1.1.2 Inhalationsgeräte	15
1.1.3 Auswahl von Inhalationsgeräten	20
1.2 Auswahl eines Verneblers	20
1.2.1 Regulatorische Aspekte/Verordnungs- und Erstattungsfähigkeit	21
1.3 Simultane Feuchtinhalation von Inhalationsmischungen	21
1.4 Optimierung der Inhalationstherapie durch Schulung	25
1.4.1 Schulungsziele	25
1.4.2 Train the Trainer	27
1.4.3 Schulungs- und Analysegeräte	28
2. Vergleichende Untersuchung der Aerosolcharakteristika von Druckluftverneblern	32
2.1 Untersuchung der Aerosolcharakteristika ausgewählter Druckluftvernebler für Kinder in Simulationsmodellen mit Verneblung von Salbutamol	32
2.1.1 Zusammenfassung	33
2.1.2 Abstract	34
2.1.3 Einleitung/Zielsetzung	35
2.1.4 Materialien und Methoden	38
2.1.5 Ergebnisse	45
2.1.6 Diskussion	53
2.1.7 Schlussfolgerung	57
2.1.8 Literatur	57
2.2 Untersuchung der Aerosolcharakteristika ausgewählter Druckluftvernebler für Erwachsene in Simulationsmodellen mit Verneblung von Salbutamol	62
2.2.1 Zusammenfassung	63

2.2.2	Abstract	64
2.2.3	Einleitung/Zielsetzung.....	65
2.2.4	Materialien und Methoden.....	67
2.2.5	Ergebnisse	77
2.2.6	Diskussion.....	87
2.2.7	Schlussfolgerung	90
2.2.8	Literatur.....	91
2.3	Ergänzungen zu den Aerosolcharakteristika ausgewählter Druckluftvernebler	93
2.3.1	Vergleichende Darstellung der Aerosolcharakteristika ausgewählter Druckluftvernebler in Simulationsmodellen bei Verwendung eines erwachsenen- bzw. kindertypischen Atemzugprofils	93
2.3.2	Vergleich der aerodynamischen Partikelgrößenbestimmung mittels Kaskadenimpaktion bei Vorkühlung des NGI nach Ph.Eur. gegenüber der Verwendung einer Klimabox.....	96
2.3.3	Konnektion der Vernebler an die Versuchsapparatur	98
3.	Physikalisch-chemische Kompatibilität von Mischinhalationslösungen/-suspensionen zur Feucht-inhalation	101
3.1	Zusammenfassung.....	101
3.2	Artikel	103
3.2.1	Abstract	104
3.2.2	Introduction.....	105
3.2.3	Material and Methods.....	106
3.2.4	Results	111
3.2.5	Physical compatibility.....	113
3.2.6	Discussion.....	115
3.2.7	Conclusion	116
3.2.8	References.....	117
4.	Train the Trainer: Untersuchungen zur Optimierung der Schulung und der Beratungskompetenz zur Inhalationstechnik bei Pharmaziestudierenden.....	119
4.1	Einleitung.....	119
4.2	Zielsetzung.....	121
4.2.1	Hauptfragestellung.....	121
4.2.2	Nebenfragestellungen.....	121
4.3	Methoden.....	122

4.3.1	Inhalationsschulung und Bewertung	122
4.3.2	Inhalationsmanager und Datenerfassung für Inhalationsmanöver	125
4.3.3	Checkliste zur Beurteilung/Bewertung des Inhalations-vorgangs	131
4.3.4	Fragebogen zur Datenerfassung der Teilnehmer/ Selbstbewertung der Schulung.....	133
4.3.5	Datenauswertung	134
4.4	Ergebnisse	137
4.4.1	Probandenkollektiv	137
4.4.2	Einfluss eines computergestützten optischen Feedbacksystems bei der Schulung von inhalatorspezifischen Atem-manövern.....	139
4.4.3	Checkliste als systematisches Bewertungs- und Feedback-Instrument bei Inhalationsschulungen.....	148
4.4.4	Selbstbewertung der Probanden bzgl. Inhalationskompetenz, Schulung und Inhalationsgeräten.....	157
4.4.5	Übereinstimmung der Ergebnisse von Fragebogen, Checkliste und IM	164
4.5	Diskussion	165
4.5.1	Schulungsbedarf für Inhalativa bei Pharmaziestudierenden	165
4.5.2	Schulungsergebnisse.....	166
4.5.3	Bewertungsmethoden der Inhalationstechnik.....	171
4.5.4	Schulungsmethoden	174
4.5.5	Gesamtes Schulungskonzept	176
4.5.6	Ausblick.....	177
4.6	Schlussfolgerungen	179
5.	Zusammenfassung/Summary	180
5.1	Zusammenfassung der Arbeit.....	180
5.2	Summary of work.....	182
6.	Literaturverzeichnis	184
7.	Abbildungsverzeichnis	192
8.	Tabellenverzeichnis	196
9.	Anhang	200
9.1	Posterbeiträge	200
9.2	Publikationen	201
9.3	Vorträge	201

9.4	Lebenslauf	203
9.5	Anhang Kapitel 4 Ergänzende Informationen zu Train the Trainer	205
9.5.1	Charakterisierung Probandenkollektiv.....	205
9.5.2	Daten zum Inhalationstraining mit dem Dosieraerosol	207
9.5.3	Daten zum Inhalationstraining mit dem Pulverinhalator	212
9.5.4	Individuelle Veränderungen im Verlauf der Schulung	219
9.5.5	Vergleiche der Bewertungsmethoden	223
9.5.6	Fragebogen der Inhalationsschulung.....	226
9.5.7	Statistische Auswertungen.....	230
9.5.8	Entwickelte Schulungsmaterialien	231
9.6	Danksagung	232
10.	Eidesstattliche Erklärung.....	233

ABKÜRZUNGS-/DEFINITIONSVERZEICHNIS

Abkürzung	Bedeutung
ABDA	Allgemeiner Bund Deutscher Apotheken
abs.	absolut
ADKA	Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e.V.
AM	Arzneimittel
AIM	Aerosol-Inhalations-Manager
Bsp.	Beispiel
bzw.	beziehungsweise
bzgl.	bezüglich
ca.	circa
CF	<i>engl. cystic fibrosis</i> Mukoviszidose
Ch.B.	Chargenbezeichnung
CITDAS	<i>engl. Copley Inhaler Testing Data Analysis</i> Auswertungssoftware für den NGI
CMS	Colistimethat
COBRA	Chronisch obstruktive Bronchitis mit/ohne Emphysem - Ambulantes Schulungsprogramm für COPD-Patienten
DA	Dosieraerosol <i>engl. pressurized metered-dose inhaler (pMDI)</i>
DIN	Deutsches Institut für Normung
DIN EN	Deutsche Übernahme einer Europäischen Norm (EN)
EP	Erwachsenenprofil - Einstellung des Atemzugsimulators
ERS	European Respiratory Society
GINA	Global Initiative for Asthma
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
Healthcare professionals	Fachpersonal im Gesundheitswesen
HPLC	<i>engl. High performance Liquid Chromatography</i> Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
IM	<i>engl. Inhalation Manager</i> Inhalationsmanager - Computergestütztes System zur Analyse und Schulung von individuellen Inhalationsmanövern mit optischer Feedback-Funktion.

Abkürzung	Bedeutung
Inhalationsmanöver/Atemmanöver	Beide Bezeichnungen werden im Rahmen der Arbeit synonym für die Atemtechnik beim Ein- und Ausatmen innerhalb eines Inhalationsvorganges verwendet.
IQS	<i>engl. Inhalation Quality Check System</i> Messprogramm des IM zur Analyse und Bewertung von individuellen Atemmanövern
k. A.	keine Angabe
k. D.	keine Daten
K.O.-Kriterien	Ausschlusskriterien
KB	Klimabox = Betrieb des NGI in einer Klimabox bei der Prüfung auf aerodynamische Partikelgrößenverteilung; Alternative = Vorkühlung (VK)
KP	Kinderprofil - Einstellung des Atemzugsimulators
l/s*min	Einheit der Steigung des Atemflusses
Mixing inlay	Mischventil zur Druckregulation
Max	Maximalwert
Min	Minimalwert
mM	Millimolar; Stoffmengenkonzentration mmol/l
MOC-Filter	<i>engl. Micro Orifice Collector</i> Feinstpartikelfilter
n	Anzahl
n. d.	Nicht definiert
NaCl	Natriumchlorid
NaF	Natriumfluorid
NASA	Nationales Ambulantes Schulungsprogramm für erwachsene Asthmatiker
NGI	Next Generation Kaskadenimpaktor
No	Nummer
PARI Compas II	Atemzugsimulator
Ph.Eur.	Europäisches Arzneibuch
PI	Pulverinhalator <i>engl. Dry powder Inhaler (DPI)</i>
PKA	Pharmazeutisch-kaufmännische(r) Angestellte(r)
PTA	Pharmazeutisch-technische(r) Assistent(in)

Abkürzung	Bedeutung
rel. SD	<i>engl. relative standard deviation</i> relative Standard Abweichung
s.	siehe
Schulungsprogramm Inhalationsmanager	Schulungsprogramm des IM mit farblich unterlegten Zielbereichen für das Atemmanöver zur zeitlichen Darstellung des inspiratorischen Atemflusses
SPSS	Statistiksoftware der Fa. IBM
SD	<i>engl. standard deviation</i> Standard Abweichung
sek = s	Für die Si-Einheit Sekunde [s] wurde in den Boxplots die deutsche Abkürzung [sek] verwendet
Trainer im Rahmen der Schulung	Trainer zur Bewertung der Inhalte/Qualität der Beratungsgespräche = speziell dafür ausgebildete Wahlpflichtpraktikanten (Frau Rola Bani-Salameh, Frau Janine Herr und Frau Christina Wenz); Atemtrainer = Hannah Walz-Jung
Upm	Umdrehungen pro Minute
v.a.	vor allem
vgl.	Vergleich
VITA-Studie	Studie zur Verbesserung der Inhalationstechnik von Menschen mit Asthma und COPD in Apotheken
VK	Vorkühlung des NGI bei der Prüfung auf aerodynamische Partikelgrößenverteilung; Alternative = Klimabox (KB)
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
Aerosolkenngrößen	
DDD	<i>engl. Drug Delivered Dose</i> Ausgebrachte Dosis an Wirkstoff, die aus dem Inhalator abgegeben wird [μg]
DDR	<i>engl. Drug Delivery Rate</i> Ausgebrachte Wirkstoffrate, die aus dem Inhalator abgegeben wird [$\mu\text{g}/\text{min}$]
FPF	<i>engl. Fine Particle Fraction</i> Feinpartikel-Fraktion [%]
GSD	<i>engl. Geometric Standard Deviation</i> Geometrische Standardabweichung

Abkürzung	Bedeutung
Aerosolkenngößen (Fortsetzung)	
MMAD	<i>engl. Mass Median Aerodynamic Diameter</i> Medianer massenbezogener aerodynamischer Durchmesser [µm]
MMD	<i>engl. Mass Median Diameter</i> Medianer Massendurchmesser [µm]
RDDR	<i>engl. Respirable Drug Delivery Rate</i> Menge an besonders lungengängigem Arzneistoff (ggf. mit Angabe oberer Grenzpartikelgröße z.B. ≤5 µm) die pro Zeiteinheit vom Inhalationssystem abgegeben wird [µg/min]
TOR	<i>engl. Total Output Rate</i> Totale Outputrate = Menge an Inhalationslösung die pro Zeiteinheit vom Vernebler freigesetzt wird [mg/min]
Kenngößen des Inhalationsmanagers	
mPIF	Beschleunigung des Atemflusses [l/min*s]
Nshot	Koordinationsprobleme [n]
PEF	<i>engl. Peak expiratory flow</i> Expirationsfluss [l/min]
PIF (1,5)	<i>engl. Peak Inspiratory Flow</i> Inspiratorischer Spitzenfluss innerhalb der ersten 1,5 s der Inspiration. In der Arbeit als PIF abgekürzt [l/min]
Score	Bewertungskennzahl zur Gesamtbeurteilung des Inhalationsmanövers anhand eines Algorithmus nach Kamin et al 2003. [% Anteil der definierten 100%]
Thold	Zeit des Atemanhaltens nach Beendigung der Inhalation [s]
Ti30	Inspirationszeit mit einem Atemfluss über 30 l/min [s]
TsEx	Zeit des Ausatmens [s]
TsIn	Inspirationszeit nach Auslösung des DA [s]
Vin	Inhaliertes Volumen [l]
VinS	Atemvolumen nach Auslösung [l]
Vs%Vin	Inhalationsvolumen vor Auslösung des Dosieraerosols als prozentualer Anteil des Gesamtinhalationsvolumens [%]

Abkürzung	Bedeutung
Zielgrößen der Checkliste für den Inhalationsvorgang	
Beratungskompetenzpunkte	Kenngroße für die Qualität der Beratungsgespräche (Mittelwert aus Theorie-, Praxis- und Übereinstimmungspunkten)
Individueller Übereinstimmungsfaktor	Übereinstimmung von Beschreibung und Durchführung der einzelnen Schritte (Vergabe eines Punktes bei Übereinstimmung von Theorie und Praxis)
Inhalationskompetenz	Selbsteinschätzung der Probanden bzgl. ihres Inhalationskönnens
Praxis	Praktische Demonstration der Einzelschritte des Inhalationsvorganges im Rahmen der simulierten Beratungsgespräche
Theorie	Mündliche Beschreibung der Einzelschritte des Inhalationsvorganges im Rahmen der simulierten Beratungsgespräche

Allgemeine Anmerkungen:

Zur Vereinfachung der Lesbarkeit werden in der vorliegenden Arbeit nur männliche Endungen verwendet. Dies schließt die jeweilige weibliche Form mit ein.

Im Fließtext wurde auf die Kennzeichnung des Markenzeichens® verzichtet.

1. EINLEITUNG

Die Inhalationstherapie ist ein komplexer Vorgang mit einer Vielzahl von Einflussfaktoren von der Entstehung des Aerosols bis hin zur Deposition im Atemtrakt des Patienten (Kapitel 1.1.1).

Ansätze zur Optimierung der pulmonalen Deposition von Arzneistoffen, welche für eine erfolgreiche Inhalationstherapie maßgeblich ist, finden sich auf verschiedenen Ebenen des Inhalationsprozesses. Im Vordergrund steht neben der Auswahl eines geeigneten Inhalationsgerätes, der passenden Arzneistoffformulierung für das betreffende Inhalationsgerät und der Optimierung der Aerosolqualität auch die Optimierung der Anwendung (Inhalationstechnik und Handhabung) durch Inhalationsschulungen. Hierbei spielt die Schulung und Ausbildung der Trainer für die Schulung der Patienten eine wichtige Rolle.

Im Rahmen dieser Arbeit werden Optimierungsansätze aus folgenden drei Teilbereichen der Inhalationstherapie untersucht:

Vergleichende Untersuchungen der Aerosolcharakteristika von ausgewählten Druckluftverneblern

Für eine erfolgreiche Inhalationstherapie mit Verneblern sind die Wahl des Verneblersystems mit der entsprechenden Aerosolperformance und die Optimierung der Compliance der Patienten durch Schulungen relevant. Nach Einschätzung der European Respiratory Society ERS muss bei der Umstellung von Verneblern mit einer Variation der Arzneistoffdosis von bis zu der 10-fachen Dosis gerechnet werden (1). Der direkte Vergleich der Geräte wird dadurch erschwert, dass bei der Aerosolcharakterisierung unterschiedliche Versuchsbedingungen genutzt werden bzw. Angaben dazu fehlen (1). In der Praxis liegen dem Kliniker zum direkten Vergleich der Geräte aktuell nur begrenzte Informationen vor.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden in zwei Versuchsreihen die mit verschiedenen Druckluftverneblern erzeugten Aerosole in-vitro charakterisiert. Dazu wurde die Aerosolperformance von fünf marktüblichen Modellen für Kinder sowie von neun Druckluftverneblern für Jugendliche und Erwachsene in Simulationsversuchen verglichen (s. Kapitel 2).

Physikalisch-chemische Kompatibilität von Mischinhalationslösungen/-suspensionen zur simultanen Feuchtinhalation

Die simultane Inhalation durch das Mischen von Inhalationslösungen/-suspensionen im Vernebler bietet chronisch kranken Patienten, die täglich unterschiedliche inhalative Wirkstoffe benötigen, die Möglichkeit den enormen Zeitaufwand für mehrfache Inhalationen zu verkürzen und damit ihre Lebensqualität zu verbessern. Die Ergebnisse der in der Vergangenheit durch die Arbeitsgruppe von Frau Prof. Dr. Krämer und Herrn Prof. Dr. Kamin durchgeführten Untersuchungen zur physikalisch-chemischen Kompatibilität ausgewählter Mischinhalationslösungen/-suspensionen zur simultanen Feuchtinhalation stehen den Patienten in Form eines Informationsflyers mit Ampelcodierung zur Verfügung (2;3).

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Untersuchungen zur chemisch-physikalischen Stabilität der Inhalationsmischung von 5,85%-iger hypertoner NaCl-Lösung und Colistimethat durchgeführt und im Kapitel 3 in Form der veröffentlichten Publikation dargestellt (4).

Train the Trainer: Untersuchungen zur Optimierung der Schulung und der Beratungskompetenz zur Inhalationstechnik bei Pharmaziestudierenden

Die Inhalationsarzneimittel zählen zu den erklärungsbedürftigen Applikationsformen (5-7). Für den Erfolg der Inhalationstherapie spielt neben der korrekten Handhabung des jeweiligen Inhalators auch die korrekte Inhalationstechnik (Atemmanöver) eine entscheidende Rolle. Nationale wie internationale Studien zeigen, dass Apotheker durch Schulung der Patienten einen wichtigen Beitrag leisten können, um deren Selbstkontrolle, ihre Compliance und damit die Medikation und Lebensqualität zu optimieren (8-19). Die Schulung von Pharmaziestudierenden als zukünftige Apotheker bildet hierfür den Grundstein.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Untersuchungen zur Optimierung von Inhalationsschulungen durchgeführt. Hierzu wurde in Vorversuchen ein Schulungskonzept für Pharmaziestudierende zur Optimierung der Inhalationstechnik und der Beratungskompetenz für den Inhalationsvorgang entwickelt. Die Hauptuntersuchung zur Optimierung der Inhalationsschulung bei Pharmaziestudierenden wird im Kapitel 4 beschrieben.

1.1 INHALATIONSTHERAPIE

1.1.1 Grundlagen der Aerosolerzeugung – Einflussfaktoren auf die Aerosoldeposition im Patienten

Die inhalative Arzneimitteltherapie ist ein wesentlicher Bestandteil bei Atemwegserkrankungen wie Asthma, Bronchiolitis oder Mukoviszidose. Dabei stehen diverse Inhalationsgeräte zur Applikation von Arzneistoffen wie Antibiotika (Amikacin, Aztreonam, Colistin, Tobramycin, Levofloxacin), Sekretolytika (Dornase alpha, hypertone NaCl-Lösung), Broncholytika (Anticholinergika, Beta-Sympathomimetika) und antiinflammatorische Substanzen (Glucocorticoide, Cromoglicinsäure) zur Verfügung.

Eine ausreichende Wirkstoffmenge in den peripheren Atemwegen ist bei der Inhalationstherapie von Atemwegserkrankungen für den klinischen Erfolg ausschlaggebend. Dazu bedarf es eines Aerosols mit kleiner Partikelgröße ($\leq 5 \mu\text{m}$) und möglichst einheitlicher Partikelgrößenverteilung (20;21).

Die tatsächliche Deposition bei der inhalativen Applikation wird nicht nur durch die Aerosolcharakteristika (s.

Tabelle 1) und das jeweilige Arzneimittel (Wirkstoff, Formulierung) beeinflusst, sondern auch durch den jeweiligen Patienten. Die Komplexität der Einflussfaktoren auf die Deposition inhalativer Medikamente veranschaulicht Tabelle 2.

Tabelle 1: Aerosolcharakteristika nach (21)

Parameter		Definition
MMAD	Medianer massenbezogener aerodynamischer Durchmesser [μm]	Maß für die mittlere Partikelgröße der Aerosolteilchen. 50 % der Teilchen haben einen kleineren oder gleich großen Durchmesser wie der MMAD. Bestimmung: Kaskadenimpaktion → Bezieht sich auf das Verhalten der Teilchen in einer konstanten Luftströmung.
MMD	Medianer Masseudurchmesser [μm]	Maß für die mittlere Partikelgröße der Aerosolteilchen. 50 % der Teilchen haben einen kleineren oder gleich großen Durchmesser wie der MMD. Bestimmung: Laserbeugung → Bezieht sich auf eine statische Aerosolwolke.
FPF	Feinpartikel-Fraktion [%]	Prozentualer Anteil der Teilchen, die besonders lungengängig sind. In der Regel wird hierzu als Partikelgrößengrenzwert $\leq 5 \mu\text{m}$ definiert. Kleinere Grenzwerte ($\leq 3,3 \mu\text{m}$ oder $\leq 2 \mu\text{m}$) werden häufig speziell bei Kindern betrachtet.
GSD	Geometrische Standardabweichung	Ein Maß für die Streuung der Partikelgrößen der Teilchen eines Aerosols ist die Standardabweichung vom MMD/MMAD. Je größer die GSD, umso größer ist die Streuung der Teilchengröße im Aerosol: GSD $\leq 1,15$ monodisperses Aerosol GSD $\geq 1,15$ polydisperses Aerosol Die meisten kommerziellen Druckluftvernebler produzieren polydisperse Aerosole mit einer GSD von ca. 2 (Bsp.: PARI Düsenvernebler (22)). Membranvernebler weisen in der Regel ein einheitlicheres Aerosol auf (Bsp. eFlow® rapid: GSD ca. 1,6 (23)).
DDD	Drug Delivered Dose	Ausgebrachte Dosis an Wirkstoff, die aus dem Inhalator abgegeben wird. Bei in vitro Versuchen: Dosis, die an den Impaktor bzw. den Inspirationsfilter abgegeben wird.

Weitere Kennzahlen speziell für Vernebler (aufgrund der Aerosolabgabe über einen längeren Zeitraum):		
TOR	Totale Outputrate [mg/min]	Gesamter Massenausstoß der Inhalationslösung [mg] der pro Minute aus dem Vernebler freigesetzt wird. Dieser wird durch Differenzwägung des Verneblers bestimmt.
DDR	Drug Delivery Rate [$\mu\text{g}/\text{min}$]	Arzneistoffmenge auf dem Inspirationsfilter, die pro Minute vom Inhalationssystem abgeschieden wird.
RDDR	Respirable Drug Delivery Rate [$\mu\text{g}/\text{min}$]	Menge an besonders lungengängigem Arzneistoff (Tröpfchen $\leq 5 \mu\text{m}$), die pro Zeiteinheit vom Inhalationssystem abgegeben wird. Die RDDR wird berechnet als Produkt aus der DDR und der FPF. Die RDDR stellt die voraussichtliche Arzneistoffmenge dar, die der Patient pro Zeiteinheit effektiv zur Verfügung hat.

Tabelle 2: Faktoren, die die Effizienz der Therapie mit Inhalatoren beeinflussen

Arzneimittel	Inhalator	Patient
Wirkstoff/Formulierung	Gerätetyp/Funktionsprinzip	Anatomie/ (Patho-)Physiologie/ Compliance
Eigenschaften: <ul style="list-style-type: none"> • Löslichkeit • Volumen/ Konzentration der Inhalationszubereitung • Hygroskopie • Viskosität • Stabilität 	Aerosolgenerierung: <ul style="list-style-type: none"> • Partikelgrößenverteilung MMAD/GSD • Partikelform • elektrische Ladung • Hygroskopie • gesamte freigesetzte Outputrate (TOR) • dem Patienten zur Verfügung stehende Arzneistoffdosis (DD) • lungengängige Dosis (RDDR) 	individuelle Patienten-Faktoren: <ul style="list-style-type: none"> • Atemwegsmorphologie • Grad der Obstruktion Atemmanöver: <ul style="list-style-type: none"> • Atemvolumen • Atemfluss • Frequenz Inhalationszeit

Die wesentlichen vom Kliniker beeinflussbaren Faktoren für eine erfolgreiche Inhalationstherapie sind die Wahl des für den jeweiligen Patienten geeigneten Inhalationsgerätes mit der entsprechenden Aerosolperformance und die Optimierung der Compliance des Patienten.

1.1.2 Inhalationsgeräte

Auf dem deutschen Markt steht eine Vielzahl von technisch unterschiedlichen Inhalationsgeräten zur pulmonalen Applikation von Wirkstoffen zur Verfügung (Abbildung 1). Neben Verneblern, die über einen längeren Zeitraum ein Aerosol generieren, das vom Patienten einfach eingeatmet werden kann, stehen handliche Einzeldosisgeräte wie Dosieraerosole (DA), der Respimat oder Pulverinhalatoren (PI) zur Verfügung, die mit einem gerätespezifischen Inhalationsmanöver eine schnelle Arzneistoffapplikation ermöglichen.

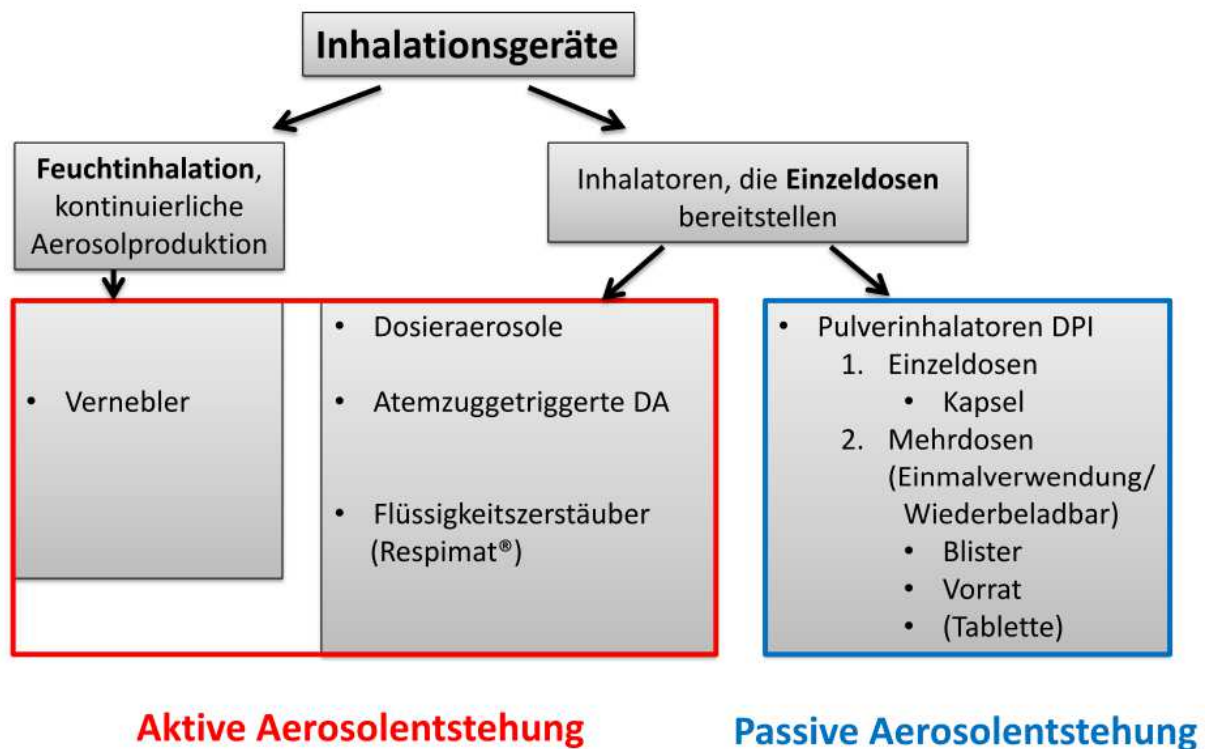


Abbildung 1: Zuordnung von im deutschen Markt befindlichen Inhalationsgeräten entsprechend der Art der Aerosolentstehung (Stand 2015)

Die Aerosolentstehung beim DA findet aktiv durch das Treibgas des Inhalators statt während beim PI in der Regel eine Zerstäubung durch die Atemluft des Patienten erfolgt. Abbildung 2 und Abbildung 3 zeigen einen Überblick der im deutschen Markt befindlichen Inhalationsgeräten (Stand 2016).

Dosieraerosole		
Manuell ausgelöst		
Atemzuggetriggert	Autohaler®	
	Easi-Breathe®	
Flüssigkeitszerstäuber		
Soft mist Inhaler	Respimat®	

Hannah Walz-Jung, Apotheke der Universitätsmedizin Mainz
 Bildquelle: Homepage deutsche Atemwegsliga 

Abbildung 2: Inhalatoren, die dem Patienten aktiv Einzeldosen zur Inhalation bereitstellen.

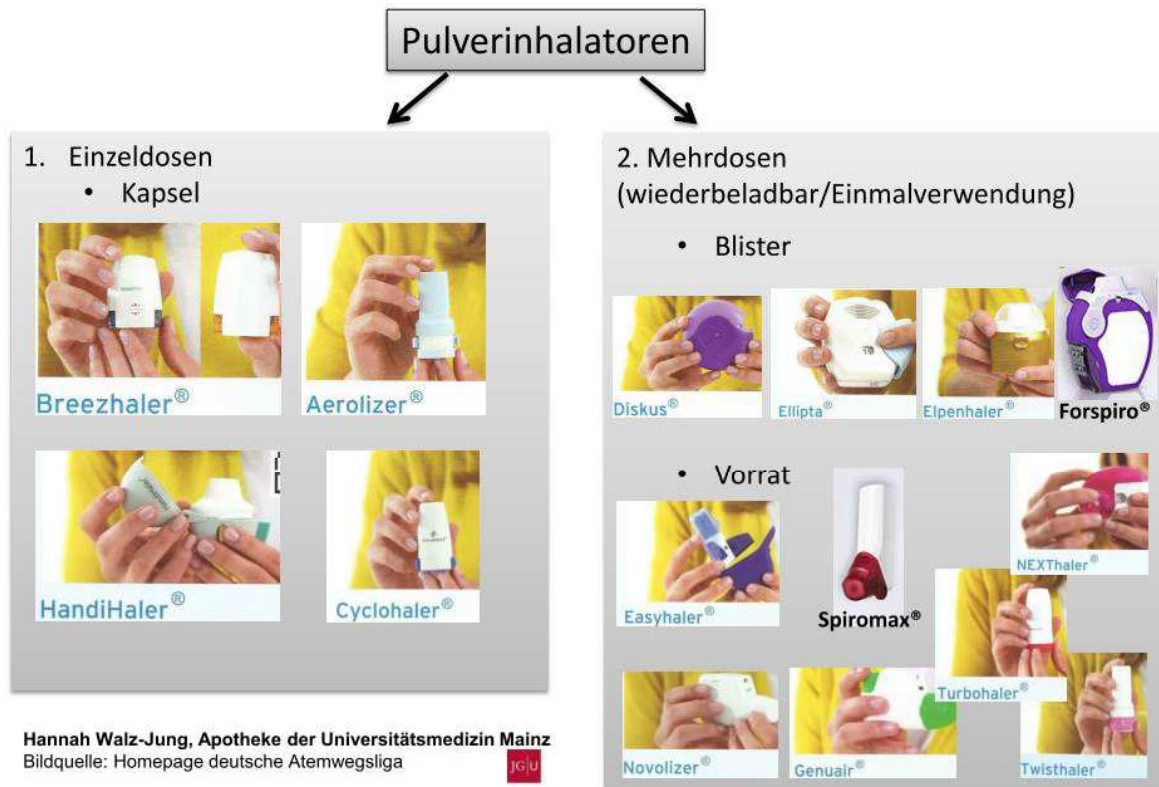


Abbildung 3: Pulverinhalatoren, die dem Patienten Einzeldosen zur Inhalation bereitstellen.

Vernebler

Vernebler werden aufgrund ihrer einfachen Handhabung und der nicht notwendigen Koordination von Geräteauslösung und Atmung (24) häufig bei Patienten mit niedrigem inspiratorischen Fluss oder Koordinationsproblemen verwendet. Insbesondere in der Pädiatrie, bei älteren Patienten, in Notfallsituationen oder in intensivmedizinischen Situationen können dem Patienten damit hohe Arzneistoffmengen inhalativ verabreicht werden. Darüber hinaus stehen einzelne Arzneistoffe wie Antibiotika, Enzyme oder Mukolytika nur als Formulierung für Vernebler zur Verfügung.

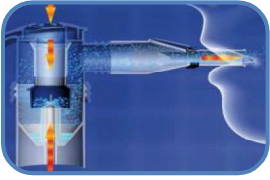
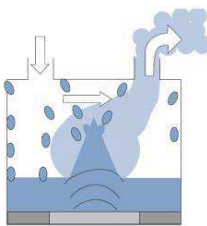
In Tabelle 3 findet sich ein Überblick der Funktionsprinzipien der im Markt befindlichen Vernebler. Die aktuell in der Praxis verbreitetste Form ist, auch aufgrund des niedrigeren Preises, der Druckluftvernebler.

Speziell bei Kindern ist die pulmonale Applikation von Medikamenten aufgrund der Anatomie und der hohen Atemfrequenz bei gleichzeitig niedrigem Atemzugvolumen besonders schwierig (25;26). Deshalb sollte hier sobald wie möglich auf die Inhalation mit einem Mundstück gewechselt werden, da dies ca. zehnfach effektiver ist als die Inhalation mit einer Maske (27;28).

Daneben gibt es die Möglichkeit, über Intervallverneblung (atemzugoptimierte Freisetzung des Aerosols) die inhalierte Dosis zu maximieren und gleichzeitig den Aerosolverlust an die Umgebung zu minimieren. So bieten einige Vernebler die Möglichkeit einer atemzugausgelösten Aerosolfreisetzung (auch manuell über Unterbrecher). Dabei geht mit der Dosissteigerung allerdings automatisch eine Verlängerung der Inhalationszeit einher.

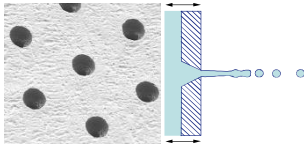
Grundsätzlich unterscheidet man bei der Aerosolgenerierung das Primäraerosol (das unmittelbar nach Generierung entstandene Aerosol) vom Sekundäraerosol, bei dem die Partikelgrößenverteilung durch Prallplatten verändert wurde. Dadurch werden zu große Partikel an den Prallplatten abgeschieden und dem Flüssigkeitsvorrat zur erneuten Verneblung wieder zugeführt („Aerosol-Recycling“). Durch Variation der Prallplattenlänge bei einem Vernebler kann so für einen Patienten individuell ein adaptiertes Partikelspektrum generiert werden. Dabei ist mit der Erhöhung des Feinpartikelanteils in der Regel eine Reduktion des Gesamtausputs und damit eine Verlängerung der Inhalationszeit zu beobachten.

Tabelle 3: Überblick der Funktionsprinzipien von Verneblern.

Vernebler-Typ	Inhalationsprinzip/Gerätetypen	Anwendbarkeit für Inhalationszubereitungen
<p>Düsen- oder Druckluftvernebler (jet nebulizer)</p>  <p>Bild 1: Aerosolentstehung und Luftströme im atemzugunterstützten Düsenvernebler PARI LC Sprint.</p>	<p><u>Prinzip:</u> Kompressor erzeugt Druckluft, die durch eine Düse geleitet wird → Aerosolbildung durch Venturi-Effekt/Strömung nach Bernoulli</p> <p><u>Typen:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Standard (konstanter Aerosoloutput) 2. Atemzugunterstützt bzw. assoziiert (konstante Aerosolproduktion mit Steigerung des Outputs bei Einatmung, da dabei zusätzlich Luft in den Vernebler strömt) 3. Atemzugausgelöst (nur während der Einatmung wird Aerosol freigesetzt) 	<p><u>Geeignete Inhalationszubereitungen:</u> Wässrige Lösungen, Suspensionen, auch biologische Wirkstoffe wie Proteine</p> <p><u>Eingeschränkte Verneblung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Liposomen (mechanische Zerstörung möglich) • keine extrem hochviskosen Zubereitungen <p><u>Nicht mögliche Verneblung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ätherischer Öle/Erkältungssalben
<p>Ultraschallvernebler (ultrasonic nebulizer)</p>  <p>Bild 2: Entstehung der Aerosoltröpfchen bei Ultraschallverneblern</p>	<p><u>Prinzip:</u> Schwingungen eines Piezokristalls → hochfrequente elektrische Wellen → daraus entstehen Kapillarwellen</p> <p><u>Thermische und mechanische Belastung des Wirkstoffs:</u> je höher die Schwingungsfrequenz, desto kleiner die Aerosoltröpfchen, aber desto höher der Energieaufwand und desto mehr Wärme wird die Inhalationszubereitung ausgesetzt</p>	<p><u>Geeignete Inhalationszubereitungen:</u> Wässrige Lösungen niedriger Viskosität</p> <p><u>Eingeschränkte Verneblung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • hochvisköse Zubereitungen stark eingeschränkt • Suspensionen • Proteine (thermische Zerstörung) • Liposomen (mechanisch/thermische Zerstörung möglich) <p><u>Nicht mögliche Verneblung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ätherischer Öle/Erkältungssalben

Membranvernebler

(mesh/membrane nebulizer)



Bilder 3 und 4: 7 von ca. 3000 Membranlöcher des PARI eFlow® rapid und die Entstehung der Aerosoltröpfchen

Prinzip:

Flüssigkeit wird durch eine Membran bestimmter Porengröße/Porenzahl gepresst

Typen:

1. Statische Membranen (Die Flüssigkeit wird aktiv durch eine unbewegte Membran gepresst.)
2. Vibrierende Membranen (Die Schwingungen des elektronisch angeregten Piezorings wirken auf die Membran, dadurch wird diese in Schwingung versetzt.)

Geeignete Inhalationszubereitungen:

Wässrige Formulierungen (hypertone NaCl), Lösungen (teilweise, da Probleme bei zu hoher Viskosität); Suspensionen eingeschränkt auch biologische Wirkstoffe wie Proteine (da geringerer Energieaufwand als Ultraschallvernebler)

Eingeschränkte Verneblung:

- Liposomen (mechanische Zerstörung möglich)
- hochvisköse Zubereitungen eingeschränkt

Nicht mögliche Verneblung:

- ätherischer Öle/Erkältungssalben

Bildquellen: Bilder 1, 3 und 4 mit freundlicher Genehmigung der Firma PARI und Bild 2 nach (29).

1.1.3 Auswahl von Inhalationsgeräten

Die verschiedenen Inhalationsgeräte unterscheiden sich bezüglich der Therapiedauer, den Anforderungen an den Patienten (Koordinationsfähigkeit/Atemfluss), aber auch bezüglich der Verfügbarkeit von geeigneten Arzneistoffen (30-32).

Für Kinder sollte die Auswahl des Inhalationssystems primär nach dem Alter erfolgen (s. Abbildung 4). Anschließend sind individuelle Parameter wie etwa der Gesundheitszustand, aber auch die Kostenerstattung und die Vorlieben des Patienten zu berücksichtigen (28;33). Darüber hinaus spielt auch die Qualität des generierten Aerosols eine Rolle, da eine ausreichende Wirkstoffmenge in den peripheren Atemwegen für die Inhalationstherapie bei Atemwegkrankungen ausschlaggebend für den klinischen Erfolg ist.

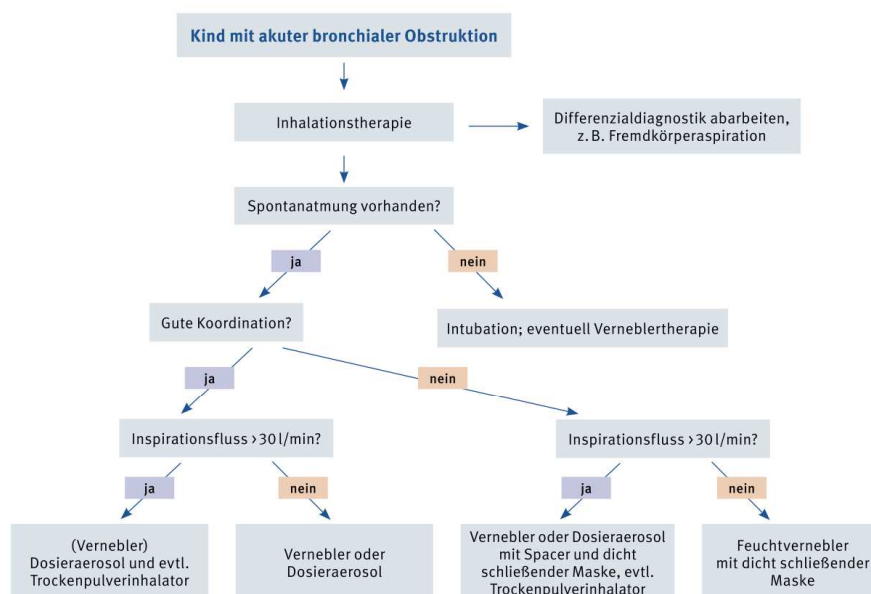


Abbildung 4: Entscheidungsbaum zur Auswahl von Inhalationsgeräten bei Kindern nach Kamin et al. 2013 (28).

1.2 AUSWAHL EINES VERNEBLERS

Für die Auswahl eines Verneblers stehen in-vitro Daten der Hersteller der Inhalationsgeräte für Standard-Aerosole (NaCl-Lösung 0,9% oder nach DIN EN 13544-1 NaF-Lösung 1%) zur Verfügung (34). Eine konkrete Geräteempfehlung wird entweder durch den Hersteller der Inhalationszubereitung oder durch den Gerätehersteller ausgesprochen, wobei häufig gegenseitig verwiesen wird. Die genaue Spezifikation der in den klinischen Studien verwendeten Vernebler ist in den Fachinformationen oft nicht vermerkt und die Anwendbarkeit wird auf die jeweilige Verneblerklasse übertragen. Ein direkter Vergleich der Geräte in vitro und in vivo wäre wünschenswert (1). Grundsätzlich gilt:

- Effiziente Verneblersysteme haben eine hohe inhalierbare Dosis pro Zeiteinheit.
- Bei langsameren Verneblern steigt die Gesamtinhalationszeit (Compliance-Risiko).

1.2.1 Regulatorische Aspekte/Verordnungs- und Erstattungsfähigkeit

Die in Deutschland auf dem Markt befindlichen Vernebler (s. Tabelle 3) sind als Medizinprodukte registriert. Grundlage hierfür sind die Regelungen der EU-Richtlinie 93/42/EWG des Rates über Medizinprodukte (35).

Die Norm DIN EN 13544-1:2007+A1:2009 „Respiratory therapy equipment – Part 1: Nebulizing systems and their components“ beschreibt die Bewertung einer Verneblungsvorrichtung. Speziell die Aerosolcharakteristika werden im Anhang CC beschrieben (34). Nach Empfehlung der European Respiratory Society sollte dieser Standard zur eindeutigen Beschreibung der bei Studien eingesetzten Vernebler verwendet werden, um eine bessere Vergleichbarkeit zu schaffen (1).

Ergänzend dazu gibt das Europäische Arzneibuch Hinweise zur Standardisierung der Prüfmethoden (Ph.Eur.2.9.44 Zubereitungen zur Verneblung: Charakterisierung) (36). Die im Arzneibuch beschriebenen Prüfungen dienen der Standardisierung von Methoden zur Beurteilung der an den Patienten abgegebenen Dosis. Sie sind nicht zur Bewertung der Verneblungsvorrichtung selbst vorgesehen.

Als Medizinprodukte ist die Verordnungs-/Erstattungsfähigkeit der Vernebler in Deutschland nur gegeben, wenn diese im Hilfsmittellieferverzeichnis gelistet sind und eine Hilfsmittelliefernummer haben (37). Die Hilfsmittellieferverträge der Krankenkassen sind oft Auslöser für die Umstellung von Verneblern beim Übergang vom stationären in den ambulanten Bereich. In den Hilfsmittellieferverträgen der Krankenkassen werden die üblichen Vernebler gemeinsam aufgeführt. Nur Kenntnisse der Geräteeigenschaften sowie ihrer in-vitro Performance ermöglichen eine spezifische Verordnung mit einer Begründung und voller Hilfsmittelliefernummer (§7 Absatz 3 HilfsM-RL).

1.3 SIMULTANE FEUCHTINHALATION VON INHALATIONSMISCHUNGEN

Die Verneblung von Inhalationslösungen/-suspensionen wird häufig bei Erkrankungen wie Mukoviszidose, Bronchiektasen, bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen sowie in Notfallsituationen oder im intensivmedizinischen Bereich durchgeführt. Eine besondere Bedeutung kommt hierbei dem Einsatz von Verneblern in der inhalativen Therapie der Mukoviszidose zu. Diese Patientengruppe benötigt aufgrund der Komplexität der Erkrankung eine vielfältige Basistherapie, bei der neben physiotherapeutischen Maßnahmen zur Steigerung der Sekretclearance und einer peroralen sowie einer intravenösen Arzneimitteltherapie eine Mehrfachinhalation zur Therapie der Lungenerkrankung notwendig ist.

Tabelle 4: Arzneistoffgruppen/Arzneistoffe, die zur Therapie der Mukoviszidose als Inhalationslösungen zur Feuchtinhalation zur Verfügung stehen.

Arzneistoffgruppe	Arzneistoffe
Antibiotika	Amikacin, Aztreonam, Colistin, Gentamicin, Tobramycin, Levofloxacin
Bronchodilatoren	Ipratropiumbromid, Salbutamol
Glukokortikoide	Beclometasondipropionat, Budesonid, Fluticason-17-propionat*
Mukolytika	Dornase alfa, hypertone Natriumchlorid-Lösung (3-7%)

* Die Inhalationslösung von Fluticason-17-propionat ist aktuell nicht mehr in Deutschland im Handel, aber aufgrund ihres früheren Stellenwertes in der Therapie in der Übersicht noch aufgeführt (s. Abbildung 6).

Das Mischen von Inhalationslösungen und -suspensionen im Vernebler bietet Patienten mit mehrfacher Inhalationstherapie die Möglichkeit, den enormen Zeitaufwand ihrer Inhalationstherapie zu verkürzen und damit ihre Lebensqualität zu verbessern. Melani et al. zeigten 2002 in einer nationalen Untersuchung, dass 88% der Patienten (n=745) mit chronischen Atemwegsinfektionen, die regelmäßig Inhalationslösungen/-suspensionen von Bronchodilatoren und Corticosteroiden inhalieren, diese mischen (38). Dies geschieht häufig ohne einen wissenschaftlichen Beleg der Mischbarkeit (2;3;25).

Eine Umfrage von 2003 in der Mukoviszidose-Ambulanz der Universitätsmedizin Mainz zeigte ebenfalls, dass 87% der befragten Patienten (n=58) ihre Inhalationsmedikation im Inhalationsgefäß mischen, um sich die Reinigung zwischen den einzelnen Inhalationen und die damit verbundenen Arbeitsschritte zu sparen. Von den zwei Dritteln der Patienten, die mindestens zwei Arzneimittel (AM) verwenden, mischen nur 13% ihre Medikamente nicht. 21% der Patienten mischen auch inkompatible Inhalationslösungen (25).

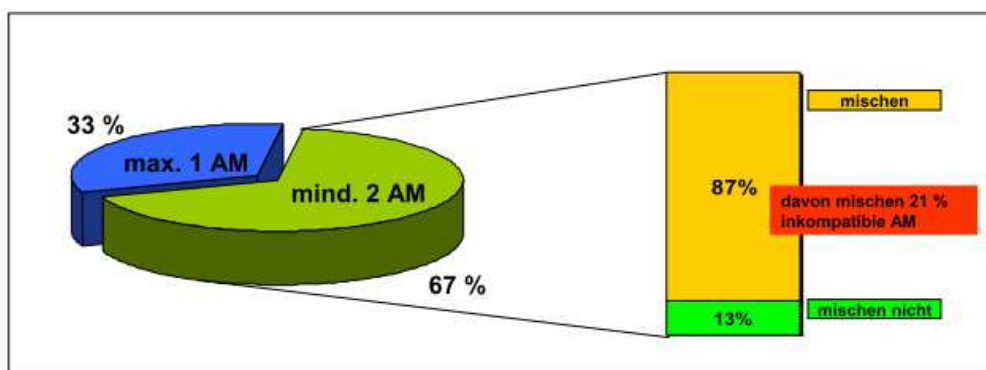


Abbildung 5: Ergebnisse der Befragung von 58 Patienten der Mukoviszidose-Ambulanz der Universitätsmedizin Mainz (25).

Unterschiedliche Inhalationszubereitungen haben allerdings häufig unterschiedliche physikalisch-chemische Eigenschaften und können die Charakteristika des erzeugten Aerosols beeinflussen. In Mischungen von unterschiedlichen Inhalationszubereitungen kann es daher zu Inkompatibilitäten zwischen den Wirkstoffen und/oder mit den Hilfsstoffen kommen, die sowohl Auswirkungen auf die Arzneimittelwirkung als auch auf den Aerosol-ausstoß und die Partikelgrößenverteilung im Aerosol haben können. Die Voraussetzung für eine sichere simultane Inhalation ist daher die physikalisch-chemische Stabilität der Inhalationsmischung. Zusätzlich sollten die aerodynamischen Eigenschaften des Aerosols der Mischung unverändert sein, um eine ausreichende Deposition in den Atemwegen des Patienten zu gewährleisten.

Seit 2003 wurden in der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz Untersuchungen zur physikalisch-chemischen Kompatibilität ausgewählter Mischinhalationslösungen/-suspensionen zur simultanen Feuchtinhalation durchgeführt (2-4;25;39-48). Ziel ist es, mit den Ergebnissen eine Risikobewertung für die sichere simultane Anwendung von Inhalationsmischungen in Verneblern durchzuführen. Die Informationen werden in einer Informationsbroschüre zusammengefasst, die Ärzten, dem Klinikpersonal sowie geschulten Patienten zur Verfügung stehen (s. Abbildung 6). Zusammen mit entsprechenden Schulungen der Patienten und des medizinischen Fachpersonals kann die Informationsbroschüre als Anleitung und Hilfestellung für die simultane Feuchtinhalation dienen und einen wesentlichen Beitrag zur Arzneimittel- und Therapiesicherheit bei Patienten mit mehrfacher inhalativer Therapie leisten.

Zur Komplettierung der Informationen tragen die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Kompatibilitätsuntersuchungen der Mischung von Colistimethat mit 5,85%-iger hypertoner NaCl-Lösung bei (s. Kapitel 3).

Liebe Patientin, lieber Patient,

Ihre Feuchtinhalation erfordert von Ihnen viel Zeit und Disziplin. Eine Möglichkeit, den Zeitbedarf der Feuchtinhalationstherapie zu verringern, ist das Mischen von Inhalationsarzneimitteln im Verneblergefäß. Allerdings darf dies nur erfolgen, wenn die Arzneimittel miteinander verträglich sind.

Mischen Sie daher nur Arzneimittel, für die die Mischbarkeit nachgewiesen ist.

Informationen zur Mischbarkeit von Inhalationslösungen und -suspensionen finden Sie in der Übersichtstabelle auf der Innenseite dieses Informationsblatts.

Wichtig: Diese Mischungen sind keine zugelassenen Arzneimittel. Die Angaben beziehen sich nur auf die physikalisch-chemische Kompatibilität und Stabilität der gemischten Lösungen.

Mischbar Mischbarkeit der Arzneimittel ist nachgewiesen

Nicht mischen Mischbarkeit der Arzneimittel wurde nicht untersucht

Nicht mischen Arzneimittel sind nicht mischbar

Wenn Sie Fragen zu diesem Thema haben, stehen wir Ihnen gern zur Verfügung:

Prof. Dr. rer. nat. Irene Krämer
irene.kraemer@unimedizin-mainz.de

Hannah Walz-Jung, Apothekerin
hannah.walz-jung@unimedizin-mainz.de

Apothek der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz

Prof. Dr. med. Wolfgang Kamin
wkamin@evkhamm.de

Klinik für Kinder und Jugendmedizin am EVK Hamm
Werler Straße 130, 59063 Hamm

Kinderklinik der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz

Referenzen:

Kamin W et al. Inhalation solution: Which ones may be mixed? Physico-chemical compatibility of drug solutions in nebulizers - Update 2013. J Cyst Fibros. 2014; 13(3): 243-50.

Kamin W et al. Inhalation solutions: which one are allowed to be mixed? Physico-chemical compatibility of drug solutions in nebulizers. J Cyst Fibros 2006; 5: 205-13

Weitere Literatur erhalten Sie bei den Autoren.

© Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie die Übersetzung in andere Sprachen, behalten sich die Autoren auf unbefristete Zeit vor. Kein Teil des Werks darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der Autoren reproduziert werden.

Stand: Sep 2014



Information

zur Mischbarkeit von Arzneimitteln für die Feuchtinhalationstherapie©

JG|U UNIVERSITÄTSmedizin. MAINZ

Mischbarkeit ausgewählter Inhalationslösungen/-suspensionen © JG|U UNIVERSITÄTSmedizin. MAINZ

Wählen sie in der obersten Zeile Ihr Arzneimittel und in der linken Spalte Ihr zweites Arzneimittel. Das Feld, in dem sich Spalte und Zeile kreuzen, gibt Ihnen die gewünschte Information zur Mischbarkeit nach dem Ampelschema.

	Dornase alfa Pulmozyme®	Tobramycin Bramitob® TOBI®	Tobramycin Gernebcin® 160 mg	Colistimethat Colistin CF®	Ipratropium Atrovent®, Atrovent® Fertiginhalat	Salbutamol Sultanol®, Sultanol® Fertiginhalat	Budesonid Pulmicort®	Fluticason-17-propionat Flutide®	DNCG Intal®	Hypertone Natriumchlorid 5,85% NaCl- Lösung
Dornase alfa Pulmozyme®		Mischbar *	Nicht mischen	Nicht mischen	Nicht mischen	Nicht mischen	Mischbar	Nicht mischen	Nicht mischen	Nicht mischen
Tobramycin Bramitob®, TOBI®	Mischbar *			Mischbar	Mischbar	Mischbar	Mischbar	Mischbar	Nicht mischen	Nicht mischen
Tobramycin Gernebcin® 160 mg	Nicht mischen			Mischbar	Mischbar	Mischbar	Mischbar	Mischbar	Nicht mischen	Nicht mischen
Colistimethat Colistin CF®	Nicht mischen	Mischbar	Mischbar		Mischbar **	Mischbar **	Mischbar	Mischbar	Nicht mischen	Mischbar
Ipratropium Atrovent® einzelne**	Nicht mischen	Mischbar	Mischbar	Mischbar **		Mischbar *	Mischbar	Mischbar *	Mischbar **	Nicht mischen
Salbutamol Sultanol® einzelne**	Nicht mischen	Mischbar	Mischbar	Mischbar **	Mischbar *		Mischbar	Mischbar *	Mischbar **	Nicht mischen
Budesonid Pulmicort®	Mischbar	Mischbar	Mischbar	Mischbar	Mischbar	Mischbar		*	Mischbar	Mischbar
Fluticason-17-propionat Flutide®	Nicht mischen	Mischbar	Mischbar	Mischbar	Mischbar *	Mischbar *	*		Nicht mischen	Nicht mischen
DNCG Intal®	Nicht mischen	Nicht mischen	Nicht mischen	Nicht mischen	Mischbar **	Mischbar **	Mischbar	Nicht mischen		Nicht mischen
Hypertone Natriumchlorid (5,85% NaCl-Lösung)	Nicht mischen	Nicht mischen	Nicht mischen	Mischbar	Nicht mischen	Nicht mischen	Mischbar	Nicht mischen	Nicht mischen	

* Mischung aus klinischer Sicht nicht sinnvoll ** Mischbarkeit gilt nur für die konservierungsmittelfreien Fertiginhalate
Unveränderte aerodynamische Eigenschaften und unveränderter Drug Output nachgewiesen

Für folgende 3er und 4er Mischungen ist die Mischbarkeit nachgewiesen:

- Ipratropium (Atrovent®) + Salbutamol (Sultanol®) + Tobramycin (TOBI® oder GERNEBCIN®)
- Ipratropium (Atrovent®) + Fenoterol (Berodual®) + Budesonid (Pulmicort®)
- Ipratropium (Atrovent®) + Salbutamol (z.B. Sultanol®) + Fluticason-17-propionat (Flutide®)
- Ipratropium (Atrovent® nur Fertiginhalat) + Salbutamol (Sultanol® nur Fertiginhalat) + DNCG (z.B.Intal®)
- Ipratropium (Atrovent® nur Fertiginhalat) + Salbutamol (Sultanol® nur Fertiginhalat) + Fluticason-17-propionat (Flutide®)+ Colistimethat (Colistin CF®)

Mischen Sie die Arzneimittel erst kurz vor der Inhalation und vernichten Sie eventuell verbleibende Reste.

Abbildung 6: Infolyer zur Mischbarkeit von Arzneimitteln in der Feuchtinhalation, Stand Sep 2014 nach (3).

1.4 OPTIMIERUNG DER INHALATIONSTHERAPIE DURCH SCHULUNG

1.4.1 Schulungsziele

Eine Optimierung der Inhalationstherapie durch Schulung ist sinnvoll und notwendig, da inhalative Arzneimittel mit einer Fehlerquote bei der Anwendung zwischen 50 und 90% zu den kritischen Applikationsformen zählen (5-7;49-52). Beim Vergleich der Fehler für die einzelnen Inhalationsgerätetypen zeigt sich, dass bei der Inhalation mit einem DA das Inhalationsmanöver häufig besonders schulungsintensiv ist, wohingegen beim PI insbesondere gerätespezifische Handhabungsschritte des Inhalationsgerätes Probleme bereiten (Abbildung 7 und Abbildung 8 nach (53)).

Als Konsequenz für den Patienten verschlechtern Inhalationsfehler nicht nur die Wirksamkeit der Medikation, sondern erhöhen auch das Risiko von Nebenwirkungen und beeinträchtigen so die Lebensqualität des Patienten (5;6;49;54-57).

Step where error occurs	Patients demonstrating errors (%)	Range (%)
Remove the cap	0, ²⁷ 2, ¹⁷ 3, ²³ 5 ²⁴	0–5
Shake the inhaler	7, ²⁷ 15, ^{23,26} 20, ²⁵ 26, ²⁰ 27, ²² 32, ¹⁷ 34, ²⁸ 57 ²⁴	7–57
Hold inhaler upright	0, ²³ 2, ^{20,24} 6, ²² 10 ¹⁷	0–10
Breathe out	30, ²⁸ 34, ²² 42, ²⁵ 46, ²³ 66 ²⁴	30–66
Place inhaler between lips	6, ²² 12, ²⁵ 16 ¹⁷	6–16
Fire inhaler while breathing in slowly	10, ^{20,26} 16, ¹⁸ 19, ²⁷ 24, ²² 26, ²⁸ 34, ²³ 37, ¹⁷ 43, ²⁵ 47, ²¹ 68 ²⁴	10–68
Continue to inhale	26, ²⁰ 30, ²³ 34, ²⁷ 39, ²¹ 41, ²² 42, ²⁵ 58 ¹⁷	26–58
Breath holding (5–10 s)	24, ^{21,22} 34, ²⁰ 37, ²³ 44, ²⁷ 53, ²⁴ 56, ^{17,25} 77 ¹⁸	24–77
Patients whose technique is adequate overall (%)	11, ¹⁷ 21, ²³ 24, ²⁸ 25, ²¹ 38, ¹⁸ 56, ²² 70 ¹⁹	
Patients whose technique is poor overall (%)	Weighted average (1317 patients) = 34.3 16, ¹⁸ 19, ²³ 25, ¹⁷ 28, ²⁸ 30, ¹⁹ 33 ²⁷	
Poor coordination	Weighted average (5117 patients) = 31.8 33% of 3955 patients, ²⁷ 43% of 746 patients, ²⁵ and 26% of 556 patients ²⁸	

^a Numbers show percentages of subjects making errors at each step of the manoeuvre in the cited studies. These studies were not homogeneous in design, disallowing statistical analysis, but the comparison nevertheless provides a general impression of the amount of difficulty and highlights the most difficult parts of the manoeuvre. Superscript numbers refer to references listed at the end of the paper. pMDIs: pressurised metered-dose inhalers.

Abbildung 7: Fehler in den Einzelschritten des Inhalationsvorganges mit Dosieraerosolen nach Sanchis et al. 2013 (53).

	Turbuhaler [®]	Diskus [®] /Accuhaler [®]	Rotahaler [®]	Diskhaler [®] /Rotadisk [®]	Aerolizer [®] /Cyclohaler [®]	All DPIs ²⁴
Inhaler positioning	7, ⁵⁰ 18, ²⁸ 29, ²⁶ 31, ⁵¹ 31 ⁵³	7 ²⁸	32, ⁵⁶ 3, ²⁶ 37 ⁵³	15 ⁵⁰	0, ⁵⁶ 9 ²⁶	–
Priming	0, ⁵³ 2, ⁵⁶ 2, ²⁶ 15, ²⁸ 33 ⁵²	3 ²⁸	0, ⁵³ 2, ⁵⁶ 3 ²⁶	2, ⁵⁶ 3, ²⁶ 4, ⁵³	1, ²⁶ 4, ²⁸ 10 ⁵⁶	14
Breathe out and away	10, ⁵¹ 14, ⁵⁰ 30, ²⁸ 38, ⁵⁶ 65 (out), ⁵⁰ 50 (away) ⁵⁰	30 (out), ²⁸ 6 (away) ²⁸	95 ⁶ , 66 (out), ⁵³ 44 (away) ⁵³	0, ⁵⁰ 28, ⁵⁶ 44 (out), ⁵³ 22 (away) ⁵³	40, ⁵⁶ 33 (out), ²⁸ 7 (away) ²⁸	66
Mouthpiece between lips	0, ⁵¹ 8, ⁵⁶ 13, ⁵² 15, ⁵⁰ 28 ⁵³	2 ²⁸	4, ⁵⁶ 29 ⁵³	4, ⁵³ 7, ⁵⁶ 15 ⁵⁰	0, ⁵⁶ 12 ²⁸	4
Forceful, deep inspiration	2, ²⁶ 6, ⁵³ 8, ⁵⁶ 23, ⁵⁰ 48, ⁵² 55 ⁵¹	–	1, ²⁶ 7, ⁵⁶ 10 ⁵³	2, ⁵⁶ 23, ⁵⁰ 37 ⁵⁰	0, ²⁶ 0 ⁵⁶	19
Breath holding (5–10 s)	8, ⁵⁶ 14, ⁵⁴ 23, ⁵⁰ 25, ²⁸ 41, ⁵³ 45, ⁵¹ 68 ⁵²	26 ²⁸	34, ⁵⁶ 54 ⁵³	2, ⁵⁶ 23, ⁵⁰ 37 ⁵³	28, ²⁸ 30 ⁵⁶	53
Essential/critical errors	4, ¹⁹ 10, ⁵⁵ 13, ⁵³ >29, ⁵⁶ 32, ²⁸ 35 ⁴²	6, ⁵⁵ 11, ²⁸ 27 ⁴²	21, ¹⁹ >32 ⁵⁶	4, ⁵³ >9, ⁵⁶ 19 ¹⁹	0, ⁵⁶ 6, ⁵⁵ 12, ²⁸ 9 ⁴²	14–19

DPI: dry powder inhaler.
^a Numbers correspond to percentages of patients observed to make each particular error in each study included. Superscript numbers refer to references listed at the end of the paper. Essential or critical errors were those that were felt to significantly impede delivery of the drug to the patient's respiratory tract. Given the diversity of the studies included no attempt has been made to amalgamate data from each individual study.

Abbildung 8: Fehler für die Einzelschritte des Inhalationsvorganges mit Pulverinhalatoren nach Sanchis et al. 2013 (53).

Ausschlaggebend für den klinischen Erfolg der Inhalationstherapie ist eine ausreichende Deposition des Arzneistoffes in den peripheren Atemwegen. Diese hängt maßgeblich von der korrekten Durchführung des Inhalationsmanövers ab. Der Atemfluss beeinflusst hierbei die Deposition des Arzneistoffes im Körper. Bei (passiven) PI ist er darüber hinaus wesentlich für die Dispersion der Partikel zum inhalierfähigen Aerosol (25;58;59). Wichtige vom Patienten beeinflussbare Aspekte sind hierbei Atemstromstärke und Atemvolumen sowie der Sachverhalt, dass nach dem Inhalieren der Atem angehalten wird (25;60). Prinzipiell gelangt das Aerosol bei einer tiefen Inhalation tief in die Lunge und verweilt dort länger, was die Deposition des Arzneistoffes in den unteren Atemwegen fördert. Die Deposition erhöht sich ebenfalls wenn der Patient den Atem anhält, so dass durch eine entsprechende Schulung des Inhalationsmanövers die therapeutisch verfügbare Arzneistoffmenge in der Lunge optimiert werden kann.

Insbesondere bei Inhalatoren zur Abgabe von Einzeldosen ist ein korrektes Inhalationsmanöver essentiell, da die komplette Wirkstoffmenge meist mit einem einzigen Inhalationsvorgang verabreicht wird. Die Atemtechnik bei PI und DA unterscheiden sich hierbei deutlich. Während die Inhalation mit einem PI initial einen starken Atemfluss von mindestens 30 l/min voraussetzt um eine ausreichende Redispergierung des Arzneistoffes zu ermöglichen (61), steht bei dem Inhalationsmanöver für ein DA eine langsame und gleichmäßige Inspiration im Vordergrund, um die Impaktion im Mund-/Rachenraum zu minimieren (25;62).

Auch für die Inhalationstherapie mit Verneblern, bei denen das Arzneimittel über eine längere Inhalationszeit verabreicht wird, gilt, dass zur Optimierung der Deposition eine Inhalationsschulung des Patienten zu empfehlen ist um eine gleichmäßige Durchführung des sich wiederholenden Inhalationsmanövers zu erreichen (50;63). Schulungsziele sind hier eine ruhige und gleichmäßige Atmung mit einem Atemfluss von max. 30 l/min sowie tiefe Atemzüge („Bauchatmung“) über die gesamte Verneblungsdauer.

Zur Verbesserung der inhalativen Dosis bei Verneblern gibt es auch technisch optimierte Geräte mit einer atemzugausgelösten Aerosolproduktion bzw. Aerosolfreigabe. Die Registrierung des Atemzuges und die Koordination der Aerosolproduktion bzw. der Aerosolfreigabe kann dabei entweder durch das Gerät selbst erfolgen oder durch eine manuelle Auslösung des Patienten. Die manuelle Auslösung der Aerosolfreigabe erfordert eine hohe Koordinationsfähigkeit durch den Patienten, die ebenfalls geschult werden muss (Abbildung 9).

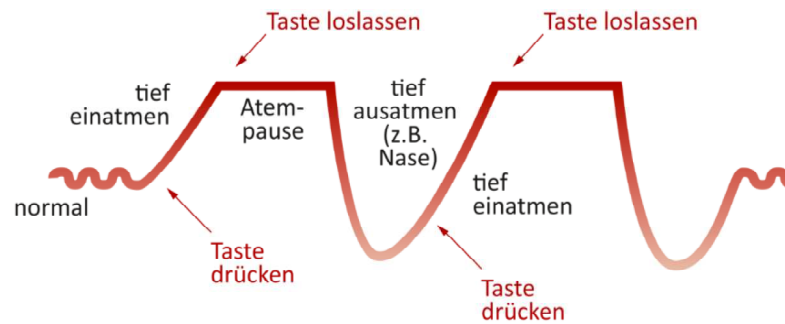


Abbildung 9: Ablauf des Atemmanövers bei der Inhalation mit einem mechanischen Unterbrecher. Bei der Einatmung wird die Taste gedrückt und es kommt zur Aerosolfreisetzung. Während der Ausatmung wird die Taste losgelassen wodurch der Luftstrom unterbrochen wird und keine Aerosolfreisetzung aus dem Vernebler stattfindet [Bildquelle: PARI].

1.4.2 Train the Trainer

Schulungen der Patienten können helfen, die Fehlerquote bei Inhalativa nachhaltig zu senken (1;64;65). Mehrere nationale wie internationale Studien zeigten, dass die kompetente Beratung durch einen Apotheker hierbei einen wertvollen Beitrag leistet und die Inhalationstherapie des Patienten verbessert (8-19). Diese Erkenntnisse sorgten für eine entsprechende Aufgabendelegation an Apotheker in den nationalen Asthma-Leitlinien in Großbritannien, in den USA und seit 2010 auch in Deutschland (9;66).

Das Erlangen einer entsprechenden Trainerkompetenz stellt allerdings eine Herausforderung dar. So zeigte sich weltweit, dass die Inhalationsmanöver von Trainern oft auch Fehler aufweisen und optimierungsbedürftig sind (67-74). Hierbei stellten Basheti et al. 2011 fest, dass die Fehler von Apothekern bei der Inhalation mit zwei ausgewählten PI (Diskus und Turbohaler) identisch waren mit denen von Patienten (69). Darüber hinaus beobachteten sie, dass dies unabhängig vom Ort und von unterschiedlichen Gesundheitssystemen in Jordanien und Australien gleichermaßen galt. Ein aktives Inhalationstraining ist demnach ebenfalls für Trainer wichtig zur Optimierung der Inhalationstherapie.

Zum (Selbst-)Studium zur Ausbildung einer Beratungskompetenz im Bereich Inhalativa steht eine große Auswahl an Schulungsmaterialien von Firmen sowie von nationalen bzw. internationalen Fachgesellschaften zur Verfügung. Neben dem Selbststudium gibt es zur Weiterbildung auch strukturierte Schulungsprogramme. In Deutschland bietet die deutsche Atemwegsliga Train-the-Trainer Seminare für NASA (Nationales Ambulantes Schulungsprogramm für erwachsene Asthmatiker) und COBRA (Chronisch obstruktive Bronchitis mit oder ohne Emphysem - Ambulantes Schulungsprogramm für COPD-Patienten) an (75). Für Apotheker bietet die ABDA ein Weiterbildungsseminar „Pharmazeutische Betreuung für Patienten mit Asthma und COPD“ an (76).

Schulungsziele in Train-the-Trainer Seminaren sind neben der Optimierung der eigenen Inhalation auch das Erkennen und Bewerten von Inhalationsfehlern und die Anleitung zu Korrekturmaßnahmen. Zusätzlich kann nach Basheti et al. 2009 die Ausstattung von Apothekern mit effektiven Trainingsgeräten sowie die Motivation in ihrer Rolle bei der Patientenschulung die Beratungskompetenz der Apotheker langfristig steigern (12).

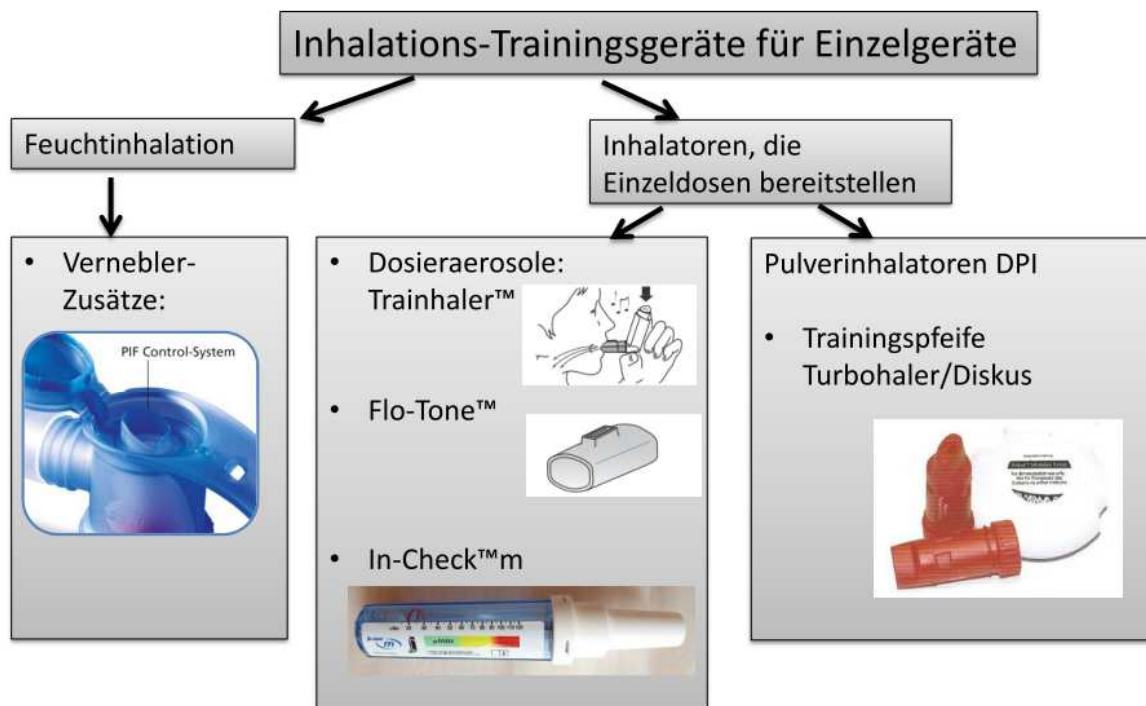
1.4.3 Schulungs- und Analysegeräte

Für die Schulung der Handhabung sowie des spezifischen Atemmanövers von Inhalationsgeräten steht neben den entsprechenden Placebo-Trainingsgeräten der Hersteller auch eine Vielzahl von Inhalations-Trainingsgeräten mit Überwachungsfunktionen zur Verfügung (s. Abbildung 10) (77).

Insbesondere bei Inhalatoren zur Abgabe von Einzeldosen ist ein korrektes Inhalationsmanöver essentiell für die pulmonale Deposition, weshalb Schwerpunktschulungen des Atemmanövers zur Optimierung der Dosis sinnvoll sind. Zum Training der hierbei notwendigen Atemtechnik stehen Trainingsgeräte zur Verfügung, die meist den inspiratorischen Spitzenfluss als Zielparameter verwenden. Das Erreichen eines festgelegten Zielwertes wird hierbei optisch durch Farben bzw. aufblinkende Lichter oder akustisch signalisiert. Als kostengünstige und handliche Trainingsgeräte sind hier Pfeifen wie der Flotone oder die Trainingspfeifen für den Diskus oder den Turbohaler verfügbar (s. Abbildung 10). Komplexere Trainingsgeräte wie der In-Check-Dial ermöglichen durch Einstellung verschiedener Luftwiderstände am Mundstück die Simulation verschiedener Inhalatoren in einem Trainingsgerät. Da der inspiratorische Spitzenfluss ein notwendiger, aber nicht hinreichender Parameter für die Qualität des Inhalationsmanövers ist, wurden technisch komplexere Trainingsgeräte wie z.B. der Inhalationsmanager (IM) oder der Vitalograph AIM (Aerosol-Inhalations-Manager) entwickelt, die weitere Parameter wie die Beschleunigung des Luftstromes, die Inhalationsdauer und die Zeit des Atemanhaltens nach Beendigung der Inspiration kontrollieren und mit einer farbigen Darstellung von unterschiedlichen Zielbereichen arbeiten.

Zur Analyse der Qualität von Inhalationsmanövern steht mit dem Inhalationsqualität-Check-System (IQS) des IM (s. Seite 30) ein computergestütztes Auswertungssystem zur Verfügung (78;79). Für die systematische Erfassung, Bewertung und Dokumentation der vollständigen und korrekten Durchführung der Einzelschritte des kompletten Inhalationsvorganges werden Checklisten (s. Seite 30) eingesetzt.

Einfache Trainingsgeräte zur Optimierung der Inhalation



Technisch komplexere Trainingsgeräte zur Optimierung der Inhalation

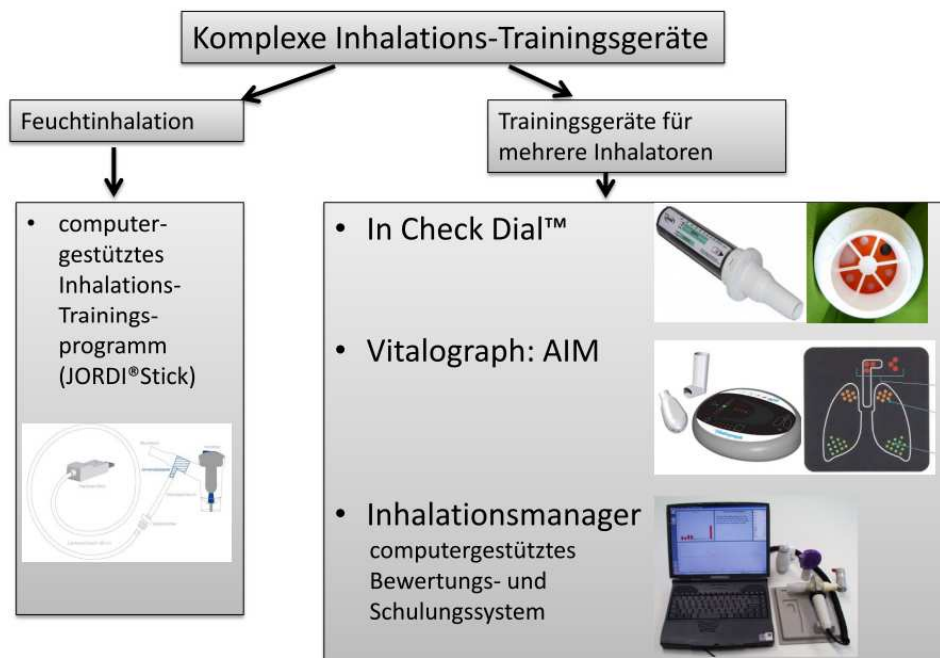


Abbildung 10: Überblick der auf dem deutschen Markt verfügbaren Trainingsgeräte zur Optimierung von Inhalationsmanövern.

Inhalationsmanager

Der IM (TEVA Pharmaceutical Industries Ltd, Tel Aviv, Israel) ist ein computergestütztes System mit einem Messprogramm und einem Schulungsprogramm zur Analyse und Schulung von Inhalationsmanövern. Beide Programme wurden erfolgreich zur Optimierung von Inhalationsmanövern bei Patienten eingesetzt (78-85).

Während der Inhalation wird der Inspirationsfluss gegen die Zeit auf einem Monitor dargestellt (optisches Feedback) und unmittelbar nach der Inhalation erhalten Patient und Arzt eine Beurteilung des Inhalationsmanövers. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit (s. Kapitel 4) wurde der IM erstmals als Trainingstool für Pharmaziestudierende eingesetzt.

Checklisten

Die Analyse des Inhalationsvorganges anhand von Checklisten ist die zurzeit gängige Praxis in Apotheken zur Beurteilung der Inhalationskompetenz von Patienten und zur Identifizierung des individuellen Beratungsbedarfes. Das Training der Patienten auf Grundlage dieser Informationen kann signifikant den Therapieerfolg verbessern (82;86).

In den meisten Studien wird zur gezielten und schnellen Erfassung der jeweiligen Inhalationstechnik eine gerätespezifische Checkliste verwendet. Der Review von Basheti 2014 zeigte allerdings, dass aufgrund einer fehlenden Standardisierung der Inhalte und Bewertungen von Checklisten bereits beim Vergleich von zwei PI (Turbohaler und Diskus) erhebliche Unterschiede in der Schrittbezeichnung, ihrer Gewichtung und der Auswertung bei verschiedenen Untersuchungen bestehen (86). Ein alternativer Ansatz ist die Analyse verschiedener Inhalatoren in einer gemeinsamen Checkliste, wie es beispielsweise in Deutschland im Rahmen der VITA-Studie (**V**erbesserung der **I**nhalationstechnik von **M**enschen mit **A**sthma und **C**OPD in **A**potheken) umgesetzt wurde (10). Diese umfassende Checkliste für alle unterschiedlichen Gerätetypen, die Einzeldosen zur Verfügung stellen, ermöglicht eine schnelle und einfache Integration in den Apothekenalltag. Aufgrund der Vielfalt der Inhalatoren und der gerätespezifischen Handhabungsschritte ist sie vergleichsweise komplex.

Trainingsapotheke zur Schulung von Pharmaziestudierenden an der Johannes Gutenberg Universität

Im Rahmen der pharmazeutischen Ausbildung an der Johannes Gutenberg Universität Mainz findet seit dem Wintersemester 2010 (87-89) ein Teil der Lehre der klinischen Pharmazie in der Trainingsapotheke statt. Die Trainingsapotheke bietet im Rahmen des Studiums im 6. Semester die praxisnahe Vermittlung theoretischer Beratungsschwerpunkte. Im Seminar „Asthma“ werden den Studierenden verschiedene Inhalationsgeräte und die entsprechenden Inhalationstechniken vorgestellt. Dabei haben sie die Möglichkeit verschiedene Inhalationsmanöver mit Placebo-Geräten aktiv durchzuführen.

Die Erkenntnisse zur Effektivität von Schulungselementen aus den Untersuchungen in Kapitel 4 Train-the-Trainer sollen zur Optimierung der Lehre in der Trainingsapotheke eingesetzt werden.

Manuskript eingereicht in „Die Krankenhauspharmazie“ September 2017.

2. VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNG DER AEROSOLCHARAKTERISTIKA VON DRUCKLUFTVERNEBLERN

2.1 UNTERSUCHUNG DER AEROSOLCHARAKTERISTIKA AUSGEWÄHLTER DRUCKLUFTVERNEBLER FÜR KINDER IN SIMULATIONSMODELLEN MIT VERNEBLUNG VON SALBUTAMOL

DRUG OUTPUT AND AEROSOL CHARACTERISTICS OF DIFFERENT JET NEBULIZERS FOR CHILDREN

HANNAH WALZ-JUNG¹, WOLFGANG KAMIN², IRENE KRÄMER¹

¹ Apotheke der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Langenbeckstrasse 1, 55131 Mainz, Deutschland, irene.kraemer@unimedizin-mainz.de

² Kinderklinik des Lutheran Hospitals Hamm, Werler Str.130, 59063 Hamm, Deutschland, WKamin@evkhamm.de

Interessenkonflikterklärung

Die experimentellen Untersuchungen wurden mit Unterstützung durch die Firma PARI Pharma durchgeführt.

2.1.1 Zusammenfassung

Fragestellung: Vernebler sind bei der Behandlung von Asthma bei Kindern eine empfohlene Behandlungsmethode. Da die Auswahl des richtigen Systems entscheidend für den Behandlungserfolg ist, wurde die Menge und Qualität der erzeugten Aerosole von fünf verschiedenen Druckluftverneblern der Anbieter PARI, MPV, Omron und PHILmed/3A Pharma anhand von in-vitro-Simulationsversuchen mit Salbutamol und einem kindertypischen Atemmanöver bestimmt.

Methoden: Die Aerosolperformance von fünf marktüblichen Druckluftverneblern (zwei davon speziell für die Behandlung von Kindern vorgesehen) wurde in zwei Simulationsmodellen verglichen. Dazu wurden mit dem PARI Compas II Atemzugsimulator das Atemverhalten von Kindern simuliert und unter standardisierten Bedingungen Kennzahlen zur Verneblung von Salbutamol (Sultanol forte® Fertiginhalat 2,5 mg/2,5 ml) über vier Minuten erhoben (n=6 Verneblungen). Die vernebelte Menge auf dem Inspirations- und Expirationsfilter, im Verbindungsstück und im Verneblergefäß wurde mittels HPLC bestimmt. Die Partikelgrößenverteilung der Aerosole (Feinpartikelfraktion $\leq 5 \mu\text{m}$, $\leq 3,3 \mu\text{m}$ und $\leq 2 \mu\text{m}$) wurde mittels Kaskadenimpaktion (Next Generation Impaktor, Ph.Eur. 7.0, Copley Scientific) bei vier Verneblungen gemessen.

Ergebnisse: Die Abgaberaten im Atemzugmodell und die Partikelgrößenverteilungen der produzierten Aerosole im Impaktormodell waren für die fünf ausgewählten Druckluftvernebler unterschiedlich. Die Drug Delivery Rate (DDR) innerhalb der ersten vier Minuten variierte von 80 $\mu\text{g}/\text{min}$ (LC Sprint) bis 28 $\mu\text{g}/\text{min}$ (MIDINEB). Die aus der DDR und dem Feinpartikelanteil $\leq 5 \mu\text{m}$ berechnete voraussichtliche intrapulmonal deponierte Wirkstoffmenge pro Zeit (Respirable Drug Delivery Rate) variierte zwischen 54 $\mu\text{g}/\text{min}$ (LC SPRINT) und 15 $\mu\text{g}/\text{min}$ (MIDINEB).

Schlussfolgerungen: Die auf dem Markt befindlichen Druckluftvernebler liefern bei simulierter Verneblung von Salbutamol mit kindertypischem Atemmanöver unterschiedlich hohe Abgaberaten der Aerosole und unterschiedliche Partikelgrößenverteilungen. Die Untersuchungsergebnisse können zur Optimierung der Behandlungseffektivität genutzt werden, indem ein Vernebler mit einer hohen Respirable Drug Delivery Rate und damit einer hohen intrapulmonalen Deposition gewählt wird. Dabei erwiesen sich die als spezifisch für Kinder deklarierten Druckluftvernebler LC Sprint und Calimero als am geeignetsten.

Stichworte: Verneblervergleich, Aerosoloutput, Aerosolcharakteristik, Kinder

2.1.2 Abstract

Aim: Nebulizers are recommended for the treatment of acute asthma in children. As choosing the right system can be a crucial factor for a successful aerosol therapy in children, the aerosol performance i.e. drug output parameters and aerosol characteristics of five different jet nebulizers from PARI, MPV, Omron und PHILmed/3A Pharma were determined.

Method: The aerosol performance of 5 five commercially available nebulizers (2 especially intended for children) was tested in two in-vitro models simulating the inhalation of albuterol (Sultanol forte® Inhalation solution 2.5 mg/2.5 ml; GSK) over four minutes nebulization time. Drug substance amounts were analyzed by HPLC. With a PARI Compas II breath simulator, mimicking the breathing pattern of a ten year old child, aerosol output rates and drug substance delivery to the inspiration filter and the expiration filter as well as the amounts in the connector device and in the nebulizer vessel were assessed (n= 6 nebulization). Further the aerodynamic particle of size (fine particle fraction $\leq 5 \mu\text{m}$, $\leq 3.3 \mu\text{m}$ and $\leq 2 \mu\text{m}$) the aerosols generated was determined via cascade impaction (Next Generation

Impactor Ph.Eur. 7.0, Copley Scientific; n= 4 nebulization).

Results: The five jet nebulizers tested differed in drug output as well as in aerodynamic particle size. On average Drug Delivery Rate (DDR) over four minutes varied between 80 $\mu\text{g}/\text{min}$ (LC Sprint) and 28 $\mu\text{g}/\text{min}$ (MIDINEB). Combining the DDR from the breath simulation trials with the results of cascade impaction, i.e. fine particle fractions $\leq 5 \mu\text{m}$, we calculated the expected drug delivery rate to the lung (Respirable Drug Delivery Rate, RDDR). Values differed between 54 $\mu\text{g}/\text{min}$ (LC SPRINT) and 15 $\mu\text{g}/\text{min}$ (MIDINEB) albuterol per minute.

Conclusion: The aerosol performance of the five nebulizers tested in 2 in vitro simulation models with albuterol differed considerably. For an effective treatment of children with nebulizers and a high patient compliance a high respirable drug delivery rate is crucial. According to our results jet nebulizers designed especially for paediatric patients (LC Sprint and Calimero) are advantageous. Thus our results can contribute to a more effective treatment of children with nebulizers.

Keywords: nebulizer, drug output, aerosol characteristics, children,

2.1.3 Einleitung/Zielsetzung

Hintergrund

Die inhalative Arzneimitteltherapie im Kindesalter ist ein wesentlicher Therapiebestandteil bei Atemwegserkrankungen wie Asthma, Bronchiolitis oder Mukoviszidose. Dabei stehen diverse Inhalationsgeräte zur Applikation von Arzneistoffen wie Antibiotika (Amikacin, Aztreonam, Colistin, Tobramycin, Levofloxacin), Sekretolytika (Dornase alpha, hypertone NaCl-Lösung), Broncholytika (Anticholinergika, Beta-Sympathomimetika) und antiinflammatorischen Wirkstoffen (Glucocorticoide, Cromoglicinsäure) zur Verfügung. Bei Kindern ist die effiziente pulmonale Applikation von Arzneimitteln aufgrund der Anatomie und der hohen Atemfrequenz bei gleichzeitig niedrigem Atemzugvolumen besonders schwierig.

Ausschlaggebend für den klinischen Erfolg der Inhalationstherapie bei Atemwegserkrankungen ist eine ausreichende Deposition in den peripheren Atemwegen. Druckluftvernebler können diese Hürde in der Regel gut meistern und sind im klinischen Alltag in akuten Situationen oder zur Applikation hoher Wirkstoffmengen weit verbreitet.

Die auf dem Markt verfügbaren Verneblersysteme sind meist sowohl für die Behandlung von Erwachsenen wie auch von Kindern geeignet. Daneben gibt es Geräte die speziell für die Behandlung von Kindern vorgesehen sind. Die pulmonale Deposition wird durch die Aerosolqualität sowie durch die Compliance des jeweiligen Patienten beeinflusst. Die Partikelgrößenverteilung der Aerosole aus Druckluftverneblern ist unabhängig vom Atemfluss des Patienten. Die Aerosole sind polydispers und weisen eine relativ breite Streuung der Partikelgrößenverteilung auf. Die Aerosolqualität ist abhängig von der Arzneimittelformulierung und dem eingesetzten Verneblergerät. Abbildung 11 zeigt den Einfluss der (aerodynamischen) Partikelgröße eines Aerosols auf die Deposition im Atmungstrakt. Die in-vitro Bestimmung der aerodynamischen Partikelgröße erfolgt mit Impaktoren [2]. In Abbildung 12 ist die modellhafte Korrelation der Impaktorstufen eines Andersen-Kaskadenimpaktors und der voraussichtlichen Deposition in den Atemwegen nach [3] dargestellt.

Zur Charakterisierung der Verneblergeräte stellen die Anbieter in-vitro-Daten für Standard-Aerosole (0,9% NaCl-Lösung oder 1% NaF-Lösung nach DIN EN 13544-1 [4]) zur Verfügung. Die Angaben in den Gebrauchsinformationen beschränken sich in der Regel auf das Füllvolumen sowie auf Kennzahlen für die Partikelgrößenverteilung und Angaben zum Aerosoloutput.

Der direkte Vergleich der Geräte wird dadurch erschwert, dass die Testungen unter unterschiedlichen Versuchsbedingungen erfolgen bzw. Angaben dazu fehlen [5]. In der Praxis liegen dem behandelnden Arzt daher speziell bezüglich der Behandlung von Kindern begrenzte Informationen zur Therapieoptimierung vor.

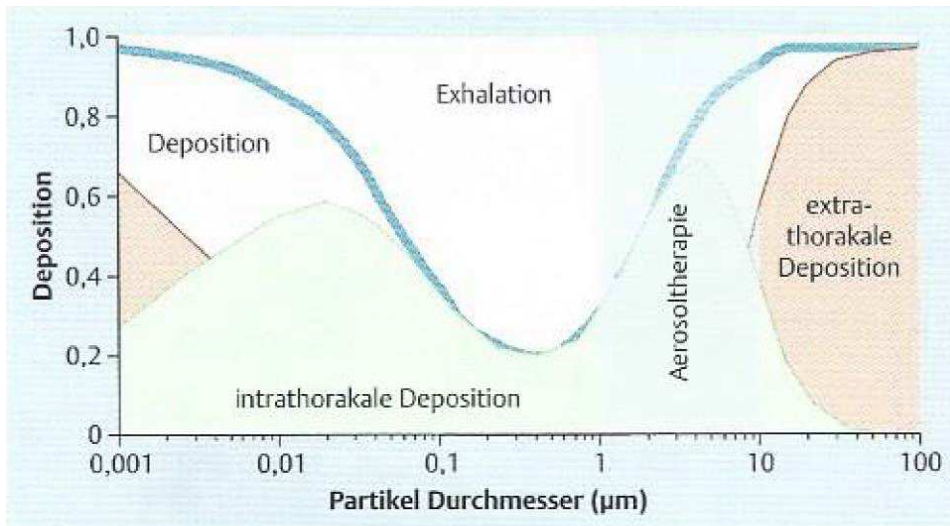


Abbildung 11: Deposition von Aerosolpartikeln in Abhängigkeit von der (aerodynamischen) Partikelgröße nach [1].

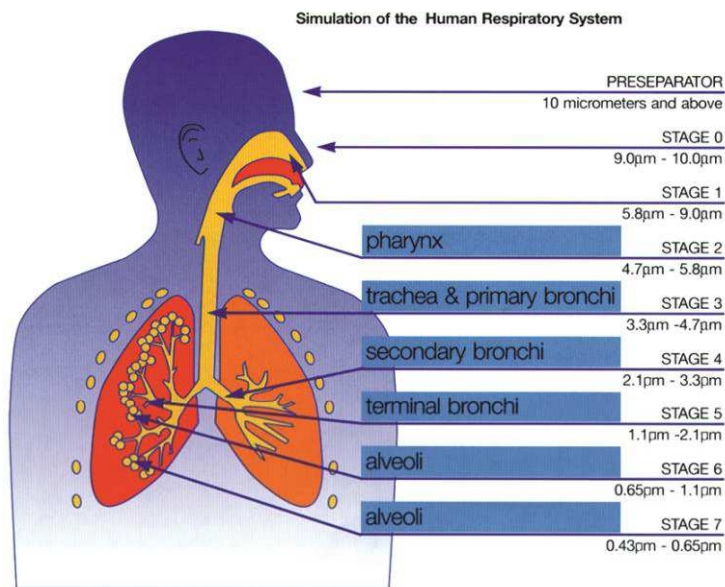


Abbildung 12: Modell zur Korrelation der Impaktorstufen eines Andersen-Kaskadenimpaktors und der voraussichtlichen Deposition in den Atemwegen nach [3].

Zielsetzung/Fragestellung

Ziel der Untersuchungen war es, die mit verschiedenen Druckluftverneblern erzeugten Aerosole in vitro zu charakterisieren. Dazu sollte die Aerosolperformance von fünf marktüblichen Druckluftverneblern, zwei davon speziell für die Behandlung von Kindern vorgesehen, in zwei Simulationsmodellen verglichen werden. Mit einem Atemzugsimulator sollte das Atemverhalten von Kindern simuliert und unter standardisierten Bedingungen Kennzahlen zur Verneblung von Salbutamol (Sultanol forte® Fertiginhalat 2,5 mg/2,5 ml) über vier Minuten erhoben werden. Die aerodynamische Partikelgrößenverteilung der erzeugten Aerosole sollte mit dem Next Generation Impaktor (NGI) analysiert werden.

Im Einzelnen sollten folgende Fragestellungen untersucht werden (Abkürzungen vgl. Tabelle 7: Untersuchungen mit dem Atemzugsimulator und Tabelle 8: Untersuchungen mit dem Kaskadenimpaktor):

- Wie hoch und wie gleichmäßig ist der Output der Vernebler über eine bestimmte Zeit?
Untersuchungsparameter: Aerosol-Outputraten TOR, DDR im Messzeitraum 0-2 bzw. 2-4 Minuten.
- Wie ist das Partikelgrößenspektrum der durch die Vernebler produzierten Aerosole?
Untersuchungsparameter: MMAD, GSD, $FPF_{\leq 2 \mu m}$, $FPF_{\leq 3,3 \mu m}$ und $FPF_{\leq 5 \mu m}$.
- Wie viel des freigesetzten Aerosols steht dem Patienten zur Inhalation zur Verfügung und wie hoch ist die potentiell intrapulmonal verfügbare Arzneistoffmenge pro Minute?
Untersuchungsparameter: DDR über vier Minuten und die daraus berechnete RDDR.
- Welchen Einfluss auf die Outputleistung der Vernebler hat die geringere Atemflussrate bei den Versuchen mit dem Atemzugsimulator im Vergleich zum höheren konstanten Fluss bei den Partikelgrößenmessungen mittels NGI?
Untersuchungsparameter: TOR, DDR im Messzeitraum 0-4 Minuten.
- Unterscheiden sich die verschiedenen Verneblermodelle bezüglich der Wirkstoffbilanzierung?
Untersuchungsparameter: Restmenge Wirkstofflösung im Verneblergefäß, Wirkstoffmenge auf dem Expirationsfilter bzw. im Y-Stück, Recovery.

2.1.4 Materialien und Methoden

Ausgewählte Druckluftvernebler

Bei den Druckluftverneblern handelt es sich um kompressorbetriebene Verneblersysteme bestehend aus einem Kompressor, der über einen Druckluftschlauch an den Vernebler mit Mundstück angeschlossen wird.

Es wurden fünf zum Zeitpunkt der Versuchsdurchführung in Deutschland kommerziell erhältliche Druckluftvernebler für Kinder getestet. Diese sind in Tabelle 5 gelistet.

Tabelle 5: Für die Untersuchung ausgewählte Druckluftvernebler.

Geräte-Kurzbezeichnung	LC Sprint®	Family	Calimero	V.V.T. 01	MIDINEB
Anbieter	PARI	MPV	MPV	Omron	PHILmed/3A Health Care
Verneblertyp	PARI LC Sprint® Junior (gelbe Prallplatte)	MedelJet	CalimeroJet	Omron V.V.T. 01	Ampolla Neb-jet
Kompressortyp	PARI BOY® SX	MPV Micro-Drop® Family	MPV Micro-Drop®	Omron Com-pAir NE-C801	MIDINEB
Abbildung getestetes System					
Vorgesehene Patientengruppe	Kleinkinder und Babys ab dem ersten Lebensmonat	Erwachsene und Kinder	Kinder	Erwachsene und Kinder	Erwachsene und Kinder
Anmerkungen zum Geräteaufbau	Ventile im Verneblergefäß und Mundstück	Ventil im Verneblergefäß	Ventil im Mundstück	Luftöffnung am Mundstück/lose Steckverbindung im Verneblergefäß	Luftöffnung im Verneblergefäß
Serien-/LOT-Nummern	2W12A05180	340417	001667	20120201387 UF	LOT 12/18825

® im Fließtext wurde auf die Kennzeichnung des Markenzeichens verzichtet

Quantitative Bestimmung von Salbutamol

Sultanol forte® Fertiginhalat 2,5 mg/2,5 ml (GlaxoSmithKline, München, Germany, Ch.B.: 2E003) wurde unter standardisierten Bedingungen über jeweils vier Minuten vernebelt. Die quantitative Bestimmung der Modellsubstanz Salbutamol wurde mittels HPLC und UV/VIS-Detektion durchgeführt. Die eingesetzten Geräte und die Analysebedingungen sind in Tabelle 6 dargestellt. Sultanol forte® enthält 3,0 mg Salbutamolsulfat (entsprechend 2,5 mg Salbutamol) pro 2,5 ml Fertiginhalat.

Tabelle 6: Kennzahlen der HPLC-Methode zur quantitativen Bestimmung von Salbutamol.

Analytik von Salbutamolsulfat	
HPLC-Anlage	Waters Alliance 2695 Separation Module
Detektor	Waters 996 Photodiode Array Detector
Analysensoftware	Waters Empower Pro Version 6.10.01.00
Säule	PerfectChrom® 100 CN, 10 µm, 250 x 4,6 mm, MZ Analysentechnik
Fließmittel	3:97 Acetonitril/Phosphatpuffer pH 3,0 R1 Ph.Eur.
Flussrate	1,0 ml/min
Injektionsvolumen	100 µl
UV/VIS-Detektionswellenlänge	265 nm
Analysenzeit	8 min
Temperatur	Raumtemperatur 23 ± 5°C
Proben Temperatur	25°C
Retentionszeit	4,5 min
Linearität R ²	0,999966
Intraday Richtigkeit [%]	-2,19
Interday Richtigkeit [%]	-3,01

Untersuchung der Aerosoloutputleistung von ausgewählten Druckluftverneblern mit dem Atemzugsimulator

Der eingesetzte Atemzugsimulator Compas II der Firma PARI ist eine computergesteuerte Sinuspumpe, die ein Atemmanöver simuliert indem ein bestimmtes Luftvolumen mit einer definierten Frequenz bewegt wird. Die Untersuchungen wurden mit dem kindertypischen Atemmanöver (Alter 10 Jahre) nach [5] durchgeführt: 225 ml Atemvolumen, 16 Atemzüge pro Minute, Verhältnis Ein-/Ausatemungszeit 40:60.

Von jedem der fünf ausgewählten Druckluftverneblermodelle wurden jeweils zwei verschiedene Geräte mit dem Atemzugsimulator über vier Minuten untersucht und je drei Verneblungen durchgeführt ($n_{\text{total}}=6$).

In Tabelle 7 sind die Untersuchungsparameter mit den Bestimmungsmethoden zusammengestellt.

Tabelle 7: Untersuchungsparameter und Bestimmungsmethoden der Versuche mit dem Atemzugsimulator und kindertypischem Atemzugsmanöver bei der Verneblung von Salbutamol forte®

Untersuchungsparameter	Definition	Bestimmungsmethode
Einwaage Inhalationslösung [mg]	Menge an Inhalationslösung Sultanol forte im Verneblergefäß nach Überführung einer Ampulle	Gravimetrische Bestimmung der Gewichts Differenz leeres/ befülltes Verneblergefäß vor dem Start der Verneblung
TOR Total Output Rate [mg/min]	Verneblungsrate/gesamter Massenausstoß an Inhalationslösung Sultanol forte, der pro Minute aus dem Vernebler freigesetzt wird: Auswertung über den Verneblungszeitraum 0-4 min als Durchschnittswert (TOR _{0-4 Minuten})	Gravimetrische Bestimmung der Gewichts Differenz des befüllten Verneblergefäßes am Anfang/Ende der Verneblung
Aus TOR berechnete Menge Salbutamol in der vernebelten Inhalationslösung [µg]	Menge an vernebeltem Salbutamol über den Verneblungszeitraum 0-4 min	Berechnung auf Basis der deklarierten Konzentration von 1000 µg Salbutamol/ml Inhalationslösung und der Dichte der Inhalationslösung (1,00439 g/ml)
DDD Drug Delivered Dose [µg]	Gemessene Arzneistoffmenge auf dem Inspirationsfilter für den Verneblungszeitraum 0-2 min (DDD _{0-2 Minuten}), 2-4 min (DDD _{2-4 Minuten}), bzw. als Durchschnittswert 0-4 min (DDD _{0-4 Minuten}); entspricht der dem Patienten zur Verfügung stehenden Dosis	Quantitative Bestimmung von Salbutamol mittels HPLC

Vergleichende Untersuchung der Aerosolcharakteristika von Druckluftverneblern

DDR Drug Delivery Rate [$\mu\text{g}/\text{min}$]	Die pro Minute auf dem Inspirationsfilter abge- schiedene Arzneistoffmenge: Auswertung bzgl. Gleichmäßigkeit der Ab- scheidung im Zeitraum 0-2 min (DDR _{0-2 Minuten}) und 2-4 min (DDR _{2-4 Minuten}) bzw. als Durchschnittswert 0-4 min (DDR _{0-4 Minuten})	Berechnung aus DDD und Zeitintervall
Prozentuale Abscheiderate von Salbutamol [%]	Prozentuale Abscheiderate von Salbutamol aus der DDR bezogen auf die berechnete Wirkstofffreiset- zungsrate aus der TOR über den Verneblungszeit- raum.	Berechnung aus der DDR _{0-4 Minuten} und der aus der TOR _{0-4 Minuten} berechneten Salbutamol-freisetzung
DED, Drug Expiratory Dose [μg]	Gemessene Arzneistoffmenge auf dem Expirati- onsfilter nach vier Minuten Verneblung.	Quantitative Bestimmung von Salbutamol mittels HPLC
Restmenge Inhalati- onslösung im Ver- neblergefäß [%]	Restmenge an Inhalationslösung Sultanol forte im Verneblergefäß nach vier Minuten Verneblung als prozentualer Anteil der beim jeweiligen Versuch eingefüllten Menge.	Gravimetrische Bestimmung der Gewichts Differenz des befüllten Verneblergefäßes am Anfang/Ende der Verneblung
Restmenge Salbuta- mol im Verneblerge- fäß [%]	Restmenge Salbutamol im Verneblergefäß nach vier Minuten Verneblung als prozentualer Anteil der beim jeweiligen Versuch eingefüllten Menge.	Quantitative Bestimmung von Salbutamol mittels HPLC
Menge Salbutamol im Verbindungsstück [μg]	Menge Salbutamol im Y-Verbindungsstück nach vier Minuten Verneblung.	Quantitative Bestimmung von Salbutamol mittels HPLC
Recovery [%]	Insgesamt wiedergefundene Gesamtmenge Arz- neistoff (Verneblungsgefäß, Inspirationsfilter, Ex- pirationsfilter, Y-Stück) als prozentualer Anteil der beim jeweiligen Versuch eingefüllten Menge.	Berechnung aus den jeweils gemessenen Mengen an Sal- butamol.

Versuchsaufbau

An den Atemzugssimulator wird ein Filtersystem mit Inspirations- und Expirationsfilter an-
geschlossen, das mit elektrostatischen Filtern (PARI GmbH) bestückt wird (s. Abbildung 13).

Mittels des Inspirationsfilters wird die beim Einatmen abgegebene Inhalationslösung und
mittels des Expirationsfilters die beim Ausatmen abgegebene Inhalationslösung erfasst. Die
am Inspirationsfilter abgeschiedene Arzneistoffmenge entspricht der dem Patienten zur
Verfügung stehenden Dosis. Hierbei handelt es sich um eine Variation der Methode zur
Bestimmung der Freisetzungsrates nach Ph. Eur 2.9.44 (Zubereitungen zur Verneblung:
Charakterisierung), bei der auf einem Filter die Gesamtmenge der Inhalationslösung
bestimmt wird, die der Vernebler freisetzt [7].

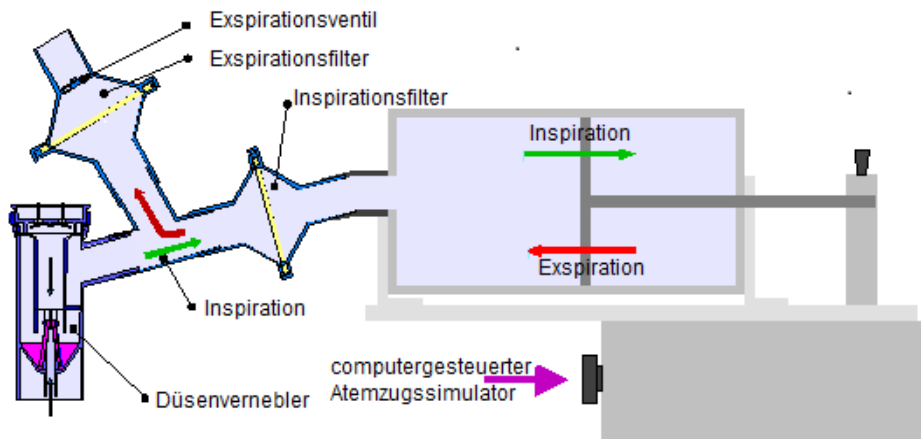


Abbildung 13: Versuchsaufbau mit dem Atemzugsimulator PARI Compas II zur Bestimmung der Aerosoloutputraten auf einem Inspirations- und einem Expirationsfilter (Bild mit freundlicher Genehmigung der Firma PARI).

Versuchsdurchführung

Der Vernebler wurde für jeden Versuch mit dem gesamten Inhalt einer Ampulle Sultanol forte® (1000 µg Salbutamol/ml Inhalationslösung) befüllt. Bei jeder Befüllung wurde die eingefüllte Inhalationslösung gewogen und das Volumen bzw. die Ausgangsmenge Salbutamol berechnet. Im Mittel wurden 2,563 g Inhalationslösung entsprechend 2,552 ml Lösung bzw. 2552 µg Salbutamol eingefüllt (Dichte = 1,00439).

Nach dem Start des Kompressors wurde mit dem Atemzugsimulator die Atmung über 32 Atemzüge, entsprechend einer Verneblungszeit von zwei Minuten, simuliert. Danach wurden Kompressor und Atemzugsimulator ausgeschaltet und der Inspirationsfilter gewechselt. Mit dem neuen Inspirationsfilter wurde die Verneblung über weitere 32 Atemzüge fortgesetzt (entsprechend einer Gesamt-Verneblungszeit von vier Minuten).

Zur Probenaufbereitung wurden die Filter mit 25 ml 0,9% NaCl-Lösung in ein Braunglas überführt, das Verbindungsstück und das Verneblergefäß mit 25 bzw. 50 ml 0,9% NaCl-Lösung gespült und für je 20 min bei 250 Upm auf einem Rüttler bewegt. Die Probenaufbereitung zur Bestimmung des abgeschiedenen Salbutamols erfolgte bei den Inspirationsfiltern nach zwei und vier Minuten, beim Expirationsfilter, dem Y-Verbindungsstück und den Proben aus dem Verneblergefäß nach vier Minuten.

Am Ende der Verneblungszeit von vier Minuten wurde das Restgewicht der Inhalationslösung im Verneblergefäß gewogen und die Verneblungsrate (TOR) berechnet.

Untersuchung der aerodynamischen Partikelgrößenverteilung mittels Kaskadenimpaktion für ausgewählte Druckluftvernebler

Der Next Generation Kaskadenimpaktor (NGI) (Gerät E, Ph.Eur. 2.9.18) dient zur Bestimmung der aerodynamischen Partikelgrößenverteilung von Aerosolen [2]. Dazu wird das Aerosol mit einer konstanten Durchflussrate nacheinander durch unterschiedliche Lochplatten geleitet. Die Partikel impaktieren je nach Größe im Induction Port (Einlassrohr), auf den jeweiligen Abscheideplatten oder auf dem MOC-Filter (Micro Orifice Collector = Feinstpartikelfilter) im Impaktor (s. Abbildung 14). Gemäß Ph.Eur. wird eine Durchflussrate von 15 Liter pro Minute angewandt und es gelten die im Arzneibuch angegebenen Trenngrenzen.

Die Bestimmung der aerodynamischen Partikelgrößenverteilung der Aerosole erfolgte bei vier Verneblungen eines Gerätes jedes Verneblermodelles mit dem NGI.

In Tabelle 8 sind die Untersuchungsparameter mit den Bestimmungsmethoden zusammengestellt.

Tabelle 8: Untersuchungen mit dem Next Generation Kaskaden-Impaktor (NGI) – Parameter Aerosolqualität/Bestimmungsmethoden.

Parameter	Definition	Bestimmungsmethode
Einwaage Inhalationslösung [mg]	Menge an Inhalationslösung Sultanol forte im Verneblergefäß nach Überführung einer Ampulle.	Gravimetrische Bestimmung der Gewichts-differenz leeres/befülltes Verneblergefäß vor dem Start der Verneblung
MMAD Mass Median Aerodynamic Diameter [μm]	Massenbezogener aerodynamischer Median der Partikel-/Tropfengrößenverteilung: 50% der Teilchen haben einen kleineren oder gleich großen Durchmesser wie der MMAD	Quantitative HPLC-Bestimmung von Salbutamol für die einzelnen Impaktorstufen. Auswertung der Partikelgrößenverteilung mittels Copley Inhaler Testing Data Analysis Software (CITDAS)
GSD Geometric Standard Deviation [μm]	Streuungsmaß für die Partikelgrößenverteilung (geometrische Standardabweichung des MMAD)	
FPF Fine Particle Fraction [%]	Feinpartikel-Fraktion = prozentualer Anteil der Teilchen unterhalb einer bestimmten Grenze der Teilchengrößenverteilung bezogen auf die Gesamtmenge Aerosol im Impaktor (Induction Port, Abscheideplatten, MOC-Filter): In der Auswertung wurde der Anteil unterhalb der Partikelgrößengrenzwerte $\leq 5 \mu\text{m}$, $\leq 3,3 \mu\text{m}$ und $\leq 2 \mu\text{m}$ betrachtet ($\text{FPF}_{\leq 5 \mu\text{m}}/\text{FPF}_{\leq 3,3 \mu\text{m}}/\text{FPF}_{\leq 2 \mu\text{m}}$).	
DDD Drug Delivered Dose [μg]	Gesamtmenge Aerosol im Impaktor (Induction Port, Abscheideplatten, MOC-Filter), entspricht der dem Patienten zur Verfügung stehenden Dosis.	Quantitative Bestimmung von Salbutamol mittels HPLC

Parameter	Definition	Bestimmungsmethode
RDDR Respirable Drug Delivery Rate [µg/min]	Aerosolmenge pro Zeiteinheit, die dem Patienten voraussichtlich in den tieferen Lungenabschnitten zur Verfügung steht. Nach Ph.Eur. und der DIN EN 13544-1 sind Partikel $\leq 5 \mu\text{m}$ besonders lungengängig ($\text{RDDR}_{\leq 5 \mu\text{m}}$), darüber hinaus wurden auch noch die Abgaberaten für die Partikelfractionen $\leq 3,3 \mu\text{m}$ und $\leq 2 \mu\text{m}$ betrachtet ($\text{RDDR}_{\leq 3,3 \mu\text{m}}/\text{RDDR}_{\leq 2 \mu\text{m}}$).	Rechnerische Kombination des Parameters DDR aus den Untersuchungen mit dem Atemzugsimulator mit dem Parameter FPF aus den Impaktor-Untersuchungen: $\text{RDDR} = \text{DDR} \times \text{FPF}$
TOR Total Output Rate [mg/min]	Verneblungsrate/gesamter Massenausstoß an Inhalationslösung Sultanol forte, der pro Minute aus dem Vernebler freigesetzt wird: Auswertung über den Verneblungszeitraum 0-4 min als Durchschnittswert ($\text{TOR}_{0-4 \text{ Minuten}}$)	Gravimetrische Bestimmung der Gewichts-differenz des befüllten Verneblergefäßes am Anfang/Ende der Verneblungszeit (vier Minuten)
Restmenge Inhalationslösung im Verneblergefäß [%]	Restmenge an Inhalationslösung Sultanol forte im Verneblergefäß nach vier Minuten Verneblungszeit als prozentualer Anteil der beim jeweiligen Versuch eingefüllten Menge.	Gravimetrische Bestimmung der Gewichts-differenz des befüllten Verneblergefäßes am Anfang/Ende der Verneblung
Restmenge Salbutamol im Verneblergefäß [%]	Restmenge Arzneistoff im Verneblergefäß nach vier Minuten Verneblung als prozentualer Anteil der beim jeweiligen Versuch eingefüllten Menge.	Quantitative Bestimmung von Salbutamol mittels (HPLC)
Recovery [%]	Insgesamt wiedergefundene Menge Salbutamol (Impaktor mit Induction Port, Verneblergefäß) als prozentualer Anteil der beim jeweiligen Versuch eingefüllten Menge.	Addition der gefundenen Mengen an Salbutamol aus den jeweiligen Salbutamolmengen.

Versuchsaufbau

Der vorgekühlte Kaskadenimpaktor (Next Generation Pharmaceutical Impaktor S/N NGI-0271, Copley Scientific, United Kingdom), wird an eine Vakuumpumpe angeschlossen und mit dem Vernebler verbunden (s. Abbildung 15).

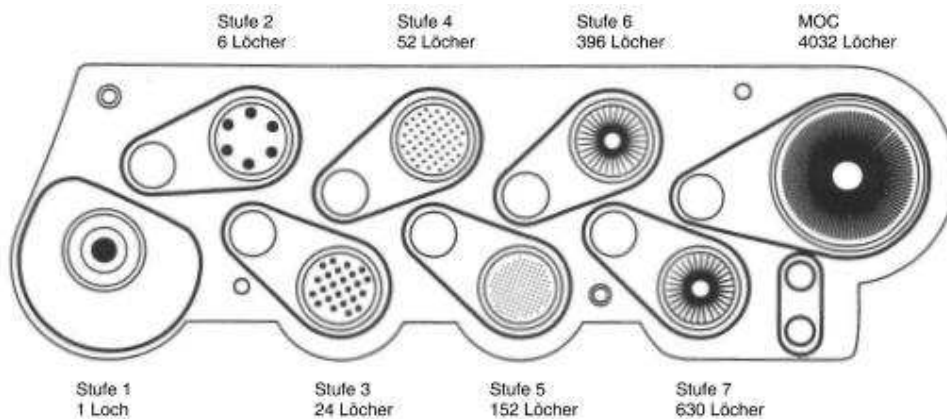


Abbildung 14: Darstellung des Next Generation Kaskaden-Impaktors (NGI/Gerät E nach der Ph.Eur) zur Messung der aerodynamischen Partikelgrößenverteilung von Zubereitungen zur Inhalation [7].

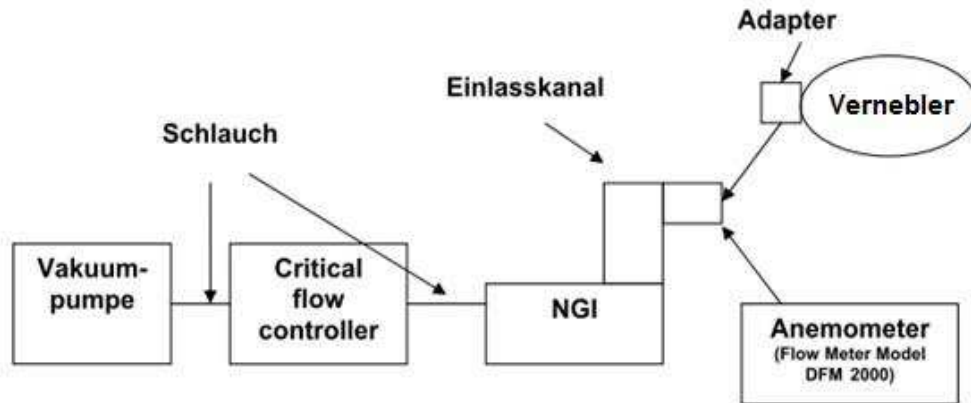


Abbildung 15: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus zur aerodynamischen Partikelgrößenbestimmung gemäß Ph.Eur. [8].

Versuchsdurchführung

Der Vernebler wurde für jeden Versuch mit dem gesamten Inhalt einer Ampulle Salbutamol (1000 µg Salbutamol/ml Inhalationslösung) befüllt. Im Mittel wurden bei den Untersuchungen mit dem Kaskadenimpaktor 2,576 g Inhalationslösung entsprechend 2,587 ml Lösung bzw. 2587 µg Salbutamol eingefüllt (Dichte = 1,00439).

Um eine mögliche Beeinflussung der Partikelgröße durch Verdunstungsvorgänge zu minimieren wurden der Impaktor auf $6 \pm 2^\circ\text{C}$ vorgekühlt (mindestens 90 min bei 3°C im Kühlschrank) und die Umgebungsbedingungen standardisiert ($18 \pm 5^\circ\text{C}$, $50 \pm 13\%$ relative Luftfeuchte).

Nach vier Minuten Verneblungszeit wurde die Menge an Salbutamol im Induction Port, auf den Abscheideplatten der Stufen 1-7 und dem MOC-Filter sowie im Verneblergefäß mittels HPLC bestimmt. Die Probenstellen wurden mit 5 ml bzw. das Verneblergefäß mit 25 ml 0,9% NaCl-Lösung gespült und die Proben auf einem Rüttler 20 min bei 200 Upm gemischt.

Die Auswertung der Partikelgrößenverteilung aus den HPLC-Ergebnissen erfolgte entsprechend Ph.Eur. mit der Auswertungssoftware von Copley Scientific (Copley Inhaler Testing Data Analysis Software, CITDAS Version 2.00 Wibu).

Am Ende der Verneblungszeit von vier Minuten wurde das Restgewicht der Inhalationslösung im Verneblergefäß gemessen und die Verneblungsrate (TOR) berechnet.

2.1.5 Ergebnisse

Die Aerosolcharakteristika der fünf in Simulationsversuchen mit salbutamolhaltigen Inhalationslösungen getesteten Druckluftvernebler sind in Tabelle 9 (Untersuchung mit dem Atemzugsimulator) und Tabelle 10 (Untersuchung mit dem Kaskadenimpaktor) dargestellt.

Vergleichende Untersuchung der Aerosolcharakteristika von Druckluftverneblern

Tabelle 9: Aerosolcharakteristika bei Simulation eines kindertypischen Atemmanövers mit dem Atemzugsimulator PARI Compas II über vier Minuten Verneblung mit Salbutamol als Modellsubstanz (Abkürzungen siehe Tabelle 7).

Vernebler/Kompressor	LC Sprint®	Family	Calimero	V.V.T. 01	MIDINEB
Versuche Atemzugsimulation	Mittelwerte ± relative Standardabweichung [%] (n=6 mit je 2 Geräten)				
Durchschnittliche TOR _{0-4 Minuten} [mg/min]	230,2 ± 7,7	154,0 ± 4,8	146,5 ± 12,1	143,1 ± 11,1	151,9 ± 30,9
Berechnete Menge Salbutamol in TOR [µg/min]	229,2 ± 7,7	153,3 ± 4,8	145,9 ± 12,1	142,5 ± 11,1	151,3 ± 30,9
DDD _{0-2 Minuten} [µg]	160,5 ± 7,7	132,7 ± 3,2	135,3 ± 19,0	90,8 ± 4,7	65,3 ± 44,0
DDD _{2-4 Minuten} [µg]	159,4 ± 4,9	131,4 ± 7,9	106,9 ± 22,3	80,57 ± 8,3	47,2 ± 49,9
DDD _{0-4 Minuten} [µg]	319,9 ± 6,2	264,0 ± 5,3	242,2 ± 19,8	171,4 ± 5,8	112,5 ± 46,3
DDR _{0-2 Minuten} [µg/min]	80,3 ± 6,2	66,3 ± 3,2	67,6 ± 19,0	45,4 ± 4,7	32,7 ± 44,3
DDR _{2-4 Minuten} [µg/min]	79,7 ± 4,9	65,7 ± 7,9	53,45 ± 22,5	40,3 ± 8,3	23,6 ± 49,9
Abnahme DDR nach 2 min [%]	1 ± 4,0	1 ± 5,5	21 ± 10,8	11 ± 6,2	28 ± 28,6
DDR _{0-4 Minuten} [µg/min]	80,0 ± 6,2	66,0 ± 5,3	60,5 ± 19,8	42,8 ± 5,8	28,1 ± 46,3
Prozentuale Abscheiderate von Salbutamol [%]	35	43	41	30	19
DED _{0-4 Minuten} [µg]	386,1 ± 5,3	38,8 ± 31,3	140,2 ± 14,4	32,6 ± 18,9	21,5 ± 59,2
Gravimetrisch bestimmte Restmenge Inhalationslösung im Verneblergefäß [%]	64 ± 4,0	77 ± 1,7	79 ± 4,0	78 ± 3,1	79 ± 8,8
Mittels HPLC bestimmte Restmenge Salbutamol im Verneblergefäß [%]	64 ± 7,2	79 ± 0,8	79 ± 3,8	78 ± 2,7	81 ± 8,1
Mittels HPLC bestimmte Menge Salbutamol im Verneblergefäß nach 4 min [µg]	1632 ± 8,1	2022 ± 1,6	2042 ± 3,5	2006 ± 4,0	2079 ± 7,7
Mittels HPLC bestimmte Menge Salbutamol im Verbindungsstück [µg]	10,8 ± 16,5	10,3 ± 16,7	10,2 ± 17,4	25,9 ± 22,23	5,02 ± 27,56
Recovery _{Atemzug} [%]	93 ± 4,5	91 ± 0,9	95 ± 1,8	87 ± 2,6	86 ± 5,2

Vergleichende Untersuchung der Aerosolcharakteristika von Druckluftverneblern

Tabelle 10: Ergebnisse der Aerosolcharakterisierung bei den Untersuchungen mit dem Next Generation Kaskaden-Impaktor (NGI) über vier Minuten Verneblung mit Salbutamol als Modellsubstanz (Abkürzungen siehe Tabelle 8).

Vernebler/Kompressor	LC Sprint®	Family	Calimero	V.V.T. 01	MIDINEB
Versuche NGI	Mittelwert ± relative Standardabweichung [%] (n=4 mit 1 Gerät)				
MMAD [µm]	3,4 ± 6,5	4,6 ± 6,2	3,2 ± 3,0	4,5 ± 18,8	4,7 ± 7,2
GSD [µm]	2,2 ± 6,4	2,4 ± 2,1	2,5 ± 4,1	2,2 ± 6,0	2,3 ± 4,4
FPF ≤ 5 µm [%]	68 ± 2,4	52 ± 5,0	67 ± 1,9	55 ± 17,5	52 ± 7,4
FPF ≤ 3,3 µm [%]	48 ± 6,9	35 ± 6,2	51 ± 2,4	35 ± 32,8	32 ± 8,5
FPF ≤ 2 µm [%]	23 ± 15,6	17 ± 8,9	28 ± 4,7	15 ± 56,4	14 ± 12,2
Drug Delivered Dose [µg]	1326,5 ± 13,9	1037,1 ± 11,9	645,7 ± 20,0	1004,8 ± 18,5	533,4 ± 8,5
RDDR ≤ 5 µm _{0-4 Minuten} [µg/min]	54,1 ± 2,4	34,4 ± 5,0	40,7 ± 1,9	23,9 ± 17,5	14,7 ± 7,4
RDDR ≤ 3,3 µm _{0-4 Minuten} [µg/min]	38,3 ± 6,9	23,4 ± 6,2	31,0 ± 2,4	14,9 ± 32,8	9,0 ± 8,5
RDDR ≤ 2 µm _{0-4 Minuten} [µg/min]	18,7 ± 15,6	11,3 ± 8,9	16,7 ± 4,7	6,5 ± 56,4	3,9 ± 12,2
TOR _{0-4 Minuten} [mg/min]	405,9 ± 9,5	303,3 ± 13,8	237,1 ± 16,1	261,1 ± 8,3	215,2 ± 11,3
Gravimetrisch bestimmte Restmenge Inhalationslösung im Verneblergefäß nach 4 min [%]	37 ± 15,7	49 ± 6,7	63 ± 9,9	58 ± 6,7	67 ± 5,3
Mittels HPLC bestimmte Restmenge Salbutamol im Verneblergefäß nach 4 min [%]	39 ± 17,3	52 ± 9,0	63 ± 10,7	57 ± 5,9	65 ± 10,0
Mittels HPLC bestimmte Menge Salbutamol im Verneblergefäß nach 4 min [µg]	992 ± 16,9	1320 ± 10,0	1600 ± 12,1	1455 ± 5,3	1691 ± 9,5
Recovery _{NGI} [%]	90 ± 3,4	92 ± 3,6	88 ± 3,7	95 ± 1,4	85 ± 10,7

Outputleistung der ausgewählten Druckluftvernebler bei den Untersuchungen mit dem Atemzugsimulator

Die TOR_{0-4 Minuten} variierte bei der Simulation eines kindertypischen Atemmanövers bei der Verneblung von Sultanol forte Inhalationslösung zwischen maximal 230 mg/min beim LC Sprint und minimal 143 mg/min beim V.V.T.01 (Faktor 1,6). Dies entsprach einer berechneten Freisetzung von maximal 229 µg/min Salbutamol bzw. minimal 143 µg/min Salbutamol. Die gravimetrisch bestimmten Outputraten sowie die am Inspirationsfilter abgeschiedenen Mengen an Salbutamol als Anteil der TOR sind in Abbildung 16 für die einzelnen Druckluftvernebler in Form von Balkendiagrammen dargestellt.

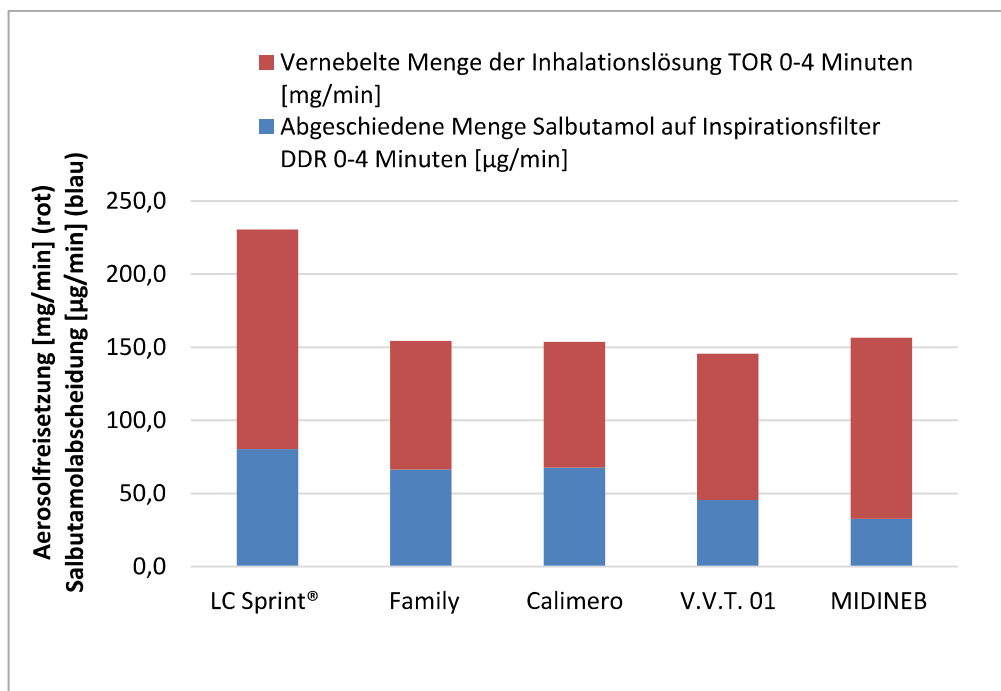


Abbildung 16: Aerosoloutput der ausgewählten Druckluftvernebler bei kindertypischer Atemzugsimulation: TOR_{0-4 Minuten} [mg/min] (rot) und DDR_{0-4 Minuten} [µg/min] (blau); Mittelwerte von jeweils 3 Verneblungen mit jeweils 2 Geräten (n=6).

Die quantitative Wirkstoffbestimmung am Inspirationsfilter ergab in allen Fällen eine geringere Menge an Salbutamol im Vergleich zur Outputrate. Nur diese Menge steht dem Patienten bei der Inhalation zur Verfügung. Die durchschnittliche DDR_{0-4 Minuten} von Salbutamol schwankte zwischen maximal 80 µg/min beim LC Sprint und minimal 28 µg/min beim MIDINEB (Faktor 2,8). Während die Vernebler Family, Calimero, V.V.T.01 und MIDINEB ähnlich große TOR_{0-4 Minuten}-Werte aufwiesen, waren die jeweiligen DDR_{0-4 Minuten}-Werte deutlich unterschiedlich. Dem Patienten standen zwischen 43% (Family) und 19% (MIDINEB) der vernebelten Wirkstoffmenge zur Verfügung (s. Tabelle 7).

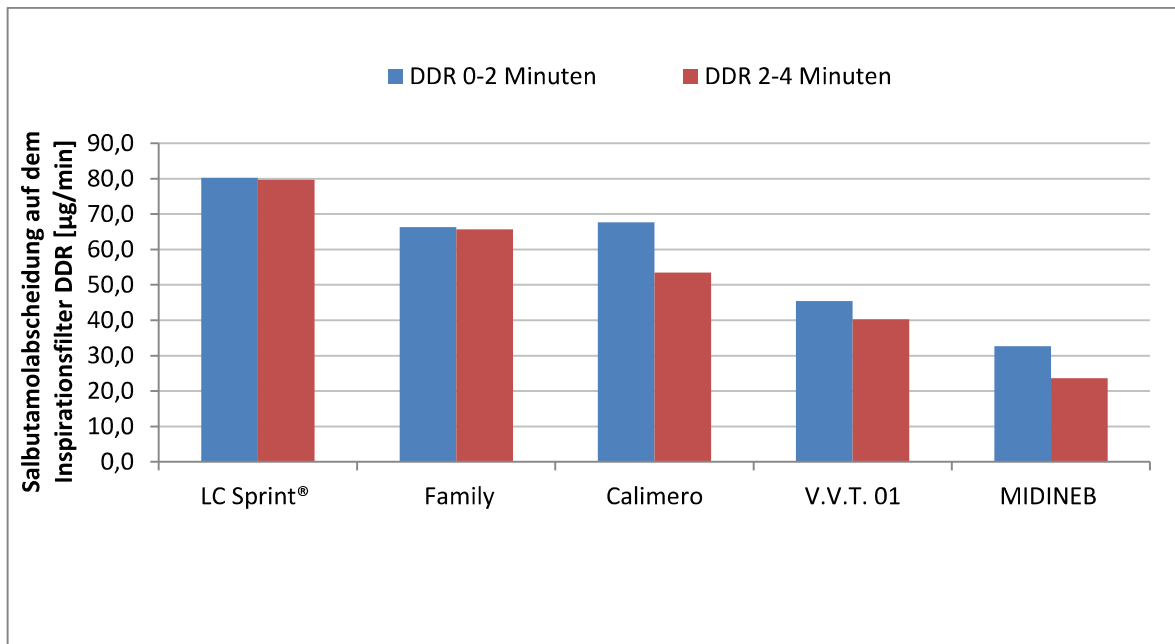


Abbildung 17: Gleichmäßigkeit des Salbutamoloutputs bei kindertypischer Atemzugsimulation für ausgewählte Druckluftvernebler: DDR_{0-2 Minuten} (blau) und DDR_{2-4 Minuten} (rot) [µg/min]; Mittelwerte von jeweils 3 Verneblungen mit jeweils 2 Geräten (n=6).

Der LC Sprint und der Family schieden praktisch gleichbleibend über die ersten 4 Minuten Salbutamol mit einer durchschnittlichen DDR von 80 bzw. 66 µg/min am Inspirationsfilter ab. Dagegen nahm die DDR beim V.V.T.01, dem Calimero und dem MIDINEB im Zeitraum 2-4 Minuten im Vergleich zum Zeitraum 0-2 Minuten um 11 %, 21 % bzw. 28 % ab (s. Abbildung 17).

Partikelgrößenspektrum gemäß Kaskadenimpaktion der ausgewählten Druckluftvernebler

Der MMAD der modellhaft erzeugten Aerosole variierte zwischen 3,2 µm (Calimero) und 4,7 µm (MIDINEB) (s. Tabelle 6). Die GSD-Werte von 2,2 – 2,5 µm zeigten ein für Druckluftvernebler typisches polydisperses Partikelgrößenspektrum (s. Tabelle 8).

Die $FPF_{\leq 5 \mu m}$ („inhalierbarer Anteil“) bezogen auf die Gesamtmenge an Arzneistoff im Impaktor variierte bei den Aerosolen der verschiedenen Vernebler zwischen 68 und 52% (Faktor 1,3). Die Messergebnisse sind als Balkendiagramme in Abbildung 18 dargestellt. Die weitere Differenzierung der Feinpartikel-Fractionen an den Teilchengrößengrenzen $\leq 3,3 \mu m$ bzw. $\leq 2 \mu m$ ergab ein vergleichbares Bild. Bei den beiden speziell für Kinder vorgesehenen Geräten (LC Sprint und Calimero) wurden die feinsten Aerosole gefunden (niedriger MMAD/höhere $FPF_{\leq 5 \mu m}$, $FPF_{\leq 3,3 \mu m}$ und $FPF_{\leq 2 \mu m}$).

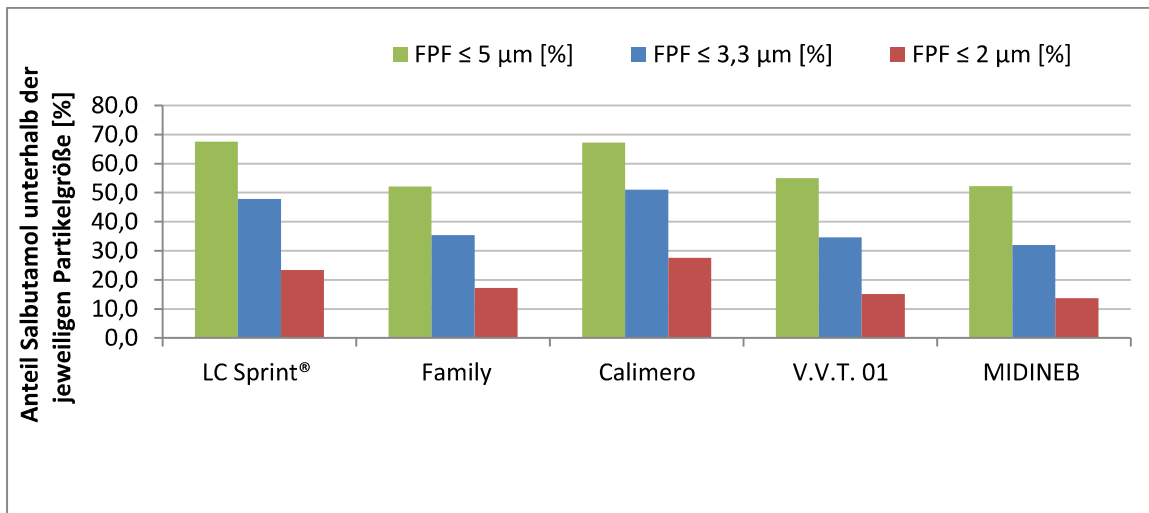


Abbildung 18: Feinpartikelanteile (FPF) der Aerosole ausgewählter Druckluftvernebler unterschieden nach Grenzgrößen ($\leq 5 \mu\text{m}$; $\leq 3,3 \mu\text{m}$; $\leq 2 \mu\text{m}$) gemäß Partikelgrößenanalyse mittels Kaskadenimpaktion nach Ph.Eur.; Mittelwerte von 4 Verneblungen mit 1 Gerät.

Potentiell inhalierte bzw. intrapulmonal deponierte Wirkstoffmengen für die ausgewählten Druckluftvernebler

Nach vier Minuten Verneblungszeit mit Simulation eines kindertypischen Atemmanövers standen am Inspirationsfilter je nach Vernebler zwischen $320 \mu\text{g}$ (LC SPRINT) und $113 \mu\text{g}$ (MIDINEB) Salbutamol für den Patienten zur Verfügung. Dies entspricht einer durchschnittlichen $\text{DDR}_{0-4 \text{ Minuten}}$ zwischen $80 \mu\text{g}/\text{min}$ und $28 \mu\text{g}/\text{min}$. Daraus errechnen sich mit den FPF-Werten aus den Impaktoruntersuchungen beispielsweise für den Partikelgrößenanteil $\leq 5 \mu\text{m}$ durchschnittliche $\text{RDDR} \leq 5 \mu\text{m}$ -Werte zwischen $54 \mu\text{g}/\text{min}$ (LC SPRINT) und $15 \mu\text{g}/\text{min}$ (MIDINEB). Dies entspricht einer potentiell intrapulmonal deponierten Wirkstoffmenge zwischen maximal $216 \mu\text{g}$ und minimal $60 \mu\text{g}$ Salbutamol.

Die DDR und RDDR für die Partikelgrößengrenzen $\leq 5 \mu\text{m}$, $3,3 \mu\text{m}$ und $2 \mu\text{m}$ sind in Abbildung 19 als Balkendiagramme für die untersuchten Druckluftvernebler dargestellt. Bei ähnlicher Partikelgrößenverteilung der Aerosole resultierte bei den beiden speziell für Kinder vorgesehenen Geräten (LC SPRINT und Calimero) aufgrund der unterschiedlichen Abscheideleistung am Inspirationsfilter (DDR) eine Abnahme in der $\text{RDDR} \leq 5 \mu\text{m}$ von 25% ($54,1$ vs. $40,7 \mu\text{g}/\text{min}$).

Trotz ähnlicher Abscheideleistung am Inspirationsfilter bei den beiden MPV-Geräten Calimero bzw. Family zeigte sich bei der Partikelgrößenverteilung der Aerosole gemessen als $\text{RDDR} \leq 5 \mu\text{m}$ ein Unterschied von 18% ($40,7$ vs. $34,4 \mu\text{g}/\text{min}$).

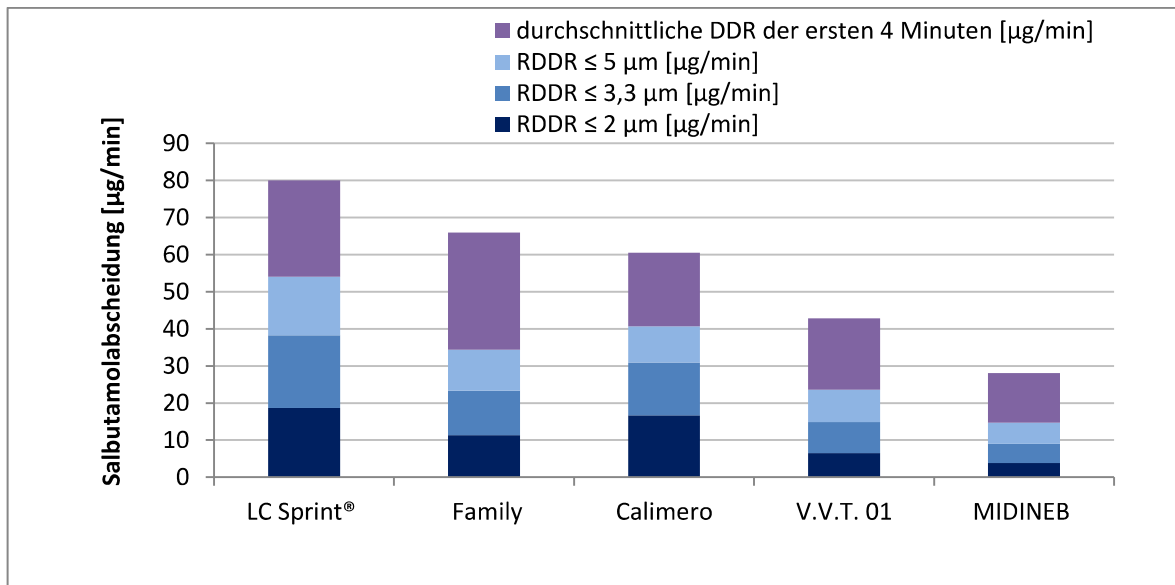


Abbildung 19: Vergleich der inhalierten und der voraussichtlich intrapulmonal deponierten Arzneistoffmenge pro Zeiteinheit für ausgewählte Druckluftvernebler: Am Inspirationsfilter abgeschiedene Menge Salbutamol pro Minute bei der kindertypischen Atemzugssimulation DDR (lila) und davon anteilig berechnete Feinpartikelanteile RDDR ≤ 5 µm (hellblau); ≤ 3,3 µm (blau) sowie ≤ 2 µm (dunkelblau).

Vergleich der Outputleistung der ausgewählten Druckluftvernebler bei Verneblung mit dem Atemzugsimulator bzw. mit dem Kaskadenimpaktor

Beim konstanten Fluss von 15 l/min bei der Partikelgrößenmessung mit dem NGI erhöhte sich die TOR im Vergleich zu den Untersuchungen mit dem simulierten kindertypischen Atemmanöver um einen Faktor zwischen 2,0 beim Family (von 154 auf 303 mg/min) und 1,4 beim MIDINEB (von 152 auf 215 mg/min) (s. Abbildung 20).

Im Unterschied zu den Untersuchungen mit dem Atemzugsimulator mit Differenzierung der Wirkstoffabscheidung am Inspirations- und Expirationsfilter wird beim Kaskadenimpaktor die DDD nur undifferenziert als gesamte im Impaktor abgeschiedene Wirkstoffmenge bestimmt. Die jeweils bestimmten DDD sind in Abbildung 21 für die untersuchten Druckluftvernebler in Form von Balkendiagrammen dargestellt. Die DDD-Relationen sind unterschiedlich für die ausgewählten Verneblermodelle.

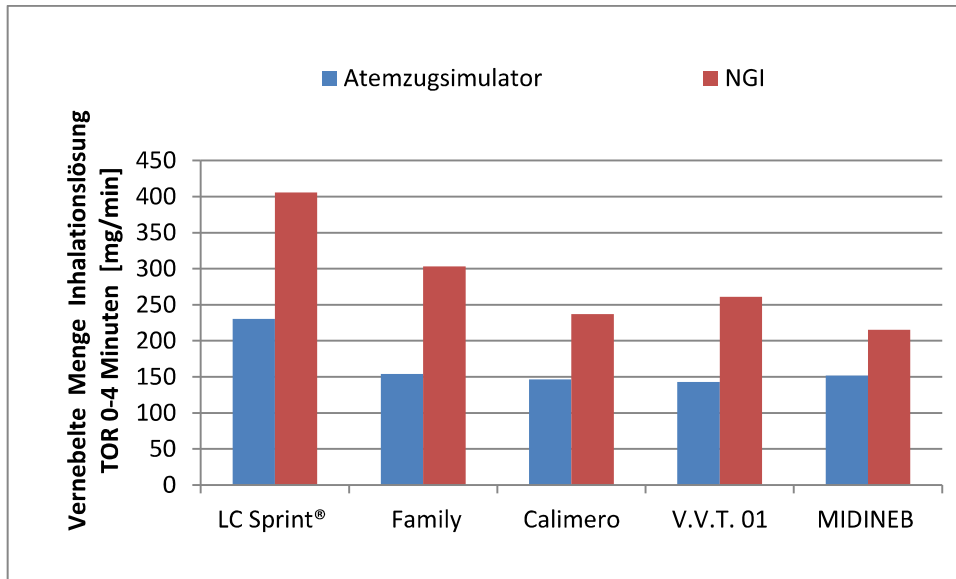


Abbildung 20: Vergleich der vernebelten Menge Inhalationslösung pro Zeiteinheit für ausgewählte Druckluftvernebler mit dem Atemzugsimulator bei Simulation eines kindertypischen Atemmanövers (blau, Mittelwerte aus je 3 Verneblungen mit je 2 Geräten) gegenüber dem Kaskadenimpaktor NGI mit einem konstanten Fluss von 15 l/min (rot, Mittelwerte aus 4 Verneblungen mit 1 Gerät).

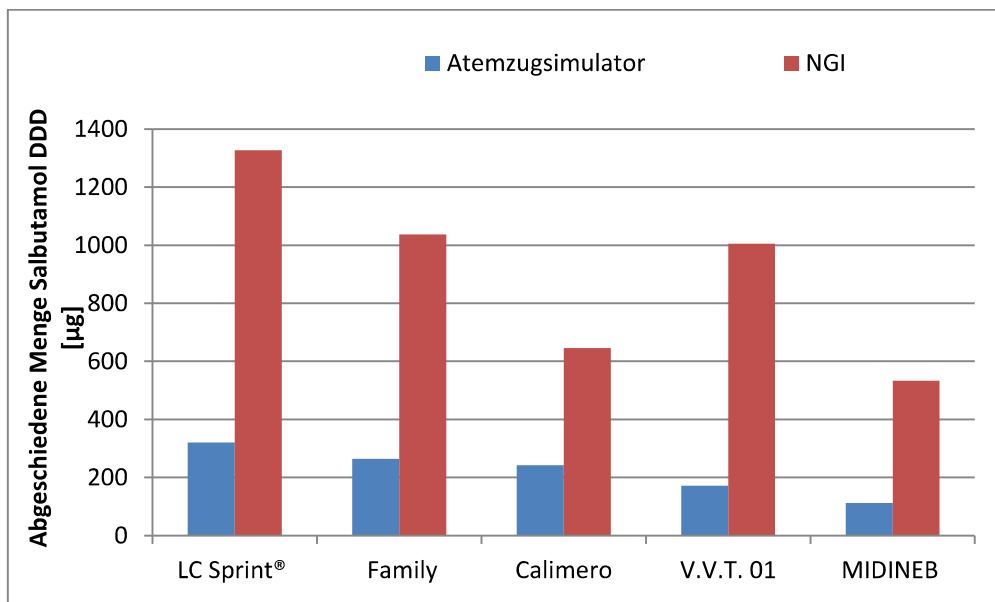


Abbildung 21: Vergleich der abgeschiedenen Menge Salbutamol auf dem Inspirationsfilter bei der Simulation eines kindertypischen Atemmanövers mit dem Atemzugsimulator nach vier Minuten Verneblungszeit (blau, Mittelwerte aus 3 Verneblungen mit je 2 Geräten) mit der Gesamtmenge Salbutamol im Impaktor im Kaskadenimpaktionsmodell (rot, Mittelwerte aus 4 Verneblungen mit 1 Gerät).

Ergebnisse zur Wirkstoff-Bilanzierung

Die weiteren Ergebnisse zur Wirkstoff-Bilanzierung, wie Restmenge der Inhalationslösung bzw. Wirkstoff im Verneblergefäß und Recovery, sind für die untersuchten Druckluftvernebler in Tabelle 9 (Untersuchungen mit dem Atemzugsimulator) und Tabelle 10 (Untersuchungen mit dem Kaskadenimpaktor) dargestellt. Die Recovery der Untersuchungen mit dem Atemzugsimulator betrug zwischen 95% (Calimero) und 86% (MIDINEB). Öffnungen bzw. lose Steckverbindungen bei den Verneblern können zu einer erniedrigten Recovery führen, wie es beim V.V.T.01 und MIDINEB mit einer Recovery von ca. 86 % gegenüber 91 - 95% bei den anderen Geräten zu beobachten war. Die Recovery bei den Untersuchungen mit dem Kaskadenimpaktor betrug zwischen 95% (V.V.T.01) und 85% (MIDINEB).

2.1.6 Diskussion

Eingesetzte Methoden

Die verwendete Kombination von Untersuchungen mit einem Atemzugsimulator und einem Kaskadenimpaktor ermöglicht eine differenziertere in-vitro Charakterisierung von Druckluftverneblern für die Anwendung bei Kindern als die einzelnen Messmethoden zur Beurteilung von Verneblersystemen nach Ph.Eur. bzw. DIN 13544-1. Hierbei ergibt die getrennte Abscheidung des Aerosols an einem Inspirations- und einem Expirationsfilter bei dem in dieser Arbeit verwendeten Atemzugsimulationsmodell eine bessere Abschätzung der „dose delivered to the patient“ als die integrale Bestimmung der freigesetzten Wirkstoffmenge auf nur einem Filter gemäß Ph. Eur 2.9.44 [2, 9]. Der von Arzneibuch/DIN vorgesehene konstante Fluss von 15 l/min bei der Partikelgrößenmessung mit dem NGI führt zu einer gravierenden Überschätzung der bei Kindern zu erwartenden Outputleistung der Geräte [10-14]. Für die Dosisabschätzung mit einem Vernebler sollte daher der Einfluss des Atemmanövers berücksichtigt werden. Die Wahl der Atemzugprofile für in-vitro Untersuchungen ist ein kontrovers diskutiertes Thema, da sich aufgrund von krankheitsbedingten und altersabhängigen Veränderungen der Lungenfunktion sowohl intraindividuell als auch interindividuell starke Unterschiede des Atmungsvorganges zeigen [10, 15-17]. Für die Atemzugsimulation gibt es neben den standardisierten Atemprofilen des Arzneibuchs [2] die Möglichkeit individuelle Atemprofile von Patienten aufzunehmen, um die tatsächliche Situation des Patienten mit unterschiedlichen Krankheits- und Obstruktionsstadien besser zu simulieren und diese Atemprofile entweder gemittelt oder als stellvertretende Einzelprofile zu verwenden. In dieser Arbeit wurden in 2 Versuchsreihen die Aerosolcharakteristika ausgewählter Druckluftvernebler in Simulationsmodellen bei Verwendung eines erwachsenentypischen sowie eines kindertypischen Atemzugprofils untersucht. Ein Vergleich der Aerosolcharakteristika bei unterschiedlichen Atemzugprofilen befindet sich in Kapitel 2.3.1.

Bei Druckluftverneblern ist das Partikelgrößenspektrum des Aerosols unabhängig vom Atemfluss, d.h. die bei den beiden Versuchsreihen mit unterschiedlichen Flussbedingungen freigesetzten bzw. abgeschiedenen Aerosolmengen sind hinsichtlich ihrer Partikelgrößenverteilung vergleichbar. Dadurch können die mit dem kindertypischen Atemmanöver (d.h. Ein- und

Ausatmungszyklus mit niedrigem Luftvolumen) bestimmten Outputdaten mit den unter Normbedingungen gemessenen Partikelgrößenverteilungen der Aerosole der jeweiligen Druckluftvernebler kombiniert werden. Die verwendete rechnerische Kombination der Untersuchungsergebnisse von Atemzugsimulator und Kaskadenimpaktor reiht sich in verschiedene Ansätze der Inhalationsforschung ein, die Arzneibuch-/DIN-Methoden für Inhalativa aussagekräftiger zu gestalten [11]. Daneben gibt es den Ansatz, die beiden Methoden in einer Messung gemeinsam durchzuführen. Um dabei die für die Partikelgrößenmessung mittels Impaktion erforderliche, definierte und konstante Luftströmung beim direkten Anschluss eines Kaskadenimpaktors an einen Atemzug-simulator zu gewährleisten, wird der Kaskadenimpaktor über eine technische Vorrichtung zur Kompensation der für die Partikelgrößenmessung notwendigen Luftströmung angeschlossen („Mixing“ inlay). Auf dem Markt finden sich bereits kombinierte Geräte mit Atemzugsimulator und Kaskadenimpaktor [z.B. Copley Scientific [12], allerdings gibt es zum aktuellen Zeitpunkt noch keine Normung in DIN/Arzneibuch.

Das Ziel der durchgeführten Untersuchungen war ein direkter Vergleich unter identischen Versuchsbedingungen für die zu diesem Zeitpunkt auf dem deutschen Markt am meisten verbreiteten Druckluftvernebler. Herausforderungen bei der praktischen Umsetzung der Versuche entstanden beim Anschluss der Verneblergefäße an die Versuchsausrüstung aufgrund der deutlich unterschiedlichen Gerätetypen/Bauweisen der Verneblergefäße (Details s. Kapitel 2.3.3) sowie bei der Festlegung einer geeigneten Verneblungszeit. Bei der Inhalation mit Verneblern wird die applizierte Dosis wesentlich über die Outputleistung des Verneblers und die Verneblungszeit bestimmt. Die Dauer der Verneblung variiert abhängig vom Füllvolumen im Verneblergefäß, der Outputleistung des Verneblers und dem Atemverhalten des Patienten [13-16]. Zur in-vitro Bestimmung der Outputleistung von Verneblern wird nach Arzneibuch, die vollständige in der ersten Minute abgeschiedene Dosis bestimmt [2]. In der Praxis wird bei Druckluftverneblern meist bis zur unregelmäßigen Aerosolbildung (Sputtering point) oder bis zur Trockne inhaliert. Die Wahrnehmung des Endes der kontinuierlichen Verneblung ist je nach Gerät durch unterschiedliche Bauarten und laute Eigengeräusche der Kompressoren nur begrenzt spür- oder hörbar. Nachdem eine akustische und optische Analyse der Verneblung per Video im Rahmen dieser Arbeit keine vergleichbare Identifizierung des Sputtering point unter den Versuchsbedingungen erlaubte, wurde mit vier Minuten eine Verneblungszeit festgelegt, die im Klinikalltag realistisch ist und in der alle Vernebler eine gleichmäßige Aerosolbildung zeigten.

Aufgrund der Beeinflussung des aerodynamischen Verhaltens von Partikeln durch die Umgebungseinflüsse ist bei der Partikelgrößenbestimmung mittels Kaskadenimpaktion eine Kontrolle der Klimabedingungen notwendig [17-22]. Beim Verneblervergleich für Kinder wurde dazu bei der Partikelgrößenbestimmung mit einer Vorkühlung des Impaktors (nach Ph.Eur) gearbeitet, beim Verneblervergleich für Erwachsene (s. Kapitel 2.2) wurde der NGI in einer Klimabox betrieben (Vergleich der Ergebnisse der zwei Methoden s. Kapitel 2.3.2).

Bewertung der ausgewählten Druckluftvernebler

Die Untersuchungsergebnisse zeigen, dass die bloße Angabe der pro Zeiteinheit vernebelten Menge an Inhalationslösung für eine realistische Einschätzung der inhalierbaren Dosis unzureichend ist. Generell führt die Verwendung der TOR zur Dosisabschätzung zu einer Überschätzung der für den Patienten verfügbaren Dosis, wobei sich für die getesteten Druckluftvernebler allerdings kein gleichartiges Verhältnis zu der am Inspirationsfilter abgeschiedenen Menge (DDD) zeigte.

Obwohl die Verringerung des Outputs bei Simulation von Atemzugsprofilen im Vergleich zu einem konstanten Fluss bekannt ist [23-28], bezieht sich die in der Gebrauchsinformation angegebene Outputleistung von Verneblern dennoch in der Regel auf die Bestimmung mit einem konstanten Atemfluss von 15 l/min. In unseren Untersuchungen ergab die Anwendung eines kindertypischen Atemmanövers im Vergleich zu einem konstanten Luftstrom von 15 l/min bei den Kaskadenimpaktormessungen eine Reduktion der TOR um 30 - 50 %. Daher sind vor allem für Vernebler, die für einen breiten Einsatz über verschiedene Altersstufen vorgesehen sind, eine Analyse der Variation der Outputraten und entsprechende Angaben in den Gebrauchsinformationen wünschenswert.

Eine Abnahme der Outputleistung über die Zeit ist ebenfalls in der Literatur beschrieben [14-16]. Sie liegt im Prinzip bei allen Verneblern vor, da das Volumen an Inhalationslösung im Verneblergefäß die pro Zeiteinheit produzierte Aerosolmenge beeinflusst [29]. In unseren Untersuchungen fielen zwei Geräte (Calimero und MIDINEB) durch eine überraschend schnelle Abnahme der am Inspirationsfilter abgeschiedenen Arzneistoffmenge nach den ersten zwei Minuten auf. Ein Hochrechnen der Outputrate null bis zwei Minuten würde zu einer deutlichen Unterschätzung der erforderlichen Inhalationsdauer führen. Um eine sichere Einschätzung der Effizienz der Vernebler geben zu können, müsste in künftigen Untersuchungen auch die Gesamtoutputleistung der Geräte bei einer Verneblung bis zur Trockne bestimmt werden.

Speziell für die Patientengruppe Kinder ist die Inhalationsdauer als ein kritischer Faktor für die Compliance zu bewerten. Zur Optimierung der für die erforderliche Dosis notwendigen Inhalationsdauer ist eine hohe Abscheiderate am Inspirationsfilter (DDR) wichtig. Die deutlich höhere Abscheiderate des LC Sprint bei Simulation des Atmungsverhaltens von Kindern bedeutet eine klare Zeitersparnis bei der Inhalationsdauer im Vergleich zu den anderen getesteten Druckluftverneblern.

Die am Inspirationsfilter abgeschiedene Menge stellt für die therapeutische Wirksamkeit allerdings nur eine quantitative (Eingangs-)Größe für die Gerätedifferenzierung dar, die anschließend noch qualitativ bzgl. einer für die Therapie geeigneten Partikelgrößenverteilung der Aerosole beurteilt werden muss. Besonders bei Kindern ist die Partikelgröße aufgrund der anatomischen Größenverhältnisse für die Deposition wichtig [30, 31]. Bei Betrachtung der Einzelparameter für die Partikelfinheit der Aerosole (MMAD und FPF) ergaben die beiden Geräte, die speziell für Kinder vorgesehen sind (LC Sprint und Family) die feinsten Aerosole, wodurch eine bessere Deposition in den tieferen Atemwegen ermöglicht wird.

Eine belastbare Entscheidungsbasis für die Geräteauswahl resultiert aus der Kombination der DDR als Outputparameter und der FPF als Partikelgrößenparameter der Aerosole in Form der RDDR als Kenngröße zur Bewertung der voraussichtlich intrapulmonal deponierbaren Dosis. Für die ausgewählten Druckluftvernebler ergibt sich damit die absteigende Reihung: LC Sprint, Calimero, Family, V.V.T. 01 und MIDINEB. Anhand dieses Aerosolparameters lassen sich die getesteten Geräte in Vernebler differenzieren, die innerhalb kurzer Zeit hohe Dosen lungengängiges Aerosol freisetzen, und Vernebler, bei denen eine längere Inhalationszeit notwendig ist, um ausreichende lungengängige Dosen erreichen zu können.

Bei in der Literatur beschriebenen Vergleichen von Verneblern finden sich deutliche Unterschiede in der Aerosolperformance sowohl zwischen Verneblern unterschiedlicher Funktionsprinzipien als auch innerhalb der Klasse der Druckluftvernebler [32-41]. Vecellio et al. zeigen für Druckluftvernebler zusätzlich Unterschiede zwischen wiederverwendbaren Verneblern und Einmalverneblern [35]. Nach dem Statement der European Respiratory Society (ERS) muss insgesamt bei der Umstellung von Verneblern mit einer Variation der inhalierten Arzneistoffdosis um bis zu der zehnfachen Dosis gerechnet werden [5]. Auch wenn aus den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchungen keine allgemeingültigen Aussagen zur der Klasse der Druckluftvernebler ableitbar sind, bestätigen sie die großen Unterschiede bzgl. der Outputleistung und Partikelgrößenverteilung.

In der Praxis wird die Gerätebeurteilung des Arztes durch die unterschiedlichen Angaben der Gebrauchsinformationen und die in diesem Zusammenhang nicht direkt erkennbaren Versuchsbedingungen erschwert. Aufgrund der Dynamik im Markt, der Vielzahl der Geräte und der üblichen wechselseitigen Kombination von Verneblern mit unterschiedlichen bzw. unterschiedlich bezeichneten Kompressoren besteht auch 13 Jahre nach dem Aufruf der ERS Task Force immer noch ein Bedarf an einheitlichen Versuchsbedingungen und klareren Deklarationen.

Erkenntnisse für den Klinikalltag/Praxis

Vernebler werden in der Regel zur Applikation großer Arzneistoffmengen eingesetzt. Im Vergleich zum Salbutamol-Dosieraerosol mit einer Dosis von 100 µg Wirkstoff pro Hub wurden in unseren Untersuchungen je nach Vernebler pro Minute ca. 30-80 µg Salbutamol am Inspirationsfilter abgeschieden. Für die Dosiserschätzung des Arztes würde dies bei einer angenommenen Inhalationszeit von zehn Minuten zu einer Gesamtdosis DDD zwischen 300 – 800 µg Salbutamol mit 150 – 540 µg lungengängigem Anteil < 5 µm führen. Vor diesem Hintergrund sind Geräteumstellungen, wie sie beim Übergang vom stationären in den ambulanten Bereich durch die Hilfsmittellieferverträge häufig vorkommen, wie Neueinstellungen zu werten. Um eine gezielte Auswahl effizienter Inhalationssysteme zu ermöglichen, müssen dringend valide Informationen zur in-vitro Performance von Verneblern verfügbar gemacht werden.

Im Hinblick auf die Compliance sollte für Kinder ein Vernebler mit einer hohen TOR (= kurze Verneblungszeit) und einer hohen DDR (= hohe Verfügbarkeit für den Patienten) gewählt werden. Um eine effektive pulmonale Deposition innerhalb kürzester Zeit zu ermöglichen

sollte ein Vernebler mit einer hohen RDDR gewählt werden, wobei für Kinder Vernebler mit besonders feinen Aerosolen (niedrige MMAD-/hohe Feinst-FPF-Werte) besonders geeignet sind.

In der klinischen Praxis sollten Patienten bei Inhalationsschulungen bzgl. der Bedeutung der Inhalationszeit und der Länge und Tiefe der Einatmung für die applizierte Dosis sensibilisiert werden [9].

2.1.7 Schlussfolgerung

Mit den derzeit dem Arzt zur Verfügung stehenden Informationen zu Druckluftverneblern lässt sich die Menge und Qualität der erzeugten Aerosole für die Inhalationstherapie kaum abschätzen. Die kombinierte Untersuchung mit einem Atemzugssimulator mit kindertypischem Atemmanöver und einem Kaskadenimpaktor bei modellhafter Verneblung von Salbutamol ergab deutliche Unterschiede für die fünf ausgewählten Druckluftvernebler. Dabei erwiesen sich die als speziell für Kinder deklarierten Druckluftvernebler als am geeignetsten. Die vorliegenden Untersuchungen bestätigen die Wichtigkeit und Dringlichkeit, Vernebler bzgl. der Outputparameter und der Partikelgrößenverteilung der erzeugten Aerosole unter standardisierten Versuchsbedingungen zu charakterisieren und eine Deklaration aller Leistungsdaten in den Gebrauchsinformationen einzufordern.

2.1.8 Literatur

- 1) Pritchard JN. The influence of lung deposition on clinical response. *J Aerosol Med* 2001; 14 (Suppl.1) : S19-S26.
- 2) Pharmacopée Européenne 7.3 Ed, 2.9.18 Zubereitungen zur Inhalation: Aerodynamische Beurteilung feiner Teilchen. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, Govi-Verlag-Pharmazeutischer Verlag, 2012.
- 3) Bildquelle Copley Scientific. Inhaler Testing Brochure, Quality solutions for inhaler Testing. Edition 2012. <http://www.copleyscientific.com/downloads/brochures> (Zugriff am 10.03.2015).
- 4) DIN EN 13544-1:2007+A1:2009 "Respiratory therapy equipment – Part 1: Nebulizing systems and their components".
- 5) Boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR, Bauer TT, Carone M, Dautzenberg B, et al. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. *Eur Respir J* 2001 Jul; 18(1): 228-42.
- 6) O'Callaghan B. The Output of Budesonide from nebulizers. Aerosol Society Meeting Drug Delivery to the Lungs VI, London, 14.-15.12.1995.
- 7) Pharmacopée Européenne 7.3 Ed, Abbildung nach Abb.2.9.18-13: Gerät E (Düsenanordnung) und 2.9.44 Zubereitungen zur Verneblung: Charakterisierung. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, Govi-Verlag-Pharmazeutischer Verlag, 2012.

- 8) Abb. 7 nach Stanko C. Optimierung der Inhalationstherapie bei Kindern und Mukoviszidose-Patienten. Bewertung der Anwendbarkeit und Modifikation des Respimats® bei Kindern anhand von Atemflussprofilen. Physikalisch-chemische Kompatibilität und Charakterisierung der aerodynamischen Eigenschaften von Mischinhalationslösungen/-suspensionen zur simultanen Feuchtinhalationstherapie. 2010.
- 9) Bauer A, McGlynn P, Bovet LL, Mims PL, Curry LA, Hanrahan JP. The influence of breathing pattern during nebulization on the delivery of arformoterol using a breath simulator. *Respir Care*. 2009 Nov;54(11):1488-92.
- 10) Jauernig J, Mitchell J, Berg E, Dennis J, Kreher C, Lamb P, et al. Position paper: recommendation on the adoption of breathing patterns for infants and small children in general chapter 2.9.44. Preparations for nebulisation. *Pharmeur Sci Notes* 2008 Feb;2008(1):31-2.
- 11) Keller M, Balcke A, Schuschnig U, Stempfle P, Jahn D. Respirable Drug Delivery Rate (RDDR) – An objective parameter to assess the Efficiency of Nebulizers. C80, Abstract 503321, ATS 2002, 98th International Conference, Atlanta, Georgia, USA. 17-22.5.2002
- 12) Copley Scientific Inhaler Testing Brochure, Quality solutions for inhaler Testing S. 50/51. Edition 2012. <http://www.copleyscientific.com/downloads/brochures> (Zugriff am 10.03.2015).
- 13) Malone RA, Hollie MC, Glynn-Barnhart A, Nelson HS. Optimal duration of nebulized albuterol therapy. *Chest* 1993 Oct;104(4):1114-8.
- 14) Hess D, Fisher D, Williams P, Pooler S, Kacmarek RM. Medication nebulizer performance. Effects of diluent volume, nebulizer flow, and nebulizer brand. *Chest* 1996 Aug;110(2):498-505.
- 15) Hess DR. Liquid nebulization: emerging technologies conference summary. *Respir Care* 2002 Dec;47(12):1471-6.
- 16) Bosco AP, Rhem RG, Dolovich MB. In vitro estimations of in vivo jet nebulizer efficiency using actual and simulated tidal breathing patterns. *J Aerosol Med*. 2005 Winter;18(4):427-38.
- 17) Mitchell J, Newman S, Chan HK. In vitro and in vivo aspects of cascade impactor tests and inhaler performance: a review. *AAPS PharmSciTech* 2007 Dec 21;8(4):E110.
- 18) Bitterle E, Luithlen A, Reul K, Bucholski A, Tservistas M, Keller M. Recommendation to use a climate box for optimisation of cascade impaction measurements ensuring exact control of humidity and impactor temperature. *Drug Delivery to the Lungs* 19. United Kingdom: Edinburgh 10-12.12.2008
- 19) Dennis J, Berg E, Sandell D, Ali A, Lamb P, Tservistas M, et al. Cooling the NGI – an approach to size a nebulised aerosol more accurately . *Pharmeur Sci Notes* 2008 Feb;2008(1):27-30. Bonam M, Christopher D, Cipolla D, Donovan B, Goodwin D, Holmes S, et al. Minimizing variability of cascade impaction measurements in inhalers and nebulizers. *AAPS PharmSciTech* 2008;9(2):404-13.

- 20) Chan HK, Eberl S, Daviskas E, Constable C, Young I. Changes in lung deposition of aerosols due to hygroscopic growth: a fast SPECT study. *J Aerosol Med* 2002; 15(3):307-311.
- 21) M. Copley. Improving Inhaled Product Testing: Methods for Obtaining Better In vitro–In vivo Relationships. *Pharmaceutical Technology* 2013, 37 (2)
- 22) Haddrell AE, Davies JF, Miles RE, Reid JP, Dailey LA, Murnane D. Dynamics of aerosol size during inhalation: hygroscopic growth of commercial nebulizer formulations. *Int J Pharm.* 2014 Mar 10; 463(1):50-61.
- 23) Nikander K, Denyer J, Smaldone GC. Effects of equipment dead space and pediatric breathing patterns on inhaled mass of nebulized budesonide. *J Aerosol Med* 1999;12(2):67-73.
- 24) Roth AP, Lange CF, Finlay WH. The effect of breathing pattern on nebulizer drug delivery. *J Aerosol Med* 2003;16(3):325-39.11)
- 25) Vecellio L, Kippax P, Rouquette S, Diot P. Influence of realistic airflow rate on aerosol generation by nebulizers. *Int J Pharm* 2009 Apr 17; 371(1-2): 99-105.
- 26) O'Callaghan C, White J, Jackson J, Barry PW, Kantar A. Delivery of nebulized budesonide is affected by nebulizer type and breathing pattern. *J Pharm Pharmacol* 2005 Jun; 57(6):787-90.
- 27) Barry P, O'Callaghan C. Drug output from nebulizers is dependent on the method of measurement. *Eur Respir J* 1998 Dec; 12: 463-466.
- 28) Bauer A, McGlynn P, Bovet LL, Mims PL, Curry LA, Hanrahan JP. The influence of breathing pattern during nebulization on the delivery of arformoterol using a breath simulator. *Respir Care* 2009 Nov; 54(11): 1488-92.
- 29) Knoch M, Sommer E. Jet nebulizer design and function. *Eur Respir Rev* 2000; 10:72: 183-186.
- 30) Schuepp KG, Jauernig J, Janssens HM, Tiddens HA, Straub DA, Stangl R, et al. In vitro determination of the optimal particle size for nebulized aerosol delivery to infants. *J Aerosol Med* 2005;18(2):225-35.
- 31) Janssens HM, De Jongste JC, Hop WC, Tiddens HA. Extra-fine particles improve lung delivery of inhaled steroids in infants: a study in an upper airway model. *Chest* 2003 Jun; 123(6): 2083-8.
- 32) Smith EC, Denyer J, Kendrick AH. Comparison of twenty three nebulizer/compressor combinations for domiciliary use. *Eur Respir J* 1995 Jul; 8(7): 1214-21.
- 33) Barry PW, O'Callaghan C. An in vitro analysis of the output of salbutamol from different nebulizers. *Eur Respir J* 1999 May; 13(5): 1164-9.
- 34) Rau JL, Ari A, Restrepo RD. Performance comparison of nebulizer designs: constant-output, breath-enhanced, and dosimetric. *Respir Care* 2004 Feb; 49(2): 174-9.

- 35) Vecellio L, Abdelrahim ME, Montharu J, Galle J, Diot P, Dubus JC. Disposable versus reusable jet nebulizers for cystic fibrosis treatment with tobramycin. *J Cyst Fibros* 2011 Mar;10(2): 86-92.
- 36) Tiemersma S, Minocchieri S, van Lingen RA, Nelle M, Devadason SG. Vibrating membrane devices deliver aerosols more efficient than standard devices: a study in a neonatal upper airway model. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2013 Oct;26(5):280-6.
- 37) Sagalla RB, Smaldone GC. Capturing the efficiency of vibrating mesh nebulizers: minimizing upper airway deposition. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2014 Oct;27(5):341-8.
- 38) Ari A, Harwood RJ, Sheard MM, Fink JB. Pressurized Metered-Dose Inhalers versus Nebulizers in the Treatment of Mechanically Ventilated Subjects With Artificial Airways: An In Vitro Study. *Respir Care* 2015 Nov;60(11):1570-4.
- 39) Ari A, de Andrade AD, Sheard M, AlHamad B, Fink JB. Performance Comparisons of Jet and Mesh Nebulizers Using Different Interfaces in Simulated Spontaneously Breathing Adults and Children. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2015 Aug;28(4):281-9.
- 40) ElHansy ME, Emad M, Mohamed El Essawy AF, Al-Kholy MB, Abdelrahman MM, Said ASA, et al. Inhaled salbutamol dose delivered by jet nebulizer, vibrating mesh nebulizer and metered dose inhaler with spacer during invasive mechanical ventilation. *Pulm Pharmacol Ther* 2017 Jun 13.
- 41) ElHansy MHE, Boules ME, Farid H, Chrystyn H, El-Maraghi SK, Al-Kholy MB, et al. In vitro aerodynamic characteristics of aerosol delivered from different inhalation methods in mechanical ventilation. *Pharm Dev Technol* 2017 Sep;22(6):844-9.

Manuskript eingereicht in „Die Pneumologie“ Oktober 2017.

2.2 UNTERSUCHUNG DER AEROSOLCHARAKTERISTIKA AUSGEWÄHLTER
DRUCKLUFTVERNEBLER FÜR ERWACHSENE IN SIMULATIONSMODELLEN
MIT VERNEBLUNG VON SALBUTAMOL

DRUG OUTPUT AND AEROSOL CHARACTERISTICS OF DIFFERENT JET NEBULIZERS FOR
ADULTS

HANNAH WALZ-JUNG¹, WOLFGANG KAMIN², IRENE KRÄMER¹

¹ Apotheke der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Langenbeck-
strasse 1, 55131 Mainz, Deutschland, irene.kraemer@unimedizin-mainz.de

² Kinderklinik des Lutheran Hospitals Hamm, Werler Str.130, 59063 Hamm, Deutschland,
WKamin@evkhamm.de

Interessenkonflikterklärung

Die experimentellen Untersuchungen wurden mit Unterstützung durch die Firma PARI
Pharma durchgeführt.

2.2.1 Zusammenfassung

Fragestellung: Die klinische Wirkung bei der Inhalationstherapie wird wesentlich durch die Menge und die Qualität des dem Patienten verfügbaren Aerosols bestimmt. Daher wurde die Aerosolperformance von neun marktüblichen Druckluftverneblern in zwei in-vitro Simulationsversuchen verglichen.

Methoden: Die Verneblung von Salbutamol (Sultanol forte® Fertiginhalat 2,5 mg/2,5 ml; GSK) wurde über vier Minuten untersucht und per HPLC analysiert. Die Outputparameter der Vernebler wurden mit einem Atemzugsimulator PARI Compas II bestimmt (Erwachsenenmanöver nach Ph.Eur.7.0; n=5/6 Verneblungen). Zusätzlich wurde die aerodynamische Partikelgrößenverteilung der Aerosole mit dem Next Generation Impaktor bestimmt (Ph.Eur. 7.0, Copley Scientific; n=3 Verneblungen).

Ergebnisse: Die neun Vernebler verschiedener Anbieter generierten in den beiden Versuchsreihen deutlich unterschiedliche Aerosolabgaberraten und Partikelgrößenspektren. Die Drug Delivery Rate (DDR) innerhalb der ersten vier Minuten variierte von 196 µg/min (PARI LC Sprint, blauer Düsenaufsatz) bis 67 µg/min (MIDINEB). Die aus der DDR und dem Feinpartikelanteil ≤ 5 µm berechnete voraussichtliche intrapulmonal deponierte Aerosolmenge pro Zeit (Respirable Drug Delivery Rate RDDR) variierte um den Faktor 3,5.

Schlussfolgerungen: Im Hinblick auf die Effektivität der Behandlung und die Patienten-Compliance sollte ein Vernebler mit einer hohen RDDR gewählt werden, um eine hohe intrapulmonale Deposition innerhalb kürzester Zeit zu ermöglichen.

Stichworte: Verneblervergleich, Druckluftvernebler, Aerosolcharakteristik, Aerosoloutput, Partikelgrößen, medianer aerodynamischer Massendurchmesser, in-vitro Vergleich, Atemzugsimulation, Feuchtverneblung, Inhalationsmanagement

2.2.2 Abstract

Aim: Clinical effects of inhalation therapy with nebulizers substantially depend on the amount and quality of aerosol available for the patient. Thus the aerosol performance of nine commercially available jet nebulizers (from PARI, MPV, Omron, Philips Respironics and PHILmed/3AHEALTH CARE) was determined in two in-vitro simulation models.

Methods: Aerosol delivery of albuterol (Sultanol forte® Inhalation Solution 2.5 mg/2.5 ml; GSK) was assessed over four minutes and analyzed by HPLC. The output parameters of the nebulisers were examined with a PARI Compas II breath simulator mimicking an adult breathing pattern according to the Ph.Eur.7.0 (n=5/6 nebulizations). The aerodynamic particle size distribution was determined by a Next Generation Impactor (Ph.Eur. 7.0, Copley Scientific; n=3 nebulization).

Results: The in vitro aerosol performance of the nine nebulizers tested differed considerably. The Drug Delivery Rate (DDR) differed from 196 µg/min (PARI LC Sprint, blue insert) to 67 µg/min (MIDINEB). The Respirable Drug Delivery Rate (RDDR) calculated from the DDR and the Respirable Fraction $\leq 5 \mu\text{m}$ varied by a factor of 3.5 between the systems tested.

Conclusion: In respect of therapeutic efficacy and patient compliance a nebulizer with a high RDDR should be selected in order to ensure a high intrapulmonary drug deposition within a short time.

Keywords: Nebulizer comparison, jet nebulizer, aerosol characteristics, aerosol delivery, particle size, mass median aerodynamic diameter, in vitro comparison, breath simulation, nebulization, Inhalation management

2.2.3 Einleitung/Zielsetzung

Hintergrund

Die inhalative Arzneimitteltherapie mit Verneblern gilt bei schweren Atemwegserkrankungen mit Exazerbationen wie COPD und bei schwerem Asthma nach den aktuellen GOLD- bzw. GINA-Guidelines (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease und Global Initiative for Asthma [1, 2]) als relevante Therapieoption. Ausschlaggebend für den klinischen Erfolg der Inhalationstherapie bei Atemwegserkrankungen ist eine ausreichende Wirkstoffkonzentration in den peripheren Atemwegen. Die pulmonale Deposition wird dabei wesentlich durch die Aerosolqualität sowie durch die Compliance des jeweiligen Patienten beeinflusst. Die Aerosolqualität ist abhängig von der Arzneimittelformulierung und dem Inhalationsgerät.

In der Praxis sind bei der Feuchtinhalation derzeit aufgrund des günstigen Preises und der breiten Einsatzmöglichkeit vor allem Druckluftvernebler weit verbreitet. Für erwachsene Patienten steht hierbei eine Vielzahl von Geräten von verschiedenen Anbietern zur Auswahl. Dazu werden von einzelnen Anbietern noch Systemvarianten angeboten, bei denen durch die Variation von Bauteilen bzw. durch die Kombination von unterschiedlichen Verneblern und Kompressoren eine Optimierung für verschiedene Alltags-/Therapiesituationen des Patienten propagiert wird.

So bietet die Firma PARI dem Therapeuten durch die Änderung des Düsenaufsatzes bei den Verneblern der LC Sprint-Familie eine Variation des Feinpartikelspektrums zur Anpassung an den gewünschten therapeutischen Einsatz an. Zur Optimierung der Transportproblematik der meist recht großen und sperrigen Verneblersysteme werden handlichere Gerätevarianten angeboten, um dem Patienten die Therapie im Alltag zu erleichtern. Omron bietet mit dem CompAir NE-C801 einen sehr kleinen, leichten Kompressor an. Philips Respironics entwickelte mit dem Portaneb ein in sich geschlossenes Transportsystem mit fester Schutzhülle, bei dem der sichere Transport im Vordergrund steht. Bei der Firma MPV stehen die Altersgruppen der Patienten im Vordergrund. Die Firma MPV bietet unter dem Namen MicroDrop Family ein Universal-Familiengerät auch für Kinder und unter dem Namen MicroDrop Pro ein Gerät mit Zielgruppe Jugendliche/Erwachsene an. Demgegenüber positioniert die Firma 3A Health Care (Vertrieb PhilMed health care) das System MIDINEB Nebby als Universalgerät für die Inhalationstherapie.

Zur Charakterisierung der Verneblergeräte stellen die Anbieter in-vitro-Daten für Standard-Aerosole (0,9% NaCl-Lösung oder 1% NaF-Lösung nach DIN EN 13544-1 [3]) bereit. Die Angaben in den Gebrauchsinformationen beschränken sich meist auf das Füllvolumen sowie auf Kennzahlen für die Partikelgrößenverteilung und Angaben zum Aerosoloutput.

Der direkte Vergleich der Geräte wird dadurch erschwert, dass die Testungen unter unterschiedlichen Versuchsbedingungen erfolgen bzw. Angaben dazu fehlen [4]. Auch liegen die Angaben aus Wettbewerbsgründen nicht im direkten Vergleich vor. Zur systematischen Auswahl eines geeigneten Gerätes für die jeweilige Therapie stehen dem behandelnden Arzt daher in der Praxis daher meist keine ausreichenden Informationen zu Verfügung.

Zielsetzung/Fragestellung

Ziel der Untersuchungen war es, die Aerosolperformance von neun marktüblichen Druckluftverneblern in zwei Simulationsversuchen in vitro zu charakterisieren und zu vergleichen. Dazu sollten mit einem Atemzugsimulator das Atemverhalten von Erwachsenen simuliert und unter standardisierten Bedingungen Kennzahlen zur Verneblung von Salbutamol (Sultanol forte® Fertiginhalat 2,5 mg/2,5 ml) über 4 Minuten erhoben werden. Die aerodynamische Partikelgrößenverteilung der erzeugten Aerosole sollte mittels Next Generation Impaktor (NGI) analysiert werden.

Im Einzelnen sollten folgende Fragestellungen untersucht werden (Abkürzungen s. Tabelle 13: Untersuchungen mit dem Atemzugsimulator und Tabelle 14: Untersuchungen mit dem Kaskadenimpaktor):

- Wie hoch und wie gleichmäßig ist die Outputleistung der Vernebler über eine bestimmte Zeit?
Untersuchungsparameter: Aerosol-Outputraten TOR, DDR im Messzeitraum 0-2 und 2-4 Minuten.
- Wie ist das Partikelgrößenspektrum der durch die Vernebler produzierten Aerosole?
Untersuchungsparameter: MMAD, GSD, FPF $\leq 5 \mu\text{m}$.
- Wie viel des freigesetzten Aerosols steht dem Patienten zur Inhalation zur Verfügung und wie hoch ist die potentiell intrapulmonal verfügbare Arzneistoffmenge pro Minute?
Untersuchungsparameter: DDR über vier Minuten und die daraus berechnete RDDR.
- Welchen Einfluss auf die Outputleistung der Vernebler hat das Atemzugprofil bei den Versuchen mit dem Atemzugsimulator im Vergleich zum konstanten Fluss bei den Partikelgrößenmessungen mittels NGI?
Untersuchungsparameter: TOR, DDR im Messzeitraum 0-4 Minuten.
- Unterscheiden sich die verschiedenen Verneblermodelle bezüglich der Wirkstoffbilanzierung?
Untersuchungsparameter: Restmenge Wirkstofflösung im Verneblergefäß, Wirkstoffmenge auf dem Expirationsfilter bzw. im Y-Stück, Recovery.

2.2.4 Materialien und Methoden

Ausgewählte Druckluftvernebler

Bei den Druckluftverneblern handelt es sich um kompressorbetriebene Verneblersysteme bestehend aus einem Kompressor, der über einen Druckluftschlauch an den Vernebler mit Mundstück angeschlossen wird.

Es wurden neun, zum Zeitpunkt der Versuchsdurchführung in Deutschland kommerziell erhältliche Druckluftvernebler von fünf verschiedenen Anbietern getestet. Diese sind in

Tabelle 11 aufgeführt.

Spezifikation der Vernebler gemäß Anbieter:

- Variation der Abscheidekammer
Die Firma PARI propagiert für die Vernebler der Sprint-Familie eine Variation des generierten Partikelgrößenspektrums durch Variation der eingesetzten Düsenaufsätze. Über die Länge der Abscheidekammer kann das Partikelgrößenspektrum verändert werden – eine verlängerte Abscheidekammer führt zu einer feineren Partikelgrößenverteilung durch verstärkte Abscheidung gröberer Aerosolpartikel (erhöhtes Recycling des Aerosols). Der LC Sprint mit Düsenaufsatz blau (kürzere Abscheidekammer) zielt auf den zentralen Bereich der Lunge, der LC Sprint star mit Düsenaufsatz rot (längere Abscheidekammer) ist durch sein besonders feines Partikelgrößenspektrum speziell für die Therapie der tiefen Atemwege vorgesehen. Der Kompressor ist bei beiden Systemen identisch.
- Variation der Kompressoren
Die Systeme der Firmen Omron und Philips Respironics bestehen jeweils aus einem Vernebler mit 2 verschiedenen Kompressoren.
Bei der Firma Omron steht dem Patienten für den Vernebler V.V.T. 01 neben dem größeren und leistungstärkeren Kompressor CompAir NE-C28P ein kleiner, leichter transportierbarer Kompressor (CompAir NE-C801) zur Verfügung.
Die Firma Philips Respironics kombiniert den Vernebler Side Stream reusable mit dem Kompressor Inspiration Elite bzw. mit dem komplett verschließbaren Kompressor-/Transportsystem Portaneb.
- Variation der Zielgruppe
Die Firma MPV differenziert ihre Geräte in der Gebrauchsinformation bzgl. der Patientenzielgruppe. Sie positioniert den MicroDrop Family als Standardgerät für die ganze Familie und den MicroDrop pro als Inhalationsgerät für Jugendliche und Erwachsene. PhilMed health care/3A Health Care deklariert dagegen den MIDINEB Nebby als Universalgerät zur Inhalationstherapie mit allen gängigen Medikamentenlösungen.

Tabelle 11: Für die Untersuchung ausgewählte Druckluftvernebler.

Geräte- Kurzbezeichnung	LC Sprint® (blau)	LC Sprint® Star (rot)	Family®	MicroDrop® Pro	CompAir NE-C28P	CompAir NE-C801	Inspiration Elite	Portaneb	MIDINEB
Anbieter	PARI	PARI	Philips Respi- ronics/MPV	Truma/MPV	Omron	Omron	Philips Respi- ronics	Philips Respi- ronics	PHILmed/3A Health Care
Verneblertyp	PARI LC Sprint® (blauer Dü- senaufsatz)	PARI LC Sprint® Star (roter Dü- senaufsatz)	MedelJet	MedelPro	Omron V.V.T. 01	Omron V.V.T. 01	SideStream reusable Vernebler	SideStream reusable Vernebler	Ampolla Nebjet
Kompressor- typ	PARI BOY® SX	PARI BOY® SX	MPV Micro- Drop® Family	MicroDrop® Pro	Omron Com- pAir NE-C28P	Omron Com- pAir NE-C801	Inspiration Elite	Portaneb	MIDINEB
Abbildung getestetes System									
Anmerkun- gen zum Ge- räteaufbau	Ventile (Vernebler- gefäß/ Mundstück)	Ventile (Vernebler- gefäß/ Mundstück)	Ventile (Vernebler- gefäß)	Ventile (Vernebler- gefäß/ Mundstück)	Luftöffnun- gen (Mund- stück/lose Steckverbin- dung im Ver- neblergefäß)	Luftöffnun- gen (Mund- stück/lose Steckverbin- dung im Ver- neblergefäß)	Luftöffnun- gen (Mund- stück/lose Steckverbin- dung im Ver- neblergefäß)	Luftöffnun- gen (Mund- stück/lose Steckverbin- dung im Ver- neblergefäß)	Luftöffnun- gen (Verneb- lergefäß)

Vorgesehene Patientengruppe	Erwachsene und Kinder ab ca. 4 Jahre	Erwachsene und Kinder	Erwachsene und Jugendliche	Erwachsene und Kinder	Erwachsene und Kinder	Erwachsene und Kinder	Erwachsene und Kinder	Erwachsene und Kinder	
Besonderheiten der Inhalationsaspekte	Inkl. Mundstück, Masken getrennt zu bestellen	Inkl. Mundstück mit Einatemungskontrolle, Masken getrennt zu bestellen	Paket enthält zusätzlich Maske für Erwachsene und Kinder und Nasenadapter	Masken getrennt zu bestellen	Masken getrennt zu bestellen	Masken getrennt zu bestellen	Paket enthält zusätzlich die Masken für Erwachsene und Kinder	Paket enthält zusätzlich die Masken für Erwachsene und Kinder	
Seriennummern	2W12A05180	2W12A05178	340417	10M-0267	2012020286 2UF	2012020095 0UF	11M-0320	110426	12/18923
						2012020138 7UF			12/18825

® im Fließtext wurde auf die Kennzeichnung des Markenzeichens verzichtet

Quantitative Bestimmung von Salbutamol

Sultanol forte® Fertiginhalat 2,5 mg/2,5 ml (GlaxoSmithKline, München, Germany, Ch.B.: 2E003) wurde unter standardisierten Bedingungen über jeweils 4 Minuten vernebelt. Die quantitative Bestimmung der Modells substanz Salbutamol wurde mittels HPLC und UV/VIS-Detektion durchgeführt. Die eingesetzten Geräte und die Analysenbedingungen sind in Tabelle 12 dargestellt. Sultanol forte® enthält 3,0 mg Salbutamolsulfat (entsprechend 2,5 mg Salbutamol) pro 2,5 ml Fertiginhalat.

Tabelle 12: Kennzahlen HPLC-Methode zur quantitativen Bestimmung von Salbutamol.

Analytik von Salbutamolsulfat	
HPLC-Anlage	Waters Alliance 2695 Separation Module
Detektor	Waters Photodiode Array Detector 996
HPLC-Analysensoftware	Waters Empower Pro 3
Säule	Phenomenex Synergi Polar-RP 80A, 4 µm 75*3,0 mm
Säulenofen	Waters 2695 Säulenofenmodul
Fließmittel	95% Natriumdihydrogenphosphat (20 mM, pH 3,0) 5% Acetonitril
Flussrate	1.0 ml/min
Injektionsvolumen	30 µl
UV/VIS-Detektionswellenlänge	225 nm
Analysenzeit	5 min
Proben Temperatur	20°C
Säulentemperatur	40 °C ± 2 °C
Retentionszeit	ca. 1,2 min
interner Standard	Betamethansulfat

Untersuchung der Aerosoloutputleistung von ausgewählten Druckluftverneblern mit dem Atemzugsimulator

Der eingesetzte Atemzugsimulator Compas II der Firma PARI ist eine computergesteuerte Sinuspumpe, die ein Atemmanöver simuliert indem ein bestimmtes Luftvolumen mit einer definierten Frequenz bewegt wird. Über ein Filtersystem ist die getrennte Erfassung der inspirierten und der expirierten Wirkstoffmenge möglich. In den Untersuchungen wurde das Atemmanöver eines Erwachsenen nach Ph.Eur verwendet (500 ml Atemvolumen, 15 Atem-

züge pro Minute, Verhältnis Ein-/Ausatemungszeit 50:50) d.h. durch die Pumpe im Atemzugsimulator wird in den Versuchen jeweils 7,5 l/min Einatmungs- bzw. Ausatemungsvolumen in der Apparatur bewegt [5].

Von jedem der neun ausgewählten Druckluftverneblermodelle wurden zwei verschiedene Geräte mit dem Atemzugsimulator über vier Minuten untersucht und pro Modell fünf (=3+2) bzw. sechs (=3+3) Verneblungen durchgeführt.

In Tabelle 13 sind die Untersuchungsparameter mit den Bestimmungsmethoden zusammengestellt.

Tabelle 13: Untersuchungsparameter und Bestimmungsmethoden der Versuche mit dem Atemzugsimulator und erwachsenentypischem Atemzugsmanöver bei der Verneblung von Salbutamol forte®.

Untersuchungsparameter	Definition	Bestimmungsmethode
Einwaage Inhalationslösung [mg]	Menge an Inhalationslösung Sultanol forte im Verneblergefäß nach Überführung einer Ampulle.	Gravimetrische Bestimmung der Gewichts Differenz des leeren/befüllten Verneblergefäßes vor dem Start der Verneblung
TOR Total Output Rate [mg/min]	Verneblungsrate/gesamter Massenausstoß an Inhalationslösung Sultanol forte, der pro Minute aus dem Vernebler freigesetzt wird: Auswertung über den Verneblungszeitraum 0-2 min (TOR _{0-2 Minuten}) und 2-4 min (TOR _{2-4 Minuten}) bzw. zusammengefasst als Durchschnittswert (TOR _{0-4 Minuten})	Gravimetrische Bestimmung der Gewichts Differenz des befüllten Verneblergefäßes am Anfang/Ende der Verneblung
Aus TOR berechnete Menge Salbutamol in der vernebelten Inhalationslösung [µg]	Menge an vernebeltem Salbutamol über den Verneblungszeitraum 0-4 min	Berechnung auf Basis der deklarierten Konzentration von 1000 µg Salbutamol/ml Inhalationslösung und der Dichte der Inhalationslösung (1,00439 g/ml)
DDD Drug Delivered Dose [µg]	Gemessene Arzneistoffmenge auf dem Inspirationsfilter für den Verneblungszeitraum 0-2 min (DDD _{0-2 Minuten}), 2-4 min (DDD _{2-4 Minuten}) bzw. als Durchschnittswert 0-4 min (DDD _{0-4 Minuten}); entspricht der dem Patienten zur Verfügung stehenden Dosis.	Quantitative Bestimmung von Salbutamol mittels HPLC
DDR Drug Delivery Rate [µg/min]	Die pro Minute auf dem Inspirationsfilter abgeschiedene Arzneistoffmenge: Auswertung bzgl. Gleichmäßigkeit der Abscheidung im Zeitraum 0-2 min (DDR _{0-2 Minuten}) und 2-4 min (DDR _{2-4 Minuten}) bzw. als Durchschnittswert 0-4 min (DDR _{0-4 Minuten})	Berechnung aus DDD und Zeitintervall

Vergleichende Untersuchung der Aerosolcharakteristika von Druckluftverneblern

Untersuchungsparameter	Definition	Bestimmungsmethode
Prozentuale Abscheiderate von Salbutamol [%]	Prozentuale Abscheiderate von Salbutamol aus der DDR bezogen auf die berechnete Wirkstofffreisetzungsrate aus der TOR über den Verneblungszeitraum.	Berechnung aus der DDR _{0-4 Minuten} und der aus der TOR _{0-4 Minuten} berechneten Salbutamolfreisetzung
DED Drug Expiratory Dose [µg]	Gemessene Arzneistoffmenge auf dem Expirationsfilter nach vier Minuten Verneblung.	Quantitative Bestimmung von Salbutamol mittels HPLC
DER Drug Expiratory Rate [µg/min]	Die pro Minute auf dem Expirationsfilter abgeschiedene Arzneistoffmenge (DER _{0-4 Minuten}).	Berechnung aus DED und Zeitintervall
Restmenge Inhalationslösung im Verneblergefäß [%]	Restmenge an Inhalationslösung Sultanol forte im Verneblergefäß nach vier Minuten Verneblung als prozentualer Anteil der beim jeweiligen Versuch eingefüllten Menge.	Gravimetrische Bestimmung der Gewichtsdivergenz des befüllten Verneblergefäßes am Anfang/Ende der Verneblung
Restmenge Salbutamol im Verneblergefäß [%]	Restmenge Salbutamol im Verneblergefäß nach vier Minuten Verneblung als prozentualer Anteil der beim jeweiligen Versuch eingefüllten Menge.	Quantitative Bestimmung von Salbutamol mittels HPLC
Menge Salbutamol im Verbindungsstück [µg]	Menge Salbutamol im Y-Verbindungsstück nach vier Minuten Verneblung.	Quantitative Bestimmung von Salbutamol mittels HPLC
Recovery [%]	Insgesamt wiedergefundene Gesamtmenge Arzneistoff (Verneblungsgefäß, Inspirationsfilter, Expirationsfilter, Y-Stück) als prozentualer Anteil der beim jeweiligen Versuch eingefüllten Menge.	Berechnung aus den jeweils gemessenen Mengen an Salbutamol.

Versuchsaufbau:

An die Pumpe wird ein Filtersystem mit Inspirations- und Expirationsfilter angeschlossen, das mit elektrostatischen Filtern (PARI GmbH, München, Germany) beschickt wird (s. Abbildung 22).

Mittels des Inspirationsfilters wird die beim Einatmen abgegebene Inhalationslösung und mittels des Expirationsfilters die beim Ausatmen abgegebene Inhalationslösung erfasst. Die am Inspirationsfilter abgeschiedene Arzneistoffmenge entspricht der dem Patienten zur Verfügung stehenden Dosis. Hierbei handelt es sich um eine Variation der Methode zur Bestimmung der Freisetzungsrate nach Ph. Eur 2.9.44 (Zubereitungen zur Verneblung: Charakterisierung), bei der auf einem Filter die Gesamtmenge der Inhalationslösung bestimmt wird, die der Vernebler freisetzt [5].

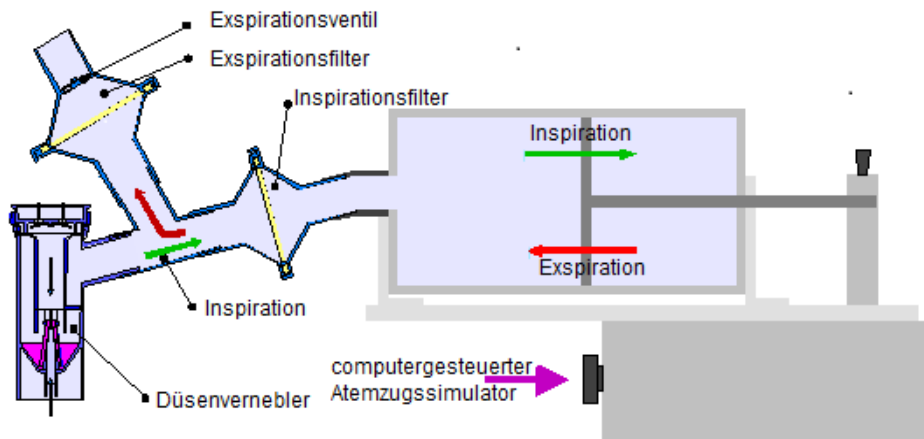


Abbildung 22: Versuchsaufbau mit dem Atemzugssimulator PARI Compas II zur Bestimmung der Aerosoloutputraten auf einem Inspirations- und einem Expirationsfilter (Bild mit freundlicher Genehmigung der Firma PARI).

Versuchsdurchführung:

Der Vernebler wurde für jeden Versuch mit dem gesamten Inhalt einer Ampulle Sultanol forte® (1000 µg Salbutamol/ml Inhalationslösung) befüllt. Bei jeder Befüllung wurde die eingefüllte Menge Inhalationslösung gewogen und das Volumen bzw. die Ausgangsmenge Salbutamol berechnet. Im Mittel wurden bei den Atemzugssimulationsversuchen 2,581 g Inhalationslösung entsprechend 2,570 ml Lösung bzw. 2570 µg Salbutamol eingefüllt (Dichte der Arzneistofflösung = 1,00439).

Nach dem Start des Kompressors wurde mittels Atemzugssimulator die Atmung über 30 Atemzüge (entsprechend einer Verneblungszeit von zwei Minuten) simuliert. Danach wurden Kompressor und Atemzugssimulator ausgeschaltet und der Inspirationsfilter gewechselt. Mit einem neuen Inspirationsfilter wurde die Verneblung über weitere 30 Atemzüge fortgesetzt (entsprechend einer Gesamtverneblungszeit von vier Minuten).

Zur Probenaufbereitung wurden die Filter mit 25 ml 0,9% NaCl-Lösung in ein Braunglas überführt, das Verbindungsstück und das Verneblergefäß mit 25 bzw. 50 ml 0,9% NaCl-Lösung gespült und für je 20 min bei 250 Upm auf einem Rüttler bewegt. Die quantitative HPLC-Bestimmung des abgeschiedenen Salbutamol erfolgte bei den Inspirationsfiltern nach zwei und vier Minuten, beim Expirationsfilter, dem Y-Verbindungsstück und den Proben aus dem Verneblergefäß nach vier Minuten Verneblungszeit.

Nach zwei Minuten und am Ende der Verneblungszeit von vier Minuten wurde das Restgewicht der Inhalationslösung im Verneblergefäß gemessen und die Verneblungsrate (TOR) berechnet.

Untersuchung der aerodynamischen Partikelgrößenverteilung mittels Kaskadenimpaktion für ausgewählte Druckluftvernebler

Der Next Generation Kaskaden-Impaktor (NGI) (Gerät E, Ph.Eur 2.9.18) dient zur Bestimmung der aerodynamischen Partikelgrößenverteilung von Aerosolen [5]. Dazu wird das Aerosol mit einer konstanten Durchflussrate nacheinander durch unterschiedliche Lochplatten geleitet. Die Partikel impaktieren je nach Größe im Induction Port (Einlassrohr), auf den jeweiligen Abscheideplatten oder auf dem MOC-Filter (Micro Orifice Collector = Feinstpartikelfilter) im Impaktor (s. Abbildung 23). Gemäß Ph.Eur. wird eine Durchflussrate von 15 Liter pro Minute angewandt und es gelten die im Arzneibuch angegebenen Trenngrenzen.

Die Bestimmung der aerodynamischen Partikelgrößenverteilung der Aerosole mit dem NGI erfolgte mit einem Gerät jedes Verneblermodells und je drei Verneblungen über 4 Minuten).

Tabelle 14: Untersuchungen mit dem Next Generation Kaskaden-Impaktor (NGI) – Parameter Aerosolqualität/Bestimmungsmethoden.

Parameter	Definition	Bestimmungsmethode
Einwaage Inhalationslösung [mg]	Menge an Inhalationslösung Sultanol forte im Verneblergefäß nach Überführung einer Ampulle.	Gravimetrische Bestimmung der Gewichts-differenz des leeren/befüllten Verneblergefäßes am Anfang der Verneblung
MMAD Mass Median Aerodynamic Diameter [µm]	Massenbezogener aerodynamischer Median der Partikel-/Tropfengrößenverteilung: 50% der Teilchen haben einen kleineren oder gleich großen Durchmesser wie der MMAD	Quantitative HPLC-Bestimmung von Salbutamol für die einzelnen Impaktorstufen; Auswertung der Partikelgrößenverteilung mittels Copley Inhaler Testing Data Analysis Software (CITDAS)
GSD Geometric Standard Deviation [µm]	Streuungsmaß für die Partikelgrößenverteilung (geometrische Standardabweichung des MMAD)	
FPF Fine Particle Fraction [%]	Feinpartikel-Fraktion = prozentualer Anteil der Teilchen unterhalb einer bestimmten Grenze der Teilchengrößenverteilung ($\leq 5 \mu\text{m}$) bezogen auf die Gesamtmenge Aerosol im Impaktor (Induction Port, Abscheideplatten, MOC-Filter).	
DDD Drug Delivered Dose [µg]	Gesamtmenge Aerosol im Impaktor (Induction Port, Abscheideplatten, MOC-Filter), entspricht der dem Patienten zur Verfügung stehenden Dosis.	Quantitative Bestimmung von Salbutamol mittels HPLC
Inhalationslösung im Verneblergefäß nach vier Minuten Verneblung [mg]	Restmenge an Inhalationslösung Sultanol forte im Verneblergefäß nach vier Minuten Verneblungszeit.	Gravimetrische Bestimmung der Gewichts-differenz des befüllten Verneblergefäßes am Anfang/Ende der Verneblung
TOR Total Output Rate [mg/min]	Verneblungsrate/gesamter Massenausstoß an Inhalationslösung Sultanol forte, der pro Minute aus dem Vernebler freigesetzt wird: Auswertung über den Verneblungszeitraum 0-4 min als Durchschnittswert (TOR _{0-4 Minuten})	Gravimetrische Bestimmung der Gewichts-differenz des befüllten Verneblergefäßes am Anfang/Ende der Verneblungszeit (vier Minuten)
RDDR Respirable Drug Delivery Rate [µg/min]	Aerosolmenge pro Zeiteinheit, die dem Patienten voraussichtlich in den tieferen Lungenabschnitten zur Verfügung steht. Nach Ph.Eur. und der DIN EN 13544-1 sind Partikel $\leq 5 \mu\text{m}$ besonders lungengängig (RDDR $\leq 5 \mu\text{m}$).	Rechnerische Kombination des Parameters DDR aus den Untersuchungen mit dem Atemzugsimulator) mit dem Parameter FPF aus den Impaktor-Untersuchungen : RDDR= DDR x FPF

Versuchsaufbau:

Der NGI (Next Generation Pharmaceutical Impaktor S/N NGI-0284, Copley Scientific, United Kingdom) wird in eine Klimabox (Künzel & Sohn, Wörthsee-Steinebach, Germany) gestellt, an eine Vakuumpumpe angeschlossen und mit dem Vernebler verbunden (s. Abbildung 24).

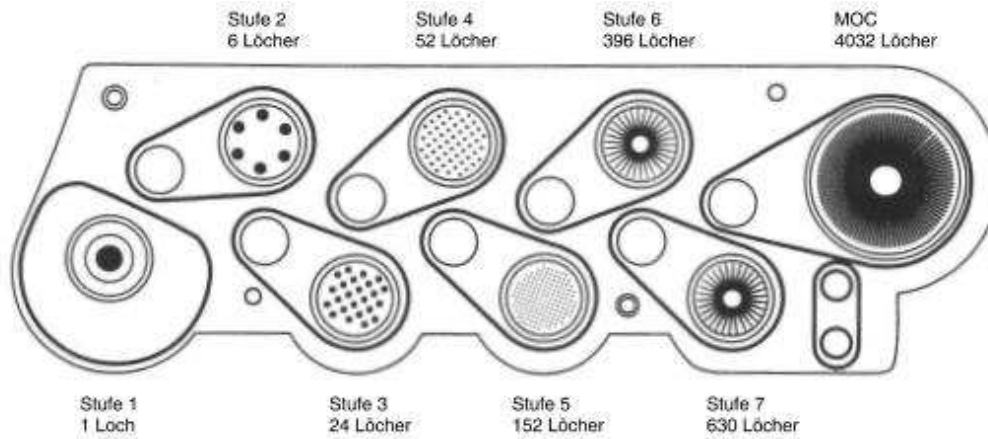


Abbildung 23: Darstellung des Next Generation Kaskaden-Impaktors (Gerät E nach Ph.Eur) zur Messung der aerodynamischen Partikelgröße von Zubereitungen zur Inhalation [5].

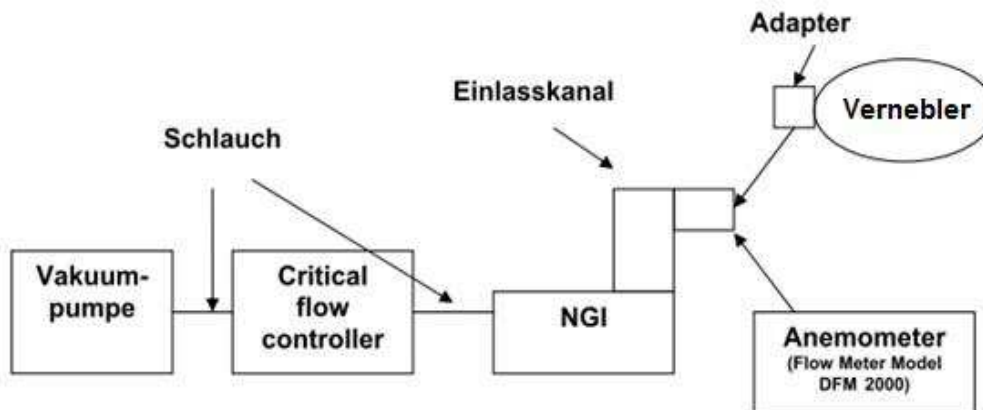


Abbildung 24: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus zur aerodynamischen Partikelgrößenbestimmung gemäß Ph.Eur. [6].

Versuchsdurchführung:

Der Vernebler wurde für jeden Versuch mit dem gesamten Inhalt einer Ampulle Sultanol forte® (1000 µg Salbutamol/ml Inhalationslösung) befüllt. Im Mittel wurden bei diesen Versuchen 2,569 g Inhalationslösung entsprechend 2,558 ml Lösung bzw. 2558 µg Salbutamol eingefüllt (Dichte der Arzneistofflösung = 1,00439).

Um eine mögliche Beeinflussung der Partikelgröße durch Umgebungseinflüsse zu standardisieren wurde unter kontrollierten Klimabedingungen gearbeitet ($23 \pm 2^\circ\text{C}$ Raumtemperatur, $50 \pm 5\%$ relative Luftfeuchte). Der Impaktor wurde in einer Klimabox auf $18 \pm 2^\circ\text{C}$ temperiert [7].

Nach vier Minuten Verneblungszeit wurde die Menge an Salbutamol im Induction Port, auf den Abscheideplatten der Stufen 1-7 und dem MOC-Filter sowie im Verneblergefäß mittels HPLC bestimmt.

Für die Analyse wurden die Probenstellen mit 0,9% NaCl-Lösung mit dem internem Standard Betamethansulfat versetzt (Stufe 1, 2, 6, 7, MOC Filter: 10 ml; Stufe 3-5: 20 ml; Vernebler: 80 ml) und die Proben auf einem Rüttler 30 min bei 100 Upm gemischt.

Die Auswertung der Partikelgrößenverteilung aus den HPLC-Ergebnissen erfolgte entsprechend Ph.Eur. mit der Auswertungssoftware von Copley Scientific (Copley Inhaler Testing Data Analysis Software, CITDAS Version 3.10 Wibu).

Zusätzlich wurde gravimetrisch das Gewicht der Inhalationslösung im Verneblergefäß (zu Versuchsbeginn/nach zwei und vier Minuten) für die Berechnung der Verneblungs-rate (TOR) bestimmt.

2.2.5 Ergebnisse

Die Aerosolcharakteristika der neun in Simulationsversuchen mit salbutamolhaltigen Inhalationslösungen getesteten Druckluftvernebler sind in Tabelle 15 (Untersuchungen mit dem Atemzugsimulator) und Tabelle 16 (Untersuchungen mit dem Kaskadenimpaktor) dargestellt.

Vergleichende Untersuchung der Aerosolcharakteristika von Druckluftverneblern

Tabelle 15: Aerosolcharakterisierung bei Simulation des Atemmanövers eines Erwachsenen nach Ph.Eur. mit dem Atemzugsimulator PARI Compas II über vier Minuten Verneblung mit Salbutamol als Modellsubstanz (Abkürzungen siehe Tabelle 13).

Druckluftvernebler	PARI LC Sprint® (blau)	PARI LC Sprint® star (rot)	MPV Family®	MPV Micro-Drop®	Omron CompAir NE-C28P	Omron compAir NE-C801	Philips Respiration Inspiration Elite	Philips Respirationics Portaneb	3A Health care MIDINEB
Versuche Atemzugsimulation (mit je 2 Geräten pro Verneblermodell)	MW ± RSD [%] (n=6)	MW ± RSD [%] (n=5)	MW ± RSD [%] (n=5)	MW ± RSD [%] (n=5)	MW ± RSD [%] (n=6)	MW ± RSD [%] (n=5)	MW ± RSD [%] (n=6)	MW ± RSD [%] (n=5)	MW ± RSD [%] (n=6)
Durchschnittliche TOR 0-4 Minuten [mg/min]	360,1 ± 6,3	314,9 ± 4,5	237,2 ± 3,5	270,2 ± 10,1	271,3 ± 4,5	204,8 ± 9,1	207,6 ± 19,0	280,2 ± 3,7	238,5 ± 16,6
Berechnete Menge Salbutamol in TOR [µg/min]	358,5 ± 6,3	313,5 ± 4,5	236,2 ± 3,5	269,0 ± 10,1	270,1 ± 4,5	203,9 ± 9,1	206,7 ± 19,0	279,0 ± 3,7	237,5 ± 16,6
TOR 0-2 Minuten [mg/min]	378,4 ± 8,4	328,1 ± 4,8	240,1 ± 2,9	272,1 ± 9,2	271,8 ± 3,8	216,1 ± 9,1	219,1 ± 16,2	293,4 ± 6,6	252,9 ± 19,5
TOR 2-4 Minuten [mg/min]	341,8 ± 6,2	301,7 ± 5,0	234,3 ± 4,9	268,3 ± 11,2	270,8 ± 9,2	193,4 ± 9,9	196,1 ± 23,2	266,9 ± 6,0	224,2 ± 17,8
Abnahme TOR nach 2 Minuten Verneblung [%]	10	8	2	1	0	11	11	9	11
Vernebelte Inhalationslösung 0-2 Minuten [mg]	756,8 ± 8,4	656,2 ± 4,8	480,2 ± 2,9	544,2 ± 9,2	543,5 ± 3,8	432,2 ± 9,1	438,2 ± 16,2	586,8 ± 6,6	505,8 ± 19,5
Vernebelte Inhalationslösung 0-4 Minuten [mg]	1440,5 ± 6,3	1259,6 ± 4,5	948,8 ± 3,5	1080,8 ± 10,1	1085,2 ± 4,5	819,0 ± 9,1	830,3 ± 19,0	1120,6 ± 3,7	954,2 ± 16,6
durchschnittliche DDD 0-4 Minuten [µg]	785,6 ± 6,5	665,8 ± 2,3	459,8 ± 4,1	460,7 ± 7,7	491,9 ± 2,3	332,1 ± 6,9	321,6 ± 19,2	444,9 ± 22,3	267,1 ± 17,2
DDD 0-2 Minuten [µg]	392,7 ± 9,1	330,6 ± 3,0	231,8 ± 4,0	226,9 ± 10,0	242,9 ± 2,3	175,4 ± 8,2	160,9 ± 18,9	222,9 ± 22,9	137,6 ± 30,7
DDD 2-4 Minuten [µg]	392,9 ± 6,6	335,2 ± 1,8	228,0 ± 4,3	233,7 ± 8,3	249,0 ± 4,9	156,7 ± 6,0	160,7 ± 21,9	222,0 ± 23,1	129,6 ± 12,9
Durchschnittliche DDR 0-4 Minuten [µg/min]	196,4 ± 6,5	166,5 ± 2,3	114,9 ± 4,1	115,2 ± 7,7	123,0 ± 2,3	83,0 ± 6,9	80,4 ± 19,2	111,2 ± 22,3	66,8 ± 17,2
DDR 0-2 Minuten [µg/min]	196,4 ± 9,1	165,3 ± 3,0	115,9 ± 4,0	113,5 ± 10,0	121,5 ± 2,3	87,7 ± 8,2	80,4 ± 18,9	111,5 ± 22,9	68,8 ± 30,7
DDR 2-4 Minuten [µg/min]	196,4 ± 6,6	167,6 ± 1,8	114,0 ± 4,3	116,9 ± 8,3	124,5 ± 4,9	78,4 ± 6,0	80,4 ± 21,9	111,0 ± 23,1	64,8 ± 12,9

Vergleichende Untersuchung der Aerosolcharakteristika von Druckluftverneblern

Druckluftvernebler	PARI LC Sprint® (blau)	PARI LC Sprint® star (rot)	MPV Family®	MPV Micro-Drop®	Omron CompAir NE-C28P	Omron compAir NE-C801	Philips Respironics Inspiration Elite	Philips Respironics Portaneb	3A Health care MIDINEB
Veränderung DDR nach 2 Minuten Verneblung [%]; (- = Abnahme)	0	1	-2	3	3	-11	0	0	-6
Prozentuale Abscheiderate von Salbutamol [%]	55	53	49	43	46	41	39	40	28
DED _{0-4 Minuten} [µg]	372,8 ± 4,7	345,1 ± 3,8	33,6 ± 27,5	231,2 ± 7,9	49,1 ± 27,9	22,9 ± 43,4	49,6 ± 29,2	127,5 ± 38,5	30,1 ± 141,6
DER _{0-4 Minuten} [µg/min]	93,2 ± 4,7	86,3 ± 3,8	8,4 ± 27,5	57,8 ± 7,9	12,3 ± 27,9	5,7 ± 43,4	12,4 ± 29,2	31,9 ± 38,5	7,5 ± 141,6
Einwaage Inhalationslösung in Vernebler [mg]	2587,0 ± 1,2	2592,4 ± 2,1	2606,4 ± 1,7	2580,2 ± 0,7	2561,7 ± 1,3	2591,8 ± 2,2	2603,0 ± 1,3	2551,8 ± 1,1	2558,2 ± 1,2
Vernebler Anteil Inhalationslösung nach vier Minuten [%]	56	49	36	42	42	32	32	44	37
Gravimetrisch bestimmter Restanteil Inhalationslösung im Vernebler [%]	44	51	64	58	58	68	68	56	63
Mittels HPLC bestimmte Restmenge Salbutamol im Vernebler nach vier Minuten [µg]	1359,3 ± 5,9	1518,4 ± 2,2	1910,7 ± 1,5	1776,5 ± 6,6	1701,7 ± 4,9	1984,7 ± 4,2	2021,3 ± 4,6	1700,2 ± 3,3	1827,3 ± 8,9
Mittels HPLC bestimmter Restanteil Salbutamol im Vernebler [%]	53	57	73	69	66	77	78	67	71
Mittels HPLC bestimmte Menge Salbutamol im Verbindungsstück [µg]	23,2 ± 4,0	12,4 ± 4,3	14,7 ± 20,9	48,9 ± 9,8	17,6 ± 21,3	13,6 ± 25,9	18,0 ± 14,6	28,2 ± 29,3	6,7 ± 115,9
Recovery Atemzug [%]	98 ± 1,7	98 ± 1,4	93 ± 2,8	98 ± 2,3	88 ± 3,9	91 ± 2,3	93 ± 2,8	90 ± 4,1	83 ± 5,0

Vergleichende Untersuchung der Aerosolcharakteristika von Druckluftverneblern

Tabelle 16: Ergebnisse der Aerosolcharakterisierung bei den Untersuchungen mit dem Next Generation Kaskaden-Impaktor (NGI) über vier Minuten Verneblung mit Salbutamol als Modellschubstanz. (Abkürzungen siehe Tabelle 14)

Vernebler-System	PARI LC Sprint® (blau)	PARI LC Sprint® star (rot)	MPV Family®	MPV Micro-Drop®	Omron Com-pAir NE-C28P	Omron com-pAir NE-C801	Philips Respironics Inspiration Elite	Philips Respironics Portaneb	3A Health care MIDI-NEB
Versuche NGI (n=3 mit je 1 Gerät pro Verneblermodell)	MW±RSD [%]	MW±RSD [%]	MW±RSD [%]	MW±RSD [%]	MW±RSD [%]	MW±RSD [%]	MW±RSD [%]	MW±RSD [%]	MW±RSD [%]
MMAD [µm]	3,3 ± 7,1	2,8 ± 5,4	3,9 ± 8,5	3,7 ± 15,5	3,9 ± 1,2	4,2 ± 2,0	3,2 ± 20,3	3,0 ± 1,9	4,3 ± 3,3
GSD	2,3 ± 11,8	2,0 ± 3,0	2,2 ± 0,8	2,0 ± 9,1	2,0 ± 0,3	2,0 ± 0,4	2,2 ± 3,9	1,9 ± 0,3	2,1 ± 2,1
Fine Particle Dose [µg]	607,1 ± 41,7	550,8 ± 13,9	528,7 ± 9,5	414,4 ± 23,1	546,5 ± 5,6	384,1 ± 3,7	635,2 ± 20,4	488,2 ± 8,0	362,1 ± 13,2
Fine Particle Fraction FPF ≤5 µm [%]	68 ± 7,3	79 ± 4,3	57 ± 3,5	66 ± 14,7	62 ± 1,7	57 ± 2,5	69 ± 14,9	77 ± 1,8	57 ± 3,8
DDD [µg]	911,1 ± 46,3	697,9 ± 10,4	929,9 ± 6,1	643,2 ± 34,1	883,8 ± 3,9	677 ± 1,5	915 ± 8,0	630 ± 6,3	638 ± 16,8
Einwaage Inhalationslösung [mg]	2564,0 ± 2,3	2608,0 ± 0,5	2553,3 ± 0,1	2565,3 ± 2,8	2527,7 ± 0,2	2583,0 ± 0,9	2592,7 ± 0,4	2554,0 ± 1,2	2576,7 ± 0,8
Gravimetrisch bestimmte Restmenge Inhalationslösung im Verneblergefäß nach vier Minuten [mg]	1132,3 ± 11,5	1640,0 ± 5,0	1307,7 ± 5,8	1321,3 ± 9,9	1321,0 ± 2,0	1618,7 ± 2,3	1726,7 ± 6,2	1252,3 ± 7,9	1618 ± 10,1
Vernebelter Anteil Inhalationslösung im Vernebler [%]	44	63	51	52	52	63	67	49	63
TOR [mg/min]	357,9 ± 7,9	242,0 ± 9,7	311,4 ± 6,1	311,0 ± 4,7	301,7 ± 1,9	241,1 ± 2,5	216,5 ± 12,6	325,4 ± 6,8	239,7 ± 14,9
RDDR _{≤5 µm} [µg/min]	133,9 ± 6,5	131,1 ± 2,3	65,3 ± 4,1	76,2 ± 7,7	76,0 ± 2,3	47,1 ± 6,9	55,6 ± 19,2	86,1 ± 22,3	38,0 ± 17,2

Outputleistung der ausgewählten Vernebler bei den Untersuchungen mit dem Atemzugsimulator

Die TOR_{0-4 Minuten} variierte bei der Simulation eines typischen Atemmanövers von Erwachsenen bei der Verneblung von Salbutamol forte Inhalationslösung zwischen maximal 360 mg/min bei LC Sprint (blau) und minimal 205 mg/min bei CompAir NE-C801 (Faktor 1,8). Dies entspricht einer berechneten Freisetzung von maximal 359 µg/min bzw. minimal 204 µg/min Salbutamol. Die gravimetrisch bestimmten Outputraten der einzelnen Druckluftvernebler sind als Balkendiagramme in Abbildung 25 dargestellt. Beim Vergleich der beiden PARI-Geräte untereinander zeigte sich durch die Verwendung der längeren Abscheidekammer (Düsenaufsatz rot) eine Reduktion der TOR um durchschnittlich 45 mg/min (verstärkte Abscheidung größerer Aerosolpartikel/erhöhtes Recycling des Aerosols).

Der CompAir NE-C28P mit dem größerem Kompressor zeigte eine höhere Verneblungsrate gegenüber dem CompAir NE-C801 (271 mg/min vs. 205 mg/min) wohingegen der transportoptimierte Portaneb gegenüber dem Inspiration Elite eine höhere Verneblungsrate aufwies (280 mg/min vs. 208 mg/min).

Die quantitative Wirkstoffbestimmung am Inspirationsfilter ergab in allen Fällen eine geringere Menge an Salbutamol im Vergleich zur jeweiligen Outputrate – nur diese Menge steht dem Patienten bei der Inhalation zur Verfügung. Die am Inspirationsfilter abgeschiedene Menge an Salbutamol ist in Abbildung 25 als Anteil der TOR für die einzelnen Druckluftvernebler dargestellt. Die durchschnittliche Drug Delivery Rate (DDR_{0-4 Minuten}) von Salbutamol schwankte zwischen maximal 196 µg/min beim LC Sprint (blau) und minimal 67 µg/min beim MIDINEB (Faktor 2,9). Dem Patienten stehen somit zwischen 55% beim LC Sprint Star (rot) und 28% beim MIDINEB der aus der TOR berechneten Wirkstoffmenge zur Verfügung.

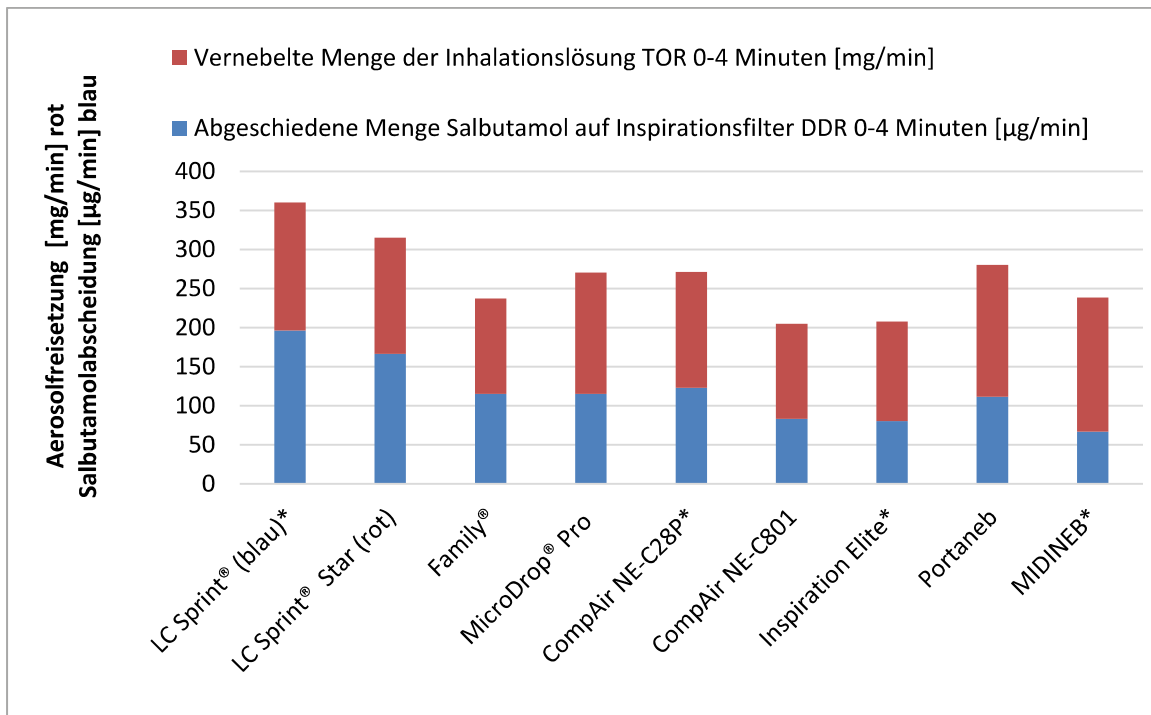


Abbildung 25: Aerosoloutput der ausgewählten Druckluftvernebler bei Atemzugsimulation eines Erwachsenen: TOR_{0-4 Minuten} [mg/min] (rot) und DDR_{0-4 Minuten} [$\mu\text{g}/\text{min}$] (blau); Mittelwerte von 5 bzw. 6* Vernehlungen.

Beim Vergleich der Systemvarianten der einzelnen Anbieter zeigte sich, dass sowohl die Variation des Düsenaufsatzes als auch die Veränderung der Kompressoren keinen wesentlichen Einfluss auf das jeweilige Verhältnis von DDR zu TOR hatte.

Bei allen Geräten zeigten sich sowohl für die Verneblungsrate TOR als auch für die Abscheiderate am Inspirationsfilter DDR nur geringfügige Unterschiede zwischen den Werten 0-2 Minuten und 2-4 Minuten (s. Abbildung 26 und Abbildung 27). Bei den Systemvarianten der einzelnen Anbieter war kein Einfluss der Variation des Düsenaufsatzes bzw. des Kompressors auf die Gleichmäßigkeit von Verneblung und Abscheidung erkennbar.

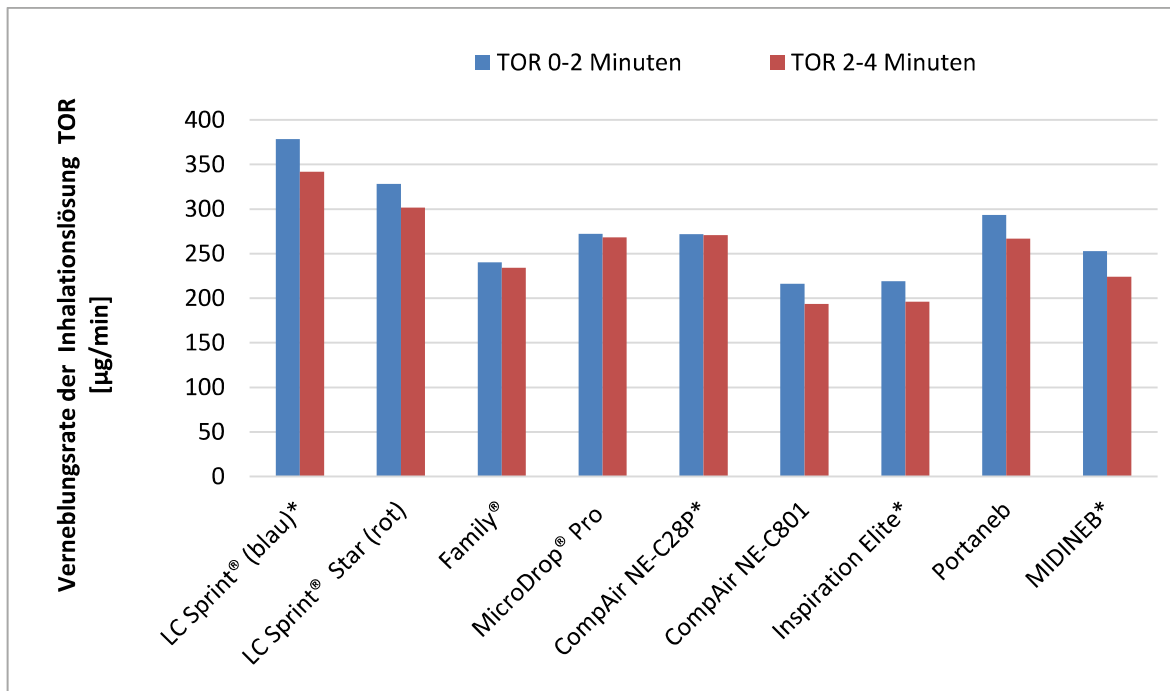


Abbildung 26: Gleichmäßigkeit der Verneblungsrate der Inhalationslösung bei der Atemzugsimulation eines Erwachsenen für ausgewählte Druckluftvernebler: TOR_{0-2 Minuten} (blau) und TOR_{2-4 Minuten} (rot); Mittelwerte von jeweils 5 bzw. 6* Verneblungen.

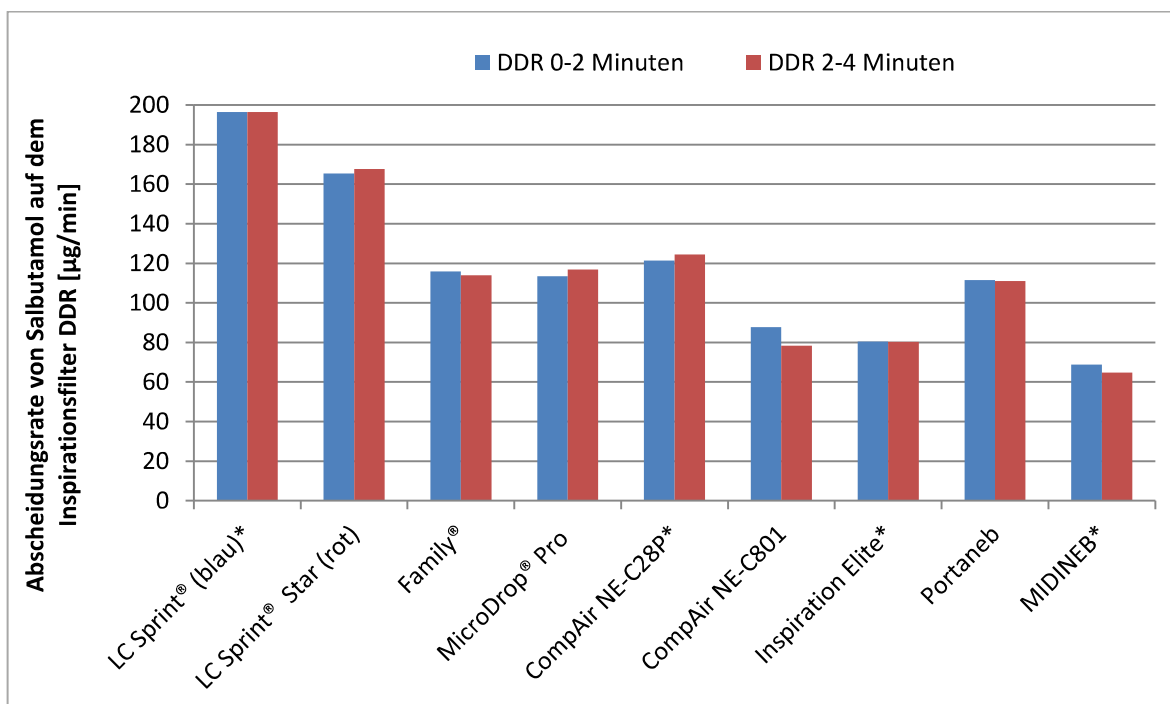


Abbildung 27: Gleichmäßigkeit des Salbutamoloutputs bei der Atemzugsimulation eines Erwachsenen für ausgewählte Druckluftvernebler: DDR_{0-2 Minuten} (blau) und DDR_{2-4 Minuten} (rot); Mittelwerte von 5 bzw. 6* Verneblungen.

Partikelgrößenspektrum gemäß Kaskadenimpaktion der ausgewählten Druckluftvernebler

Der MMAD der modellhaft erzeugten Aerosole variierte zwischen 2,8 µm beim LC Sprint Star (rot) und 4,3 µm beim MIDINEB. Die Messergebnisse sind für die einzelnen Druckluftvernebler als Balkendiagramm in Abbildung 28 dargestellt.

Die GSD-Werte von 1,9 - 2,3 zeigten ein für Druckluftvernebler typisches polydisperses Partikelgrößenspektrum (s. Tabelle 16).

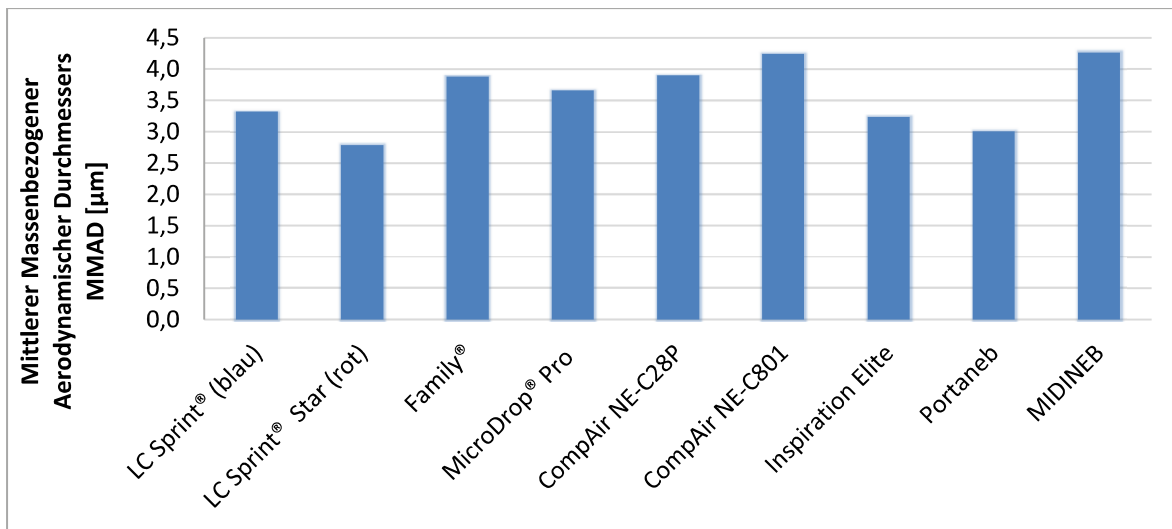


Abbildung 28: Mittlerer Massenbezogener Aerodynamischer Durchmesser (MMAD) der erzeugten Aerosole gemäß Partikelgrößenanalyse mittels Kaskadenimpaktion in einer Klimakammer für ausgewählte Druckluftvernebler; Mittelwerte von 3 Verneblungen.

Die $PF_{\leq 5 \mu m}$ („inhalierbarer Anteil“) bezogen auf die Gesamtmenge an Arzneistoff im Impaktor variierte bei den Aerosolen der ausgewählten Vernebler zwischen 79% beim LC Sprint Star (rot) und 57% beim Family, CompAir NE-C801 und MIDINEB bezogen auf die Gesamtmenge an Arzneistoff im Impaktor (Faktor 1,4) (s. Tabelle 16).

Der rote Düsenaufsatz beim LC Sprint Star führte im Vergleich zum blauen Düsenaufsatz beim LC Sprint zu einem feineren Aerosol mit einem MMAD von 2,8 µm vs. 3,3 µm und einer Erhöhung des $PF_{\leq 5 \mu m}$ um 11%-Punkte (79% vs. 68%).

Die Variation des Kompressors bei den getesteten Geräten von Omron und Philips Respironics zeigte im Vergleich dazu nur eine geringere Auswirkung auf die Aerosolperformance. Bei den Geräten der Firma Omron ergab der größere Kompressor CompAir NE-C28P gegenüber dem kleineren und leichteren Kompressor CompAir NE-C801 ein etwas feineres Aerosol mit einem niedrigerem MMAD (3,9 µm vs. 4,2 µm) und einer erhöhten $PF_{\leq 5 \mu m}$ (62% vs. 57%). Dagegen zeigte der Inspiration Elite der Firma Philips Respironics gegenüber dem transportoptimierten Portaneb ein etwas gröberes Aerosol mit einem MMAD von 3,2 µm vs. 3,0 µm und einer niedrigeren $PF_{\leq 5 \mu m}$ von 69% vs. 77%.

Potentiell inhalierte bzw. intrapulmonal deponierte Wirkstoffmengen für die ausgewählten Druckluftvernebler

Nach vier Minuten Verneblungszeit mit Simulation eines Atemmanövers von Erwachsenen standen am Inspirationsfilter je nach Vernebler insgesamt zwischen 786 µg Salbutamol beim LC Sprint (blau) und 267 µg beim MIDINEB für den Patienten zur Verfügung. Dies entspricht einer durchschnittlichen DDR_{0-4 Minuten} zwischen 196 µg/min und 67 µg/min (s. Tabelle 15).

Daraus errechnen sich mit den FPF_{≤5 µm}-Werten aus den Impaktor Untersuchungen durchschnittliche Werte für die RDDR_{≤5 µm} zwischen 134 µg/min beim LC Sprint (blau) und 38 µg/min beim MIDINEB. Dies entspricht einer potentiell intrapulmonal deponierten Wirkstoffmenge nach vier Minuten zwischen maximal 536 µg und minimal 152 µg Salbutamol. Die DDR und RDDR für die Partikelgrößengrenze ≤5 µm sind in Abbildung 29 als Balkendiagramme für die untersuchten Druckluftvernebler dargestellt.

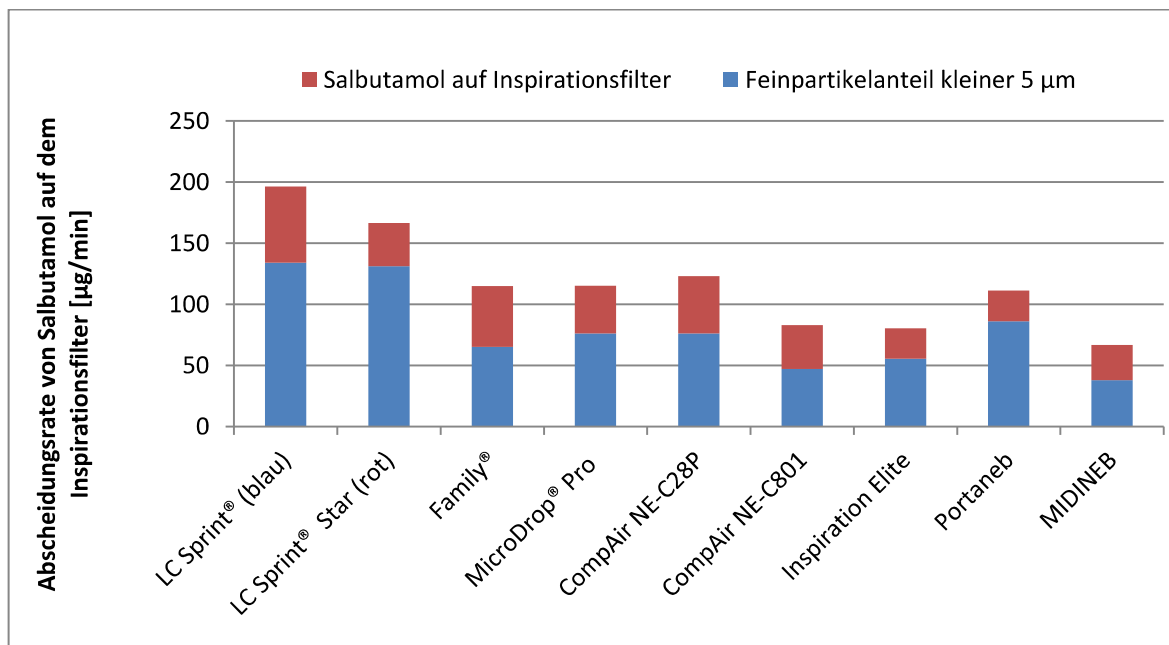


Abbildung 29: Vergleich der inhalierten und der voraussichtlich intrapulmonal deponierten Aerosolmengen pro Zeiteinheit für ausgewählte Druckluftvernebler: Am Inspirationsfilter abgeschiedene Salbutamol Mengen pro Minute bei der Atemzugssimulation (DDR: rot) und anteilig berechnete Feinpartikelanteile (RDDR ≤ 5 µm: blau); Mittelwerte von 5 bzw. 6* Verneblungen.

Bei den PARI-Geräten mit unterschiedlichen Düsenaufsätzen resultierten praktisch identische RDDR_{≤5 µm}-Werte (134 bzw. 131 µg/min), weil die höhere FPF_{≤5 µm} beim roten Düsenaufsatz durch die höhere DDR_{0-4 Minuten} des blauen Düsenaufsatzes kompensiert wurde.

Demgegenüber ergaben sich durch die höheren DDR_{0-4 Minuten}-Werte und das feinere Aerosol beim größeren Kompressor Omron CompAir NE-C28P deutlich höhere RDDR_{≤5 µm}-Werte im Vergleich zum kleineren Kompressor CompAir NE-C801 (76 µg/min vs. 47 µg/min). Dies gilt bei den Geräten von Philips Respironics in umgekehrter Weise für das Transportsystem Portaneb im Vergleich zum Inspiration Elite Kompressor (86 µg/min vs. 56 µg/min).

Vergleich der Outputleistung der ausgewählten Druckluftvernebler bei modellhafter Verneblung mit dem Atemzugsimulator bzw. dem Kaskadenimpaktor

Bei den Versuchen mit dem NGI mit konstantem Fluss von 15 l/min zeigte sich gegenüber den Versuchen mit simuliertem Atemmanöver (alternierend jeweils 7,5 l/min Einatmungs- bzw. Ausatmungsvolumen) bei einigen Verneblern eine Erhöhung der TOR zwischen 4,5% (Inspiration Elite) bzw. 31% (Family). Bei zwei Geräten waren die Werte praktisch gleich (LC Sprint (blau), MIDINEB) und bei einem Vernebler (LC Sprint Star (rot)) lag die TOR bei den Versuchen mit dem NGI um 23% niedriger (s. Abbildung 30).

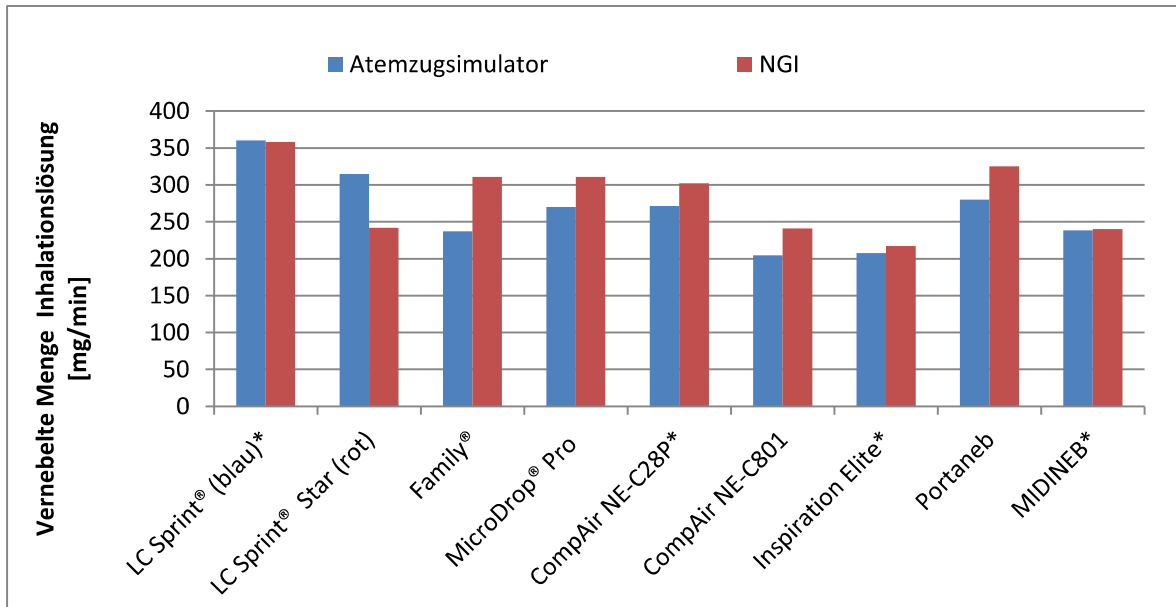


Abbildung 30: Vergleich der vernebelten Menge Inhalationslösung pro Zeiteinheit für ausgewählte Druckluftvernebler bei den Versuchen mit dem Atemzugsimulator bei Simulation des Atemmanövers eines Erwachsenen (blau, Mittelwerte von n=5/6* Verneblungen) gegenüber den Versuchen mit dem Kaskadenimpaktor NGI mit einem konstanten Fluss von 15 l/min (rot, Mittelwerte von n=3 Verneblungen).

Im Unterschied zu den Untersuchungen mit dem Atemzugsimulator mit Differenzierung der Wirkstoffabscheidung am Inspirations- und Expirationsfilter wird beim Kaskadenimpaktor die DDD nur undifferenziert als gesamte im Impaktor abgeschiedene Wirkstoffmenge bestimmt.

Die jeweils bestimmten DDD-Werte sind in Abbildung 31 für die untersuchten Druckluftvernebler in Form von Balkendiagrammen dargestellt. Im Vergleich zum Modell Atemzugsimulator ergaben sich beim NGI-Modell für die Kenngröße DDD insgesamt höhere Werte mit Faktoren zwischen 1 beim LC Sprint Star (rot) und 2,9 beim Inspiration Elite.

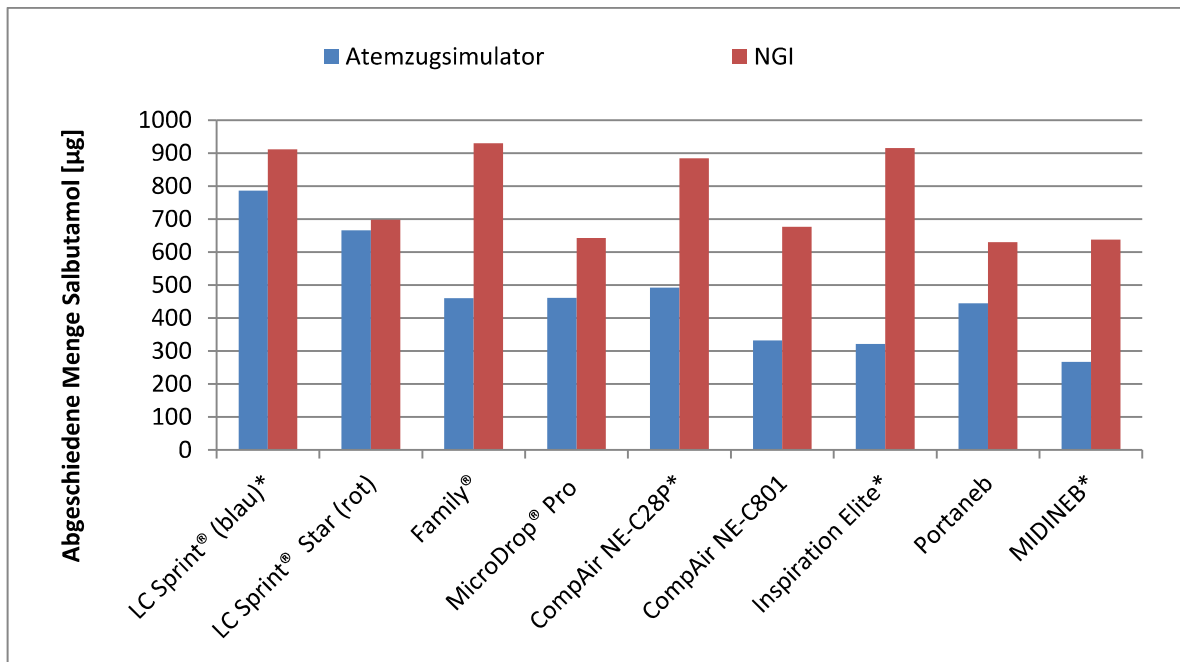


Abbildung 31: Vergleich der Salbutamol Menge auf dem Inspirationsfilter nach vier Minuten Verneblungszeit bei der Simulation des Atemmanövers eines Erwachsenen (blau, Mittelwerte von $n=5/6^*$ Verneblungen) zur Gesamtmenge Salbutamol im Impaktor nach vier Minuten Verneblungszeit (rot, Mittelwerte von $n=3$ Verneblungen).

Ergebnisse zur Wirkstoff-Bilanzierung

Die weiteren Ergebnisse zur Wirkstoff-Bilanzierung wie Restmenge Inhalationslösung bzw. Wirkstoff im Verneblergefäß und Recovery, sind für die ausgewählten Druckluftvernebler in Tabelle 15 (Untersuchungen mit dem Atemzugsimulator) und Tabelle 16 (Untersuchungen mit dem Kaskadenimpaktor) dargestellt. Die insgesamt wiedergefundene Menge Salbutamol betrug bei den Untersuchungen mit dem Atemzugsimulator zwischen 98% (LC Sprint (blau), LC Sprint Star (rot) und MicroDrop Pro) und 83% (MIDINEB). Öffnungen bzw. lose Steckverbindungen im Verneblergefäß, wie sie bei sechs Verneblern dieser Versuchsreihe vorkamen, können zu einer erniedrigten Recovery führen (s. Kapitel 2.3.3). Diese Vernebler wiesen eine Recovery zwischen 83 und 93% auf (gegenüber 93 - 98% bei den anderen Geräten).

2.2.6 Diskussion

Bewertung der ausgewählten Druckluftvernebler

Die Untersuchungen verdeutlichen, dass die bloße Angabe der pro Zeiteinheit vernebelten Menge an Inhalationslösung für eine realistische Einschätzung der inhalierbaren Dosis unzureichend ist. Generell führt die Verwendung der TOR zur Dosisabschätzung zu einer Überschätzung der für den Patienten verfügbaren Dosis, wobei sich für die getesteten Druckluftvernebler allerdings kein gleichartiges Verhältnis zu der am Inspirationsfilter abgeschiedenen Menge (DDD) zeigte.

Obwohl die Verringerung des Outputs bei Verwendung von Atemzugsprofilen im Vergleich zu einem konstanten Fluss bekannt ist [11-14], bezieht sich die in der Gebrauchsinformation angegebene Outputleistung von Verneblern dennoch in der Regel auf die Bestimmung mit einem konstanten Atemfluss von 15 l/min. In unseren Untersuchungen resultierte aus der Anwendung des Atemmanövers eines „normalen“ Erwachsenen mit jeweils 7,5 l/min Einatmungs- bzw. Ausatemungsvolumen im Vergleich zu den Kaskadenimpaktor Messungen mit einem konstanten Luftstrom von 15 l/min bei der Kenngröße TOR ein uneinheitliches Bild mit z.T. gleichen, z.T. höheren und z.T. niedrigeren Werten der Outputraten. Für die Kenngröße DDD ergaben sich beim Atemzugsimulator annähernd gleiche bis deutlich niedrigere Werte im Vergleich zum NGI-Modell.

Daneben ist die benötigte Zeit zur Inhalation einer bestimmten Dosis als ein kritischer Faktor für die Compliance des Patienten zu bewerten. Zur Optimierung der Inhalationsdauer ist daher eine hohe Abscheiderate am Inspirationsfilter (DDR) wichtig. Die deutlich höhere Abscheiderate des LC Sprint mit dem blauen Düsenaufsatz bei Simulation des Atmungsverhaltens eines Erwachsenen nach Ph.Eur. bedeutet eine klare Zeiteinsparung bei der Inhalation (Faktor bis zu 2,9) im Vergleich zu den anderen getesteten Druckluftverneblern.

Die am Inspirationsfilter abgeschiedene Menge stellt für die therapeutische Wirksamkeit allerdings nur eine mengenmäßige Größe für die Gerätedifferenzierung dar, die anschließend noch qualitativ bzgl. einer für die Therapie geeigneten Partikelgrößenverteilung beurteilt werden muss. Bei Betrachtung der Einzelparameter für die Partikelfinheit der Aerosole (MMAD und FPF) ergab sich für den PARI LC Sprint star und den Portaneb das feinste Aerosol wodurch eine bessere Deposition der Aerosole dieser Vernebler in den tieferen Atemwegen ermöglicht wird.

Eine belastbare Entscheidungsbasis für die Geräteauswahl resultiert aus der Kombination der DDR als Outputparameter und der FPF als Partikelgrößenparameter der Aerosole in Form der RDDR als Kenngröße zur Bewertung der voraussichtlich intrapulmonal deponierbaren Dosis. Hier kann der LC Sprint star mit seinem höheren Feinpartikelanteil zu dem LC Sprint mit dem höheren Output auf Platz 1 aufschließen. Anhand dieses Aerosolparameters lassen sich die getesteten Geräte in Vernebler differenzieren, die innerhalb kurzer Zeit hohe Dosen lungengängiges Aerosol freisetzen und Vernebler, bei denen eine längere Inhalationszeit notwendig ist, um eine ausreichende lungengängige Dosis erreichen zu können.

Bei Verneblervergleichen in der Literatur finden sich deutliche Unterschiede in der Aerosolperformance sowohl zwischen Verneblern unterschiedlicher Funktionsprinzipien als auch innerhalb der Klasse der Druckluftvernebler [12-27]. Smith et al. zeigen darüber hinaus, dass die Kombination eines Verneblers mit verschiedenen Kompressoren einen Einfluss auf die Partikelgrößenverteilung der resultierenden Aerosole haben kann und fordern eine klarere Deklaration der technischen Parameter durch den Anbieter sowie eine entsprechende Sorgfalt der Anwender bei Kombinationen der Geräte [19]. Nach dem Statement der European Respiratory Society (ERS) muss insgesamt bei der Umstellung von Verneblern mit einer Variation der Arzneistoffdosis um bis zu der zehnfachen Dosis gerechnet werden [4]. Auch wenn aus den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchungen keine allgemeingültigen Aussagen

bezüglich der Verneblerklasse Druckluftvernebler ableitbar sind, bestätigen sie die große Bandbreite bzgl. Outputleistung und Partikelgrößenverteilung. Die Untersuchungsergebnisse ermöglichen einen direkten Vergleich der zum Zeitpunkt der Versuche meistverbreiteten Druckluftvernebler auf dem deutschen Markt.

Beurteilung der Gerätekonzepte der Anbieter

Das Konzept der Firma PARI, durch die Änderung des Düsenaufsatzes das Feinpartikelspektrum bei den Verneblern der LC Sprint-Familie zu variieren, bestätigte sich in unseren Untersuchungen. Der LC Sprint star mit Düsenaufsatz rot (längere Abscheidungskammer) zeigte im Vergleich zum LC Sprint mit Düsenaufsatz blau (kürzere Abscheidungskammer) eine höhere FPF $\leq 5 \mu\text{m}$ (79% vs. 68%) und einen niedrigeren MMAD (2,8 μm vs. 3,3 μm). Die längere Abscheidungskammer führt aufgrund der verstärkten Abscheidung größerer Aerosolpartikel bei der Zerstäubung allerdings auch zu einer Verringerung der Outputparameter TOR und DDR. Da der lungengängige Anteil pro Zeiteinheit RDDR $\leq 5 \mu\text{m}$ als Kombination aus Output und inhalierbarem Anteil bei beiden Gerätevarianten praktisch gleich ist, steht dem Therapeuten eine technisch einfache Möglichkeit zur Verfügung, das Feinpartikelspektrum an den gewünschten therapeutischen Einsatz anzupassen.

Transportfreundliche Verneblersysteme ermöglichen dem Patienten im Alltag einen bequemen Ortswechsel. Die unterschiedlichen Ansätze zur Transportoptimierung bei den Verneblersystemen der Firmen Omron und Philips Respironics ergaben bei unseren Untersuchungen unterschiedliche Auswirkungen auf die Aerosolperformance. Bei der Kombination eines Verneblers mit unterschiedlich großen Kompressoren bei der Firma Omron ergab sich mit dem größeren Kompressor eine höhere Outputleistung und ein feineres Aerosol mit höherer FPF $\leq 5 \mu\text{m}$ und niedrigerem MMAD. Zusammengefasst resultiert aus den RDDR-Werten mit 76 $\mu\text{g}/\text{min}$ vs. 47 $\mu\text{g}/\text{min}$ ein deutlicher Vorteil für das leistungsstärkere, aber dafür auch größere und schwerere System. Die Applikation einer vergleichbaren Wirkstoffmenge mit dem transportoptimierten System erfordert vom Patienten eine entsprechend längere Inhalationszeit. Bei Philips Respironics zeigte dagegen das transportoptimierte System Portaneb gegenüber dem Inspiration Elite eine höhere Outputleistung und ein feineres Aerosol mit höherer FPF $\leq 5 \mu\text{m}$ und niedrigerem MMAD. Daraus resultiert ein RDDR-Wert von 86 $\mu\text{g}/\text{min}$ vs. 56 $\mu\text{g}/\text{min}$. Die Transportoptimierung wird hierbei nicht durch einen kleineren und leichteren Kompressor erreicht, sondern durch ein in sich geschlossenes Transportsystem mit fester Hülle zum Schutz gegen äußere Einflüsse. Dieses ist im Vergleich zum Transportsystem von Omron aber auch deutlich größer und schwerer. Bei den Gerätevarianten der Firma MPV zeigte das Gerät MicroDrop Pro mit der Zielgruppe Jugendliche/Erwachsene gegenüber dem auch für Kinder vorgesehenen Standardinhalationsgerät Family eine vergleichbare Outputleistung (höhere TOR aber gleiche DDR) und ein etwas feineres Aerosol mit höherer FPF $\leq 5 \mu\text{m}$ und niedrigerem MMAD. Daraus resultiert ein etwas höherer RDDR-Wert von 76 $\mu\text{g}/\text{min}$ vs. 65 $\mu\text{g}/\text{min}$. Technisch gesehen haben die beiden Systeme unterschiedliche Vernebler sowie kleine Unterschiede bei den Leistungsangaben zum Kompressor. Die Partikelgrößenverteilung ist bei dem auch für Kinder vorgesehenen Standardinhalationsgerät allerdings nicht spezifisch auf Kinder optimiert d.h. die Differenzierung der Geräte bzgl.

Patientenzielgruppen im Gerätekatalog dient der Positionierung der beiden Geräte nebeneinander am Markt.

Das von PhilMed health care/3A Health Care als Universalgerät positionierte System MIDINEB produziert mit einer im Quervergleich der getesteten Systeme durchschnittlichen TOR und einer geringen Verfügbarkeit am Inspirationsfilter ein vergleichsweise grobes Aerosol. Die resultierende niedrige $RDDR_{\leq 5 \mu m}$ in Höhe von $38 \mu g/min$ erfordert für die Applikation einer ausreichend hohen Arzneistoffdosis längere Inhalationszeiten und setzt damit eine hohe Patienten-Compliance voraus.

Erkenntnisse für den Klinikalltag/Praxis

Hauptsächlich werden Vernebler zur Applikation großer Arzneistoffmengen eingesetzt. Im Vergleich zum Salbutamol-Dosieraerosol mit einer Dosis von $100 \mu g$ Wirkstoff pro Hub wurden in unseren Untersuchungen je nach Vernebler pro Minute ca. $67-196 \mu g$ Salbutamol am Inspirationsfilter abgeschieden. Bei einer angenommenen Inhalationszeit von fünf Minuten resultiert daraus als Dosiserschätzung für den Arzt eine Gesamtdosis (DDD) zwischen $335 - 980 \mu g$ Salbutamol mit $190 - 670 \mu g$ lungengängigem Anteil $< 5 \mu m$. Vor diesem Hintergrund sind Geräteumstellungen, wie sie beim Übergang vom stationären in den ambulanten Bereich durch die Hilfsmittellieferverträge häufig vorkommen, wie Neueinstellungen zu werten. Zur Auswahl effizienter Inhalationssysteme sind Kenntnisse der in-vitro Performance von Verneblern notwendig. Im Hinblick auf die Compliance sollte ein Vernebler mit einer hohen TOR (= kurze Verneblungszeit) und einer hohen DDR (= hohe Verfügbarkeit für den Patienten) gewählt werden. Um eine effektive pulmonale Deposition innerhalb kürzester Zeit zu ermöglichen sollten Vernebler mit einer hohen RDDR gewählt werden.

In der klinischen Praxis sollten Patienten bei Inhalationsschulungen bzgl. der Bedeutung der Inhalationszeit und der Länge und Tiefe der Einatmung für die applizierte Dosis sensibilisiert werden [21].

2.2.7 Schlussfolgerung

Mit den derzeit dem Arzt zur Verfügung stehenden Informationen zu Druckluftverneblern lässt sich die Menge und Qualität der erzeugten Aerosole für die Inhalationstherapie kaum abschätzen. Die kombinierte Untersuchung mit einem Atemzugssimulator mit dem Atemmanöver eines Erwachsenen und einem Kaskadenimpaktor bei modellhafter Verneblung von Salbutamol ergab deutliche Unterschiede der Outputparameter und der Partikelgrößenverteilung für die neun ausgewählten Druckluftvernebler. Die vorliegenden Untersuchungen bestätigen die Wichtigkeit und Dringlichkeit Vernebler bzgl. der Outputparameter und der Partikelgrößenverteilung der erzeugten Aerosole unter standardisierten Versuchsbedingungen zu charakterisieren und eine Deklaration aller Leistungsdaten in den Gebrauchsinformationen einzufordern.

2.2.8 Literatur

- 1) Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. Available from: <http://www.goldcopd.org/>. [Accessed 2016 November 12]
- 2) Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Available from: <http://www.ginasthma.org/>. [Accessed 2016 November 12]
- 3) DIN EN 13544-1:2007+A1:2009 "Respiratory therapy equipment – Part 1: Nebulizing systems and their components".
- 4) Boe J, Dennis J, O'Driscoll B, Bauer T, Carone M, Dautzenberg B et al. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. *Eur Respir J* 2001 Jul; 18(1): 228-42.
- 5) Pharmacopée Européenne 7.3 Ed. Abbildung nach Abb.2.9.18-13: Gerät E (Düsenanordnung) und 2.9.44 Zubereitungen zur Verneblung: Charakterisierung. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart: Govi-Verlag-Pharmazeutischer Verlag; 2012.
- 6) Abb. 7 nach Stanko C. Optimierung der Inhalationstherapie bei Kindern und Mukoviszidose-Patienten. Bewertung der Anwendbarkeit und Modifikation des Respimats® bei Kindern anhand von Atemflussprofilen. Physikalisch-chemische Kompatibilität und Charakterisierung der aerodynamischen Eigenschaften von Mischinhalationslösungen/-suspensionen zur simultanen Feuchtinhalationstherapie; 2010.
- 7) Bitterle E, Luithlen A, Reul K, Bucholski A, Tservistas M, Keller M. Recommendation to use a climate box for optimisation of cascade impaction measurements ensuring exact control of humidity and impactor temperature. 19 Drug Delivery to the Lungs, Edinburgh: United Kingdom 10-12.12.2008.
- 8) Vecellio L, Kippax P, Rouquette S, Diot P. Influence of realistic airflow rate on aerosol generation by nebulizers. *Int J Pharm* 2009 Apr 17; 371(1-2): 99-105.
- 9) O'Callaghan C, White J, Jackson J, Barry PW, Kantar A. Delivery of nebulized budesonide is affected by nebulizer type and breathing pattern. *J Pharm Pharmacol* 2005 Jun; 57(6): 787-90.
- 10) Barry P, O'Callaghan C. Drug output from nebulizers is dependent on the method of measurement. *Eur Respir J* 1998 Dec; 12: 463-466.
- 11) Schüepp KG, Straub D, Möller A, Wildhaber JH. Deposition of aerosols in infants and children. *J Aerosol Med.* 2004 Summer; 17(2): 153-6.
- 12) Michotte JB, Jossen E, Roeseler J, Liistro G, Reyhler G. In vitro comparison of five nebulizers during noninvasive ventilation: analysis of inhaled and lost doses. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2014 Dec; 27(6): 430-40.
- 13) Vecellio L, Abdelrahim ME, Montharu J, Galle J, Diot P, Dubus JC. Disposable versus reusable jet nebulizers for cystic fibrosis treatment with tobramycin. *J Cyst Fibros* 2011 Mar; 10(2): 86-92.

- 14) Bauer A, McGlynn P, Bovet LL, Mims PL, Curry LA, Hanrahan JP. Output and aerosol properties of 5 nebulizer/compressor systems with arformoterol inhalation solution. *Respir Care*. 2009 Oct; 54(10): 1342-7.
- 15) O'Callaghan C, White J, Jackson J, Barry PW, Kantar A. Delivery of nebulized budesonide is affected by nebulizer type and breathing pattern. *J Pharm Pharmacol* 2005 Jun; 57(6): 787-90.
- 16) Rau JL, Ari A., Restrepo RD. Performance comparison of nebulizer designs: constant-output, breath-enhanced, and dosimetric. *Respir Care* 2004 Feb; 49(2): 174-9.
- 17) Barry PW, O'Callaghan C. An in vitro analysis of the output of salbutamol from different nebulizers. *Eur Respir J* 1999 May; 13(5): 1164-9.
- 18) Hess D, Fisher D, Williams P, Pooler S, Kacmarek RM. Medication nebulizer performance. Effects of diluent volume, nebulizer flow, and nebulizer brand. *Chest*. 1996 Aug; 110(2): 498-505.
- 19) Smith EC, Denyer J, Kendrick AH. Comparison of twenty three nebulizer/compressor combinations for domiciliary use. *Eur Respir J* 1995 Jul; 8(7): 1214-21.
- 20) Bosco AP, Rhem RG, Dolovich MB. In vitro estimations of in vivo jet nebulizer efficiency using actual and simulated tidal breathing patterns. *J Aerosol Med*. 2005 Winter;18(4):427-38.
- 21) Bauer A, McGlynn P, Bovet LL, Mims PL, Curry LA, Hanrahan JP. The influence of breathing pattern during nebulization on the delivery of arformoterol using a breath simulator. *Respir Care* 2009 Nov; 54(11): 1488-92.
- 22) Tiemersma S, Minocchieri S, van Lingen RA, Nelle M, Devadason SG. Vibrating membrane devices deliver aerosols more efficient than standard devices: a study in a neonatal upper airway model. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2013 Oct;26(5):280-6.
- 23) Sagalla RB, Smaldone GC. Capturing the efficiency of vibrating mesh nebulizers: minimizing upper airway deposition. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2014 Oct;27(5):341-8.
- 24) Ari A, Harwood RJ, Sheard MM, Fink JB. Pressurized Metered-Dose Inhalers versus Nebulizers in the Treatment of Mechanically Ventilated Subjects with Artificial Airways: An In Vitro Study. *Respir Care* 2015 Nov;60(11):1570-4.
- 25) Ari A, de Andrade AD, Sheard M, AlHamad B, Fink JB. Performance Comparisons of Jet and Mesh Nebulizers Using Different Interfaces in Simulated Spontaneously Breathing Adults and Children. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2015 Aug;28(4):281-9.
- 26) ElHansy ME, Emad M, Mohamed El Essawy AF, Al-Kholy MB, Abdelrahman MM, Said ASA, et al. Inhaled salbutamol dose delivered by jet nebulizer, vibrating mesh nebulizer and metered dose inhaler with spacer during invasive mechanical ventilation. *Pulm Pharmacol Ther* 2017 Jun 13.
- 27) ElHansy MHE, Boules ME, Farid H, Chrystyn H, El-Maraghi SK, Al-Kholy MB, et al. In vitro aerodynamic characteristics of aerosol delivered from different inhalation methods in mechanical ventilation. *Pharm Dev Technol* 2017 Sep;22(6):844-9.

2.3 ERGÄNZUNGEN ZU DEN AEROSOLCHARAKTERISTIKA AUSGEWÄHLTER DRUCKLUFTVERNEBLER

2.3.1 Vergleichende Darstellung der Aerosolcharakteristika ausgewählter Druckluftvernebler in Simulationsmodellen bei Verwendung eines erwachsenen- bzw. kindertypischen Atemzugprofils

In den Untersuchungen von ausgewählten Druckluftverneblern für Kinder (Kapitel 2.1) bzw. Erwachsene (Kapitel 2.2) wurden drei Druckluftvernebler (Modelle: Family der Firma MPV, CompAir NE-C801 der Firma Omron und MIDINEB der Firma PHILmed/3A Health Care) in beiden Versuchsreihen eingesetzt. Diese drei Geräte sind sowohl für die Inhalationstherapie von Kindern als auch von Erwachsenen zugelassen. Nachfolgend werden die Ergebnisse der Aerosolcharakterisierung mit der Simulation des Atemmanövers eines Erwachsenen mit dem eines Kindes vergleichend dargestellt.

Die gewählten Einstellungen des Atemzugsimulators für die verwendeten Atemzugprofile von Kindern bzw. von Erwachsenen sind in Tabelle 17 aufgeführt.

Tabelle 17: Einstellungen des Atemzugsimulators zur Bestimmung der Outputraten der Vernebler.

Atemzugsimulation	Atemvolumen pro Atemzug	Atemzüge pro Minute	Verhältnis Ein-zu Ausatmung
Erwachsenenprofil	500 ml	15	50:50
Kinderprofil	225 ml	16	40:60

Vergleichende Untersuchung der Aerosolcharakteristika von Druckluftverneblern

Tabelle 18: Aerosolcharakteristika von drei für Kinder und Erwachsene zugelassenen Druckluftverneblern bei Simulation eines kinder- bzw. erwachsenentypischen Atemzugmanövers mit dem Atemzugsimulator PARI Compas II bei der Verneblung von Salbutamol forte® über 4 Minuten. Erwachsenenprofil n=5/6 (3+2/3+3) Verneblungen mit 2 Geräten; Kinderprofil jeweils 3+3 Verneblungen mit 2 Geräten; RSD in [%].

Einstellungen der Atemzugsimulation	Family®		
	Erwachsenenprofil (EP)	Kinderprofil (KP)	Veränderung der Ergebnisse des EP
	MW ± RSD n=5	MW ± RSD n=6	Unterschied absolut (% bezogen auf EP)
Durchschnittliche TOR _{0-4 Minuten} [mg/min]	237,2 ± 3,5	154,0 ± 4,8	- 83,2 (- 35%)
Berechnete Menge Salbutamol in TOR [µg/min]	238,2 ± 3,5	153,3 ± 4,8	- 84,9 (- 36%)
Durchschnittliche DDR _{0-4 Minuten} [µg/min]	114,9 ± 4,1	66,0 ± 5,3	- 48,9 (- 43%)
Abscheiderate von Salbutamol [%]	49	43	- 6 % Punkte
DDR _{0-2 Minuten} [µg/min]	115,9 ± 4,0	66,3 ± 5,3	- 49,6 (- 43%)
DDR _{2-4 Minuten} [µg/min]	114,0 ± 4,3	65,7 ± 7,9	- 48,3 (- 42%)
Abnahme DDR nach 2 Minuten [%]	2 ± 1,2	1 ± 5,5	- 1 % Punkt

Einstellungen der Atemzugsimulation	CompAir NE-C801		
	Erwachsenenprofil (EP)	Kinderprofil (KP)	Veränderung der Ergebnisse des EP
	MW ± RSD n=5	MW ± RSD n=6	Unterschied absolut (% bezogen auf EP)
Durchschnittliche TOR _{0-4 Minuten} [mg/min]	204,8 ± 9,1	143,1 ± 11,1	- 61,7 (- 30%)
Berechnete Menge Salbutamol in TOR [µg/min]	205,6 ± 9,1	142,5 ± 11,1	- 63,1 (- 31%)
Durchschnittliche DDR _{0-4 Minuten} [µg/min]	83,0 ± 6,9	42,8 ± 5,8	- 40,2 (- 48%)
Abscheiderate von Salbutamol [%]	41	30	- 11 % Punkte
DDR _{0-2 Minuten} [µg/min]	87,7 ± 8,2	45,4 ± 4,7	- 42,3 (- 48%)
DDR _{2-4 Minuten} [µg/min]	78,4 ± 6,0	40,28 ± 8,3	- 38,1 (- 49%)
Abnahme DDR nach 2 Minuten [%]	10 ± 4,6	11 ± 6,2	1 % Punkt

Einstellungen der Atemzugsimulation	MIDINEB		
	Erwachsenenprofil (EP)	Kinderprofil (KP)	Veränderung der Ergebnisse des EP
	MW ± RSD n=6	MW ± RSD n=6	Unterschied absolut (% bezogen auf EP)
Durchschnittliche TOR _{0-4 Minuten} [mg/min]	238,5 ± 16,6	151,9 ± 30,9	- 86,6 (- 36%)
Berechnete Menge Salbutamol in TOR [µg/min]	239,6 ± 16,6	151,3 ± 30,9	- 88,3 (- 37%)
Durchschnittliche DDR _{0-4 Minuten} [µg/min]	66,8 ± 17,2	28,1 ± 46,3	- 38,7 (- 58%)
Abscheiderate von Salbutamol [%]	28	19	- 9 % Punkte
DDR _{0-2 Minuten} [µg/min]	68,8 ± 30,7	32,7 ± 44,3	- 36,1 (- 52%)
DDR _{2-4 Minuten} [µg/min]	64,8 ± 12,9	23,6 ± 49,9	- 41,2 (- 64%)
Abnahme DDR nach 2 Minuten [%]	0 ± 29,1	28 ± 28,6	28 % Punkte

Die mit dem Atemzugprofil von Erwachsenen gravimetrisch bestimmte durchschnittliche Verneblungsrate für die Inhalationslösung im Versuchszeitraum von vier Minuten ($TOR_{0-4 \text{ Minuten}}$) nahm bei der Simulation eines kindertypischen Atemmanövers um 30% beim CompAir NE-C801, um 35% beim Family und um 36% beim MIDINEB ab.

Die Abscheiderate von Salbutamol auf dem Inspirationsfilter ($DDR_{0-4 \text{ Minuten}}$) war beim Kinderprofil im Vergleich zum jeweiligen Erwachsenenprofil beim Family um 43% von 115 auf 66 $\mu\text{g}/\text{min}$, beim CompAir NE-C801 um 48% von 83 auf 43 $\mu\text{g}/\text{min}$ und beim MIDINEB um 58% von 67 auf 28 $\mu\text{g}/\text{min}$ verringert.

Mit dem Erwachsenenprofil steht von der aus der TOR berechneten Menge Salbutamol 49% beim Family, 41% beim CompAir NE-C801 und 28% beim MIDINEB zur Verfügung. Demgegenüber werden beim Kinderprofil nur 43% beim Family, 30% beim CompAir NE-C801 und 19% beim MIDINEB der aus der TOR berechneten Menge Salbutamol auf dem Inspirationsfilter abgeschieden.

Die Gleichmäßigkeit der Salbutamol Abscheidung innerhalb der Verneblungszeit von vier Minuten zeigte bei den verglichenen Verneblern atemprofilabhängig jeweils unterschiedliche Tendenzen. Beim Family war die Abscheiderate von Salbutamol auf dem Inspirationsfilter über die ersten vier Minuten bei beiden Atemprofilen praktisch gleichbleibend. Während sich die DDR beim CompAir NE-C801 im Zeitraum zwei bis vier Minuten im Vergleich zum Zeitraum Start bis zwei Minuten bei beiden Atemzugprofilen um knapp 11% verringerte, zeigte sich beim MIDINEB beim Kinderprofil eine Abnahme von 28% gegenüber einer fast gleichmäßigen Verneblung über vier Minuten beim Erwachsenenprofil.

Die Therapie mit Verneblern, die über weite Altersklassen hinweg zugelassen sind, steht vor der Herausforderung, dass neben den krankheitsbedingten Veränderungen der Patienten auch altersabhängige Unterschiede bei den Atemzugprofilen die inhalierte Dosis beeinflussen. Speziell Atemprofile von Kindern zeigen deutliche altersabhängige Unterschiede, so steigt mit zunehmendem Alter das Einatmungsvolumen an und das Atmungsverhältnis der Ein- und Ausatmung (Respirationsrate) flacht ab (26;27;90).

In unseren Untersuchungen resultierte aus den Unterschieden des Atemzugprofils eines Erwachsenen im Vergleich zu dem eines zehnjährigen Kindes bei den drei Verneblern eine Abnahme der Aerosolverneblungsrate zwischen 30% und 36% und eine Abnahme der Arzneistoffabscheiderate am Inspirationsfilter zwischen 43% und 58%. Dies verdeutlicht, dass zur Einschätzung der inhalierten Dosis die alleinige Angabe der TOR, wie es häufig in den Gebrauchsinformationen üblich ist, unzureichend ist.

Beim Verneblervergleich resultierte für den Family nahezu atemzugprofilunabhängig die höchste prozentuale Abscheiderate von Salbutamol am Inspirationsfilter und ebenfalls atemzugprofilunabhängig eine praktisch gleichmäßige Salbutamolabscheidung über die Versuchszeit von vier Minuten. Dagegen zeigte der MIDINEB, der insgesamt die geringste prozentuale Abscheiderate von Salbutamol am Inspirationsfilter mit einem deutlichen Einfluss des Atemzugprofils aufwies, auch den größten Einfluss des verwendeten Atemzugprofils auf die Gleichmäßigkeit der Salbutamolabscheidung über die Versuchszeit von vier Minuten.

Aufgrund des Geräteaufbaus des MIDINEB mit vergleichsweise großen Luftöffnungen im Verneblergefäß ist eine stärkere Beeinflussung des Verhaltens des Aerosols durch die Versuchsbedingungen anzunehmen. Inwieweit dies einen relevanten Einfluss auf das Therapieergebnis beim Patienten hat, ist noch zu untersuchen.

2.3.2 Vergleich der aerodynamischen Partikelgrößenbestimmung mittels Kaskadenimpaktion bei Vorkühlung des NGI nach Ph.Eur. gegenüber der Verwendung einer Klimabox

Bei der Bestimmung der aerodynamischen Partikelgröße mittels Kaskadenimpaktion wird unter kontrollierten Klimabedingungen gearbeitet, um eine mögliche Beeinflussung der Partikelgröße durch Umgebungseinflüsse zu minimieren bzw. zu standardisieren. Bei der Untersuchung von wässrigen Aerosolen ist es wichtig, eine Verdunstung der Aerosol Tröpfchen beim Messvorgang zu minimieren, indem der Feuchtegradient zwischen der Tröpfchen Oberfläche und der Luft im Messraum möglichst gering und konstant gehalten wird.

Dafür wurde in den Untersuchungen von ausgewählten Druckluftverneblern für Kinder (Kapitel 2.1) die Methode des Europäischen Arzneibuches mit Vorkühlung des Impaktors (mindestens 90 min bei 3°C im Kühlschrank) verwendet. In den Untersuchungen von Druckluftverneblern für Erwachsene (Kapitel 2.2) wurde dagegen mit einer Klimabox gearbeitet. Bei beiden Varianten der Messmethode ist durch die im Vergleich zur Raumtemperatur niedrigere Temperatur im NGI die relative Luftfeuchte im Impaktor höher („gesättigter“) als die Umgebungsluft bei der Aerosolerzeugung d.h. der Feuchtetransport aus den wässrigen Aerosol Tröpfchen in den Luftraum des NGI während des Impaktionsvorganges wird reduziert.

Tabelle 19: Versuchsbedingungen bei der Bestimmung der aerodynamischen Partikelgröße der Aerosole ausgewählter Druckluftvernebler mit Vorkühlung des NGI bzw. bei Betrieb des NGI in einer Klimabox.

Parameter	Vorkühlung des Impaktors Einstellung ± Toleranz	Messung in einer Klimabox Einstellung ± Toleranz
Umgebungstemperatur [°C]	18,0 ± 5,0	23,0 ± 2,0
Umgebungsfeuchte [%-rF]	50,0 ± 13,0	50,0 ± 5,0
Impaktortemperatur [°C]	6,0 ± 2,0	18,0 ± 2,0
Flussrate [L/min]	15,0 ± 0,7	15,0 ± 0,7

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Kaskadenimpaktionsmessungen der beiden Versuchsreihen für die Druckluftvernebler Family der Firma MPV, CompAir NE-C801 der Firma Omron und MIDINEB der Firma PHILmed/3A Health Care vergleichend dargestellt (s. Tabelle 20).

Tabelle 20: Aerosolcharakteristika bei der Verneblung von Salbutamol forte® über vier Minuten; Bestimmung der Partikelgröße mit dem Next Generation Impaktor mit vorgekühltem Impaktor nach Ph.Eur. im Vergleich zur Messung in einer Klimabox.

Vernebler-System	Family®		
Temperaturkontrolle des NGI	Vorkühlung (VK)	Klimabox (KB)	Unterschied absolut (% bezogen auf VK)
Partikelgrößenverteilung	MW ± RSD [%] n=4	MW ± RSD [%] n=3	
MMAD [µm]	4,6 ± 6,2	3,9 ± 8,5	0,7 (15%)
GSD	2,4 ± 2,1	2,2 ± 0,8	0,2 (8%)
FPF $\leq 5 \mu\text{m}$ [%]	52 ± 5,0	57 ± 3,5	-5,0 (-10%)
Vernebler-System	CompAir NE-C801		
Temperaturkontrolle des NGI	Vorkühlung (VK)	Klimabox (KB)	Unterschied absolut (% bezogen auf VK)
Partikelgrößenverteilung	MW ± RSD [%] n=4	MW ± RSD [%] n=3	
MMAD [µm]	4,5 ± 18,8	4,2 ± 2,0	0,3 (7%)
GSD	2,2 ± 6,0	2,0 ± 0,4	0,2 (9%)
FPF $\leq 5 \mu\text{m}$ [%]	55 ± 17,5	57 ± 2,5	-2 (-4%)
Vernebler-System	MIDINEB		
Temperaturkontrolle des NGI	Vorkühlung (VK)	Klimabox (KB)	Unterschied absolut (% bezogen auf VK)
Parameter Partikelgrößenverteilung	MW ± RSD [%] n=4	MW ± RSD [%] n=3	
MMAD [µm]	4,7 ± 7,2	4,3 ± 3,3	0,4 (9%)
GSD	2,3 ± 4,4	2,1 ± 2,1	0,2 (9%)
FPF $\leq 5 \mu\text{m}$ [%]	52 ± 7,4	57 ± 3,8	-5 (-10%)

Der MMAD der Aerosole lag bei den Messungen mit Vorkühlung des Impaktors im Kühlschrank gemäß Ph.Eur. um 7 - 15% höher als bei den Messungen mit Temperierung des Impaktors in der Klimabox. Die zugehörigen GSD-Werte waren jeweils um ca. 9% höher.

Für die Feinpartikel-Fraktion $\leq 5 \mu\text{m}$ der Aerosole ergaben sich bei Vorkühlung des NGI gegenüber den Klimabox-Messungen niedrigere Werte (-4 % beim CompAir NE-C801/-10% beim Family und MIDINEB).

Für alle Vernebler zeigte sich eine etwas größere Partikelgrößenverteilung bei Vorkühlung gegenüber der Klimabox-Variante.






Insgesamt sind die beobachteten Unterschiede im Bereich der typischen Variation der Methode Kaskadenimpaktion. Für Untersuchungen mit Quervergleich von Ergebnissen verschiedener Versuchsreihen erscheint es dennoch sinnvoll, durchgängig eine der beiden Methodenvarianten zu verwenden.

2.3.3 Konnektion der Vernebler an die Versuchsanordnung

Die Bestimmung der Menge an Salbutamol auf Inspirations- und Expirationsfilter erfordert einen direkten Anschluss des Verneblers an das Y-Stück des Filtersystems des Atemzugsimulators. Aufgrund der unterschiedlichen Bauweise der Vernebler (teilweise Ventile bzw. Öffnungen im Verneblergefäß/Mundstück, teilweise lose Steckverbindungen) wurde für die Konnektion ein einheitlicher flexibler Konnektor (Elastomeric connector 22F, Intersurgical Ltd., Wokingham, Berkshire, England) gewählt. Um den Aerosolaustritt in die Umgebung über Öffnungen im Mundstückbereich zu minimieren, wurden alle Vernebler gleichermaßen ohne Mundstück an das Filtersystem angeschlossen.










In Tabelle 21 und Tabelle 22 sind die Konnektionen der Druckluftvernebler an das Filtersystem (In- und Expirationsfilter) während der Atemzugsimulation bildlich dargestellt.

Tabelle 21: Konnektion der Vernebler für Kinder (aus Kapitel 2.1) an das Filtersystem des Atemzugsimulators.

Kurzbezeichnung	LC Sprint®	Family	Calimero	V.V.T. 01	MIDINEB
Verneblertyp	PARI LC Sprint® Junior (gelber Düsenaufsatz)	MedelJet	CalimeroJet	Omron V.V.T. 01	Ampolla Nebjet
Kompressortyp	PARI BOY® SX	MPV Micro-Drop® Family	MPV Micro-Drop®	Omron CompAir NE-C801	MIDINEB
Verbindung der Vernebler an die Versuchsanordnung des Atemzugsimulators.					

Vergleichende Untersuchung der Aerosolcharakteristika von Druckluftverneblern

Table 22: Konnektion der Vernebler für Erwachsene (aus Kapitel 2.2) an das Filtersystem des Atemzugsimulators.

Kurzbezeichnung	LC Sprint® (blau)	LC Sprint® Star (rot)	Family®	Micro-Drop® Pro	Comp-Air NE-C28P	Comp-Air NE-C801	Inspiration Elite	Portaneb	MIDI-NEB
Verneblertyp	PARI LC Sprint® (blauer Düsen-aufsatz)	PARI LC Sprint® Star (roter Düsen-aufsatz)	Medel-Jet	Medel-Pro	Omron V.V.T. 01	Omron V.V.T. 01	Side-Stream reusable	Side-Stream reusable	Ampolla Neb-jet
Kompressortyp	PARI BOY® SX	PARI BOY® SX	MPV Micro-Drop® Family	Micro-Drop® Pro	Omron CompAir NE-C28P	Omron CompAir NE-C801	Inspiration Elite	Portaneb	MIDI-NEB
Verbindung der Verneblergefäße an der Versuchsapparatur des Atemzugsimulators									

Der Austritt des Aerosols aus den Verneblern Sidestream reusable und Omron V.V.T.01 erfolgt senkrecht nach oben, dem Patienten wird es durch den Aufsatz eines angewinkelten Mundstückes zugeführt (s. Abbildung 32/Abbildung 33). Eine direkte Konnektion des Verneblers an das Filtersystem des Atemzugsimulators war so nicht möglich. In den Versuchen wurde daher das für den Anschluss einer Atemmaske vorgesehene Winkelstück verwendet (s. Abbildung 34/Abbildung 35).

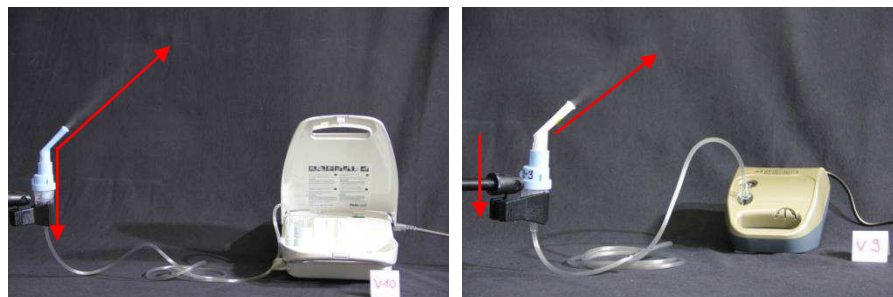


Abbildung 32: Aerosolbildung des Verneblers Sidestream reusable mit dem Kompressor Portaneb und mit dem Kompressor Inspiration Elite.



Abbildung 33: Aufbau des Verneblers Sidestream reusable mit Mundstück und Konnektion über das Winkelstück aus der Maske an das Filtersystem des Atemzugsimulators.

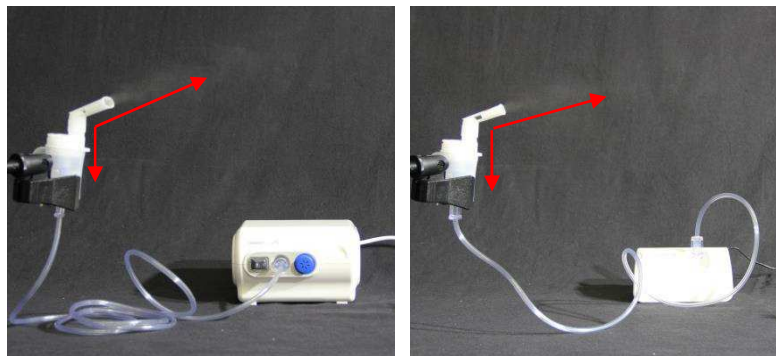


Abbildung 34: Aerosolbildung des Verneblers Omron V.V.T.01 mit dem Kompressor CompAir NE-C28P und mit dem Kompressor CompAir NE-C801.



Abbildung 35: Aufbau des Verneblers Omron V.V.T.01 mit Mundstück und Konnektion über das Winkelstück aus der Maske an das Filtersystem des Atemzugsimulators.

3. PHYSIKALISCH-CHEMISCHE KOMPATIBILITÄT VON MISCH-INHALATIONS-LÖSUNGEN/-SUSPENSIONEN ZUR FEUCHT-INHALATION

3.1 ZUSAMMENFASSUNG

Zielsetzung: Aufgrund der Praktikabilität tendieren Patienten mit Mukoviszidose im Alltag dazu, ihre verschiedenen Inhalationspräparate im Verneblergefäß zu mischen anstatt die Medikamente nacheinander zu inhalieren. Wir untersuchten die Kompatibilität von Colistimethat (Colistin CF) und hypertoner NaCl Lösung 5.85% und die vierfach Mischung von Colistimethat (Colistin CF), Fluticason-17-propionat (Flutide® forte), Ipratropiumbromid (Atrovent®) und Salbutamolsulfat (Sultanol® forte).

Methode: Therapierelevante Dosen der Inhalationsmedikamente wurden als Testlösungen gemischt und unmittelbar analysiert. Zur Bestimmung der chemischen Kompatibilität wurden die mikrobiologische Wertbestimmung für Antibiotika und quantitative HPLC- Bestimmungen genutzt. Zur Bestimmung der physikalischen Kompatibilität wurden neben der visuellen Beurteilung pH-Wert- und Osmolalitätsmessungen durchgeführt. Die Mischungen von Colistimethat mit NaCl-Lösungen wurden im Kühlschrank über 48 h bei 2-8°C gelagert und erneut getestet.

Ergebnisse: Die antimikrobielle Aktivität der Mischung von Colistimethat mit hypertoner 5.85%-iger NaCl-Lösung unterschied sich nicht von der Aktivität der Mischung mit 0.9%-iger NaCl-Lösung und blieb über einen Zeitraum von 48 h vergleichbar. In der Vierfach-mischung betrug die Aktivität von Colistimethat und die Konzentrationen von Ipratropiumbromid, Salbutamolsulfat und Fluticason-17-propionat $\geq 100\%$ der deklarierten Konzentrationen. Entsprechend den Untersuchungsergebnissen ist die physikalisch-chemische Kompatibilität der Mischungen gegeben.

Schlussfolgerung: Beim Mischen der Inhalationslösung von Colistin CF mit hypertoner 5,85%-iger NaCl-Lösung blieb die antimikrobielle Aktivität direkt nach Herstellung und nach 48 h Lagerung vergleichbar. Im Hinblick auf die in-vitro Kompatibilität ist eine simultane Inhalation der Vierfachmischung von Colistin CF, Flutide®, Sultanol® forte und Atrovent® oder der Mischung von Colistin CF mit 5.85% NaCl-Lösung möglich, sollte aber noch abschließend klinisch untersucht werden.

Publikation in

European Journal of Hospital Pharmacy Science and Practice

Krämer I, Walz-Jung H, Stanko C, Kamin W. Physicochemical compatibility of nebulizer solution admixtures containing colistimethate and hypertonic saline or colistimethate, fluticasone-17-propionate, ipratropium bromide and salbutamol sulfate. Eur J Hosp Pharm 2013;20:36-41

Vorabveröffentlichung in der Onlineausgabe: 2012;19:1-6.doi:10.1136/ejhpharm-2012-000138

3.2 ARTIKEL

PHYSICOCHEMICAL COMPATIBILITY OF NEBULIZER SOLUTION ADMIXTURES CONTAINING COLISTIMETHATE AND HYPERTONIC SALINE OR COLISTIMETHATE, FLUTICASONE-17-PROPIONATE, IPRATROPIUM BROMIDE AND SALBUTAMOL SULFATE

Irene Krämer¹, Hannah Walz-Jung¹, Christine Stanko¹, Wolfgang Kamin²

¹Department of Pharmacy, University Medical Center, Johannes Gutenberg-University Mainz, Langenbeckstrasse 1, 55131 Mainz, Germany, irene.kraemer@unimedizin-mainz.de

²PD Dr. Wolfgang Kamin, Pediatric Department, Lutheran Hospital Hamm, Werler Str.130, 59063 Hamm, Germany, WKamin@evkhamm.de

Corresponding author:

Prof. Dr. Irene Krämer

Department of Pharmacy
University Medical Center, Johannes Gutenberg-University Mainz
Langenbeckstrasse 1
55131 Mainz, Germany
Tel. +49 6131177209
Fax: +49 6131175525
irene.kraemer@unimedizin-mainz.de

3.2.1 Abstract

Objectives: Due to practicability cystic fibrosis (CF) patients tend to mix different inhalation solutions for concomitant inhalation instead of inhaling the different medications consecutively. We examined the compatibility of colistimethate (Colistin CF) dissolved in 5.85% hypertonic NaCl solution and the quadripartite mixtures of colistimethate (Colistin CF), fluticasone-17-propionate (Flutide® forte), ipratropium bromide (Atrovent®) and salbutamol sulfate (Sultanol® forte).

Methods: The test solutions were prepared by mixing ordinary doses of the inhalation products and analyzed immediately. The microbiological assay of antibiotics and HPLC assays were used to determine chemical compatibility. Visual inspection, pH and osmolality measurements were used to determine physical compatibility. Mixtures of colistimethate with NaCl solutions were stored refrigerated at 2-8°C for 48 h and retested.

Results: The antimicrobial activity of colistimethate dissolved in 5.85% NaCl solution did not differ from the activity of colistimethate dissolved in 0.9% NaCl solution and remained unchanged over a period of 48 h. In the quadripartite admixtures the activity of colistimethate and the concentrations of ipratropium bromide, salbutamol sulfate and fluticasone-17-propionate amounted to $\geq 100\%$ of the nominal concentrations. Chemical and physical compatibility was given.

Conclusions: When Colistin CF is dissolved in 5.85% NaCl solution for inhalation antimicrobial activity remains unchanged over a period of 48 h. With regard to the in vitro compatibility simultaneous inhalation of quadripartite mixtures of Colistin CF, Flutide®, Sultanol® forte, and Atrovent® or Colistin CF in 5.85% NaCl solution is feasible but needs to be clinically confirmed.

Key words

colistimethate, hypertonic saline, ipratropium bromide, salbutamol sulfate, fluticasone-17-propionate

3.2.2 Introduction

Patients suffering from Cystic fibrosis (CF) generally need to inhale multiple doses of different nebulizable drugs per day. As each nebulization procedure takes about 15 min, patients tend to mix drug suspensions/solutions for simultaneous nebulization [1]. Compatibility of admixtures is prerogative for handling in this way and to be studied thoroughly in order to ensure efficacy and safety of concomitant inhalation in CF patients. Several studies regarding physicochemical stability of mixtures were conducted in the last few years but rarely dealing with nebulizer admixtures of colistimethate, which is a mainstay in antibiotic therapy of pulmonary infection with gram-negative bacilli resistant to other antibiotic drugs in CF patients [1, 2, 3].

Colistin belongs to the polymyxin surface-active, microbicidal antibiotics, which are selective for bacteria that have a gram-negative outer membrane. Colistin CF powder is approved in Germany for inhalation therapy in CF patients. Each vial contains 80 mg colistimethate sodium or pentasodium colistinmethanesulfonate (CMS) equivalent to 33.3 mg colistin base or 1 million international units (I.U.). Colistin base is a mixture of similar molecules, each possessing antibacterial activity. It consists of a cyclic heptapeptide moiety and a tripeptide sidechain which is acylated at the N terminus by a fatty acid (compare Figure 1). CMS is the semisynthetic, sulfomethylated derivative of colistin with less antimicrobial activity und less toxicity compared to colistin sulfate. In aqueous solutions CMS is readily hydrolysed to a variety of methanesulfonated derivatives including colistin.

In order to increase the mucociliary clearance CF patients often inhale hypertonic saline solution. So called hypertonic saline solution usually used in Europe contains sodium chloride in concentrations varying from 1.8% to 6%. Short-term clinical trials showed significantly higher forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second (FEV1) and a positive effect on the number of pulmonary exacerbations [4]. In long-term studies the effect was less considerable. Nevertheless hypertonic saline is acknowledged as an inexpensive, safe and effective additional therapy for CF patients [4, 5]. Due to a lack of compatibility studies the Cystic Fibrosis Foundation discourages the mixing of other nebulizer solutions with hypertonic saline solutions [2]. In view of this knowledge gap we decided to study the compatibility of CMS inhalation solution dissolved in 5.85% hypertonic sodium chloride solution. In addition we studied the short term stability of the mixtures when stored refrigerated at 2-8 °C for 48 hours.

Further on we studied the compatibility of CMS in a quadripartite nebulizer solution admixture with ipratropium bromide, salbutamol sulfate, and fluticasone-17-propionate. Compatibility of a tripartite mixture of the anticholinergic acting ipratropium bromide (Atrovent®), the β 2-agonistic acting salbutamol sulfate (Sultanol® forte) and the corticosteroid fluticasone-17-propionate (Flutide®) is already proven [1, 3]. Another study published in 1992 showed compatibility of mixtures containing CMS and preservative free salbutamol

sulfate nebulizer solution, whereas comparable admixtures containing benzalkonium chloride as a preservative developed cloudiness, most probably because of complex formation [6]. To our knowledge there are no further publications available with regard to concomitant CMS inhalation.

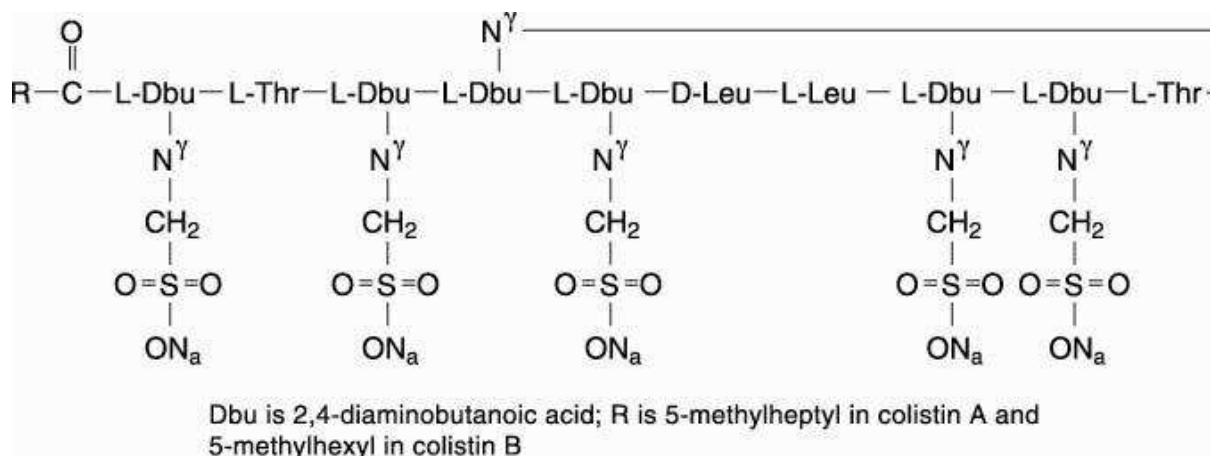


Figure 1: Chemical structure of Colistimethate Sodium (CMS).

3.2.3 Material and Methods

Preparation of test solutions

All tests were performed with the commercially available nebulizer solutions of colistimethate (Colistin CF), fluticasone-17-propionate (Flutide® forte), salbutamol sulfate (Sultanol® forte), ipratropium bromide (Atrovent®) and NaCl solution for injection (5.85% and 0.9%).

Colistin CF powder (Grünenthal GmbH, Germany, lot: 417M03, 407M02) was reconstituted with 3 mL 5.85% NaCl (B. Braun Melsungen AG, Germany, lot: 9121C14) or 0.9% NaCl solution for injection (Braun Petzold GmbH, Germany, lot: 4411C15) resulting in a CMS solution containing 1 million I.U./3 mL, which is equivalent to a concentration of 26.67 mg/mL. The mixtures were analyzed immediately after preparation and after 48 h of storage under refrigeration (2-8 °C).

2 mL Atrovent® containing 500 µg ipratropium bromide (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Germany, lot: 731044A), 2 mL Sultanol® forte containing 2.4 mg salbutamol sulfate (GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG, Germany, lot: C258359), and 2 mL Flutide® forte containing 2 mg fluticasone-17-propionate (GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG, Germany, lot: CR0170) were added to 3 mL of CMS solution reconstituted with 0.9% NaCl.

The quadripartite mixtures were gently mixed and samples for concentration assays via HPLC were withdrawn in triplicate immediately.

Sample preparation

For ipratropium bromide, samples of 1 mL were withdrawn from the test solutions and 20 µL aliquots injected three times without further dilution. For salbutamol sulfate, 100 µL test solution were withdrawn and diluted with eluent 1 (Table 1) to a total volume of 1 mL from which 20 µL aliquots were injected three times. For fluticasone-17-propionate, 100 µL test solutions were diluted with eluent 2 (Table 1) to a total volume of 1 mL from which 20 µL aliquots were injected three times.

HPLC standard solutions were assayed on a daily basis in parallel to the test solutions and prepared from the unmixed preservative free inhalation products, i.e. 2 mL of Atrovent® and 1 mL of Sultanol® forte, both diluted with eluent 1 to achieve concentrations of 108.3, 83.33, and 20.83 µg/mL ipratropium bromide and 260, 200, and 50 µg/mL salbutamol sulfate, as well as 2 mL of the unmixed ready to use Flutide® forte inhalation suspension which were diluted with eluent 2 to achieve concentrations of 80, 20, and 10 µg/mL fluticasone-17-propionate.

For the CMS activity assay, 270 µL, 180 µL, 90 µL and 30 µL samples of reconstituted CMS solutions were diluted for the CMS standards in both experiments with sterile 0.9% NaCl solution to a total volume of 1 mL to obtain nominal concentrations of 90.000 I.U./mL, 60.000 I.U./mL, 30.000 I.U./mL and 10.000 I.U./mL. In the same way samples reconstituted with 5.85% NaCl solution were diluted with 5.85% NaCl solution to 1 mL. Volumes of 810 µL, 270 µL and 90 µL of the quadripartite mixtures were diluted with sterile 0.9% NaCl solution to a total volume of 1 mL to obtain concentrations assumed to be equal to the CMS standard concentrations in pure 0.9% NaCl solution of 90.000 I.U./µL, 30.000 I.U./mL and 10.000 I.U./mL.

CMS activity assay

The 'Microbiological assay of antibiotics' of the European Pharmacopoeia (Ph.Eur 7.0, Monograph 2.7.2) was chosen as a quick and efficient method to determine the antimicrobial activity of CMS and its active metabolites [7]. Since Li et al. showed that no colistin was detected after storage of CMS in Mueller–Hinton broth at 37°C for 30 min we can exclude a relevant formation of colistin by the assay conditions [8].

The employed method was the agar diffusion assay which compares the inhibitory effect of a known concentration of an antibiotic drug on sensitive microorganisms to a known concentration of a reference standard.

Discs impregnated with known concentrations of CMS were placed on solidified agar plates. CMS standard concentrations chosen were 90.000 I.U./mL (quadripartite mixture only), 60.000 I.U./mL (hypertonic solutions only), 30.000 I.U./mL, and 10.000 I.U./mL. Under aseptic conditions blank BD sensi discs (Becton Dickinson ref. number 232189) were dipped into the standard solutions or samples prepared from the test solutions for 5 min and air dried for 1 h (experiments with quadripartite mixtures) or 40 µL aliquots of the standard or test

solutions were pipetted on blank BD sensi discs and air dried for 15 min (experiments with hypertonic CMS solutions). The discs were placed on inoculated agar plates. The inoculum was prepared from over-night cultures (blood agar, incubation 12-16 h, 37 °C) of *E. coli* ATCC 10536 which were suspended in sterile 0.9% NaCl solution and diluted by visual adjustment with Mc Farland Standard 0.5 to produce concentrations of 10^8 CFU/mL. The indicator strain was applied to the surface of commercially available BD Mueller-Hinton II rectangular agar plates (BD ref. number 254518, lot: 1011309) and then drained and allowed to dry for 30 min (experiments with quadripartite mixtures stored at 3-9 °C for 1-2 h). For each three-point assay, discs were impregnated with 3 standard solutions (S1–S3) and 3 test solutions (T1-T3). A total of 36 discs were placed on the surface of the rectangular agar plates according to the Latin square design of the pharmacopoeia (Ph.Eur 7.0, 3.2.2.3) [7]. The plates were incubated for 20 ± 4 h at $35 \text{ °C} \pm 2 \text{ °C}$. Assays were repeated 3 times and the diameters of the inhibition zones were measured with an accuracy of 0.1 mm. Each zone of inhibition was measured at three different points and the mean was used in the analysis.

Assessment of CMS activity

The growth inhibition potency of CMS in 5.85% NaCl solution was determined by combined analysis of the 6 results per assay of repeated assays (3 assays, n=18). To compare the antibiotic activity of the test solutions and the standard solutions, mean values and standard deviations of diameters of growth inhibition zones were calculated and illustrated as Box-plots.

Exemplarily the potency of CMS in the quadripartite admixture was calculated according to Ph.Eur 7.0, 5.3 'Statistical analysis of results and biological assays and tests', using the parallel-line model for the latin square design for the results of a single assay [7]. Analysis of variance was carried out.

HPLC apparatus

The assays were conducted on an HPLC system consisting of a Waters 2695 Module with auto sampler, reversed phase column Lichrospher 100 RP-8 (5 μ m) and a Waters 2998 photo diode array (PDA) detector. Data acquisition and integration was performed with the Waters Empower 2 Software (ID:717079069).

Physikalisch-chemische Kompatibilität von Misch-inhalationslösungen/-suspensionen zur Feucht-inhalation

Table 1: HPLC assay conditions for ipratropium bromide, salbutamol sulfate and fluticasone-17-propionate.

	Ipratropium bromide		Salbutamol sulfate	Fluticasone-17-propionate
Stationary phase	STIP Lichrocart (MZ Analystechnik GmbH)		STIP Lichrocart (MZ Analystechnik GmbH)	Lichrospher 100 RP-8 (5 µm) (MZ Analystechnik GmbH)
Mobile Phase	Eluent 1 acetonitrile (V=125 mL) phosphate buffer pH 3.35 (V=875 mL) (Water HPLC grade 875 mL, triethylamine 241 µL, phosphoric acid 660 µL, KOH 10 mol/L to adjust pH 3.35)		Eluent 1 see Ipratropium bromide	Eluent 2 methanol (V=500 mL) acetonitrile (V=150 mL) ammonium dihydrogen phosphate solution (1.15 g/L; pH 3.5) (V=350 mL)
Flow rate	1.2 mL/min		1.2 mL/min	1.5 mL/min
Injection volume	20 µL		20 µL	20 µL
Detection wavelength	205 nm		280 nm	239 nm
Run time	20 min		20 min	6 min
Retention time	11.5 – 14.5 min (maximum peak during 9 months)		1.7-1.9 min (maximum peak during 9 months)	2.5-2.8 min (maximum peak during 9 months)
Calibration curve correlation coefficient	0.9999		0.9999	0.9999
Interday precision (n= 15) mean ± rel. SD	Percentage rate [%] of 3 different nominal concentrations	99.9 ± 1.3	102 ± 1	104 ± 1.5
Intraday precision (n=18) mean ± rel. SD		95.7 ± 1.4	101.4 ± 0.3	101.5 ± 1.1
Lower limit of quantification	500 ng/mL		60 ng/mL	100 ng/mL

Ipratropium bromide and Salbutamol sulfate HPLC assay

Analysis of ipratropium bromide and salbutamol sulfate concentrations were performed simultaneously using an HPLC method described by van den Bemt [9]. The assay conditions are summarized in Table 1. The assay was validated as stability-indicating by analyzing forced-degraded ipratropium bromide and salbutamol sulfate solutions as reported by Schwabe [1, 3]. The linearity of the method was evaluated with six calibration concentrations varying from 18 µg/mL to 260 µg/mL for salbutamol sulfate and from 7.50 µg/mL to 108.33 µg/mL for ipratropium bromide. The calibration curve was constructed from the arithmetic mean of peak areas of the plots versus concentrations.

Assay precisions were determined with Atrovent® (2 mL) and Sultanol® forte (1 mL) diluted to 3 different concentrations. Six samples were prepared and analyzed in triplicate at the same day (intraday precision) or at five different days (interday precision).

Fluticasone-17-propionate HPLC assay

HPLC analysis of fluticasone-17-propionate was performed according Ph.Eur 7.0 monograph [7]. Peaks of fluticasone-17-propionate (Rt and wavelength Table 1) did not interfere with the peaks of salbutamol sulfate or ipratropium bromide. The assay was validated as stability-indicating by analyzing forced-degraded fluticasone-17-propionate suspension [1, 3]. The linearity of the method was evaluated with six calibration concentrations and five-fold injections. Assay precision was determined with Flutide® forte 2 mg/2 mL.

The nominal concentrations of active substances were defined as 100% and relative changes of concentrations measured. Samples with average drug concentrations $\geq 90\%$ of the nominal concentrations were defined as chemically stable. In addition PDA chromatograms (wavelength ranging from 200 - 600 nm) were obtained at certain points in order to observe the formation of degradation products.

Physical compatibility

Three test solutions of the quadripartite admixtures were prepared. Samples were analyzed immediately after mixing in parallel to the unmixed components and duplicate admixtures with CMS reconstituted in 0.9% NaCl solutions. Samples were withdrawn from CMS test solutions prepared with 5.85% NaCl solution and analyzed after 0 and 48 h. Test solutions were visually inspected with the unaided eye for any changes. pH was measured with a pH meter (pH210, HANNA instruments, Germany) and osmolality was determined via the freezing depression method with an osmometer (Osmomat 030, Gonotec GmbH, Germany). Test solutions were defined as compatible and physically stable when no changes in visual appearance, coloration, pH, osmolality, olfactory properties, or gas evolution were detected.

3.2.4 Results

CMS dissolved in 5.85% NaCl solution

The median diameters of growth inhibition zones of the test solutions were slightly bigger than those of the standard solutions at each concentration of the three point assay (Figure 2). However all results lay within the predefined 100% activity range of the standard solutions. After 48 h of storage under refrigeration growth inhibition zones of test and standard solutions had decreased (test solution: - 4.3%; standard solution: - 6.4%). The differences between standard and test solutions were categorized as not relevant, i.e. both solutions were designated as equally effective. The solutions were designated as chemically stable ($\geq 90\%$ of the initial potency).

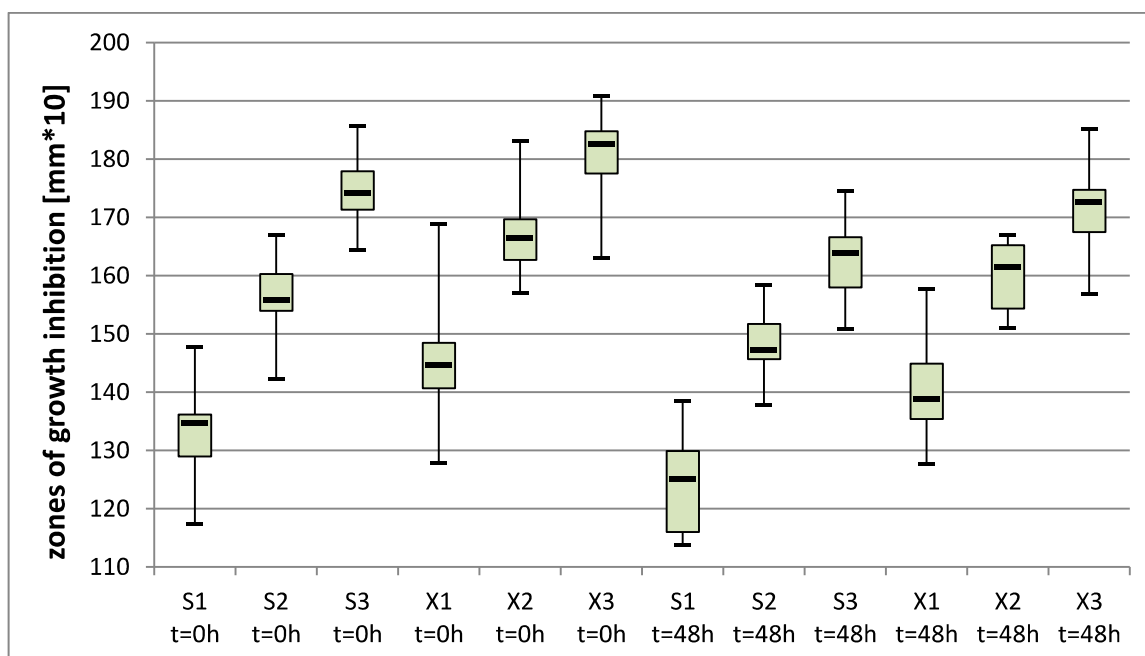


Figure 2: Comparison of growth inhibition potency of Colistimethate Sodium (CMS) standards dissolved in 0.9% NaCl solution (S1=10.000 I.U./mL, S2= 30.000 I.U./mL, S3=60.000I.U./mL) versus the corresponding CMS-test solutions dissolved in 5.85% NaCl solution (X1-X3) (n=18) determined immediately after mixture and after 48 h expressed as Boxplots .

The whiskers demonstrate the range between the minimum and the maximum, the bottom and top of the box is the 25th and 75th percentile and the band in the box represents the median.

Quadripartite inhalation solution/suspension mixtures

Addition of CMS solution to the triplicate inhalation medication mixtures containing ipratropium, salbutamol sulfate and fluticasone-17-propionate did not affect compatibility. The ipratropium concentrations amounted to 105%, the salbutamol sulfate concentrations to 104%, and the fluticasone-17-propionate concentrations to 107% of the nominal concentration (Table 2). No additional peaks of degradation products were detectable in any of the HPLC-chromatograms.

In the quadripartite mixtures the activity of CMS amounted to 100.3% of the predefined activity (confidence interval 98.1% to 102.7%). Zones of growth inhibition of the test solutions did not differ from those of the standard solutions (Figure 3). Thereby CMS is to be designated as compatible in the admixture.

Table 2: Compatibility of ipratropium bromide (Atrovent® 500 µg/2 mL), salbutamol sulfate (Sultanol® forte 1.2 mg/mL) and fluticasone-17-propionate (Flutide® forte 2 mg/2mL) in quadripartite mixtures with 3 mL colistimethate (Colistin® CF 1 million I.U./3 mL) analyzed immediately after mixing.

	Ipratropium bromide	Salbutamol sulfate	Fluticasone-17-propionate
Nominal concentration [µg/mL]	55.55	26.66	22.22
Arithmetic mean [µg/mL] ± rel. SD (n=9)	58.4 ± 0.55	27.68 ± 0.35	23.82 ± 0.32
Standard deviation	1.14	0.13	0.34
Relative standard deviation [%]	0.0195	0.0048	0.0143
Percentage rate of nominal concentration [%]	105.13	103.80	107.20

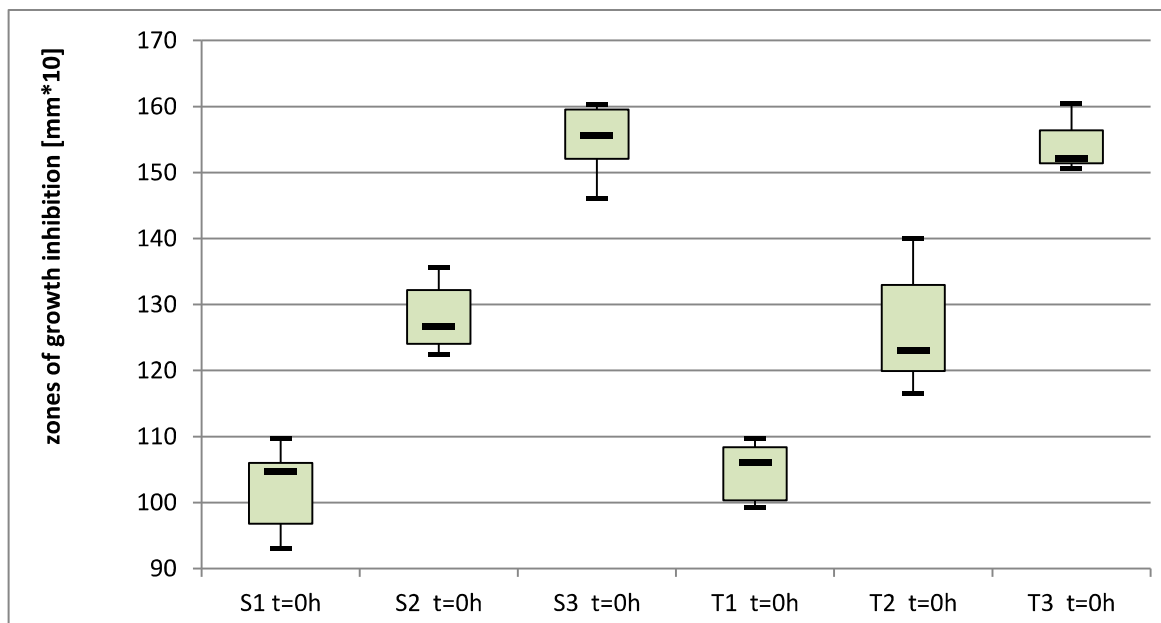


Figure 3: Comparison of growth inhibition potency of Colistimethate Sodium (CMS) standards dissolved in 0.9% NaCl solution (S1=10.000 I.U./mL, S2= 30.000 I.U./mL, S3=90.000I.U./mL) versus the corresponding quadripartite inhalation mixtures consisting of CMS, salbutamol, ipratropium and fluticasone (T1=10.000 I.U./mL, T2= 30.000 I.U./mL, T3=90.000I.U./mL of CMS) determined immediately after mixture (Boxplots whiskers = minimum/maximum, bottom and top of the box = 25th and 75th percentile, band in the box = median).

3.2.5 Physical compatibility

The quadripartite mixtures did not show any visually or olfactory detectable changes. Only 30 min after preparation sedimentation of suspended fluticasone-17-propionate but no agglomeration was observed. Results of pH and osmolality measurements are shown in Table 3. Each of the nebulizable drug products and their mixtures exhibited a pH in the range of 3.61 to 7.05, which corresponds to the specific limits set for nebulizer solutions in the Ph.Eur 7.0 (pH 3 to 8.5).

CMS dissolved in sodium chloride solution showed in both concentrations a slight increase in pH and osmolality after 48 h.

Physikalisch-chemische Kompatibilität von Misch-inhalationslösungen/-suspensionen zur Feucht-inhalation

Table 3: Osmolality and pH values of Colistin CF 1 million I.U./3 mL, Flutide® forte 2 mg/2 ml preservative free inhalation suspension, Sultanol® forte 2.4 mg/2 ml preservative free inhalation solution, and Atrovent® 500 µg/2 ml (un)mixed or mixed and Colistin CF reconstituted with 0.9% or 5.85 % NaCl solution and stored at 2-8 °C for 48 h.

Test solution	Osmolality		pH-value ± rel. SD [%] (n=9)
	[mosmol/kg] ± rel. SD [%] Measured (n=9)	Calculated	
Sultanol® forte salbutamol sulfate (n=8)	268 ± 0.45		4.09 ± 0.33
Atrovent® ipratropium bromide (n=8)	293 ± 0.48		3.61 ± 0.40
Flutide® forte fluticasone-17- propionate (n=8)	306 ± 0.43		6.1 ± 0.35
Colistin CF (CMS) reconstituted with 0.9% NaCl solution (n=9)	327 ± 0.39 (t=0 h)		7.05 ± 0.36
Colistin CF + Sultanol® forte (n=9)	309 ± 0.51 (t=0 h)	300	7.52 ± 0.41 (t=0 h)
Colistin CF + Atrovent® (n=9)	321 ± 0.47 (t=0 h)	313	7.29 ± 0.39 (t=0 h)
Colistin CF + Flutide® forte (n=9)	305 ± 0.56 (t=0 h)	318	6.26 ± 0.44 (t=0 h)
Colistin CF + Atrovent® + Flutide® forte + Sultanol® forte (n=9)	298 ± 0.60 (t=0 h)	290	6.36 ± 0.36 (t=0 h)
Colistin CF dissolved in 0.9% NaCl solution (pH n=8, osmolality n=5)	354 ± 0.86 (t=0 h)		7.04 ± 0.58 (t=0 h)
	363 ± 0.31 (t=48 h)		7.45 ± 0.28 (t=48 h)
Colistin CF dissolved in 5.85% NaCl solution (pH n=8, osmolality n=5)	1975 ± 0.48 (t=0 h)		6.91 ± 0.58 (t=0 h)
	1996 ± 0.53 (t=48 h)		7.17 ± 0.26 (t=48 h)

3.2.6 Discussion

The products and volumes used in our studies were chosen in order to simulate worst case conditions. Since there is a higher risk of incompatibility when higher concentrations of drug substances are present, we used the commercially available inhalation solutions/suspension with the highest concentrations.

According to the conventional definition of compatibility, mixtures of inhalation solutions can be designated as physicochemical compatible, when chemical stability ($\leq 10\%$ degradation) of each active substance and unchanged pH values, osmolality and physical appearance are given over the test period of 24 h or less. According to this definition the results of the quadripartite mixtures showed the compatibility of CMS in admixtures with preservative free ipratropium bromide, salbutamol sulfate and fluticason-17-propionate. This finding confirms and expands the investigations of Roberts et al. and Schwabe et al. [1, 3]. As Roberts et al. showed that benzalkonium chloride can cause incompatibilities and this excipient is used in salbutamol and ipratropium containing multiple dosage forms we used the preservative free single dose formulation of these inhalation drugs [6]. Therefore our results strictly apply only to the quadripartite mixture of the brands used in the experimental setting. Based on the results of the quadripartite mixture incompatibilities in duplicate or triplicate mixtures with Colistin CF are unlikely.

In general mixing drug products decreases the concentrations of active ingredients and excipients which may cause physicochemical as well as microbiological instability. Therefore mixtures of marketed inhalation formulations should only be prepared directly before nebulisation and surplus quantities should not be stored. Nevertheless we also determined CMS antimicrobial activity in mixtures with hypertonic NaCl solutions after 48 h of storage in order to evaluate stability of these mixtures.

CMS hydrolyses via partially sulfomethylated derivatives to colistin. The 32 intermediary degradation products and colistin possess varying antimicrobial activity and differ in toxicity. Colistin formed in pharmaceutical preparations prior to administration may cause irritation of the airways during inhalation which should be avoided [11]. The simultaneous quantification of CMS and its degradation products by chemical assays is restricted to undegraded CMS and/or colistin base and the antimicrobial activity remains unknown [8, 10, 11]. Therefore we selected the pharmacopoeial antimicrobial assay to determine the potency and changes in potencies of CMS mixtures. In addition the bioassay is less complex than the HPLC methods and more easily to apply. The bioassay is also recommended to measure CMS concentrations in urine and serum samples and reported to be accurate and sensitive [12]. *E. coli* was used as indicator organism. On the other hand it is questionable if the increased risk of airway irritation by colistin is clinical relevant when simultaneous inhaled with hypertonic saline solution, which also can cause irritation.

The antibiotic activity of CMS in 5.85% NaCl solution proofed to be at least as effective as the standard solutions with 0.9% NaCl vehicle. This is also true for the potency after 48 h of

storage under refrigeration; hypertonic CMS solutions are at least as stable as CMS standard solutions. Pure 5.85% NaCl solution did not cause growth inhibition as well as pure 0.9% NaCl solution.

Hydrolysis of CMS in aqueous solutions is influenced by temperature, medium, pH and the concentration of CMS. According to the studies of Wallace et al. hydrolysis of CMS is accelerated in 0.9% NaCl and 5% glucose solution in comparison to aqueous solution [11]. Hydrolysis is substantially reduced in solutions stored under refrigeration and in more diluted solutions colistin is formed to a greater extent and rate [11]. While less than 0.1% colistin was formed in solutions of the concentrations 77.5 mg/mL over 1 year at 4 °C, approximately 0.3% colistin was formed in 4 mg/mL CMS-solutions after only 48 h [11]. In our studies CMS solutions of the concentration 26.7 mg/mL were stored for 48 h at 2-8 °C and no relevant changes in antimicrobial activity were registered. CMS dissolved in 0.9% and 5.85% sodium chloride solution showed only a small difference in pH immediately after dissolution and only a slight increase over time. Hydrolysis of CMS is known to be osmolality effective. The slight increase seen in our tests was not associated with relevant changes in antimicrobial activity and enhancement of antibiotic activity by hypertonic saline was not recognized. On the other hand Potter and Hatley reported increasing antibiotic activity of CMS correlating to increasing NaCl concentrations (0.9% to 4.05%) in cultures of *P. aeruginosa* and *E. coli* [13]. Clinical studies are necessary to determine the clinical impact of the combination of hypertonic saline and CMS.

3.2.7 Conclusion

Experimental studies simulating the quadripartite mixture of inhalation drug products containing CMS (Colistin CF), fluticasone-17-propionate (Flutide® forte) ipratropium bromide (Atrovent®) and salbutamol sulfate (Sultanol® forte) proved physicochemical compatibility. CMS dissolved in 0.9% or 5.85% NaCl solution to a concentration of 26.7 mg/mL showed similar antimicrobial activity immediately after dissolution and no relevant decrease in activity when stored for 48 h under refrigeration.

Before a final recommendation for simultaneous inhalation can be made additional studies on the nebulization properties of these mixtures are to be conducted. In addition the clinical relevance of the inhalation sequence of different drugs used and differences in therapeutic outcome according to consecutive or simultaneous inhalation are to be initiated.

ACKNOWLEDGMENTS AND AFFILIATIONS

Christine Stanko stayed as PhD student at the University Medical Center, Johannes Gutenberg-University Mainz, while performing the studies. We thank the staff in the microbiological laboratory of the University Medical Center Mainz especially Fr. Malm for helpful advice.

Colistin CF was kindly provided by Grünenthal, but the company had absolutely no role in the conduct of the experiments.

3.2.8 References

- 1) Kamin W, Schwabe A, Krämer I. Inhalation solutions – which one are allowed to be mixed? Physico-chemical compatibility of drug solutions in nebulizers. *J Cyst Fibros* 2006;5:205-13.
- 2) Fox L, Foushee J, Jackson D, et al. Visual compatibility of common nebulizer medications with 7% sodium chloride solution. *Am J Health-Syst Pharm* 2011;68:1032-35.
- 3) Kamin W, Schwabe A, Krämer I. Physicochemical compatibility of fluticasone-17- propionate nebulizer suspension with ipratropium and albuterol nebulizer solutions. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2007;2(4):599-607.
- 4) Wark PA, McDonald V, Jones AP. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;Jul 20(3):CD001506.
- 5) Elkins MR, Robinson M, Rose BR, et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2006;354:229-40
- 6) Roberts G, Badcock N, Jarvinen A. Cystic fibrosis inhalation therapy: stability of a combined salbutamol/colistin solution. *Australian Journal of Hospital Pharmacy* 1992;22:378-380.
- 7) Pharmacopoeia Europea. 7.0 Ed. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, Govi-Verlag-Pharmazeutischer Verlag, 2011
- 8) Li J, Milne RW, Nation RL, et al. Stability of colistin and colistin methanesulfonate in aqueous media and plasma as determined by high-performance liquid chromatography. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003;47:1364-70.
- 9) van den Bemt PMLA, de Bijl G, Langen MCJ, et al. Validation of two methods for the analysis of salbutamol/ipratropium inhalation fluid. *Ziekenhuisfarmacie* 1997;13:92–5.
- 10) Li J, Turnidge J, Milne R, et al. In vitro pharmacodynamic properties of colistin and colistin methanesulfonate against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001;45:781-85.
- 11) Wallace SJ, Li J, Rayner CR, et al. Stability of colistin methanesulfonate in pharmaceutical products and solutions for administration to patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008;52:3047-51.
- 12) Wootton M, Holt HA, Macgowan AP. Development of a novel assay method for colistin sulphomethate. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11:243-4.
- 13) Potter R, Hatley RHM. Effect of saline concentration on the minimum inhibitory concentration of colistimethate sodium and tobramycin. *J of Cystic Fibrosis* 2010;9:Supplement 1:42 Poster 162.

4. TRAIN THE TRAINER: UNTERSUCHUNGEN ZUR OPTIMIERUNG DER SCHULUNG UND DER BERATUNGSKOMPETENZ ZUR INHALATIONSTECHNIK BEI PHARMAZIESTUDIERENDEN

4.1 EINLEITUNG

Inhalative Arzneimittel zählen mit einer Fehlerquote zwischen 50% und 90% bei der Anwendung zu den kritischen Applikationsformen. Für den Patienten verschlechtern Inhalationsfehler nicht nur die Wirksamkeit der Medikation, sondern erhöhen auch das Risiko von Nebenwirkungen und beeinträchtigen so die Lebensqualität (5-7).

Das Erlernen der korrekten Inhalationstechnik stellt für die Patienten eine hohe Herausforderung dar, wobei die Fehleranfälligkeit mit der Anzahl der zur jeweiligen Therapie verwendeten Geräte und den Unterschieden zwischen den Systemen bezüglich Handhabung und erforderlicher Atemtechnik steigt (25;83;91;92).

Da aufgrund der Rabattverträge in Deutschland ein Wechsel des Präparates und damit ggf. ein Wechsel des Inhalatortyps wahrscheinlich ist, ist die Identifizierung des individuellen Beratungsbedarfes der Patienten und möglicher Probleme bei der Anwendung durch den Apotheker notwendig. Wie mehrere nationale und internationale Studien zeigten, kann die kompetente Beratung durch den Apotheker die Inhalationstherapie für den Patienten nachhaltig verbessern (8-18).

Das Erlernen der dafür notwendigen Beratungskompetenz im Bereich Inhalativa – speziell für Pharmaziestudierende als zukünftige Berater – stellt allerdings aufgrund der Vielfalt der im Handel verfügbaren Inhalationsgeräte eine Herausforderung dar. Weltweit zeigte sich, dass außerdem die praktische Inhalationsdurchführung von Personen im Gesundheitssystem (Healthcare Professionals) oft selbst optimierungsbedürftig ist, weshalb für diesen Personenkreis ein Inhalationstraining zu empfehlen ist (67-74).

In unseren Vorversuchen (s. Tabelle 23) bestätigte sich, dass für gesunde Pharmaziestudierende mit einem guten theoretischen Hintergrundwissen die korrekte Durchführung der grundsätzlich unterschiedlichen Atemmanöver bei einem Pulverinhalator (PI) und bei einem Dosieraerosol (DA) eine Herausforderung darstellt. Hierbei wurde neben der Durchführung auch die korrekte Beschreibung des erforderlichen Atemmanövers als Problem identifiziert.

Für die Optimierung der Inhalationstechnik und der Beratungskompetenz von Pharmaziestudierenden ist daher ein gezieltes Atemtraining in Ergänzung zu einer Schulung des kompletten Inhalationsvorganges sinnvoll. Dies wurde im Rahmen dieser Untersuchung in einem neuen Schulungskonzept umgesetzt.

Tabelle 23: Vorversuche zum computergestützten Inhalationstraining von potentiellen Trainern.

Vorversuche	Beteiligte Personen
<p>1. Feasibility-Untersuchung des Schulungstools Inhalationsmanager (IM) für Pharmaziestudierende.</p> <p>Inhalt: Erprobung des IM als Schulungstool für die Inhalationstechnik beim PI mit Pharmaziestudierenden.</p>	<p>Probanden: n = 8 Pharmaziestudierende der Universität Mainz</p> <p>Datenerhebung¹ und Auswertung¹</p>
<p>2. Beeinflussung des Inhalationsmanövers und der Inhalationstechnik von Mitarbeitern einer Apotheke durch verschiedene Schulungsabläufe.</p> <p>Inhalt: Erprobung von Schulungsabläufen zur Schulung von Inhalationsmanövern und Überprüfung der Inhalationstechnik für DA und PI bei Mitarbeitern einer Apotheke. Erarbeitung des Fragebogens zur Selbstbewertung und Rückmeldung zur Schulung.</p>	<p>Probanden: n = 10 Mitarbeiter einer öffentlichen Apotheke</p> <p>Datenerhebung^{1,2} und Auswertung^{1,2}</p>
<p>3. Beeinflussung des Inhalationsmanövers und der Beratungskompetenz zur Inhalationstechnik von Pharmaziestudierenden durch verschiedene Schulungselemente.</p> <p>Inhalt: Untersuchung der Beeinflussung der Qualität der Inhalation und der Beratungskompetenz durch drei verschiedene aufeinanderfolgende Schulungselemente.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selbststudium einer Packungsbeilage • Schulung von Inhalationsmanövern mittels optischem Feedback des IM • Schulung der Beratungskompetenz zur Inhalationstechnik anhand einer Checkliste <p>Optimierung und Evaluierung des Fragebogens zur Selbstbewertung und Rückmeldung zur Schulung</p>	<p>Probanden: n = 31 Pharmaziestudierende der Universität Mainz n = 7 Pharmazeuten im Praktikum</p> <p>Datenerhebung^{1,2} und Auswertung^{1,3}</p>

Beteiligte Personen bei der Datenerhebung und der Auswertung:

¹ Hannah Walz-Jung

² Wahlpflichtpraktikum von Ulrike Kolling und Katrin Post (Februar-März 2012)

³ Wahlpflichtpraktikum von Rola Bani-Salameh (Februar-April 2013)

4.2 ZIELSETZUNG

Im Rahmen der Untersuchung sollte den Pharmaziestudierenden (=Probanden) zunächst mit einem Atemtraining ein Gefühl für die erforderliche Atemtechnik bei zwei unterschiedlichen Grundtypen von Einzeldosisinhalationsgeräten (DA und PI) vermittelt werden und die Qualität ihrer Inhalationsmanöver analysiert und optimiert werden. Dabei sollte die Effektivität zweier unterschiedlicher Schulungsmethoden für das Atemmanöver (computergestütztes optisches Feedbacksystem versus konventionelles, theoretisch-praktisches Atemtraining durch einen Trainer) verglichen werden.

Ergänzend dazu sollte die Inhalationstechnik sowie die Beratungskompetenz der Studierenden zur Anwendung der Inhalatoren anhand einer Checkliste analysiert und im zweiten Teil der Schulung anhand eines Feedbacks zu ihren Beratungsgesprächen bezüglich der verbalen Beschreibung und der praktischen Durchführung der einzelnen Schritte optimiert werden.

Mit Hilfe eines Fragebogens erfolgte darüber hinaus eine (Selbst-)Bewertung der Inhalationskompetenz vor und nach der Schulung sowie der Schulungselemente durch die Probanden.

4.2.1 Hauptfragestellung

Lässt sich bei der Atemmanöverschulung für Pharmaziestudierende das für zwei Grundtypen von Inhalatoren (DA/PI) jeweils notwendige Inhalationsmanöver durch den Einsatz eines computergestützten optischen Feedback-Systems effektiver verbessern als durch eine konventionelle, theoretisch-praktische Atemschulung durch einen Trainer?

- Beurteilung des Schulungserfolges mittels computergestützter Analyse des Inhalationsmanövers (Messprogramm des IM; Erläuterung der Messparameter s. Kapitel 4.3.2)

4.2.2 Nebenfragestellungen

Lassen sich bei Pharmaziestudierenden durch den Einsatz von Checklisten als Schulungsinstrument die Inhalationstechnik und die Beratungskompetenz verbessern?

- Richtigkeit der Durchführung als Übereinstimmung mit der Checkliste: erreichte Punktzahl/prozentualer Anteil der Probanden mit fehlerfreier Durchführung (Erläuterung der Kriterien s. Kapitel 4.3.3)

Wie beurteilen die Pharmaziestudierenden selbst ihre Inhalationskompetenz und die Erfahrungen innerhalb der Schulung?

- Erfassung der Rückmeldungen mittels Fragebogen; Selbstbewertung mit Noten (1 = sehr gut bis 4 = sehr schlecht)

Stimmen die Selbsteinschätzungen der Pharmaziestudierenden mit den Ergebnissen aus der Checkliste bzw. den mit dem IM gemessenen Zielerreichungen überein?

- Vergleich der Selbstbewertungen (erfasst mit einem Fragebogen) mit den Bewertungen der Checkliste sowie den Bewertungen des Messprogrammes des IM

Stimmen die Bewertungen des Atemmanövers mittels Checkliste mit den am IM gemessenen Zielerreichungen der Pharmaziestudierenden überein?

- Vergleich der Bewertungen der Checkliste mit den Bewertungen des Messprogrammes des IM

4.3 METHODEN

4.3.1 Inhalationsschulung und Bewertung

Schulungsteilnehmer

Die Untersuchung zur Optimierung der Inhalationsschulung wurde mit 60 Pharmaziestudierenden im Hauptstudium bzw. im Praktischen Jahr (nachfolgend auch als Probanden bezeichnet) durchgeführt.

Die Erhebung der Daten erfolgte im Zeitraum von März bis Oktober 2013 mit Unterstützung von Frau Rola Bani-Salameh, Frau Janine Herr und Frau Christina Wenz (Studierende in den Wahlpflichtpraktika „Optimierungsansätze der Inhalationsschulung bei Pharmaziestudierenden“), die im Rahmen der Praktika als Trainer weitergebildet worden waren. Die Schwerpunktschulung zum Inhalationsmanöver (Atemschulung) erfolgte durch Frau Hannah Walz-Jung.

Die 60 Probanden wurden im Hinblick auf die unterschiedliche Schulung des Atem-/Inhalationsmanövers nach dem Zufallsprinzip (Auslosung) in zwei gleich große Gruppen eingeteilt (n = 30):

- „Schulungsgruppe optisches Feedback“
Schulung des Inhalationsmanövers durch das Schulungsprogramm des IM, einem computergestützten optischen Feedbacksystem (erläutert durch einen Trainer).
- „Schulungsgruppe Trainer-Feedback“
Konventionelle Schulung des Inhalationsmanövers durch einen Atemtrainer mit theoretisch-praktischem Feedback (ohne optisches Feedback des IM)

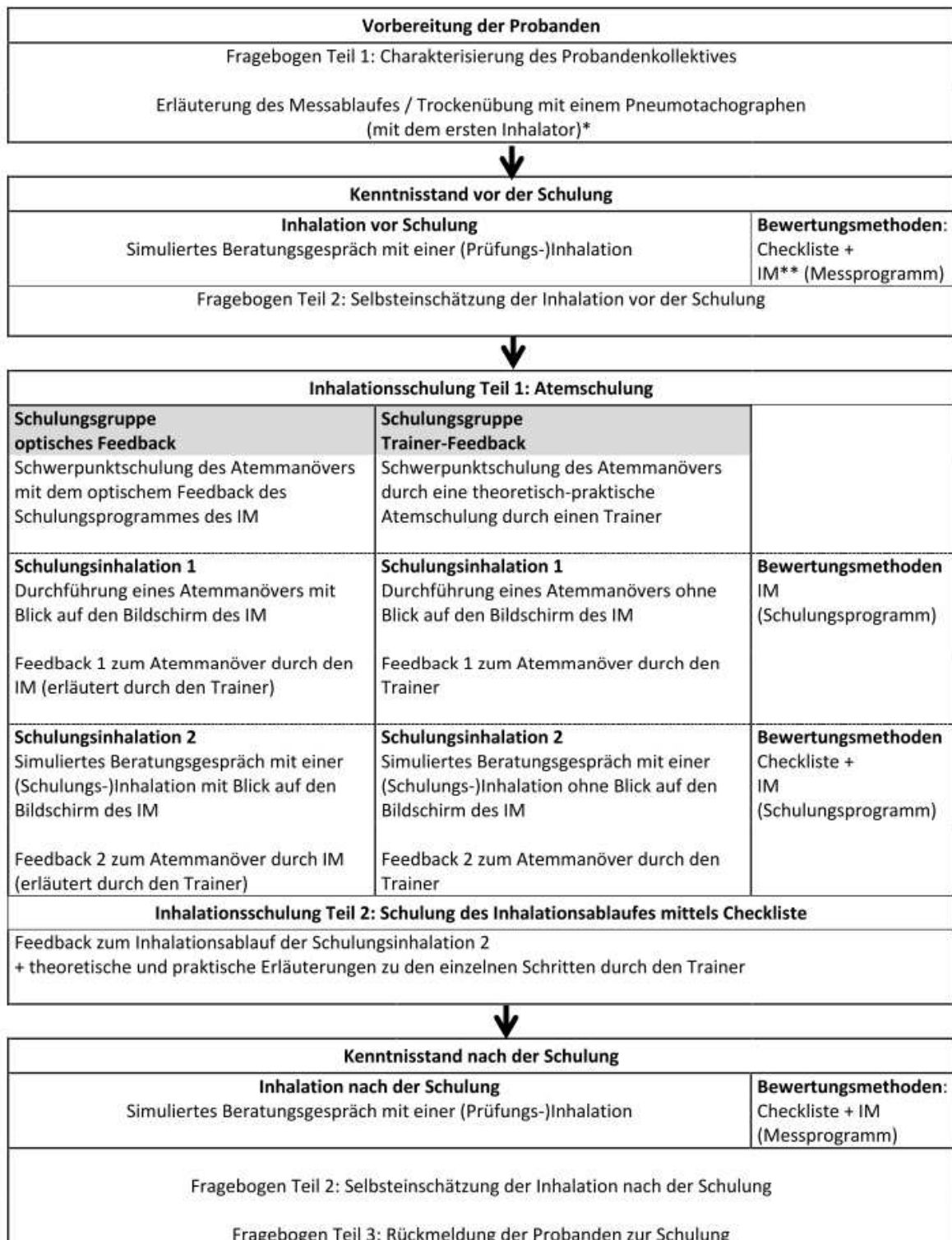
Die Schulung wurde nacheinander mit zwei Inhalatortypen (DA und PI) durchgeführt. Die eine Hälfte der Probanden inhalierte zuerst mit dem DA und anschließend mit dem PI, die andere Hälfte in umgekehrter Reihenfolge. Die Zuordnung der Reihenfolge der Inhalatoren erfolgte nach dem Losprinzip.

Ablauf der Untersuchung

Eine Übersicht des Untersuchungsablaufes ist in Tabelle 24 dargestellt.

Train the Trainer: Untersuchungen zur Optimierung der Schulung und der Beratungskompetenz zur Inhalationstechnik bei Pharmaziestudierenden

Tabelle 24: Ablauf der Schulung in den Schulungsgruppen mit optischem Feedback durch den Inhalationsmanager bzw. mit Trainer-Feedback während der Atemschulung.



* Die Schulung wird mit dem Dosieraerosol und dem Pulverinhalator nacheinander in zufälliger Reihenfolge durchgeführt

** IM = Inhalationsmanager

Zur Erfassung des Inhalations- und Beratungskönnens der Probanden vor und nach der Schulung wurde in beiden Gruppen jeweils ein kompletter Inhalationsvorgang ohne Einwirkung und Anleitung des Trainers in Form eines simulierten Beratungsgespräches beschrieben und durchgeführt (Prüfungsinhalationen). Die Beschreibung und die Durchführung der Inhalationsschritte wurden dabei von einem Trainer mit Hilfe einer Checkliste, das Atemmanöver mit dem Messprogramm des IM erfasst und bewertet.

Im ersten Teil der Schulung erfolgte eine Atemschulung. Hierbei wurde in den beiden Gruppen mit zwei unterschiedlichen Schulungsmethoden geschult und trainiert:

- In der Schulungsgruppe optisches Feedback fand ein computergestütztes Training des Inhalationsmanövers mit dem Schulungsprogramm des IM statt. Nachdem den Probanden der angestrebte Verlauf des Atemflusses im farblich markierten Zielbereich (s. Abbildung 38) gezeigt worden war, konnten diese während der Schulungsinhalationen 1 und 2 ihren Atemfluss direkt auf dem Bildschirm verfolgen und dem Zielbereich anpassen.

Im Anschluss wurde den Probanden das Feedback des IM zum durchgeführten Atemmanöver durch den Trainer erläutert.

- In der Schulungsgruppe Trainer-Feedback wurde das Atemtraining anhand von theoretischen und praktischen Instruktionen durch den Trainer durchgeführt.

Der Proband wurde aufgefordert bewusst tief ein- und auszuatmen, die Schultern zu lockern, sich den Atemfluss beim Ein- und Ausatmen zu vergegenwärtigen und diesen entsprechend den jeweiligen Inhalator spezifischen Anforderungen zu variieren (für DA: „Hand auf den Bauch legen und ruhig dagegen atmen“/für PI: „Hand auf die Brust legen und kräftig dagegen atmen“).

Im Anschluss wurde das durchgeführte Atemmanöver durch den Atemtrainer bewertet.

Um die Konzentration der Probanden auf das Atemmanöver zu erreichen wurde die Schulungsinhalation 1 auf das Atemmanöver fokussiert. Ergänzend wurde in der Schulungsinhalation 2 das so trainierte Atemmanöver in einen vollständigen Inhalationsablauf eingebunden (in Form eines Beratungsgespräches mit Kommunikation und Demonstration aller Teilschritte).

Im zweiten Teil der Schulung erhielten die Probanden beider Gruppen durch den Trainer anhand der jeweiligen Bewertung der Schulungsinhalation 2 mittels Checkliste eine Rückmeldung zur Qualität des Inhalationsablaufes und des dabei durchgeführten simulierten Beratungsgespräches. Dabei wurden ggf. fehlende bzw. falsche Durchführungsschritte angesprochen und den Probanden verdeutlicht, wie die jeweilige Beschreibung und Durchführung korrekt aussehen.

4.3.2 Inhalationsmanager und Datenerfassung für Inhalationsmanöver

Gerätebeschreibung Inhalationsmanager

Der Inhalationsmanager (IM, TEVA Pharmaceutical Industries Ltd, Tel Aviv, Israel) ist ein computergestütztes System zur Analyse und Schulung von individuellen Inhalationsmanövern (81). Es besteht aus einem Laptop mit einer Analyse- und Schulungssoftware und einem Pneumotachographen zur Inspirationsflussmessung, an den über spezifische Adapter verschiedene Inhalatoren angeschlossen werden können (Abbildung 36). In der vorliegenden Untersuchung wurde als Modellinhalatoren ein Placebo-Dosieraerosol (Alvesco®, Altana Pharma AG, Konstanz, Deutschland, Ch.B. GGF035B; Programmeinstellung im IM „BDP-DA nicht extrafein“) sowie ein Placebo-Pulverinhalator mit relativ hohem Atemwiderstand (Turbohaler®, AstraZeneca, Wedel, Deutschland, Ch.B. EL39) verwendet.

Die Software des IM basiert auf dem Betriebssystem von Jaeger für die Lungenfunktionstestung (MasterScope LabManager V 4.65b VIASYS Healthcare, Hoechberg, Germany) und wurde für die Analyse und Schulung von individuellen Inhalationsmanövern weiterentwickelt (78-84). Während der Inhalation registriert der Pneumotachograph die verschiedenen Zielparameter eines Inhalationsmanövers. Die Beurteilung des Inhalationsmanövers erfolgt durch einen Vergleich der jeweiligen Messwerte (Ist-Werte) mit denen in Form von Excel-Tabellen hinterlegten Atemflussprofilen und Aerosolspektren (Soll-Werte), die experimentell mittels Andersen-Kaskadenimpaktor ermittelt wurden.

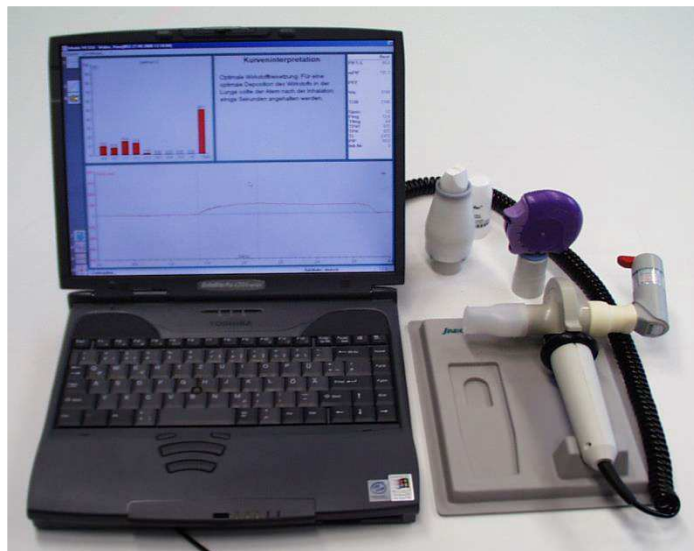


Abbildung 36: Aufbau und Bestandteile des IM.

Analyse und Darstellung der Inhalationsmanöver

Der IM enthält zwei Programme: das Messprogramm (Inhalationsqualitäts-Check-System, IQS) und ein daraus weiterentwickeltes Schulungsprogramm. Beide Programmeinstellungen konnten aufgrund ihrer Analyse und Bewertung der Inhalationsmanöver erfolgreich sowohl als Bewertungs- wie auch Schulungsprogramme eingesetzt werden.

Im Messprogramm erfolgt die Analyse und Bewertung der individuellen Atemmanöver in Form der Atemflusskurve (Inspirationsfluss gegen die Zeit) mit einer Kurveninterpretation, der numerischen Ausgabe der Messparameter und der voraussichtlichen Partikelgrößenverteilung (s. Abbildung 37).

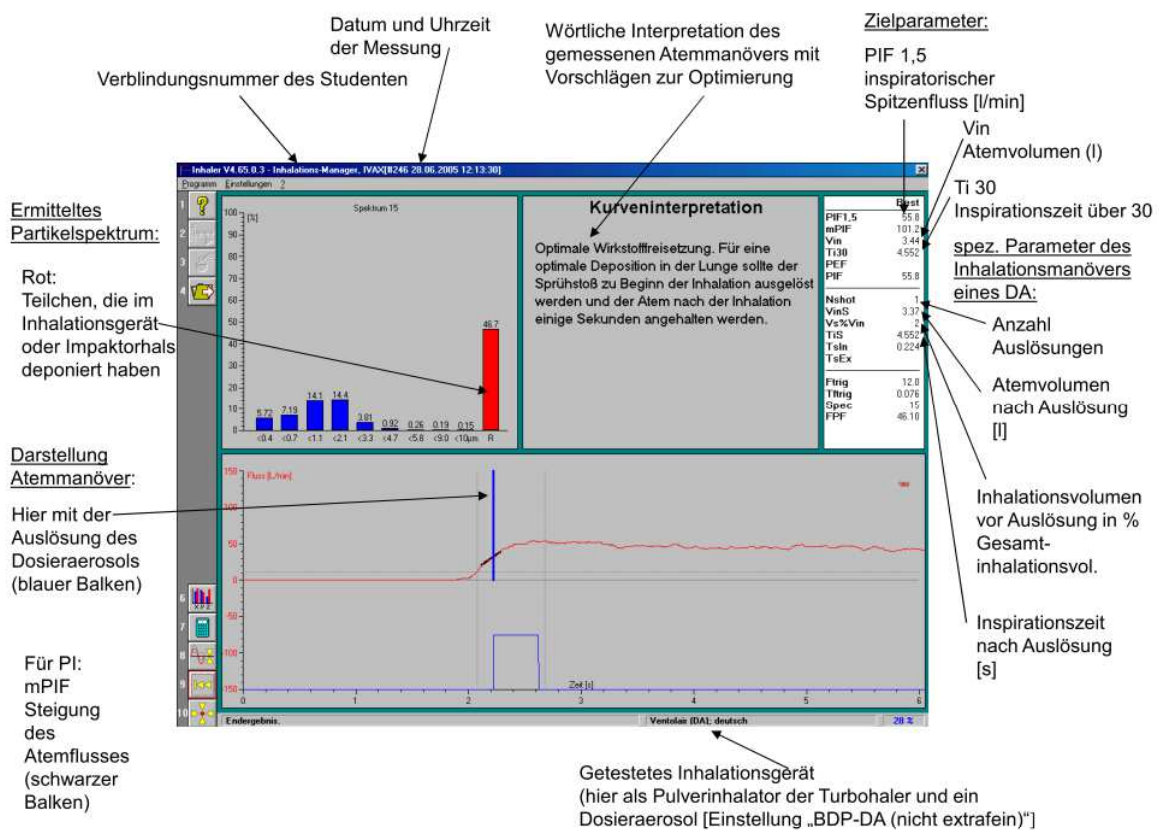


Abbildung 37: Erfassung und Bewertung eines Inhalationsmanövers mit dem DA im Messprogramm (Inhalationsqualitäts-Check, IQS) des IM.

Das Schulungsprogramm des IM enthält darüber hinaus eine farbliche Darstellung für den Zielbereich des inspiratorischen Atemflusses für das jeweilige Inhalationsmanöver nach dem Ampelschema. Der Patient kann so während der Inhalation den Verlauf seines Atemstroms im Zielbereich optisch verfolgen und gegebenenfalls anpassen (s. Abbildung 38). Darüber hinaus veranschaulicht das Schulungsprogramm die Zeit, in der die Luft angehalten wird in Form eines Balkens, der sich farblich verändert. Im Anschluss an die Inhalation erfolgt die Bewertung des Inhalationsmanövers in Form eines definierten Score-Wertes (25).

Die Analyse und Bewertung der individuellen Atemmanöver erfolgt im Schulungsprogramm in Form der Atemflusskurve (optisches Feedback), der Messparameter und der Beurteilung des Manövers in Textform (s.

Tabelle 25). Ein optimales Atemmanöver wird mit 100 % bewertet und die Rückmeldungen bzw. Verbesserungsvorschläge mit blauer bzw. roter Schrift verdeutlicht.

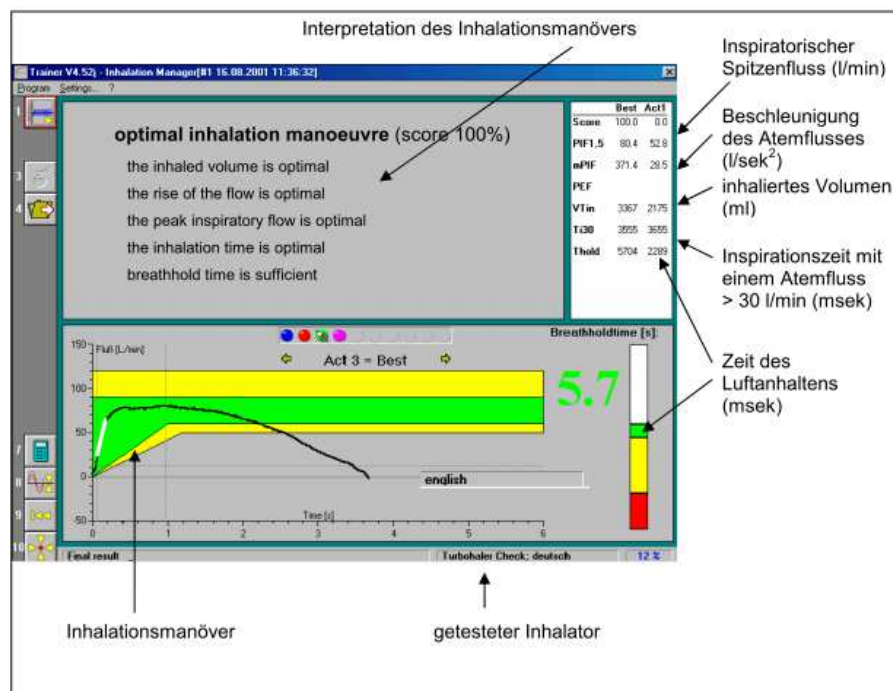


Abbildung 38: Erfassung und Bewertung eines Inhalationsmanövers mit dem PI im Schulungsprogramm des IM nach Kamin et al 2003 (81).

Tabelle 25: Beispielhafte Bewertungen und Rückmeldungen des Inhalationsvorganges im Schulungsprogramm des IM.

Inhalationsmanöver mit einem PI	Inhalationsmanöver mit einem DA
Optimales Atemmanöver (100%)	Das Atemmanöver sollte verbessert werden (62%)
Das Atemvolumen ist optimal	Das Atemvolumen ist optimal
Die Steigung des Atemflusses ist optimal	Der Atemfluss ist zu schnell Langsamer einatmen
Optimaler Atemfluss	Optimale Inhalationszeit
Optimale Inhalationszeit	Atemanhaltezeit im Grenzbereich. Für eine optimale Deposition des Wirkstoffes in der Lunge sollte der Atem länger angehalten werden
Atemanhaltezeit optimal	

Datenerfassung

Während jeder der vier durchgeführten Inhalationen im Rahmen der Untersuchung wurde der jeweilige Placeboinhalator an den Pneumotachographen des IM angeschlossen und so in beiden Schulungsgruppen die Parameter des Atemmanövers durch den IM analysiert. Die Datenerfassung der Inhalationen vor und nach der Schulung (Prüfungsinhalationen) erfolgte im Messprogramm. Die Datenerfassung der Inhalationen während der Schulung (Schulungsinhalationen) erfolgte im Schulungsprogramm.

An jedem Versuchstag wurde eine Kalibrierung des Pneumotachographen mit einer 1l Luftpumpe (Viasys Healthcare, Hoechberg, Germany) und vor jedem Messstart ein Abgleich der Nulllinie durchgeführt.

Zielparameter des Inhalationsmanagers

Die im IM dokumentierten Parameter im Mess- und Schulungsprogramm sind in Tabelle 26 beschrieben.

Tabelle 26: Übersicht der im Messprogramm (M) bzw. Schulungsprogramm (S) des IM erfassten Parameter eines Inhalationsmanövers (Version 2013).

Abkürzung	Parameter	Einheit	Erfassung in
PIF 1,5	Inspiratorischer Spitzenfluss innerhalb der ersten 1,5 Sekunden der Inhalation	[l/min]	M + S
mPIF	Steigung des Atemflusses	[l/s*min]	M + S
Ti30	Inspirationszeit mit einem Atemfluss von mehr als 30 l/min	[s]	M + S
Vin	Inhaliertes Volumen	[l]	M + S
Vs%Vin*	Inhalationsvolumen vor Auslösung als prozentualer Anteil des Gesamtinhalationsvolumens	%	M
VinS*	Atemvolumen nach Auslösung	[l]	M
FPF	Voraussichtliche Feinpartikelfraktion FPF (Anteil lungengängiger Teilchen < 4,7 µm)	[%]	M
Nshot*	Koordinationsprobleme (Nshot 0 oder > 1), Expiration in das Gerät	Anzahl [n]	M
TsIn*	Inspirationszeit nach Auslösung des DA	[s]	M
PEF**	Peak expiratory flow, Expirationsfluss	[l/min]	M
TsEx**	Time of Expiration, Zeit des Ausatmens	[s]	M
Score	Im Schulungsprogramm erfolgt eine Bewertung anhand eines Algorithmus zur Gesamtbeurteilung des Inhalationsmanövers nach Kamin et al 2003.	% Anteil der definierten 100%	S
Thold	Zeit des Atemanhaltens nach Beendigung der Inhalation	[s]	S

* Werte werden nur für DA bestimmt

** Erfassung nur beim Ausatmen in den Pneumotachographen

Die Beurteilung der Qualität eines Inhalationsmanövers erfolgte mit folgenden Messgrößen des IM:

- Hauptzielparameter war der inspiratorische Spitzenfluss [l/min] innerhalb der ersten 1,5 Sekunden der Inhalation („Peak Inspiratory Flow“; PIF 1,5) mit unterschiedlichen Zielbereichen für die Inhalationsmanöver von DA und PI.
- Als Nebenzielparameter wurde neben der Inspirationszeit mit einem Atemfluss über 30 l/min (Ti30) das inhalierte Gesamtvolumen (Vin) und für den PI zusätzlich die Beschleunigung des Atemflusses (mPIF) bestimmt. Darüber hinaus wurden für die Schulungsinhalationen 1 und 2 im Schulungsmodus des IM noch der Parameter Atemhaltezeit (Thold) und der zusammenfassende Score-Wert für die Gesamtqualität des Inhalationsmanövers analysiert.

Zur Beurteilung der Qualität eines Inhalationsmanövers wurden für den einzelnen Probanden die erreichten Zielparameter entsprechend den Zielbereichen in Tabelle 27 kategorisiert. Da die Datenausgabe der Programme des IM für die Zielparameter Vin in [l] und Ti30 in [s] erfolgt, die Spezifikationen des IM allerdings für [ml] und [ms] definiert sind, wurden hier 3 Nachkommastellen erfasst. Die Werte der einzelnen Probanden wurden gruppenweise zusammengefasst (Mittelwert/Streuungsparameter) und die Anzahl der Probanden in dem jeweiligen Zielbereich ermittelt.

Zur Beurteilung der Veränderungen der Nebenzielparameter der einzelnen Probanden wurden für Vin und Ti30 die Differenzwerte zwischen den einzelnen Inhalationen ermittelt. Als Verbesserung wurde eine Steigerung des Volumens um $\geq 0,01$ l und der Inhalationszeit um $\geq 0,01$ s bewertet.

Tabelle 27: Zielbereiche der Haupt- und Nebenzielgrößen für ein optimales Inhalationsmanöver mit einem DA und einem PI und Einordnung von Abweichungen nach Kamin et al. 2003 (81).

Parameter	optimaler Zielbereich		abweichender Zielbereich		stark abweichender Zielbereich	
	DA	PI	DA	PI	DA	PI
PIF 1,5 [l/min]	$\geq 40,0 - 90,0$	$\geq 60,0$	$> 90,0 - 160,0$	$\geq 30,0 - 60,0$	$< 40,0$ v > 160	$< 30,0$
mPIF [l/s*min]	n.d.	$\geq 42,0$	n.d.	n.d.	n.d.	$< 42,0$
Ti30 [s]	$\geq 1,000$		n.d.	n.d.	$< 1,000$	
Vin [l]	$\geq 0,500$		n.d.	n.d.	$< 0,500$	
Thold [s]	≥ 5000		$5,000 - 2,000$		$\geq 2,000$	

n.d. = nicht definiert

4.3.3 Checkliste zur Beurteilung/Bewertung des Inhalationsvorgangs

Die bei den Untersuchungen eingesetzte Checkliste wurde im Rahmen der Vorversuche nach Vorbildern aus der Literatur (10;82;93;94) erarbeitet und evaluiert. In Tabelle 28 sind die Teilschritte der Inhalation mit den beiden Inhalatoren zusammengestellt.

Die Checkliste wurde im Schulungsverlauf (bei den Inhalationen vor und nach der Schulung, sowie bei der Schulungsinhalation 2) als Beurteilungsinstrument zum systematischen Erfassen der theoretischen Kenntnisse und des praktischen Könnens eingesetzt. Die Probanden simulierten kurze Beratungsgespräche zur Inhalation mit einem DA und einem PI, deren Inhalte analysiert wurden.

Im Anschluss an die zweite Schulungsinhalation erfolgte durch ein umfassendes Feedback des Trainers zu den Checklistenergebnissen eine Schulung des kompletten Inhalationsvorganges (Einsatz der Checkliste als Schulungswerkzeug).

Tabelle 28: Teilschritte der Inhalation mit dem DA und dem PI.

Inhalationsschritte DA		Inhalationsschritte PI	
Vorbereitung		Vorbereitung	
1	Entfernen der Verschlusskappe	1	Entfernen der Verschlusskappe
2	Schütteln	2a*	Rad drehen
		2b*	Rad zurückdrehen (bis Klick)
3	Korrekte Gerätehaltung	3	Korrekte Gerätehaltung
Inhalationsmanöver		Inhalationsmanöver	
4	Ausatmen	4	Ausatmen
		10a*	Weg vom Mundstück atmen
5	Lippenschluss	5	Lippenschluss
6	Kopfhaltung	6	Kopfhaltung
7**	Ruhig und gleichmäßig, tief einatmen	7**	Kräftig und tief einatmen
8	Sprühstoß auslösen und gleichzeitig einatmen	8	Atem anhalten (5-10 s)
9	Atem anhalten (5-10 s)	9	Ausatmen über Lippenbremse oder Nase
10	Ausatmen über Lippenbremse oder Nase	10b*	Weg vom Mundstück atmen

* für die Auswertung zusammengefasste Schritte

** Schritt 7 erfasst das im ersten Teil der Schulung trainierte Atemmanöver.

Bewertungsparameter der Checkliste

1. Theorie/Praxis

Anhand der Checkliste wurde sowohl die mündliche Beschreibung der Teilschritte der Inhalation (Theorie) als auch die vorgeführte praktische Durchführung der Schritte (Praxis) erfasst und bei vollständiger und richtiger Ausführung jeweils ein Punkt vergeben (Maximalpunktzahl 10).

Beim PI wurden das Bereitstellen der Dosis (Schritt 2) und das für Inhalationspulver kritische Vermeiden des Ausatmens in das Gerät (Schritt 10) in zwei Unterschritten (a/b) erfasst (s. Tabelle 28). In beiden Fällen wurde nur bei vollständiger und richtiger Ausführung beider Unterschritte jeweils ein Punkt vergeben.

2. Übereinstimmungsfaktor (Übereinstimmung von Theorie und Praxis)

Mit dem individuellen Übereinstimmungsfaktor wurde erfasst inwieweit die vollständige und richtige Kommunikation der Theorie und die vollständige und richtige Demonstration der Praxis übereinstimmen. Ein Proband erhält nur dann einen Übereinstimmungspunkt für den betreffenden Einzelschritt, wenn sowohl eine korrekte mündliche Beschreibung als auch eine fehlerfreie praktische Demonstration erfolgt ist (Maximalpunktzahl 10).

3. Beratungskompetenz

Die Kriterien Theorie, Praxis und Übereinstimmung wurden für die Beurteilung der Kompetenz eines Trainers als gleichwertig wichtig angesehen. Die Beratungskompetenz wurde als zusammenfassende Kenngröße aus dem Mittelwert der drei Komponenten berechnet und gruppenweise als Mittelwert zusammengefasst (Maximalpunktzahl 10).

4. Schulungseffekt

Als Schulungseffekt wurde die Differenz der durchschnittlichen Gesamtpunktzahl der beiden Gruppen für Theorie, Praxis, Übereinstimmung und Beratungskompetenz vor und nach der Schulung berechnet.

5. Anteil der Probanden mit fehlerfreier Ausführung

Für die Zielgrößen Theorie, Praxis und Übereinstimmungsfaktor wurde für die einzelnen Inhalationsschritte gruppenweise der prozentuale Anteil der Probanden mit fehlerfreier Ausführung ermittelt.

6. Veränderungen bei den einzelnen Probanden

Für jeden Probanden wurde die Gesamtpunktzahl jeweils für die Zielgrößen berechnet und gruppenweise als Mittelwert zusammengefasst. Um die individuellen Veränderungen der Probanden im Laufe der Untersuchung betrachten zu können, wurde für die einzelnen Probanden zwischen der Gesamtpunktzahl für Theorie bzw. Praxis bei den einzelnen Inhalatio-

nen Differenzen gebildet. Die Differenzen wurden in 3 Kategorien eingeteilt: verschlechtert (Differenz < 0), gleichgeblieben (Differenz = 0) und verbessert (Differenz > 0) und die Gesamtzahl der Probanden der einzelnen Kategorien berechnet.

Tabelle 29: Beurteilungskriterien für die Auswertung mittels Checkliste (Qualität des kompletten Inhalationsvorganges/der Beratungsgespräche)

Beurteilung von	Kriterien
Fehlerquoten der Einzelschritte des Inhalationsvorganges	Hauptfehler <u>vor</u> der Schulung: Alle Inhalationsschritte, die $\leq 60\%$ der Probanden richtig erfüllten.
	Hauptfehler <u>nach</u> der Schulung: Alle Inhalationsschritte, die $\leq 80\%$ der Probanden richtig erfüllten.
Auffällige (Nicht-) Übereinstimmung von Theorie und Praxis	Als relevante Diskrepanzen zwischen Theorie und Praxis wurden Differenzen $\geq 20\%$ der fehlerfreien Probandenanteile angesehen.
Relevante Verbesserung	Als relevante Verbesserungen wurden Steigerungen der fehlerfreien Probandenanteile $\geq 20\%$ angesehen.
Relevanter Gruppenunterschied	Unterschiede $\geq 10\%$ fehlerfreien Probandenanteile oder ≥ 1 Punkt bei den Gruppen-Mittelwerten (durchschnittliche Gesamtpunktzahl) von Theorie/Praxis/Übereinstimmung/Beratungskompetenz.

4.3.4 Fragebogen zur Datenerfassung der Teilnehmer/Selbstbewertung der Schulung

Im Rahmen der Vorversuche wurde ein Fragebogen aus drei Teilen und insgesamt 13 Fragen entwickelt und evaluiert (s. Anhang 9.5.6).

Im ersten Teil des Fragebogens wurde zur Charakterisierung des Untersuchungskollektivs neben persönlichen Daten (Alter, Geschlecht, Gewicht, Ausbildungsstand) die Inhalationserfahrung erfasst. Außerdem wurde erfragt, welche Erwartungen die Probanden an die Inhalationstechnik haben und wie sie eine mögliche Kombination der zwei Inhalatortypen einschätzen. Zusätzlich sollten die Probanden ihre eigene Inhalationskompetenz vor der ersten praktischen Inhalation bewerten.

Im zweiten Teil wurden die subjektive Bewertung der Inhalationskompetenz im Schulungsverlauf sowie die Rückmeldungen zu den Schulungselementen erfasst. Dazu fand eine Selbstbewertung der durchgeführten Prüfungsinhalationen vor und nach der Schulung statt. Als Bewertungskriterien wurden vier Beurteilungsstufen (abgestuft zwei positive/zwei negative) verwendet sowie die Einordnung der Probanden, ob sie eine Veränderung empfunden haben.

Der dritte Teil des Fragebogens erfasste die Rückmeldungen der Probanden zu den Erfahrungen während der Schulung und in der Schulungsgruppe optisches Feedback zur Beurteilung des IM als Schulungsgerät. Die Probanden sollten angeben, was Ihnen in der Schulung geholfen hat, das Inhalationsmanöver besser zu verstehen und zu erklären.

Im Fragebogen wurden geschlossene und offene Fragen gestellt. Die offenen Fragen wurden mit Hilfe einer Clusteranalyse gruppiert und mit SPSS® Version 22.0 für Windows® (Statistical Software, SPSS Inc. Headquarters, Chicago, Illinois, USA) ausgewertet. Numerische Angaben im Fragebogen wurden gruppenweise zusammengefasst (Mittelwert/Streuungsparameter). Für die Anzahl der Nennungen wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten ermittelt.

4.3.5 Datenauswertung

In die Auswertung gehen die Daten von 60 Probanden ($n=30$ pro Schulungsgruppe) ein. Drei der ursprünglich 63 vorgesehenen Probanden (zwei Probanden aus der Schulungsgruppe optisches Feedback und ein Proband der Schulungsgruppe Trainer-Feedback) mussten aufgrund einer unvollständiger Datenspeicherung während der Messung des IM und einem dadurch bedingten Abbruch der Atemschulung von der Untersuchung ausgeschlossen werden. Diese unvollständigen Datensätze wurden aus der Auswertung herausgenommen.

Die Daten der 60 Probanden wurden in anonymisierter Form in Microsoft Excel 2010 und SPSS® Version 22.0 für Windows® eingegeben und ausgewertet. Die Veränderung der Zielgrößen des Atem-manövers durch die Schulung wurde mittels Wilcoxon- und Vorzeichen-Test, die Veränderung der durchschnittlichen Gesamtpunktzahl (Theorie/Praxis) der Checkliste durch die Schulung bei den beiden Schulungsgruppen mittels Wilcoxon- und Mann-Whitney-U-Test analysiert (s. Anhang 9.5.7).

Prozentuale Angaben sowie absolute und relative Häufigkeiten wurden in ganzen Zahlen angegeben. Ansonsten erfolgte die Rundung der Daten auf eine Dezimalstelle nach dem Komma mit Ausnahme des inhalierten Volumens sowie der Inspirationszeit mit einem Atemfluss von mehr als 30 l/min. Diese Zielgrößen wurden aufgrund der Zielvorgabe des IM auf drei Dezimalstellen nach dem Komma gerundet.

In Tabelle 30 sind die Zielgrößen zur Bewertung der Qualität der Inhalationsmanöver und des kompletten Inhalationsvorganges zusammengefasst.

Tabelle 30: Zielgrößen zur Bewertung der Qualität der Inhalationsmanöver und des kompletten Inhalationsvorganges.

Zielgrößen		Definition
Inhalationsmanöver: Erfassung Inspirationsparameter mittels IM		
Hauptparameter	PIF	Inspiratorischer Spitzenfluss [l/min]
Nebenparameter	Vin	Inhaliertes Volumen [Vin]
	Ti30	Inspirationszeit mit einem Atemfluss über 30 l/min [Ti30]
	mPIF	Beschleunigung des Atemflusses [mPIF] (nur für PI)
Kompletter Inhalationsvorgang: Erfassung der Beschreibung und der Durchführung der Einzelschritte der Inhalation mittels Checkliste		
Vollständige und korrekte Ausführung der Inhalationsschritte gemäß Checkliste	Theorie	Mündliche Beschreibung der Einzelschritte des Inhalationsvorganges
	Praxis	Praktische Demonstration der Einzelschritte des Inhalationsvorganges
Berechnete Zielgrößen der Checkliste	Individual-er Übereinstimmungsfaktor	Übereinstimmung von Beschreibung und Durchführung der einzelnen Schritte (Vergabe eines Punktes bei Übereinstimmung von Theorie und Praxis)
	Beratungskompetenz	Kenngröße für die Qualität der Beratungsgespräche (Mittelwert aus Theorie-, Praxis- und Übereinstimmungspunkten).
Selbstbeurteilung der Kenntnisse und Fähigkeiten (Inhalationskompetenz) der Probanden im Fragebogen		
Selbsteinschätzung der Probanden	Inhalationskompetenz	Vier Beurteilungsstufen (sehr gut, gut, schlecht, sehr schlecht)

Für die zusammengefassten Gruppenwerte der einzelnen Inhalationen erfolgte eine deskriptive Statistik der Zielgrößen der drei Bewertungsmethoden mit den Kennzahlen Median, Mittelwert und relative Standardabweichung. Zusätzlich wurde für die Parameter des IM das Minimum, das Maximum und die 25%- und 75%-Perzentile erhoben. Die Darstellung der Werte erfolgte anhand von Balkendiagrammen und für die Parameter des IM zusätzlich durch Boxplots (Abbildung 39).

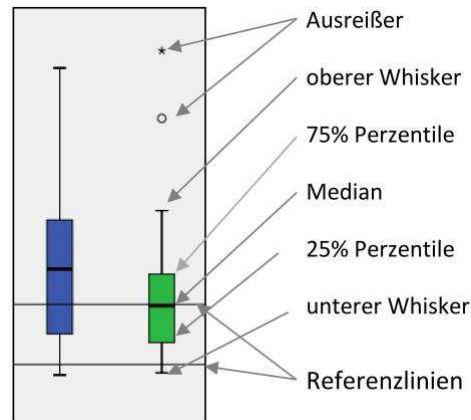


Abbildung 39: Boxplot zur Darstellung der Zielgrößen des IM.

Dabei entspricht die Box den Messwerten, die zwischen dem 25%- und 75%-Perzentil liegen, d.h. in diesem Bereich befindet sich die Hälfte der Messwerte. Die Referenzlinien markieren den optimalen Zielbereich des IM für die jeweilige Zielgröße des Inhalationsmanövers. In der Darstellung der Boxplots wurde statt der Si-Einheit [s] die deutsche Abkürzung [sek] verwendet.

Vergleich der Bewertungsmethoden

Die Selbsteinschätzung der Probanden mittels Fragebogen nach der Schulung wurde mit den Ergebnissen aus der Checkliste und den Ergebnissen aus den Messungen mit dem IM korreliert. Hierbei wurden für die einzelnen Probanden die Note der Selbstbewertung mit der jeweiligen Bewertung mittels Checkliste bzw. mit der Bewertung des PIF mittels IM verglichen.

Außerdem wurde die Bewertung des Atemmanövers in der Checkliste (praktische Durchführung von Punkt 7) mit den Ergebnissen aus den Messungen des IM korreliert. Hierbei wurden die Bewertungen für die einzelnen Probanden mittels Checkliste jeweils der Bewertung des PIF durch den IM gegenübergestellt und überprüft, inwieweit die Checklisten-Bewertung „richtige Durchführung“ mit einem optimalen oder leicht abweichenden PIF bzw. die Checklisten-Bewertung „falsche Durchführung“ mit einem stark abweichenden PIF einhergeht. Für beide Fälle wurden die jeweiligen Übereinstimmungsquoten berechnet.

Tabelle 31: Beurteilungsstufen der Zielgrößen für die Korrelationen der Bewertungsmethoden.

Zielgröße	Kategorie
Selbstbewertung Fragebogen	N=4: Note sehr gut, gut, schlecht und sehr schlecht
Beratungskompetenzpunkte der Checkliste	N=4: sehr gut (9-10 Punkte), gut (6-8 Punkte), schlecht (3-5 Punkte) und sehr schlecht (0-1 Punkt)
Bewertung PIF mittels IM	N=3: optimal, leicht abweichend und stark abweichend
Bewertung Schritt 7 Atemmanöver mittels Checkliste	N=2: richtige Durchführung und falsche Durchführung

4.4 ERGEBNISSE

4.4.1 Probandenkollektiv

Das Probandenkollektiv setzte sich insgesamt aus 42 weiblichen und 18 männlichen Personen im Alter von 22 bis 44 Jahren mit unterschiedlichen praktischen Inhalations- und Beratungsvorerfahrungen zusammen. 22 Versuchspersonen übten seit 0,5 bis 6 Jahren eine pharmazeutische Tätigkeit aus, wovon 13 Personen bereits eine Ausbildung in diesem Bereich absolviert hatten (11 Pharmazeutisch-Technische Assistenten (PTAs) und 2 Pharmazeutisch-Kaufmännische Assistenten (PKAs)).

Die von den Probanden ausgefüllten Fragebögen ergaben, dass nur geringe praktische Erfahrungen mit der Inhalationstechnik und der Beratung hierzu bestanden. Dreißig Probanden (50%) hatten eine Inhalation einmalig in der Trainingsapotheke (Seminar Klinische Pharmazie) situativ erklärt, 19 Personen (32%) hatten es selten erklärt und zehn (17%) hatten es noch nie erklärt. Eigene Inhalationserfahrungen mit unterschiedlichen Inhalationsgeräten hatten insgesamt 15 Versuchspersonen (25%), diese lag bei 8 Personen mehr als zwei Jahre zurück. Im Anhang in Tabelle 36 sind die Informationen zum Probandenkollektiv tabellarisch dargestellt.

Tabelle 32 zeigt die Einschätzung der Probanden bezüglich der eigenen Inhalationskompetenz sowie die Problemeinschätzung bei einer gleichzeitigen Verordnung von DA und PI. Die eigene Inhalationskompetenz bewertete etwa die Hälfte (48%) der Probanden als „gut“, die restlichen Probanden als „schlecht“ bzw. „sehr schlecht“. Im Hinblick auf eine gleichzeitige Verordnung von DA und PI erwarteten 95% der Probanden Schwierigkeiten bei den betreffenden Patienten. Von 73% der Probanden beider Gruppen wurde die größte Schwierigkeit in der unterschiedlichen Handhabung/Vorbereitung der Geräte erwartet.

Train the Trainer: Untersuchungen zur Optimierung der Schulung und der Beratungskompetenz zur Inhalationstechnik bei Pharmaziestudierenden

Tabelle 32: Ergebnisse Fragebogen - Bewertung der eigenen Inhalations-kompetenz/ Beurteilung einer gleichzeitigen Verordnung von DA und PI.

	Häufigkeit Nennung [n] (%)	
	Schulungsgruppe optisches Feedback	Schulungsgruppe Trainer-Feedback
Selbsteinschätzung der eigenen Inhalationskompetenz vor der ersten praktischen Inhalation (Frage 5)		
Sehr gut	0 (0%)	0 (0%)
Gut	18 (60%)	11 (37%)
Schlecht	11 (37%)	19 (63%)
Sehr schlecht	1 (3%)	0 (0%)
Erwarten Sie bei gleichzeitiger Verordnung von DA und PI Probleme (Frage 4)?		
Nein	1 (3%)	2 (7%)
Ja	29 (97%)	28 (93%)
Falls ja, welche Schwierigkeiten erwarten Sie?		
Koordinationsprobleme	15 (50%)	22 (73%)
Atemtechnik	19 (63%)	19 (63%)
v.a. Atemtechnik bei PI	8 (27%)	8 (27%)
v.a. Atemtechnik bei DA	8 (27%)	7 (23%)
Unterschiedliche Handhabung/Vorbereitung der Geräte	22 (73%)	22 (73%)
Verwechslung der Geräte	16 (53%)	13 (43%)

4.4.2 Einfluss eines computergestützten optischen Feedbacksystems bei der Schulung von inhalatorspezifischen Atemmanövern

Bei der Schulung der beiden unterschiedlichen Inhalationsmanöver für DA und PI wurde anhand der Zielparameter PIF, mPIF, V_{in} und Ti_{30} der Einfluss eines computergestützten optischen Feedbacksystems (Schulungskomponente des IM) im Gegensatz zu einer konventionellen, theoretisch-praktischen Atemschulung durch einen Trainer verglichen.

Darüber hinaus wurden für die Schulungsinhalationen 1 und 2 im Schulungsmodus des IM noch der Parameter Atemhaltezeit (Thold) erfasst sowie ein Score-Wert für die Gesamtqualität des Inhalationsmanövers berechnet. Im Anhang sind die vollständigen Daten der Qualität des Inhalationsmanövers mit dem DA in Tabelle 37 und mit dem PI in Tabelle 41 zusammengestellt.

Dosieraerosol – Vergleich der Atemmanöver vor und nach der Schulung mittels IM

Die Veränderung der Haupt- und Nebenzielgrößen für das Atemmanöver mit dem DA im Verlauf der Schulung wird in den Abbildungen 40-43 anhand von Boxplots, die Einordnung in die Zielbereiche des IM mittels Balkendiagrammen dargestellt.

Für den inspiratorischen Spitzenfluss (PIF) als Hauptparameter zur Beurteilung des Inhalationsmanövers, war ein Zielbereich von 40 bis 90 l/min als Spezifikation für eine gleichmäßige, lang anhaltende Inhalation definiert.

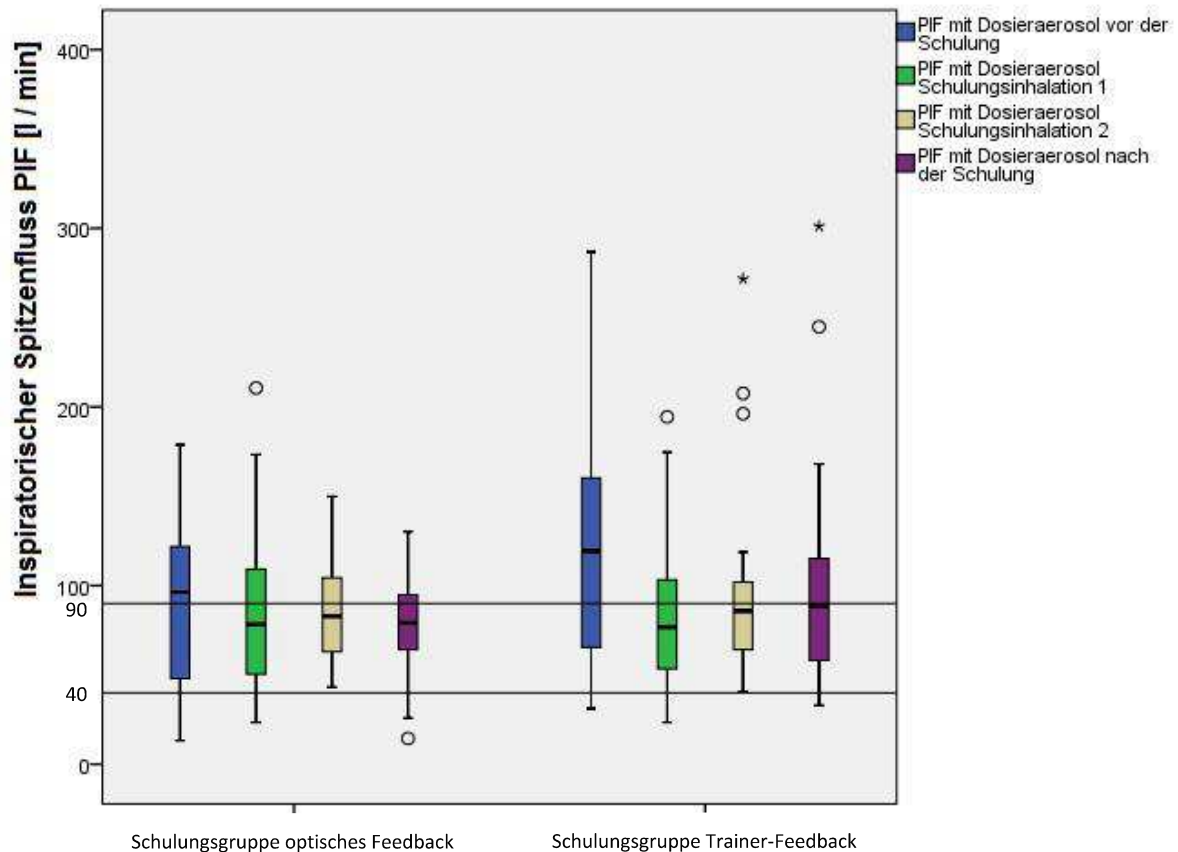


Abbildung 40: Inhalationsmanöver mit dem DA – Entwicklung des inspiratorischen Spitzenflusses (PIF) in der Schulungsgruppe optisches Feedback und der Schulungsgruppe Trainer-Feedback im Verlauf der Schulung.

Vor der Schulung lagen die Werte beider Probandengruppen im Mittel außerhalb dieses Zielbereiches, wobei die Schulungsgruppe optisches Feedback (Median 96 l/min) vergleichsweise niedrigere Ausgangswerte zeigte als die Schulungsgruppe Trainer-Feedback (Median 119 l/min) (s. Abbildung 40). In der Schulungsgruppe Trainer-Feedback hatten sechs Probanden einen sehr starken inspiratorischen Spitzenfluss von über 200 l/min (Maximum 287 l/min), wohingegen in der Schulungsgruppe optisches Feedback PIF-Werte von maximal 179 l/min erreicht wurden.

In der abschließenden Inhalation nach der Schulung erreichten beide Gruppen den Zielbereich sicherer. In der Schulungsgruppe optisches Feedback lagen die PIF-Werte im Median bei 79 l/min, in der Schulungsgruppe Trainer-Feedback bei 89 l/min. In der Schulungsgruppe Trainer-Feedback zeigten nach Ende der Schulung noch 17% der Probanden stark abweichende Inhalationsmanöver mit einem PIF über 160 l/min. Zwei der ursprünglich sechs sehr stark abweichenden Probanden lagen mit ihrem PIF weiterhin über 200 l/min.

In der Schulungsgruppe optisches Feedback lagen vor der Schulung des Inhalationsmanövers 33% der Probanden mit dem Inhalationsmanöver im optimalen Zielbereich. Durch die Schulung mit dem computergestützten optischen Feedbacksystem erhöhte sich der Anteil auf 60%. In der Schulungsgruppe Trainer-Feedback zeigten vor der Schulung ebenfalls 33% eine Inhalation im optimalen Zielbereich, was sich durch die theoretisch-praktische Schulung auf 53% erhöhte (s. Abbildung 41).

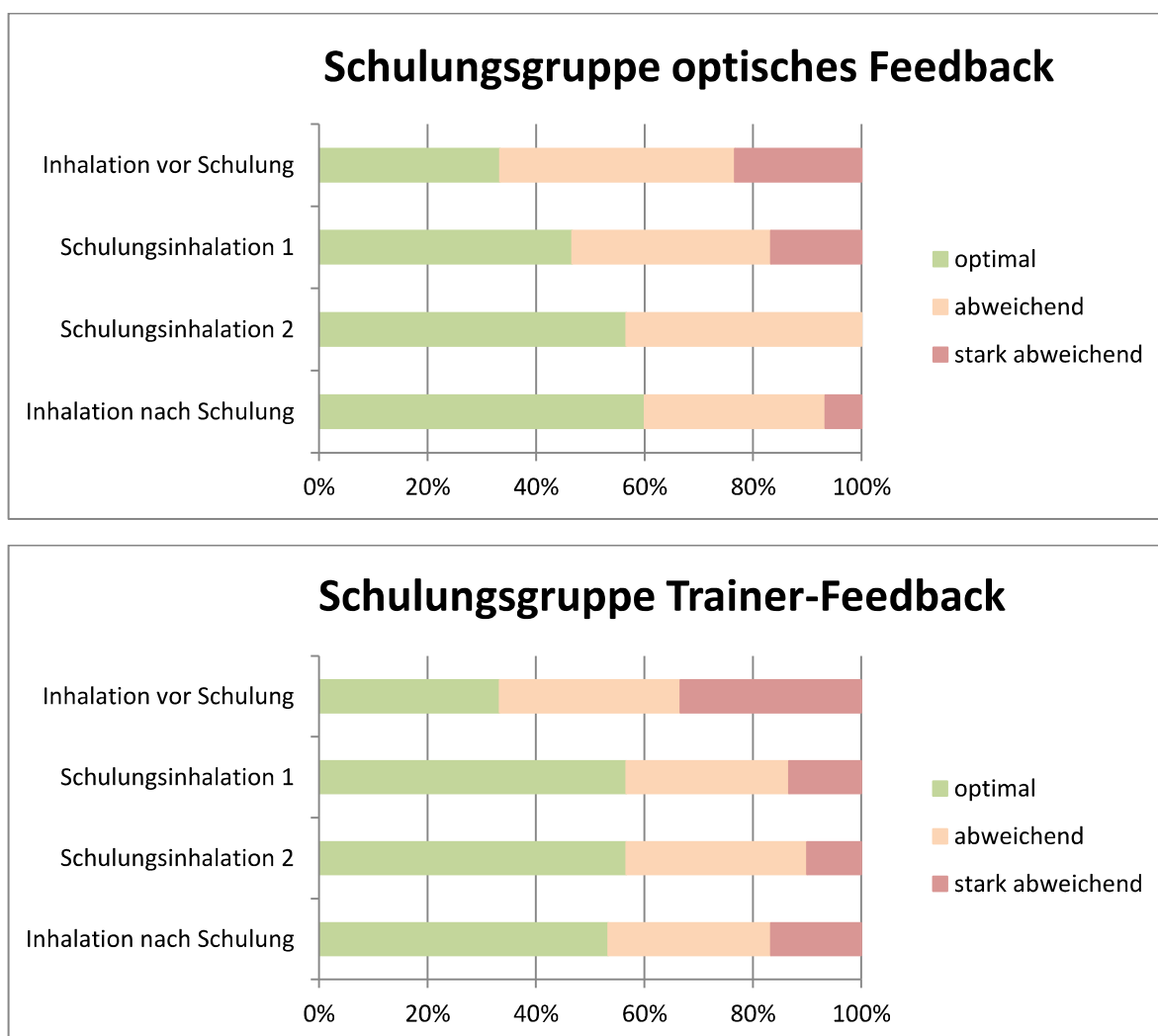


Abbildung 41: Inhalationsmanöver mit dem DA – Darstellung des prozentualen Anteils der Probanden der Schulungsgruppe optisches Feedback und der Schulungsgruppe Trainer-Feedback im optimalen (grün), abweichenden (orange) oder stark abweichenden PIF-Zielbereich (rot).

Als Nebenzielgrößen zur Beurteilung des Inhalationsmanövers eines DA wurde das Inhalationsvolumen (V_{in}) und die Inhalationszeit mit einem Atemfluss über 30 l/min ($Ti30$) mit dem IM bestimmt. Um eine optimale Medikamentenverteilung in der Lunge gewährleisten zu können, sollte V_{in} größer sein als 0,500 l und $Ti30$ länger andauern als 1,000 s. Die Ergebnisse der Probanden der Schulungsgruppe optisches Feedback und der Schulungsgruppe Trainer-Feedback sind im Vergleich zu den Zielwerten in Abbildung 42 und Abbildung 43 dargestellt.

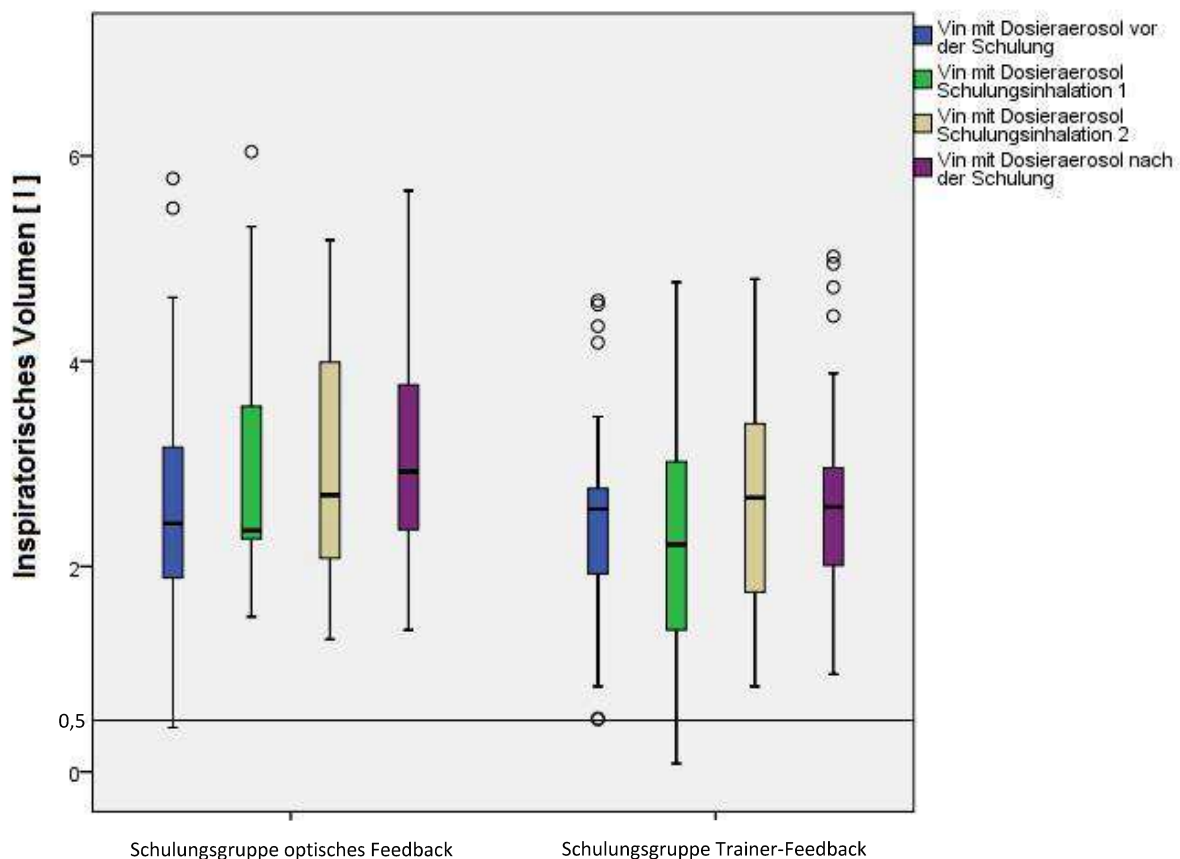


Abbildung 42: Inhalationsmanöver mit dem DA – Entwicklung des inspiratorischen Volumens in der Schulungsgruppe optisches Feedback und der Schulungsgruppe Trainer-Feedback im Verlauf der Schulung.

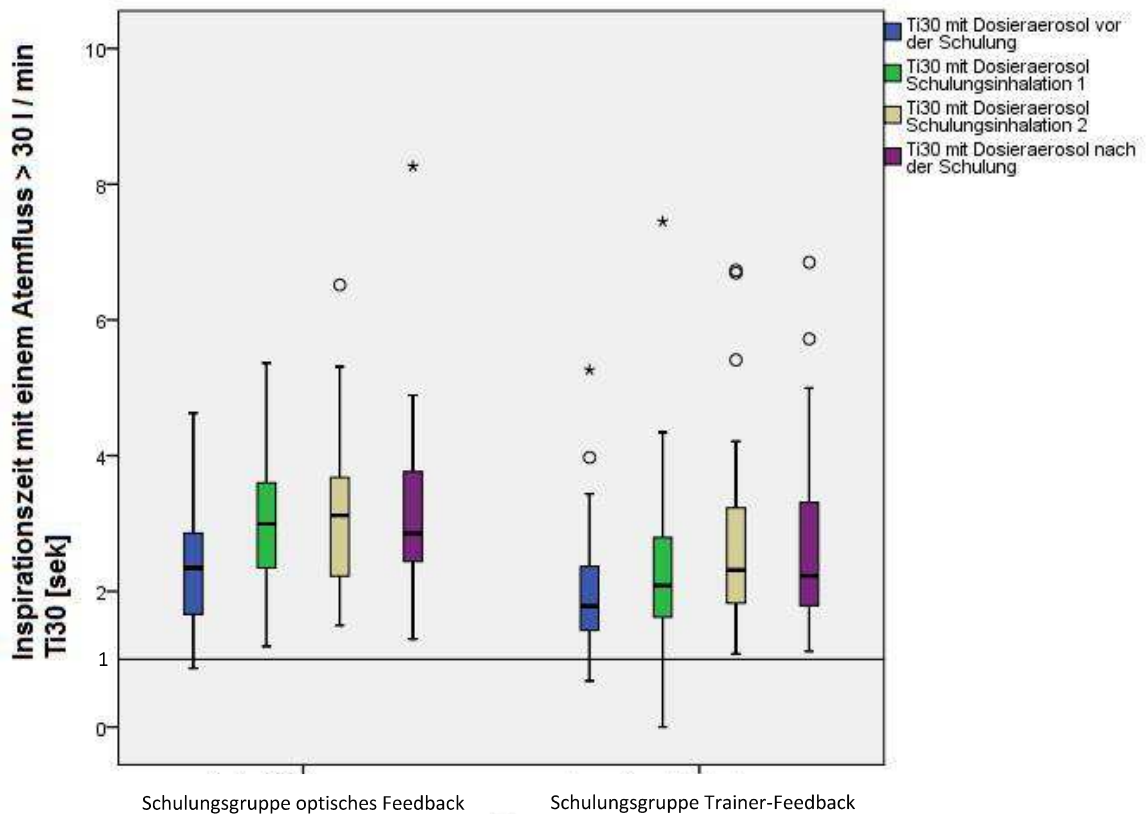


Abbildung 43: Inhalationsmanöver mit dem DA – Entwicklung der Inspirationszeit mit einem Atemfluss über 30 l/min in der Schulungsgruppe optisches Feedback und der Schulungsgruppe Trainer-Feedback im Verlauf der Schulung.

Bereits vor der Schulung erfüllten in beiden Schulungsgruppen mindestens 93% der Probanden die Zielvorgaben des IM für die Nebenzielgröße V_{in} (Median Schulungsgruppe optisches Feedback 2,4 l/Schulungsgruppe Trainer-Feedback 2,5 l) bzw. Ti30 (Median Schulungsgruppe optisches Feedback 2,4 s/Schulungsgruppe Trainer-Feedback 1,8 s) (s. Tabelle 37 im Anhang). Durch die Atemschulungen erhöhte sich bei beiden Parametern der Anteil der Probanden im Zielbereich auf 100%.

Durch die Schulung verbesserte eine unterschiedliche Zahl von Probanden das Inhalationsvolumen in den beiden Schulungsgruppen (23 in der Schulungsgruppe optisches Feedback/ 11 in der Schulungsgruppe Trainer-Feedback) und eine gleich große Zahl die Inhalationszeit (24 in der Schulungsgruppe optisches Feedback/25 in der Schulungsgruppe Trainer-Feedback) (Tabellarische Aufstellung im Anhang Tabelle 45).

Pulverinhalator – Vergleich der Atemmanöver vor und nach der Schulung

Die Veränderung der Haupt- und Nebenzielgrößen gemessen mit dem IM für das Atemmanöver mit dem PI im Verlauf der Schulung wird in den Abbildungen 44-48 anhand von Boxplots, die Einordnung in die Zielbereiche des IM mittels Balkendiagrammen dargestellt.

Als Hauptparameter zur Beurteilung des Inhalationsmanövers mit einem PI wurde ein inspiratorischer Spitzenfluss (PIF) von mindestens 60 l/min als Spezifikation für eine kräftige und tiefe Inhalation definiert.

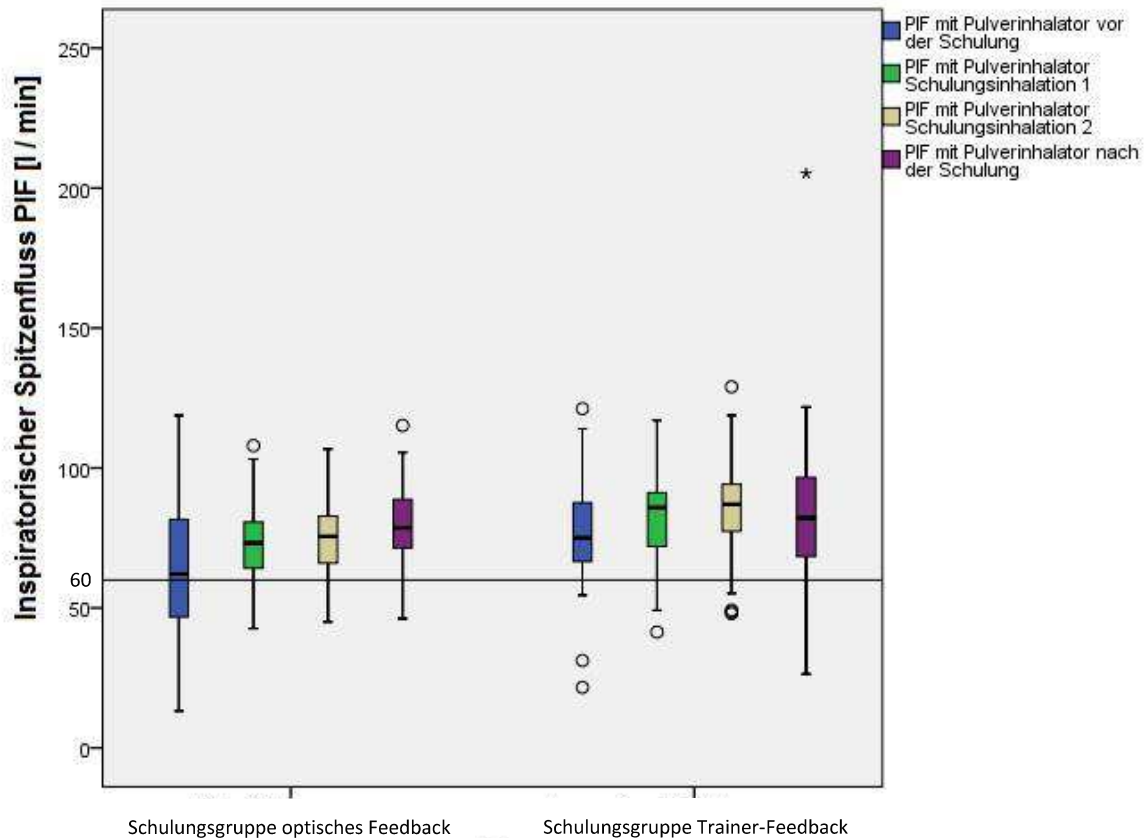


Abbildung 44: Inhalationsmanöver mit dem PI – Entwicklung des inspiratorischen Spitzenflusses in der Schulungsgruppe optisches Feedback und der Schulungsgruppe Trainer-Feedback im Verlauf der Schulung.

Vor der Schulung lagen die Werte beider Probandengruppen im Mittel oberhalb des Zielwertes, wobei die Schulungsgruppe optisches Feedback (Median 64 l/min) vergleichsweise niedrigere Ausgangswerte zeigte als die Schulungsgruppe Trainer-Feedback (Median 77 l/min). In der Schulungsgruppe optisches Feedback lagen zwölf Probanden unterhalb des geforderten inspiratorischen Spitzenflusses, wohingegen in der Schulungsgruppe Trainer-Feedback nur vier Probanden einen geringeren PIF als 60 l/min zeigten. Nach der Schulung lagen die PIF-Werte bei der Schulungsgruppe optisches Feedback im Median bei 80 l/min, bei der Schulungsgruppe Trainer-Feedback bei 82 l/min.

In der Schulungsgruppe optisches Feedback erreichten vor der Schulung des Inhalationsmanövers 60% der Probanden eine Inhalation im optimalen Zielbereich, was durch die Schulung auf 93% gesteigert wurde. In der Schulungsgruppe Trainer-Feedback zeigten vor der Schulung 87% eine Inhalation im optimalen Zielbereich, was nach der theoretisch-praktischen Schulung auf 77% zurückging (s. Abbildung 45).

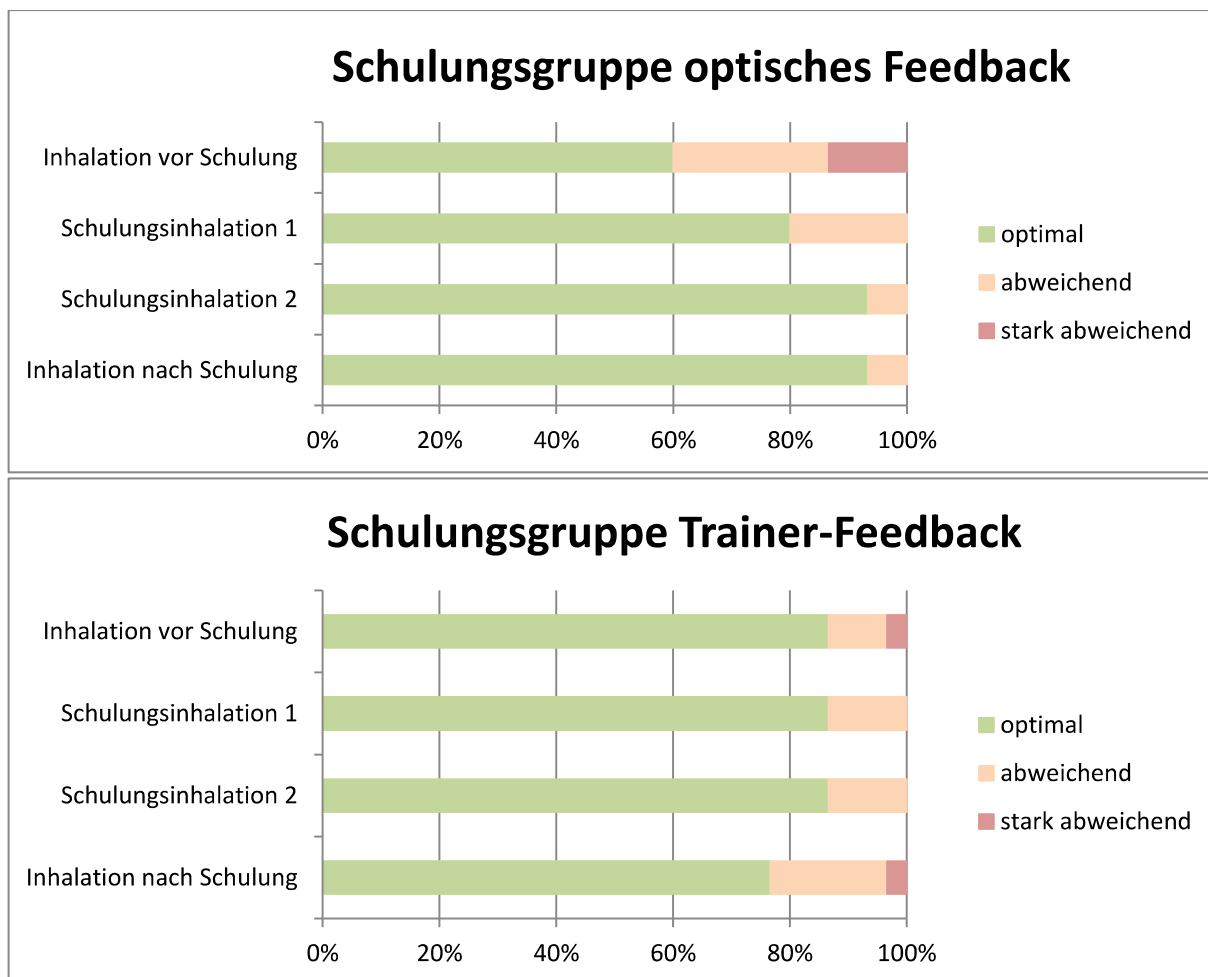


Abbildung 45: Inhalationsmanöver mit dem PI - Darstellung des prozentualen Anteils der Probanden der Schulungsgruppe optisches Feedback und der Schulungsgruppe Trainer-Feedback im optimalen (grün), abweichenden (orange) oder stark abweichenden Zielbereich (rot).

Um bei der Inhalation mit einem Pulverinhalator eine optimale Medikamentenverteilung in der Lunge gewährleisten zu können, sollte mPIF größer sein als 42 l/s*min, Vin größer sein als 0,500 l und Ti30 länger andauern als 1,000 s. Die Ergebnisse der Probanden im Vergleich zu den Zielwerten der Nebenzielgrößen sind Abbildung 46 – 48 dargestellt.

Bereits vor der Schulung erfüllte ein Großteil der Probanden die Zielvorgaben für die Nebenzielgrößen:

- mPIF
 Schulungsgruppe optisches Feedback: 77% im Zielbereich, Median 172 l/s*min
 Schulungsgruppe Trainer-Feedback: 93% im Zielbereich, Median 175 l/s*min
- Vin
 Schulungsgruppe optisches Feedback: 100% im Zielbereich, Median 2,2 l
 Schulungsgruppe Trainer-Feedback: 97% im Zielbereich, Median 2,1 l
- Ti30
 Schulungsgruppe optisches Feedback: 93% im Zielbereich, Median 2,5 s
 Schulungsgruppe Trainer-Feedback: 93% im Zielbereich, Median 2,4 s

Durch die Atemschulungen erhöhte sich in beiden Gruppen der Anteil der Probanden im Zielbereich bei allen drei Parametern auf 97-100%.

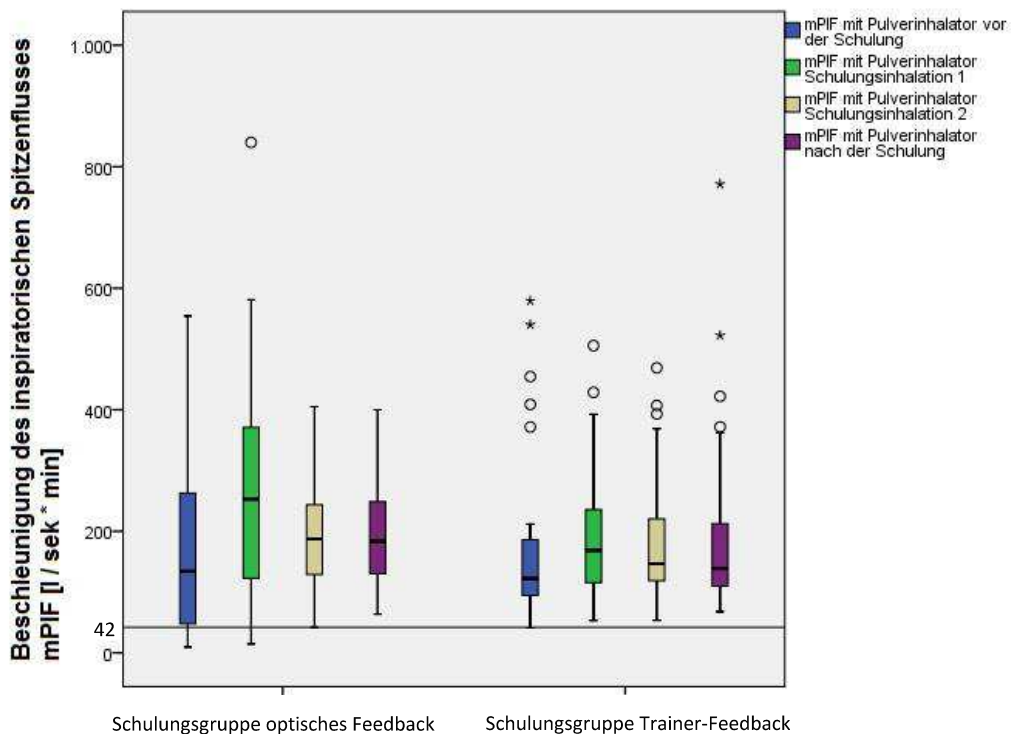


Abbildung 46: Inhalationsmanöver mit dem PI – Entwicklung der Beschleunigung des inspiratorischen Spitzenflusses in der Schulungsgruppe optisches Feedback und der Schulungsgruppe Trainer-Feedback im Verlauf der Schulung.

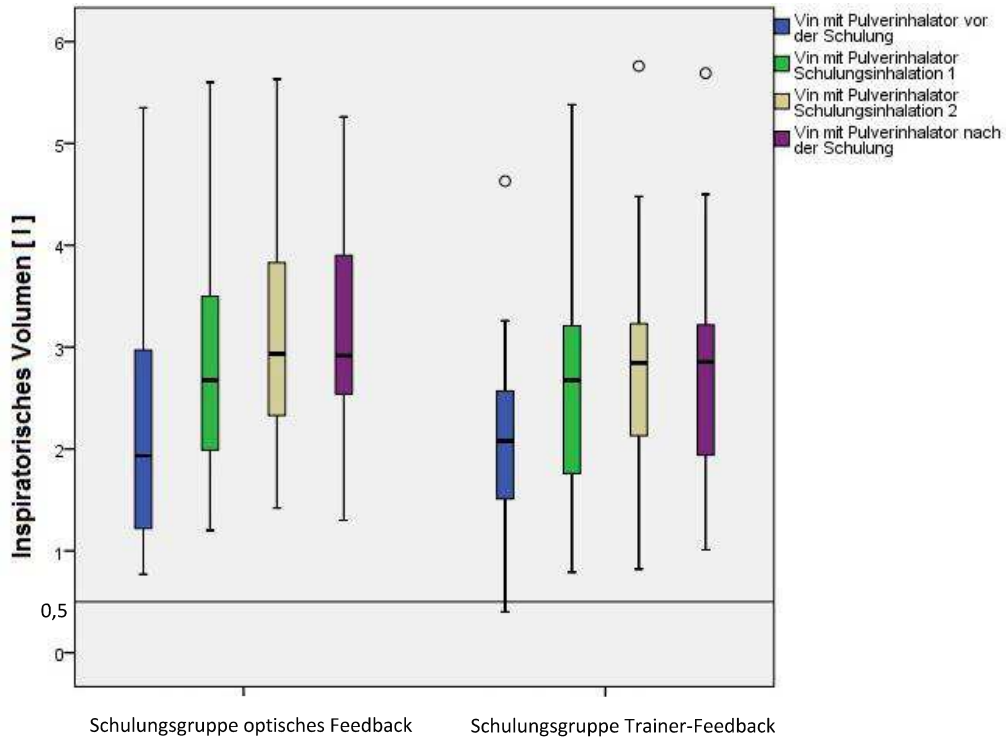


Abbildung 47: Inhalationsmanöver mit dem PI – Entwicklung des inspiratorischen Volumens in der Schulungsgruppe optisches Feedback und der Schulungsgruppe Trainer-Feedback im Verlauf der Schulung.

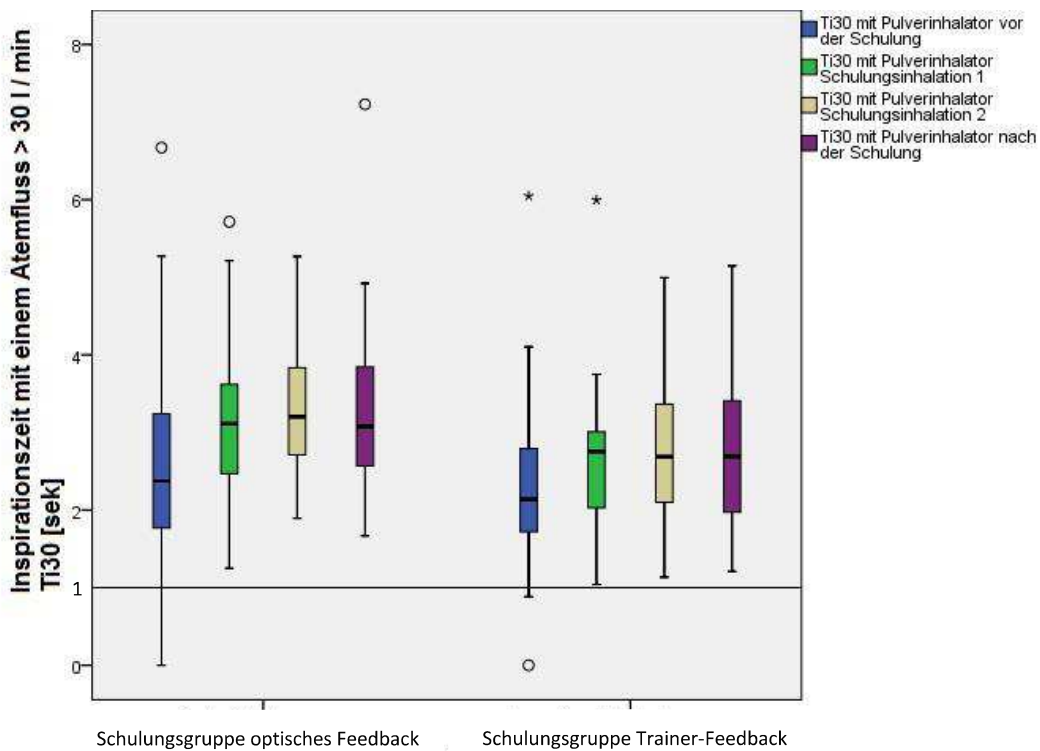


Abbildung 48: Inhalationsmanöver mit dem PI – Entwicklung der Inspirationszeit mit einem Atemfluss über 30 l/min in der Schulungsgruppe optisches Feedback und der Schulungsgruppe Trainer-Feedback im Verlauf der Schulung.

Durch die Schulung steigerte in beiden Schulungsgruppen eine vergleichbar große Zahl an Probanden ihre Beschleunigung des inspiratorischen Spitzenflusses (20 in der Schulungsgruppe optisches Feedback/18 in der Schulungsgruppe Trainer-Feedback), ihr Inhalationsvolumen (27 in der Schulungsgruppe optisches Feedback/25 in der Schulungsgruppe Trainer-Feedback) und ihre Inhalationszeit (24 in der Schulungsgruppe optisches Feedback/23 in der Schulungsgruppe Trainer-Feedback) (Tabellarische Aufstellung im Anhang Tabelle 46).

4.4.3 Checkliste als systematisches Bewertungs- und Feedback-Instrument bei Inhalationsschulungen

Im Anhang sind die vollständigen Daten der Bewertung des Inhalationsvorganges mittels Checkliste im Verlauf der Schulung in Tabelle 38 und 39 für das DA sowie in Tabelle 42 und 43 für den PI zusammengestellt.

Dosieraerosol – Vergleich der Kenntnisse und Fertigkeiten bei der Inhalation vor und nach der Schulung

Die Veränderung des prozentualen Anteils der fehlerfreien Durchführungen der verschiedenen Inhalationsschritte des DA durch die Schulung sind für die Schulungsgruppe optisches Feedback in Abbildung 49 und für die Schulungsgruppe Trainer-Feedback in Abbildung 50 dargestellt.

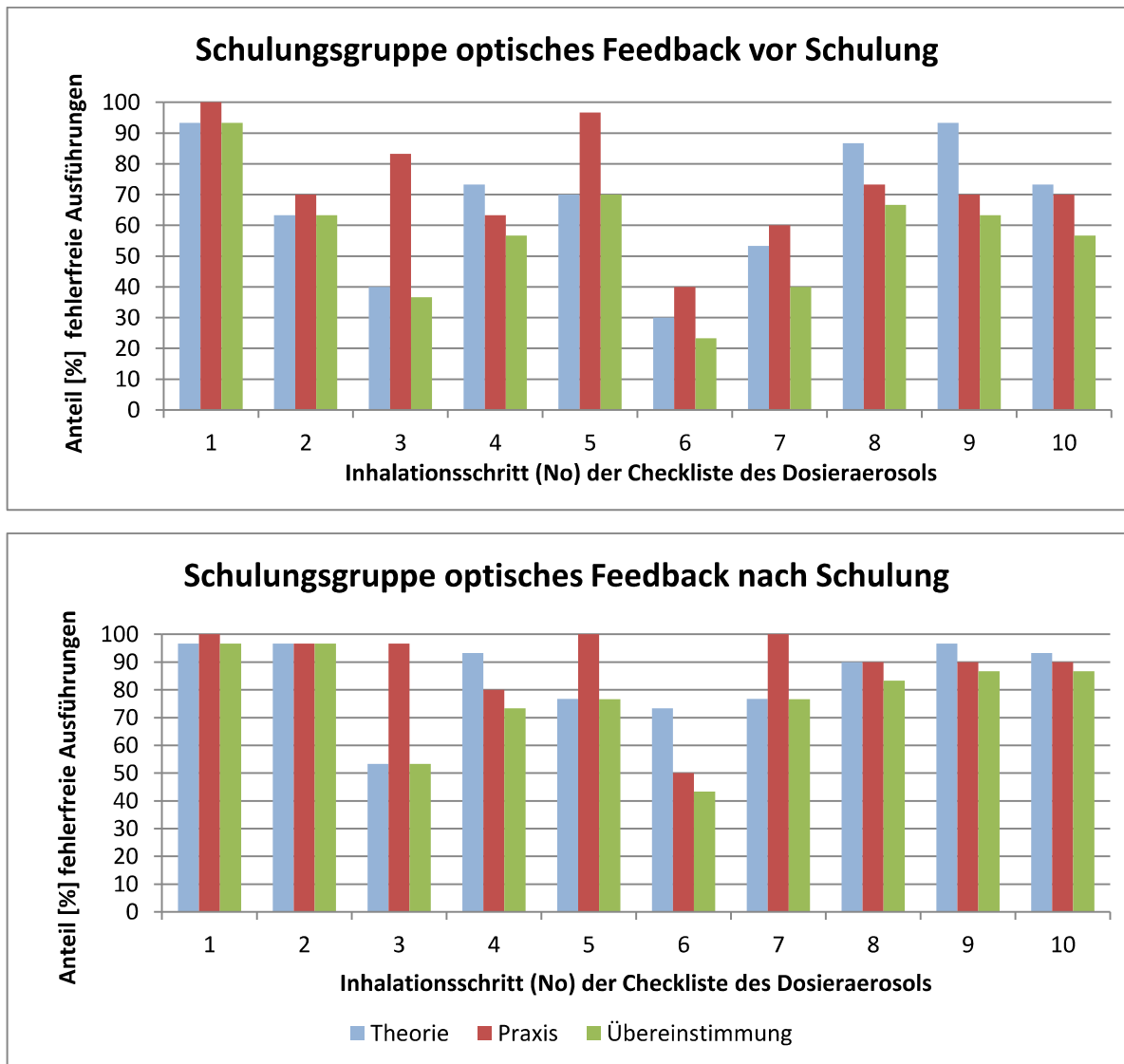


Abbildung 49: Prozentualer Anteil fehlerfreier Ausführungen der Einzelschritte der Inhalation mit dem DA vor und nach der Schulung in der Schulungsgruppe optisches Feedback.

Inhalationsschritte der Checkliste (No):

- | | |
|---------------------------------|--|
| 1 Entfernen der Verschlusskappe | 6 Kopfhaltung |
| 2 DA schütteln | 7 Ruhig und gleichmäßig einatmen |
| 3 Korrekte Gerätehaltung | 8 Sprühstoß auslösen und gleichzeitig einatmen |
| 4 Ausatmen | 9 Atem anhalten 5-10 s |
| 5 Lippenschluss | 10 Ausatmen über Lippenbremse oder Nase |

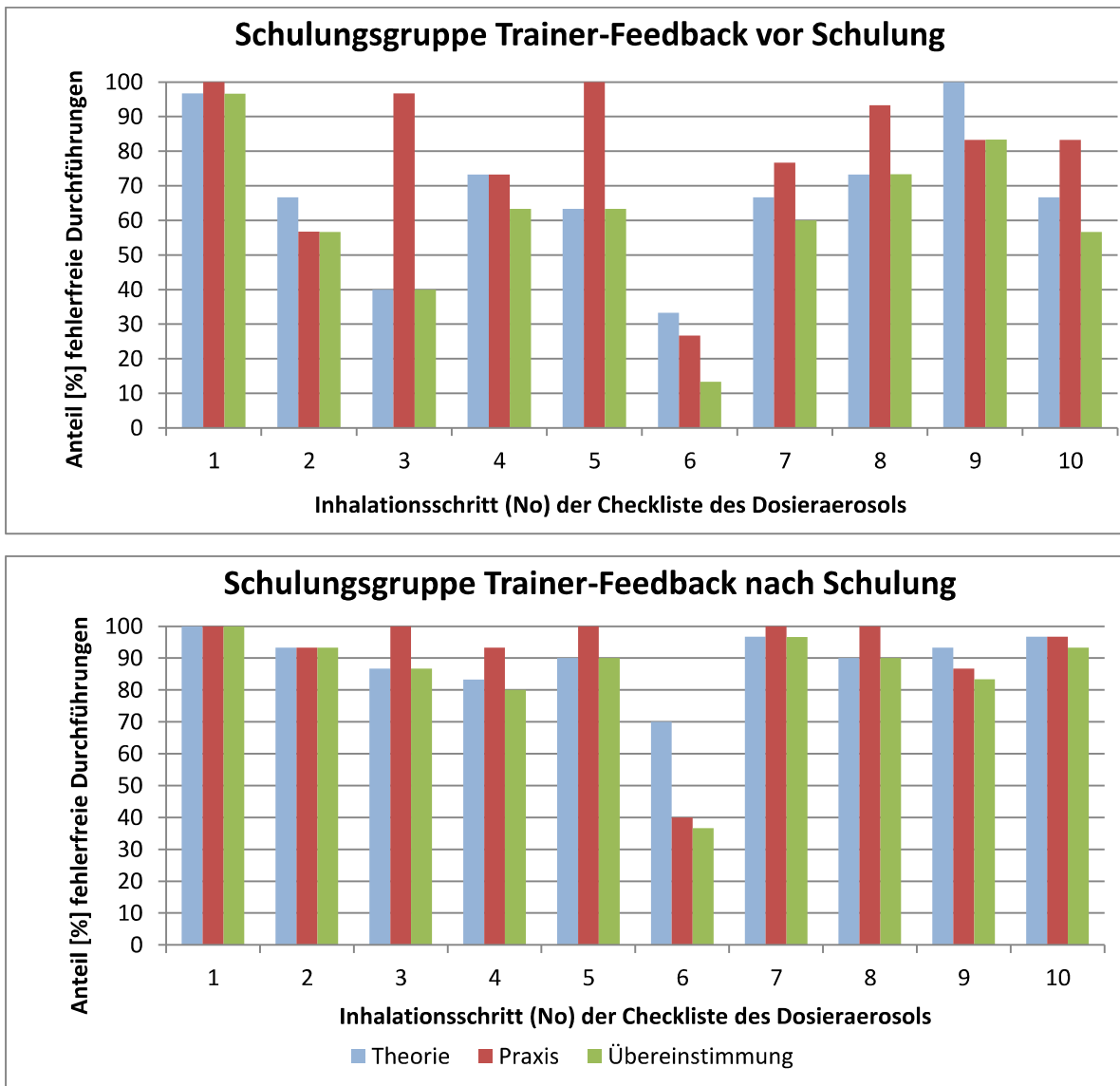


Abbildung 50: Prozentualer Anteil fehlerfreier Ausführungen der Einzelschritte der Inhalation mit dem DA vor und nach der Schulung in der Schulungsgruppe Trainer-Feedback.

Inhalationsschritte der Checkliste (No):

1 Entfernen der Verschlusskappe

2 Dosieraerosol schütteln

3 Korrekte Gerätehaltung

4 Ausatmen

5 Lippenschluss

6 Kopfhaltung

7 Ruhig und gleichmäßig einatmen

8 Sprühstoß auslösen und gleichzeitig einatmen

9 Atem anhalten 5-10 s

10 Ausatmen über Lippenbremse oder Nase

Vor der Schulung lagen in der Schulungsgruppe optisches Feedback die Hauptfehler ($\leq 60\%$ fehlerfreie Durchführungen) bei der Inhalation mit dem DA bei den Schritten 3, 6 und 7. In der Schulungsgruppe Trainer-Feedback lagen die Hauptfehler ebenfalls bei den Schritten 6 und 7 sowie bei Schritt 2.

Insgesamt erreichten die Probanden der Schulungsgruppe optisches Feedback wie der Schulungsgruppe Trainer-Feedback vor der Schulung durchschnittlich 6,8 von 10 möglichen Punkten in der theoretischen Beschreibung des Inhalationsvorganges. In der praktischen Vorführung erzielten beide Gruppen jeweils eine etwas höhere Punktzahl (Schulungsgruppe optisches Feedback 7,3 Punkte/Schulungsgruppe Trainer-Feedback 7,9 Punkte).

Eine größere Diskrepanz ($>20\%$) zwischen der korrekten mündlichen Beschreibung und der fehlerfreien praktischen Demonstration der Einzelschritte zeigte sich in beiden Schulungsgruppe bei Schritt 3, 5 und 9, in der Schulungsgruppe Trainer-Feedback zusätzlich bei Schritt 10.

Nach der Schulung mit dem Dosieraerosol hatte sich bei der Schulungsgruppe optisches Feedback der prozentuale Anteil richtiger Ausführungen in allen Einzelschritten erhöht. Besonders hohe Zuwächse bei der fehlerfreien Ausführung nach der Schulung ($>20\%$) wurden in dieser Schulungsgruppe beobachtet bei den Schritten 2, 4, 6, 7, 9 und 10. Allerdings wurden auch noch nach der Schulung die Schritte 3, 5, 6 und 7 von weniger als 80% der Probanden fehlerfrei ausgeführt. Bei der Schulungsgruppe Trainer-Feedback hatte sich nach der Schulung ebenfalls der prozentuale Anteil richtiger Ausführungen in fast allen Einzelschritten erhöht (Ausnahme: mündliche Beschreibung von Schritt 9: Ausatmen über Lippenbremse). Besonders hohe Zuwächse ($>20\%$) wurden beobachtet bei den Schritten 2 bis 7 und 10. Lediglich Schritt 6 wurde hier von weniger als 80% der Probanden fehlerfrei ausgeführt.

Insgesamt erreichten die Probanden nach der Schulung bei der theoretischen Beschreibung des Inhalationsvorganges in der Schulungsgruppe optisches Feedback bzw. Trainer-Feedback durchschnittlich 8,5 bzw. 9,0 von 10 möglichen Punkten. In der praktischen Vorführung erzielten die Gruppen jeweils eine etwas höhere Punktzahl (Schulungsgruppe optisches Feedback 8,9 Punkte/Schulungsgruppe Trainer-Feedback 9,1 Punkte).

Diskrepanzen von 20% und mehr zwischen der korrekten mündlichen Beschreibung und der fehlerfreien praktischen Demonstration ergaben sich in der Schulungsgruppe optisches Feedback nach der Schulung weiterhin für die Schritte 3, 5, 6, 7 und in der Schulungsgruppe Trainer-Feedback nur noch für Schritt 6.

Insgesamt gab es keine auffälligen Unterschiede zwischen der Schulungsgruppe optisches Feedback und Trainer-Feedback vor und nach der Schulung. Alle beobachteten Differenzen bei den durchschnittlichen Gruppenwerten für Theorie, Praxis und Übereinstimmungsfaktor betragen weniger als einen Punkt (Abbildung 51).

Der Schulungseffekt, d.h. die Verbesserung der mittleren Gesamtpunktzahl von Theorie, Praxis und Übereinstimmungsfaktor durch die jeweilige Schulung, war bei beiden Gruppen vergleichbar:

- Schulungsgruppe optisches Feedback :
Punktzuwachs Theorie +1,7/Praxis +1,7/Übereinstimmung +2,0
- Schulungsgruppe Trainer-Feedback:
Punktzuwachs Theorie +2,2/Praxis +1,2/Übereinstimmung +2,4

Zusammengefasst als Beratungskompetenzpunkte ergibt sich nach der Schulung mit dem DA für die Schulungsgruppe optisches Feedback ein Wert von 8,4 Punkten (Schulungszuwachs +1,8 Punkte) und für die Schulungsgruppe Trainer-Feedback ein Wert von 8,9 Punkten (Schulungszuwachs +1,9 Punkte).

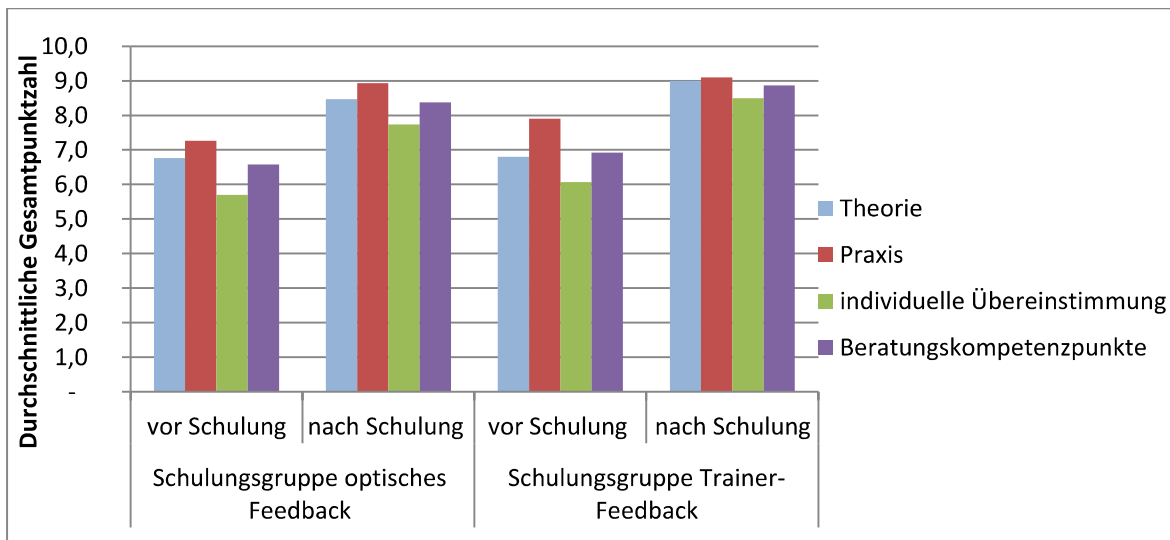


Abbildung 51: Qualität der Beratungsgespräche zur Anwendung eines DA vor und nach der Schulung in der Schulungsgruppe optisches Feedback und Trainer-Feedback.

Bei Betrachtung der individuellen Veränderungen der Gesamtpunktzahl der Checkliste für das DA im Verlauf der Schulung zeigten 25 Probanden der Schulungsgruppe optisches Feedback eine Verbesserung der Gesamtpunktzahl in der Theorie und 22 Probanden in der Praxis. In der Schulungsgruppe Trainer-Feedback verbesserten sich 23 Probanden in der Theorie und 24 in der Praxis (s. Tabelle 47 im Anhang).

Pulverinhalator – Vergleich der Kenntnisse und Fertigkeiten bei der Inhalation vor und nach der Schulung

Die Veränderung des prozentualen Anteils der fehlerfreien Durchführungen der verschiedenen Inhalationsschritte des PI durch die Schulung sind für die Schulungsgruppe optisches Feedback in Abbildung 52 und für die Schulungsgruppe Trainer-Feedback in Abbildung 53 dargestellt.

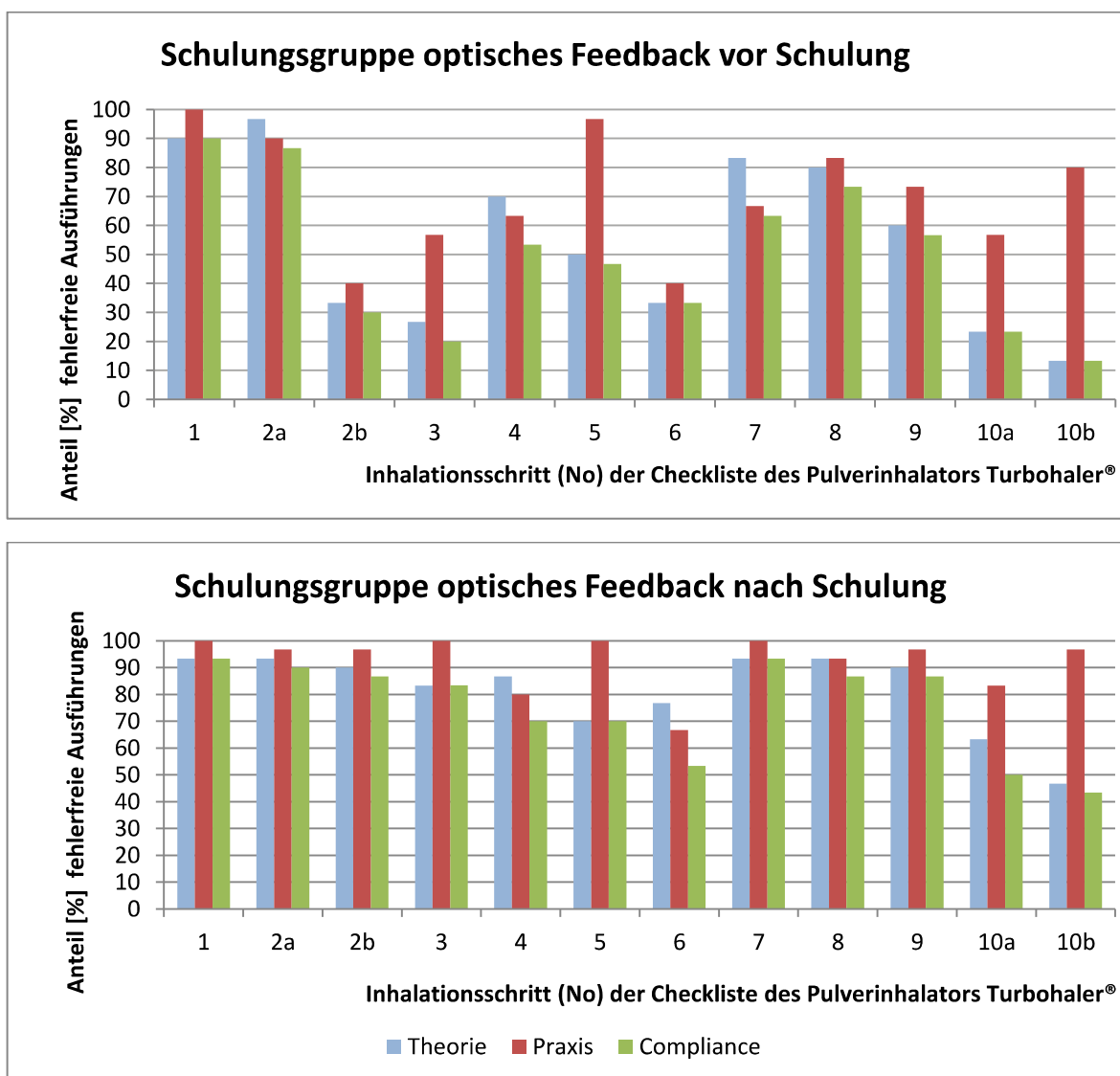


Abbildung 52: Prozentualer Anteil fehlerfreier Ausführungen der Einzelschritte der Inhalation mit dem PI vor und nach der Schulung in der Schulungsgruppe optisches Feedback.

Inhalationsschritte der Checkliste (No):

- | | |
|------------------------------------|--|
| 1 Entfernen der Verschlusskappe | 7 Kräftig und tief einatmen |
| 2a Dosierrad hindrehen (bis Klick) | 8 Atemanhalten 5-10 s |
| 2b Dosierrad zurückdrehen | 9 Ausatmen über Lippenbremse |
| 3 Korrekte Gerätehaltung | 10a Vor der Inhalation vom Mundstück weg ausatmen |
| 4 Ausatmen | 10b Nach der Inhalation vom Mundstück weg ausatmen |
| 5 Lippenschluss | |
| 6 Kopfhaltung | |

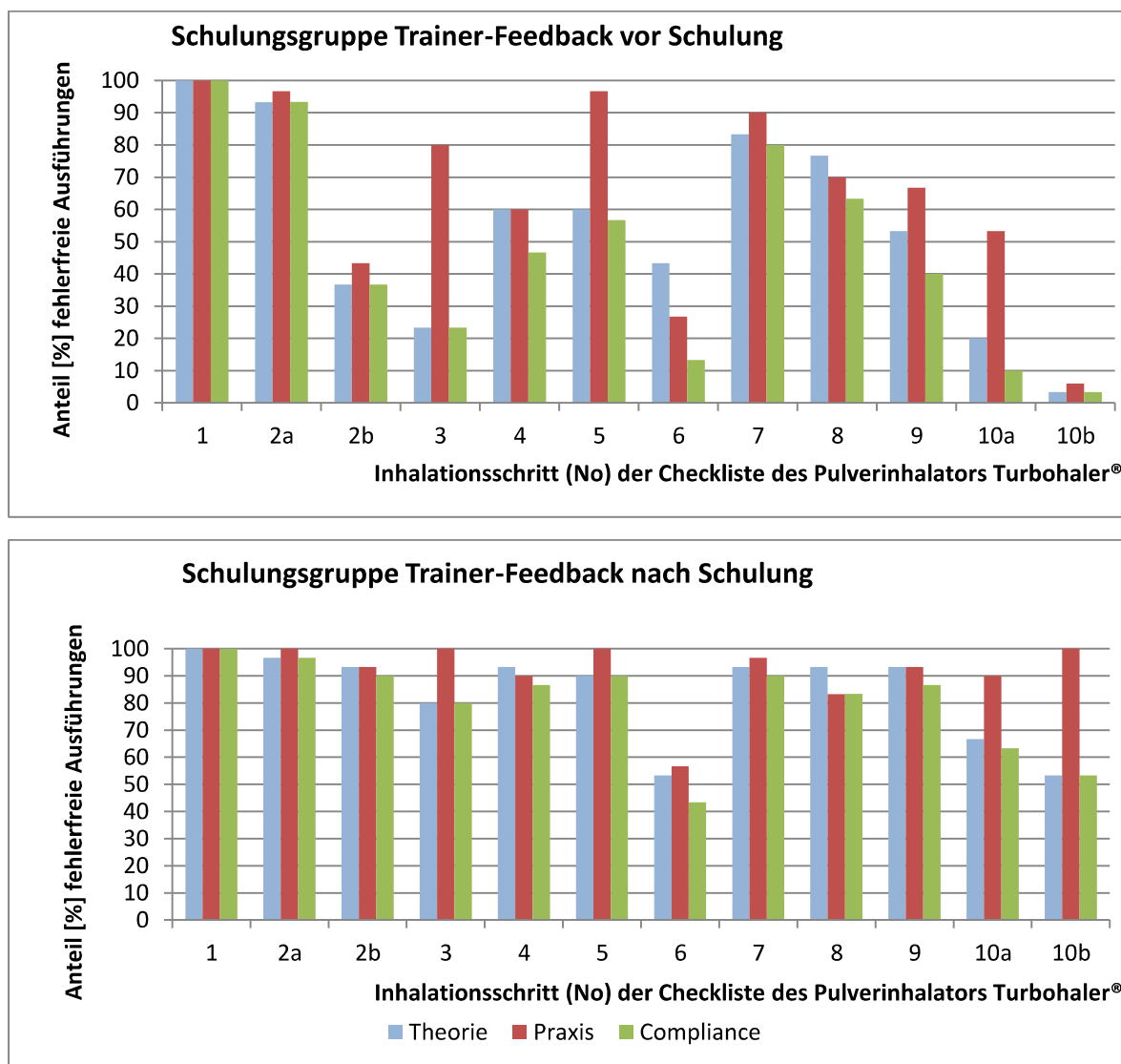


Abbildung 53: Prozentualer Anteil fehlerfreier Ausführungen der Einzelschritte der Inhalation mit dem PI vor und nach der Schulung in der Schulungsgruppe Trainer-Feedback.

Inhalationsschritte der Checkliste (No):

- 1 Entfernen der Verschlusskappe
- 2a Dosierrad hindrehen (bis Klick)
- 2b Dosierrad zurückdrehen
- 3 Korrekte Gerätehaltung
- 4 Ausatmen
- 5 Lippenschluss
- 6 Kopfhaltung

- 7 Kräftig und tief einatmen
- 8 Atemanhalten 5-10 s
- 9 Ausatmen über Lippenbremse
- 10a Vor der Inhalation vom Mundstück weg ausatmen
- 10b Nach der Inhalation vom Mundstück weg ausatmen

Vor der Schulung lagen in der Schulungsgruppe optisches Feedback die Hauptfehler ($\leq 60\%$ fehlerfreie Durchführungen) bei der Inhalation mit dem PI bei den Schritten 2b, 3, 5, 6, 10a und 10b. In der Schulungsgruppe Trainer-Feedback lagen die Hauptfehler ebenfalls bei den Schritten 2b, 3, 6, 10a und 10b sowie bei Schritt 9.

Insgesamt erreichten die Probanden vor der Schulung durchschnittlich 5,3 (Schulungsgruppe optisches Feedback) bzw. 5,4 (Schulungsgruppe Trainer-Feedback) von zehn möglichen Punkten in der theoretischen Beschreibung des Inhalationsvorganges. In der praktischen Vorführung erzielten beide Gruppen höhere Punktzahlen (Schulungsgruppe optisches Feedback 6,7 Punkte/Schulungsgruppe Trainer-Feedback 6,8 Punkte).

Eine größere Diskrepanz ($>20\%$) zwischen der korrekten mündlichen Beschreibung und der fehlerfreien praktischen Demonstration der Einzelschritte zeigten beide Schulungsgruppen bei den Schritten 3, 5 und 10a, die Schulungsgruppe optisches Feedback zusätzlich in Schritt 10b.

Nach der Schulung mit dem Pulverinhalator hatte sich in der Schulungsgruppe optisches Feedback der prozentuale Anteil richtiger Ausführungen in fast allen Einzelschritten erhöht (Ausnahme mündliche Beschreibung von Schritt 2a). Besonders hohe Zuwächse bei der fehlerfreien Ausführung nach der Schulung ($>20\%$) zeigten sich in dieser Schulungsgruppe bei den Schritten 2b, 3, 5, 6, 7, 9, 10a und 10b. Allerdings wurde auch noch nach der Schulung die Schritte 3, 5, 6, 10a und 10b von weniger als 80% der Probanden fehlerfrei ausgeführt. Bei der Schulungsgruppe Trainer-Feedback hatte sich der prozentuale Anteil richtiger Ausführungen in allen Einzelschritten erhöht. Besonders hohe Zuwächse (ab 20%) wurden dabei bei den Schritten 2b, 3, 4, 5, 6, 9, 10 a und 10b erreicht. Allerdings wurden auch nach der konventionellen Schulung die Schritte 6, 10a und 10b von weniger als 80% der Probanden fehlerfrei ausgeführt.

Insgesamt erreichten die Probanden nach der Schulung bei der theoretischen Beschreibung des Inhalationsvorganges in der Schulungsgruppe optisches Feedback durchschnittlich 8,1 von 10 möglichen Punkten, in der Schulungsgruppe Trainer-Feedback 8,3 Punkte. In der praktischen Vorführung erzielten die Gruppen jeweils eine etwas höhere Punktzahl (Schulungsgruppe optisches Feedback 9,2 Punkte/Schulungsgruppe Trainer-Feedback 9,1 Punkte).

Diskrepanzen von 20% und mehr zwischen der korrekten mündlichen Beschreibung und der fehlerfreien praktischen Demonstration ergaben sich in der Schulungsgruppe optisches Feedback nach der Schulung für Schritt 5, 10a und 10b, in der Schulungsgruppe Trainer-Feedback ebenfalls für Schritt 10a und 10b sowie für Schritt 3.

Insgesamt gab es keine auffälligen Unterschiede zwischen der Schulungsgruppe optisches Feedback und Trainer-Feedback vor und nach der Schulung für den PI. Alle beobachteten Differenzen bei den durchschnittlichen Gruppenwerten für Theorie, Praxis und Übereinstimmungsfaktor betragen weniger als einen Punkt (s. Abbildung 54).

Der Schulungseffekt, d.h. die Verbesserung der mittleren Gesamtpunktzahl von Theorie, Praxis und Übereinstimmungsfaktor durch die jeweilige Schulung, war bei beiden Gruppen vergleichbar:

- Schulungsgruppe optisches Feedback : Punktzuwachs Theorie +2,8/
Praxis +2,4/Übereinstimmung +2,8
- Schulungsgruppe Trainer-Feedback: Punktzuwachs Theorie +2,9/
Praxis +2,3/Übereinstimmung +3,3

Zusammengefasst als Beratungskompetenzpunkte ergibt sich nach der Schulung mit dem PI für die Schulungsgruppe optisches Feedback ein Wert von 8,3 Punkten (Schulungs-zuwachs +2,7 Punkte) und für die Schulungsgruppe Trainer-Feedback ein Wert von 8,4 Punkten (Schulungs-zuwachs +2,8 Punkte).

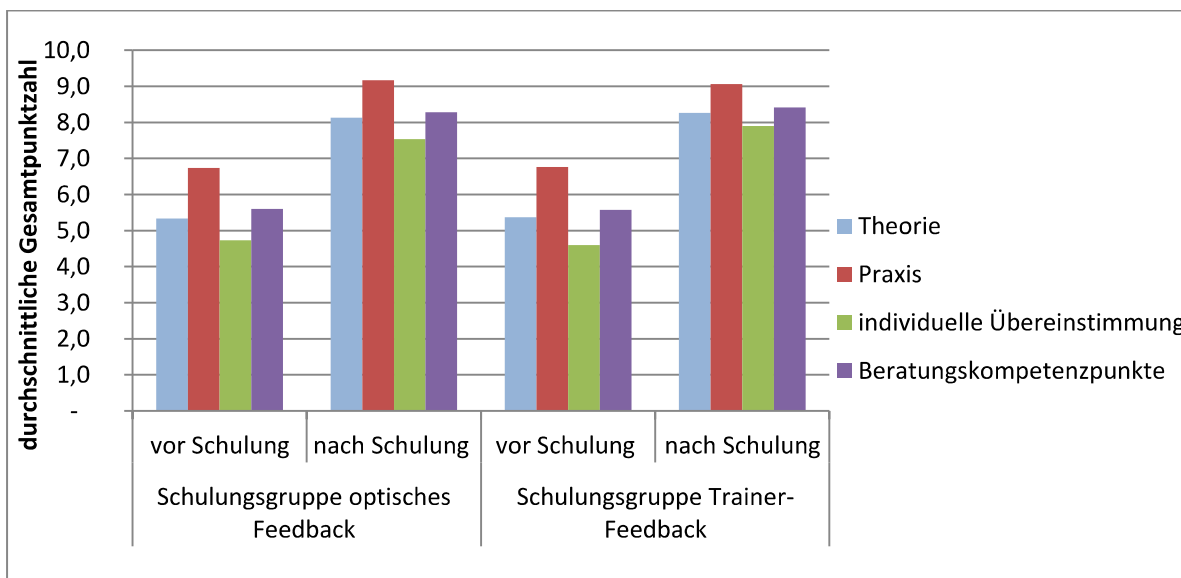


Abbildung 54: Qualität der Beratungsgespräche zur Anwendung eines PI vor und nach der Schulung in der Schulungsgruppe optisches Feedback und Trainer-Feedback.

Bei Betrachtung der individuellen Veränderungen der Gesamtpunktzahl der Checkliste für den PI im Verlauf der Schulung zeigten 25 Probanden der Schulungsgruppe optisches Feedback eine Verbesserung der Gesamtpunktzahl der Checkliste durch die Schulung in der Theorie und 22 Probanden in der Praxis. In der Schulungsgruppe Trainer-Feedback verbesserten sich 27 Probanden in der Theorie und 26 in der Praxis (s. Tabelle 48 im Anhang).

4.4.4 Selbstbewertung der Probanden bzgl. Inhalationskompetenz, Schulung und Inhalationsgeräten

Die Befragung der Probanden mittels Fragebogen ergab eine Selbsteinschätzung der Inhalationskompetenz, sowie Rückmeldungen zur Schulungseffektivität, zu den Schulungselementen und den Schulungserfahrungen. Zudem wurden die Schwierigkeitsgrade der beiden Inhalationsgeräte und die Wertigkeit des IM als Schulungshilfe durch die Probanden beurteilt.

Selbsteinschätzung der Inhalationskompetenz vor und nach der Schulung

Die Selbsteinschätzung der Inhalationskompetenz vor und ihre Veränderung durch die Schulung ist in Abbildung 55 dargestellt (vollständige Daten der Rückmeldung der Probanden im Anhang: für DA Tabelle 40/für PI Tabelle 44).

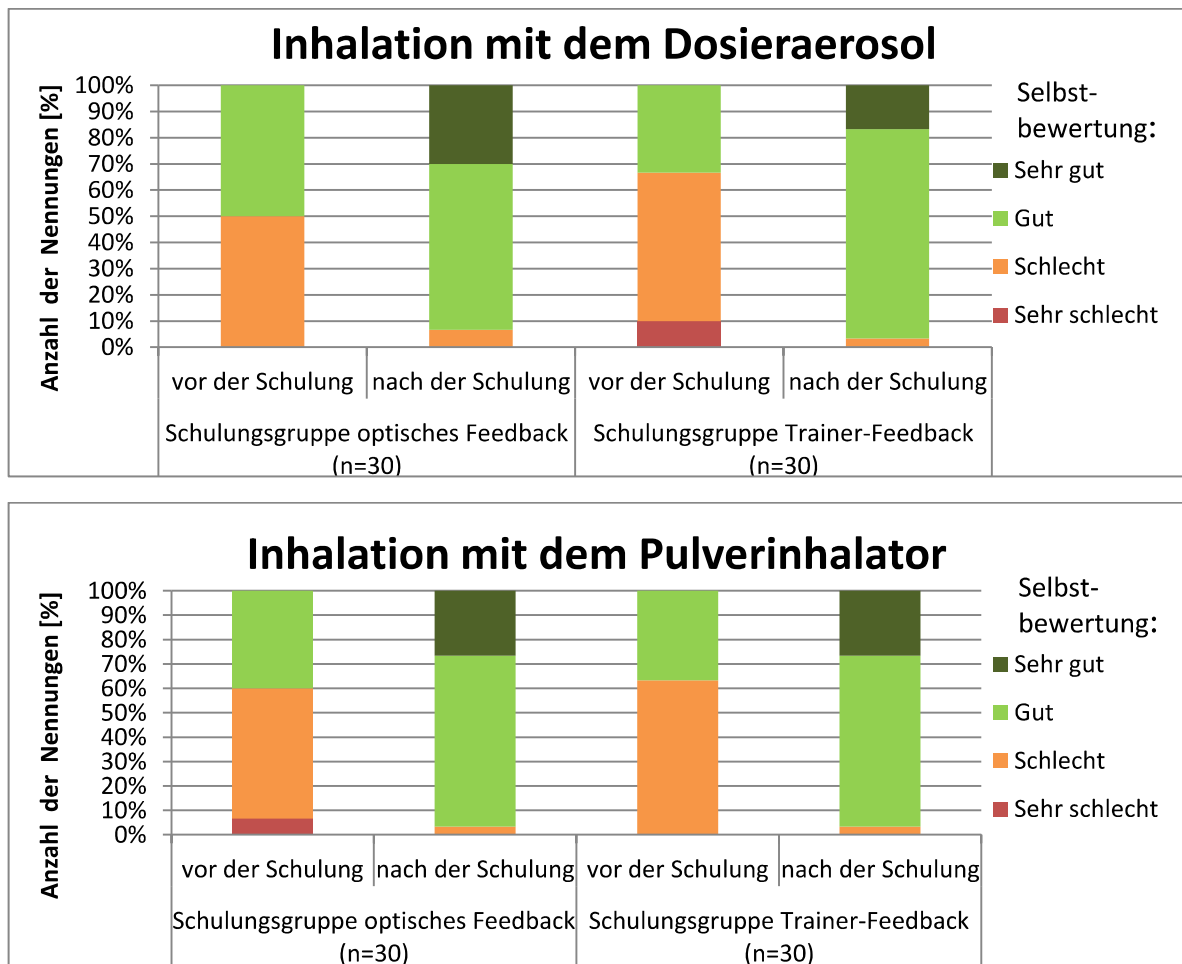


Abbildung 55: Selbsteinschätzung der Inhalationskompetenz vor und nach der Schulung.

Durch die Schulung mit dem DA erhöhte sich die Anzahl an Studierenden mit positiver Selbstbewertung in der Schulungsgruppe optisches Feedback von 50% auf 93% (sehr gut 63%/gut 30%) und in der Schulungsgruppe Trainer-Feedback von 33% auf 97% (sehr gut 80%/gut 17%).

Durch die Schulung mit dem PI erhöhte sich in der Schulungsgruppe optisches Feedback die Anzahl an Probanden mit positiver Selbstbewertung von 40% auf 97% (sehr gut 27%/gut 70%) und in der Schulungsgruppe Trainer-Feedback 37% auf 97% (sehr gut 27%/gut 70%).

Rückmeldungen der Probanden zur Schulung

Beurteilung der Schulung mit dem DA

In der Schulungsgruppe optisches Feedback gaben 80% der Probanden an, dass sich ihre Inhalationskompetenz mit dem DA durch die Schulung verbessert habe und 20% schätzten sie als gleichwertig ein (s. Tabelle 40 im Anhang). In der Schulungsgruppe Trainer-Feedback gaben 90% der Probanden an, dass sich ihre Inhalationskompetenz mit dem DA durch die Schulung verbessert habe, eine Probandin (3%) schätzte sie als gleichwertig ein und zwei Probanden (7%) hatten dazu keine Angabe gemacht. Als hilfreiche Schulungselemente für die Veränderung der Inhalationskompetenz wurde in der Schulungsgruppe optisches Feedback von 22 Probanden (73%) das optische Feedback durch den IM angegeben. In der Schulungsgruppe Trainer-Feedback waren für 26 Studierende (87%) die Konzentration auf das Atmen und das praktische Training des Atemmanövers hilfreich. Außerdem wurden die theoretischen Anweisungen (Schulungsgruppe optisches Feedback 67%/Schulungsgruppe Trainer-Feedback 77%) und der Übungseffekt durch die praktische Wiederholung der Inhalation (Schulungsgruppe optisches Feedback 77%/Schulungsgruppe Trainer-Feedback 83%) als hilfreiche Schulungselemente angegeben. Darüber hinaus gaben drei Personen (zwei aus der Schulungsgruppe optisches Feedback und eine aus der Schulungsgruppe Trainer-Feedback) an, dass sie noch zusätzliche praktische Inhalationen (Wiederholungen) zur Sicherung des Lernerfolges für sinnvoll erachten würden.

Beurteilung der Schulung mit dem PI

In der Schulungsgruppe optisches Feedback gaben alle Probanden (100%) an, dass sich ihre Inhalationskompetenz mit dem PI durch die Schulung verbessert habe (s. Tabelle 44 im Anhang). In der Schulungsgruppe Trainer-Feedback gaben 93% an, dass sich ihre Inhalationskompetenz mit dem PI durch die Schulung verbessert habe und 7% schätzten sie als gleichwertig ein. Als hilfreiche Schulungselemente für die Veränderung der Inhalationskompetenz wurde in der Schulungsgruppe optisches Feedback von 26 Probanden (87%) das optische Feedback durch den IM angegeben. In der Schulungsgruppe Trainer-Feedback waren für 24 Probanden (80%) die Konzentration auf das Atmen und das praktische Training des Atemmanövers hilfreich. Außerdem wurden die theoretischen Anweisungen (Schulungsgruppe optisches Feedback 77%/Schulungsgruppe Trainer-Feedback 67%) und der Übungseffekt durch Wiederholung der praktischen Inhalation (beide Schulungsgruppen 87%) als hilfreich angegeben.

Bewertung des Schulungserfolges aus Sicht der Probanden

Beim Vergleich der Selbstbewertung der Inhalationskompetenz vor und nach der Schulung mit den Angaben der Probanden zur Bewertung der Schulungseffektivität fällt auf, dass sowohl in der Schulungsgruppe optisches Feedback als auch in der Schulungsgruppe Trainer-Feedback 5-6 Probanden (17-20%) trotz einer empfundenen Verbesserung ihrer Inhalationskompetenz durch die Schulung sich nach der Schulung mit derselben Note bewerteten wie vor der Schulung (s. im Tabelle 40 und Tabelle 44 Anhang).

Rückmeldungen zu Schulungserfahrungen

Aufgrund der Schulungserfahrungen gaben 59 Probanden (98%) beider Schulungsgruppen an, die notwendige Atemtechnik den Patienten jetzt besser vermitteln zu können und ein besseres Verständnis für die potentiellen Problembereiche von Patienten zu haben. In beiden Schulungsgruppen beurteilten 100% der Probanden diese Erfahrungen als hilfreich („hilft sehr viel“: n=39 bzw. „hilft viel“: n=21) für ihre zukünftige Rolle in der Beratung von Patienten. Als Gründe hierfür wurden in vergleichbarem Umfang in beiden Gruppen eine erhöhte Sensibilisierung zur Fehlererkennung, die Weitergabe der Erfahrung aus der eigenen Fehlerbehebung sowie der praktische Lerneffekt angegeben. Ein Unterschied wurde beobachtet bei dem Aspekt „theoretischer Lerneffekt“: dieser wurde in der Schulungsgruppe optisches Feedback von 77% (n=23), in der Schulungsgruppe Trainer-Feedback von lediglich 40% (n=12) als hilfreich zurückgemeldet.

Obwohl die Probanden alle gesund waren, empfand jeweils ca. die Hälfte der Gruppen die mehrfache Inhalation hintereinander im Rahmen der Untersuchung als körperlich anstrengend. Um die Komplexität des Atemmanövers einerseits und die des gesamten Inhalationsvorganges andererseits zu erkennen, hielten dennoch 28 Probanden (93%) der Schulungsgruppe optisches Feedback und 29 Probanden (97%) der Schulungsgruppe Trainer-Feedback das Schulungskonzept mit der fokussierten Schulung von Atemmanövern für zwei unterschiedliche Inhalatoren kombiniert mit der Schulung des kompletten Inhalationsvorganges in Form von simulierten Beratungsgesprächen für sinnvoll.

Tabelle 33: Rückmeldung der Probanden zu den Erfahrungen aus der Schulung.

		Trifft voll zu	Trifft zu	Trifft nicht zu	Trifft gar nicht zu
Ich kann die notwendige Atemtechnik Patienten jetzt besser vermitteln.	Schulungsgruppe optisches Feedback	18 (60%)	11 (3%)	0 (0%)	1 (3%)
	Schulungsgruppe Trainer-Feedback	18 (60%)	12 (40%)	0 (0%)	0 (0%)
Ich habe ein besseres Verständnis für die Problembereiche von Patienten, die inhalieren sollen.	Schulungsgruppe optisches Feedback	16 (53%)	14 (47%)	0 (0%)	0 (0%)
	Schulungsgruppe Trainer-Feedback	22 (73%)	8 (27%)	0 (0%)	0 (0%)
Inwiefern denken sie, dass die Erfahrungen Ihnen helfen, Patienten besser zu beraten?	Schulungsgruppe optisches Feedback	18 (60%)	12 (40%)	0 (0%)	0 (0%)
	Schulungsgruppe Trainer-Feedback	21 (70%)	9 (30%)	0 (0%)	0 (0%)
Die mehrfache Inhalation hat mich angestrengt.	Schulungsgruppe optisches Feedback	1 (3%)	14 (47%)	8 (27%)	7 (23%)
	Schulungsgruppe Trainer-Feedback	2 (7%)	11 (37%)	10 (33%)	7 (23%)
Diesen Schulungsablauf mit dem kompletten Inhalationsmanöver halte ich für sinnvoll um die Komplexität der Inhalation zu erkennen.	Schulungsgruppe optisches Feedback	16 (53%)	12 (40%)	2 (7%)	0 (0%)
	Schulungsgruppe Trainer-Feedback*	19 (63%)	10 (33%)	0 (0%)	0 (0%)

*Bei der Schulungsgruppe Trainer-Feedback machte ein Proband zu dieser Frage keine Angaben.

Schwierigkeitsgrad der Inhalationsgeräte

Nur ca. ein Viertel der Probanden (Schulungsgruppe optisches Feedback 27%, Schulungsgruppe Trainer-Feedback 23%) beurteilten die beiden Inhalationssysteme als vergleichbar schwierig (s. Tabelle 34).

Das DA wurde von 37% der Probanden aus der Schulungsgruppe optisches Feedback und von 57% aus der Schulungsgruppe Trainer-Feedback als das schwierigere Inhalationssystem gesehen, während 37% bzw. 20% den PI als schwieriger beurteilten.

Schwierigkeiten beim DA bereiteten dabei vor allem die Koordination/Synchronisation von Atemfluss und Auslösung (Schulungsgruppe optisches Feedback 20%/Schulungsgruppe Trainer-Feedback 43%) und die Atemtechnik (Schulungsgruppe optisches Feedback 23%/Schulungsgruppe Trainer-Feedback 43%). Die Handhabung/Vorbereitung empfand nur eine Person aus der Schulungsgruppe Trainer-Feedback als schwierig.

Dagegen empfanden beim PI vier Personen aus der Schulungsgruppe optisches Feedback die Handhabung/Vorbereitung des Inhalators als schwierig, während die Atemtechnik beim PI von vergleichsweise weniger Probanden als schwierig empfunden wurde (Schulungsgruppe optisches Feedback 30%/Schulungsgruppe Trainer-Feedback 20%).

Nach der Schulung gaben 50% der Probanden der Schulungsgruppe optisches Feedback und 57% der Schulungsgruppe Trainer-Feedback an, dass sich ihre theoretischen Vorstellungen einer Inhalation vor der Schulung durch die gewonnenen praktischen Inhalationserfahrungen in der Schulung verändert haben. Dabei hatten 7 bzw. 14 Probanden der Schulungsgruppe optisches Feedback/Schulungsgruppe Trainer-Feedback die Komplexität der Inhalation und 12 bzw. 6 Probanden die notwendige Atemstromstärke unterschätzt.

Tabelle 34: Rückmeldung der Probanden zum Schwierigkeitsgrad der Inhalationsgeräte.

	Schulungsgruppe optisches Feedback	Schulungsgruppe Trainer-Feedback
Haben sie die Inhalation mit einem der Inhalationssysteme als schwieriger empfunden?		
	Häufigkeit Nennung [n] (%)	Häufigkeit Nennung [n] (%)
Nein	8 (27%)	7 (23%)
Ja	22 (73%)	23 (77%)
Wenn ja, welches Device haben Sie als schwieriger empfunden?		
• DA	11 (37%)	17 (57%)
• PI	11 (37%)	6 (20%)
Was haben sie dabei als schwieriger empfunden?		
Schwierigkeiten beim DA:		
• die Koordination/ Synchronisation	6 (20%)	13 (43%)
• die Atemtechnik	7 (23%)	13 (43%)
• die Handhabung/Vorbereitung	0 (0%)	1 (3%)
Schwierigkeiten beim PI:		
• die Atemtechnik	9 (30%)	6 (20%)
• die Handhabung/Vorbereitung	4 (13%)	0 (0%)
Haben sich Ihre Erwartungen an die Inhalation bestätigt?		
Ja	15 (50%)	13 (43%)
Nein	15 (50%)	17 (57%)
Gründe:		
• Komplexität unterschätzt	7 (23%)	14 (47%)
• Atemstromstärke unterschätzt	12 (40%)	6 (20%)

Eignung des IM als Schulungsgerät

Die Beurteilung der Schulungsfunktion des IM durch die Probanden der Schulungsgruppe optisches Feedback ist in

Tabelle 35 dargestellt. Alle 30 Probanden der Schulungsgruppe bewerteten den IM mit seinem optischen Feedback zum Verlauf des Atemmanövers positiv. Initial trat allerdings auch bei 5 Probanden (17%) eine Verunsicherung auf. Den Einsatz des Inhalationsmanagers als Trainingsgerät in der Ausbildung von Pharmazeuten bewerteten 100% der Probanden der Schulungsgruppe optisches Feedback positiv („sehr gut“ oder „gut“), den Einsatz des Inhalationsmanagers zur Schulung von Patienten sahen 96% positiv.

Tabelle 35: Rückmeldung der Probanden zu dem IM.

Rückmeldung der Probanden der Schulungsgruppe optisches Feedback	Häufigkeit Nennung [n] (%)
Die optische Darstellung hat mir geholfen eine bessere Vorstellung des Atemmanövers zu bekommen	
trifft voll zu	23 (77%)
trifft zu	7 (23%)
trifft nicht zu	0 (0%)
trifft gar nicht zu	0 (0%)
Die optische Darstellung hat mich zuerst verunsichert	
trifft voll zu	2 (7%)
trifft zu	3 (10%)
trifft nicht zu	10 (33%)
trifft gar nicht zu	0 (0%)
Wie bewerten sie den Einsatz des IM zur Ausbildung von Pharmazeuten	
sehr gut	24 (80%)
gut	6 (20%)
schlecht	0 (0%)
sehr schlecht	0 (0%)
Wie bewerten sie den Einsatz des IM zur Schulung von Patienten	
sehr gut	16 (53%)
gut	13 (43%)
schlecht	1 (3%)
sehr schlecht	0 (0%)

4.4.5 Übereinstimmung der Ergebnisse von Fragebogen, Checkliste und IM

Übereinstimmung der Selbsteinschätzungen im Fragebogen mit den Ergebnissen aus der Checkliste

Von den 56 Probanden der beiden Schulungsgruppen, die ihre Inhalationskompetenz mit dem DA selbst als „gut“ oder „sehr gut“ eingeschätzt hatten, fanden sich 55 (98%) im positiven Bewertungsbereich der Beurteilung mit Checkliste wieder (6-8 Beratungskompetenzpunkte = gut/9-10 Punkte = sehr gut). Ebenso stimmte die positive Selbsteinschätzung der Inhalationskompetenz mit dem PI der 57 Probanden beider Schulungsgruppen bei 56 Probanden (98%) mit einer positiven Bewertung mittels Checkliste überein. Insgesamt gab es fünf Probanden, die sich zwar selbst als „schlecht“ einschätzten, aber bei der Checkliste eine positive Bewertung erreichten. Umgekehrt hatten sich zwei Probanden als „gut“ bzw. „sehr gut“ eingeschätzt aber bei der Checklistenbewertung nur eine schlechte Bewertung (3-5 Beratungskompetenzpunkte = schlecht) erhalten (s. Tabelle 49 im Anhang).

Übereinstimmung der Selbsteinschätzungen im Fragebogen mit den Messergebnissen des IM

Beim DA lagen von den 56 Probanden der beiden Schulungsgruppen, die ihre Inhalationskompetenz selbst als „gut“ oder „sehr gut“ eingeschätzt hatten, 33 Probanden (59%) im optimalen Zielbereich des IM für den Hauptparameter PIF während 23 Probanden (41%) im abweichenden oder stark abweichenden Bereich lagen. Eine positive Selbsteinschätzung der Inhalationskompetenz mit dem PI („gut“ oder „sehr gut“) bei 57 Probanden der beiden Schulungsgruppen passte bei 49 Probanden (86%) zu einer optimalen PIF-Bewertung gemessen mit dem IM. Die restlichen 8 Probanden hatten eine leicht (n=7) bzw. stark (n=1) abweichende Einstufung der PIF-Werte. Ein Proband hatte sich selbst als „schlecht“ eingeschätzt und erreicht am IM ein „leicht abweichend vom Zielbereich“ (s. Tabelle 50 im Anhang).

Übereinstimmung der Bewertung des Atemmanövers mittels Checkliste mit den Messergebnissen des IM

Bei der Inhalation mit dem DA wird eine positive Bewertung des Atemmanövers mittels Checkliste durch die Messergebnisse am IM in 87% der Fälle bestätigt (Einordnung des PIF als optimal bzw. nur leicht abweichend). In den restlichen 13%, der mit der Checkliste positiv eingeschätzten Atemmanöver zeigt sich am IM ein stark abweichender PIF. Beim PI liegt die Übereinstimmung einer positiven Checklistenbewertung des Atemmanövers mit einer positiven Bewertung am IM bei 95%.

Für negative Bewertungen des Atemmanövers mittels Checkliste wurden nur unzureichende Übereinstimmungen mit der jeweiligen Einstufung des PIF am IM gefunden. Beim DA bzw. PI wurde eine negative Checklistenbewertung bei nur 53% bzw. 7% der Probanden durch eine stark abweichende Einordnung des PIF bestätigt (s. Tabelle 50 im Anhang).

4.5 DISKUSSION

4.5.1 Schulungsbedarf für Inhalativa bei Pharmaziestudierenden

Die Bestandsaufnahme mittels Fragebogen und die Ergebnisse des ersten Inhalationsvorganges vor der Schulung (Analyse Atemmanöver mittels IM/Beurteilung Beratungsgespräche mittels Checkliste) bestätigten ein Optimierungspotential bezüglich der Inhalations- bzw. Beratungskompetenz für beide Inhalatortypen.

Ebenso wie bei Patienten stellte es auch für die Pharmaziestudierenden als zukünftige Trainer eine Herausforderung dar, ein gezieltes Atemmanöver praktisch vorzuführen (83;95). Vor allem das erforderliche Atemmanöver mit einem DA war für die Probanden schwer umzusetzen. So lagen vor der Schulung nur 33% der Probanden mit dem PIF im optimalen Bereich – wohingegen beim PI bereits 60% der Schulungsgruppe optisches Feedback und 87% der Schulungsgruppe Trainer-Feedback bezüglich des PIF ein optimales Inhalationsmanöver demonstrieren konnten.

Bei der Beschreibung und Durchführung des kompletten Inhalationsvorganges in Form eines simulierten Beratungsgesprächs ergaben sich dagegen beim PI mehr Herausforderungen als beim DA (Schritte mit < 60% korrekte Ausführung: PI = 6/DA = 3). Insgesamt wurden in den ersten Beratungsgesprächen zur Anwendung des PI in beiden Schulungsgruppen nur 5,6 von 10 möglichen Beratungskompetenzpunkten erreicht. Die Beratungsgespräche zur Anwendung des DA wurden besser bewertet (6,6 Punkte in der Schulungsgruppe optisches Feedback bzw. 6,9 in der Schulungsgruppe Trainer-Feedback). Die beim PI komplexeren Handhabungsschritte des Inhalationsvorganges bereiteten den Probanden somit initial mehr Probleme.

Zu Beginn der Untersuchung wurden von den Probanden für die wechselweise Anwendung verschiedener Inhalatortypen Probleme erwartet, insbesondere in der Handhabung/Vorbereitung und in der Atemtechnik. Die Pharmaziestudierenden der höheren Semester und im praktischen Jahr hatten laut Selbstauskunft nur eine sehr geringe Praxiserfahrung und die (häufig erstmalige) praktische Durchführung einer Inhalation führte in vielen Fällen zur Verunsicherung. So zeigte sich bei einigen Teilnehmern eine Verschlechterung der Selbsteinschätzung nach der ersten praktischen Inhalation vor der Schulung. Darüber hinaus gaben mehr als die Hälfte der Teilnehmer (32 Probanden) abschließend an, die Komplexität eines Inhalationsmanövers in der Praxis und die notwendige Atemstromstärke unterschätzt zu haben.

Die Ergebnisse verdeutlichen, dass zur Ausbildung/Optimierung einer Beratungskompetenz (theoretisch und praktisch) von Pharmaziestudierenden strukturierte Inhalationsschulungen mit einer praktischen Komponente wichtig sind.

4.5.2 Schulungsergebnisse

Erfolg der Atemschulung mit beiden Schulungsmethoden

Mit der im Rahmen der Untersuchung durchgeführten Atemschulung ließ sich bei beiden Inhalatortypen das jeweils notwendige, grundsätzlich unterschiedliche Inhalationsmanöver insgesamt sowohl durch den Einsatz des computergestützten optischen Feedback-Systems des IM als auch durch die konventionelle theoretisch-praktische Atemschulung eines Trainers verbessern. Dies wurde sowohl mittels der vom IM aufgezeichneten Parameter des Inhalationsmanövers als auch durch die in der Checkliste erreichten Atemmanöver-spezifischen Punkte gezeigt.

Bezogen auf den Hauptparameter PIF gab es beim DA insgesamt keine auffälligen Unterschiede beim Schulungserfolg der Atemschulung zwischen der Schulungsgruppe optisches Feedback und der Schulungsgruppe Trainer-Feedback. Beim PI hingegen zeigte sich jedoch eine unterschiedliche Entwicklung. Während sich der prozentuale Anteil der Probanden im optimalen PIF-Bereich bei der Schulungsgruppe optisches Feedback deutlich verbesserte (60% → 93%), ergab sich bei der Schulungsgruppe Trainer-Feedback eine leichte Verschlechterung (87% → 77%) in der abschließenden Prüfungsinhalation. Das Ergebnis bei der Schulungsgruppe Trainer-Feedback zeigt, dass ohne eine fassbare Rückkoppelung bzgl. des für den PI erforderlichen Atemflusses das Umsetzen von mündlichen Anweisungen in einen komplexen Atemvorgang schwierig zu reproduzieren ist.

Bei beiden Inhalatortypen und in beiden Schulungsgruppen führte die Schulung bei einer Vielzahl der Probanden zu einer Verbesserung der Nebenzielparameter (mPIF, Vin und Ti30). Da die meisten der (gesunden) Probanden aber bereits vor der Schulung mit ihrer Atemleistung Werte im Zielbereich erreicht hatten, erhöhte sich dadurch die Zahl der Probanden im Zielbereich nur unwesentlich.

Im Verlauf der Atemschulung für das DA ergab die optische Feedback-Schulung eine tendenziell größere Gesamtverbesserung bezüglich der am IM gemessenen Zielparameter im Vergleich zu der konventionellen Schulung durch den Atemtrainer. So wurden in der Schulungsgruppe optisches Feedback keine Probanden mehr mit stark abweichenden Werten des Hauptzielparameters PIF identifiziert aber noch 10% in der Schulungsgruppe Trainer-Feedback. Speziell bei den Zeitparametern Ti30 und Thold führte das optische Feedback d.h. die farbliche Darstellung der Atemkurve und der Atemanhaltezeit zu einer besseren Zielerreichung und einer insgesamt konsistenteren Entwicklung im Laufe der Schulung.

Beim PI wurde in der Atemschulung bei der Schulungsinhalation 2 mit dem optischen Feedback eine deutliche Verbesserung des Probandenanteils mit optimalen Inhalationsmanövern erreicht. Auch hier profitierten die Probanden von der Visualisierung insbesondere bei den Zeitparametern Ti30 und Thold. In der Schulungsgruppe Trainer-Feedback wurde bei der initialen Inhalation mit dem PI bereits von 87% der Probanden intuitiv ein Atemmanöver mit optimalem PIF durchgeführt was sich während der Schulung nicht weiter steigerte. Die bewusste Kontrolle und Veränderung der eigenen Atmung auf Basis der Traineranweisungen

im Rahmen der Schulung – „rein nach Gefühl“, d.h. ohne ein quantitatives Feedback zu der für die korrekte Ausführung relevante Zielgröße – erwies sich als schwierig und führte zu einem Stagnieren des prozentualen Anteils an Probanden im optimalen Zielbereich des PIF bei den Schulungsinhalationen.

Die Bedeutung der Feedbackinstrumente zeigte sich in beiden Gruppen für beide Inhalatoren auch durch einen leichten Rückgang der Gesamtqualität der Atemmanöver mit dem Wegfall der Schulungselemente (optisches Feedback/Trainer-Feedback) in der abschließenden Überprüfungsinhalation im Vergleich zu der Schulungsinhalation 2. Insgesamt ergab sich aber beim Vergleich der Prüfinhalation vor der Schulung zur Prüfinhalation nach der Schulung – die beide ohne Feedbackelemente durchgeführt wurden – doch eine klare Verbesserung der Gesamtqualität der Atemmanöver durch die Schulung.

Die Bewertung der Schulungsinhalation 2 mittels Checkliste zeigte in beiden Gruppen eine vergleichbare Verbesserung bei der praktischen Durchführung von Schritt 7 (Atemmanöver) durch die Atemschulungen. Bei der korrekten mündlichen Beschreibung des Schrittes 7 in den simulierten Beratungsgesprächen ergab sich allerdings ein Vorsprung für die Schulungsgruppe Trainer-Feedback (97% der Probanden vs. 77% bei der Schulungsgruppe optisches Feedback). Die theoretisch-praktische Atemschulung durch einen Trainer war hier eine bessere Vorbereitung auf die Beratungssituation. In der Gesamtbeurteilung mittels Checkliste machten sich die Verbesserungen der Atemtechnik als nur einer von 10 Schritten aber nur geringfügig bemerkbar.

Insgesamt können bezüglich der Verbesserung der Atemmanöver beim Inhalationsvorgang beim DA beide Schulungsmethoden als vergleichbar gut angesehen werden. Dabei wäre die Schulung der Atemtechnik durch einen Trainer für die Zielgruppe Studierende als zukünftige Berater von Patienten unter Praktikabilitäts- und Effizienzaspekten zu bevorzugen. Bei der Optimierung der Atemmanöver bei Pulverinhalatoren zeigte die optische Feedbackschulung des Inhalationsmanagers Vorteile in der Kontrolle und Einschätzung des PIF.

Erfolg der Schulung der Beratungskompetenz mittels Checkliste

Durch die systematische Schulung mit der Checkliste ließ sich bei beiden Schulungsgruppen eine vergleichbare Verbesserung des kompletten Inhalationsvorganges/der Beratungsgespräche erreichen. Sowohl die theoretischen Kenntnisse zum Inhalationsvorgang (Theorie) als auch die Fertigkeit (Praxis) und der Übereinstimmungsfaktor verbesserten sich bei den Probanden. Somit verbesserten sich die Beratungskompetenz(punkte) und die Eignung als Trainer.

In beiden Schulungsgruppen gab es graduelle Unterschiede in der Verbesserung beim DA gegenüber dem PI. Beim PI erhöhte sich die Beratungskompetenz stärker als beim DA. Allerdings war bei den beiden Inhalatortypen auch die Ausgangssituation unterschiedlich mit einer höheren initialen Fehlerquote bei der Inhalation mit dem PI. Durch die systematische Schulung mit der Checkliste konnten die Schwierigkeiten bei der Handhabung dieses Inhala-

tortyps besonders effektiv verbessert werden und die Inhalations-/Beratungskompetenz wurde durch die Schulung auf ein vergleichbares Niveau wie beim DA gesteigert.

Trotz der deutlichen Verbesserung der Beratungskompetenz erreichten die Probanden beider Schulungsgruppen nicht die Maximalpunktzahl von 10 möglichen Punkten (8,3 - 8,9 Punkte). Im Unterschied zu Patientenschulungen ist eine Erfolgsquote von <100% bei Probanden (Studierenden) ein bekannter Sachverhalt, der sich auch in anderen Studien zeigt (70;71). Ein Grund dafür ist, dass Schulungen für Trainer deutlich komplexer sind als Patientenschulungen. Das Schulungsziel ist neben der fehlerfreien praktischen Durchführung der Inhalation auch die Steigerung der Trainerkompetenz. Speziell für Studierende, die nur geringe praktische Inhalations- und Beratungserfahrung aufwiesen, bestätigte sich in unserer Untersuchung das Risiko einer Verunsicherung durch einen empfundenen Prüfungscharakter. Basheti et al. 2014 postulieren zusätzlich, dass bei Studierenden durch den fehlenden „Leidensdruck“ von Patienten ggf. Motivationsschwächen vorliegen können (71).

Im Rahmen unserer Untersuchung wurde daher als Zielkriterium für eine erfolgreiche Schulung ein Anteil von mindestens 80% der Probanden mit fehlerfreier Ausführung der Einzelschritte der Inhalation bzw. das Erreichen von 8 Punkten bei Theorie und Praxis im Gruppendurchschnitt gewählt. Nach der Schulung erreichten beide Gruppen in der Gesamtpunktzahl über 8 Punkte Gruppendurchschnitt für Theorie und Praxis. Allerdings gab es auch nach der Schulung in beiden Gruppen noch Einzelschritte der Inhalation, die von weniger als 80% der Probanden fehlerfrei ausgeführt wurden („Hauptfehler“).

Häufige Fehlerquellen, die teilweise bereits vor der Schulung auffällig waren und sich als schulungsresistent erwiesen, waren beim DA die Schritte 3 (korrekte Gerätehaltung), 5 (Lippenschluss), 6 (Kopfhaltung), und 7 (ruhig und gleichmäßig einatmen). Beim PI waren dies ebenfalls die Schritte 3, 5 und 6 sowie die Teilschritte 10a (Wegatmen vor Inhalation) und 10b (Wegatmen nach Inhalation). Ein ähnliches Fehlerbild zeigt sich auch bei Patienten in nationalen Untersuchungen (z.B. VITA-Studie) bzw. internationalen Untersuchungen (10;69;71).

Während für den Therapieerfolg bei Patienten letztlich nur die praktischen Fehler bei der Inhalation relevant sind, gilt dies nicht für die Ausbildung von Trainern, da ein Nichtübereinstimmen von theoretischer Beschreibung und praktischer Ausführung eines Schrittes bei der Inhalation zu Verunsicherungen bei den zu schulenden Patienten führen kann. Die bei unserer Untersuchung auch nach der Schulung noch beobachteten Übereinstimmungsfehler waren beim DA die Schritte 3 (korrekte Gerätehaltung), 5 (Lippenschluss), 9 (Ausatmen über Lippenbremse/Nase) sowie für den PI das bewusste Weg-atmen vom Gerät vor und nach der Inhalation. Hierbei legte der Großteil der Probanden den Schwerpunkt auf die praktische Vorführung der Inhalationsschritte, so dass die Gesamtpunktzahl im praktischen Teil in der Regel höher war als im theoretischen Teil. Eine häufige Ursache für die Übereinstimmungsfehler war, dass die Probanden einen Schritt zwar korrekt durchführten, aber vergaßen dem (fiktiven) Patienten den Prozessschritt zu erläutern. Daneben gab es umgekehrt auch Übereinstimmungsfehler, wenn ein Vorgang zwar korrekt beschrieben, aber danach

nicht aktiv durchgeführt wurde. Eine mögliche Ursache hierfür ist ein unbewusstes Weglassen mit der Assoziation, durch die Beschreibung den Schritt bereits auch praktisch erfüllt zu haben. Ein direkter Widerspruch von Theorie und Praxis, d.h. die richtige Beschreibung aber eine falsche Durchführung, war die Ausnahme – kritisch war in dieser Hinsicht Schritt 7, das Atemmanöver.

Übereinstimmungsfehler stellen einen wichtigen Aspekt der Schulungen von zukünftigem Trainingspersonal da. Damit wird Bewusstsein für Diskrepanzen zwischen korrekter theoretischer Erklärung und praktischer Durchführung geschaffen und die Bedeutung der Übereinstimmung beider Elemente für eine optimale d.h. konsistente Patientenberatung vermittelt.

Rückmeldungen der Probanden

Selbsteinschätzung der Inhalationskompetenz durch die Probanden

Die subjektive Einschätzung des Schulungserfolges wurde mittels Vorher-/Nachher-Befragung ermittelt. Ca. 20% der Probanden – unabhängig von Gruppenzugehörigkeit und Inhalationssystem – bewerteten sich mit der gleichen Note, gaben aber bei der Veränderung der Inhalationskompetenz an, sich verbessert zu haben. Dabei spielten vermutlich unterschiedliche persönliche Maßstäbe bezüglich Spannweite der Noten und Gewichtung der empfundenen Verbesserung eine Rolle.

Bei der Analyse der Übereinstimmung der Selbsteinschätzungen im Fragebogen mit den Ergebnissen gemäß Checkliste zeigte sich, dass die Selbsteinschätzung bezüglich der persönlichen Inhalationskompetenz weitgehend mit der Bewertung in der Checkliste übereinstimmte. Die Note sehr gut stellte bei der Selbstbewertung allerdings eine gewisse Hemmschwelle dar. So wurden nach der Bewertung der Checkliste bei der Inhalation mit dem DA bzw. dem PI 35 bzw. 32 Probanden mit 9-10 Beratungskompetenzpunkten als sehr gut bewertet, wovon sich lediglich 8 bzw. 7 selbst mit sehr gut bewerteten. In Einzelfällen wich die Selbsteinschätzung auch deutlich von der Bewertung in der Checkliste ab (2 Überschätzungen/ 5 Unterschätzungen der persönlichen Inhalationskompetenz). Selbstüberschätzung gab es bei Probanden, die deutliche Unterschiede im theoretischen und praktischen Teil der Checkliste aufwiesen, Selbstunterschätzungen bei Probanden, die sehr selbstkritisch erschienen.

Das Problem der Erfassung eines Schulungserfolges aus Sicht der Probanden beobachteten auch Basheti et al. 2014 in ihrer Untersuchung und schlugen als einen Lösungsansatz eine feinere Unterteilung der Kategorien der Selbstbewertung vor (fünf statt drei Einstufungsmöglichkeiten) (71). Aufgrund der bekannten Tendenz bei subjektiven Bewertungen zur Wahl der mittleren Wertungsstufe, sah der Fragebogen in der vorliegenden Arbeit vier Beurteilungsstufen (abgestuft zwei positive/zwei negative) vor. Zukünftig wäre aus Sicht dieser Arbeit der Einsatz eines Selbstbewertungssystems mit der gleichen Struktur im Fragebogen wie in der Checkliste sinnvoll. Dies würde den direkten Vergleich der Selbst- und Fremdeinschätzung vereinfachen.

Bei der Analyse der Übereinstimmung der Selbsteinschätzungen im Fragebogen mit der Beurteilung des Atemmanövers mittels IM zeigte sich, dass die Selbsteinschätzung bezüglich

der persönlichen Inhalationskompetenz beim DA über 50% und beim PI mehr als 75% mit der Bewertung des IM übereinstimmte. Die restlichen Probanden hatten die Qualität ihres Inhalationsmanövers jeweils überschätzt, nur zwei Probanden hatten ihr Atemmanöver beim PI unterschätzt. Diese Diskrepanzen zeigen die Schwierigkeit einer realistischen Einschätzung des eigenen Atemmanövers auch nach einer intensiven Atemschulung.

Bewertung der Schulung durch die Probanden

Das Schulungskonzept wurde von den Probanden beider Schulungsgruppen als positiv bewertet. Als hilfreiche Schulungselemente für die Veränderung der Inhalationskompetenz wurde von den Probanden beider Schulungsgruppen für beide Inhalatoren vergleichbar häufig das jeweilige Feedback (optisches/theoretisch-praktisches Feedback) bei der Atemschulung angegeben. Außerdem wurden die Anweisungen durch den Trainer bei der Schulung mittels Checkliste und der Übungseffekt durch Wiederholung der praktischen Inhalation als hilfreiche Schulungselemente genannt.

Bei Betrachtung der individuellen Schulungsreflexionen zeigten sich mitunter konkurrierende Wünsche im Probandenkollektiv. So wünschte sich ein Teil der Probanden noch mehr Wiederholungen an praktischen Inhalationen, andererseits gab es aber auch Rückmeldungen, dass die Gesamtanzahl von acht Inhalationen im Schulungsumfang auch die gesunden Probanden anstrengte. Insgesamt entsprechen diese Beobachtungen den möglichen Reaktionen eines Patientenkollektives bei Inhalationsschulungen. Daher ermöglicht der gegenseitige Erfahrungsaustausch im Rahmen von Inhalationsschulungen für Trainer ein aktives Auseinandersetzen mit patientenrelevanten Problemen. Im Sinne der Selbsterfahrung/Fehlererfahrung ist auch ein hoher Praxisanteil in Trainerschulungen ein wichtiges Schulungselement. Die vor der Schulung meist rein theoretischen Vorstellungen der Probanden von einer Inhalation wurden durch die gewonnenen praktischen Inhalationserfahrungen in der Schulung realistischer. So gaben mehr als die Hälfte der Probanden (32 Personen) an, die Komplexität eines Inhalationsmanövers in der Praxis und die notwendige Atemstromstärke unterschätzt zu haben.

Ihre Erfahrungen im Rahmen der Schulung beurteilten die Probanden als hilfreich für die spätere Patientenberatungen als Apotheker und gaben sowohl an, nach der Schulung das Atemmanöver besser erklären zu können, als auch ein besseres Verständnis für mögliche Fehler ihrer zukünftigen Patienten zu haben.

Die Schulung zweier Inhalationsgeräte mit unterschiedlicher Atemtechnik und Handhabung sollte den Probanden einen Vergleich der Schwierigkeitsgrade der Inhalationsgeräte ermöglichen. Die überwiegende Anzahl der Probanden empfand nach der Schulung die Inhalation mit jeweils einem der beiden Inhalatoren als schwieriger. Während hier in der Schulungsgruppe optisches Feedback keine speziellen Aspekte für die zwei Geräte betont wurden, bewerteten die Probanden der Schulungsgruppe Trainer-Feedback überwiegend die Koordination und die Atemtechnik bei der Inhalation mit dem DA als problematisch. Anscheinend ist das optische Feedback des IM besser geeignet die beiden unterschiedlichen Anforderungen der Atemtechnik zu vermitteln als die theoretisch-praktische Beschreibung.

4.5.3 Bewertungsmethoden der Inhalationstechnik

Einsatz des IM zur Erfassung und Bewertung von Inhalationsmanövern

Der Einsatz des IM zur Analyse von individuellen Inhalationsmanövern und zur Identifizierung des Schulungsbedarfes bei Patienten führt nachgewiesenermaßen zur Optimierung des Inhalationsmanövers (78-85). Im Rahmen dieser Untersuchung wurde der IM erstmals in einer Trainerschulung zur Analyse der Qualität der Inhalationsmanöver von Pharmaziestudierenden mit unterschiedlichen Grundtypen von Inhalationsgeräten (DA und PI) eingesetzt. Die Analysefunktion ermöglichte die Identifizierung des Schulungsbedarfs der Probanden und der Verbesserungen auch bezüglich spezieller Zielparameter des Inhalationsmanövers (PIF, mPIF, Vin und Ti30). Die Beurteilung der Qualität der Inhalationsmanövers erfolgte durch die Bewertung der erreichten Zielgrößen der individuellen Inhalationsmanöver mit den vorher definierten Zielbereichen des IM. Dabei erlaubte die dreifache Abstufung des Zielbereiches des Hauptzielparameters PIF das Verfolgen der Entwicklung der Probanden im Schulungsverlauf. Für die Nebenzielgrößen lag bereits vor der Schulung der Großteil der Probanden im optimalen Zielbereich, da das Probandenkollektiv – gesunde Studierende – eine höhere physiologische Atemleistung als obstruktive Patienten aufwies. Hier wäre eine weitere Abstufung der Beurteilungen oder die zusätzliche Auswertung der individuellen Steigerungen der Nebenzielgrößen eine sinnvolle Weiterentwicklung des IM als Trainerschulungsgerät, da die Rückmeldung einer Verbesserung im Schulungsverlauf über ein optisches Feedback eine wichtige Motivation darstellt.

Insgesamt hat sich der IM in unserer Untersuchung als gutes Werkzeug für die Erfassung/Bewertung des für den jeweiligen Inhalator erforderlichen Inhalationsmanövers und damit als geeignete Beurteilungsmethode für das Atemtraining im Rahmen einer Schulung für Inhalationstrainer erwiesen.

Checkliste zur Erfassung und Bewertung der Qualität von Beratungsgesprächen

Die Analyse von Inhalationsvorgängen anhand von Checklisten ist die zurzeit gängige Praxis in Apotheken zur Beurteilung der Inhalationsqualität von Patienten sowie zur Identifizierung des patientenindividuellen Beratungsbedarfs. Die für die Untersuchungen verwendete Checkliste wurde im Rahmen der Vorversuche nach den Vorbildern der Checkliste der VITA-Studie der ABDA (10) und für den Turbohaler nach der Checkliste von Basheti et al. 2005 (91) bzw. nach der Checkliste der BREATH-Studie (82) erarbeitet und evaluiert.

Diese Checkliste erwies sich bei den simulierten Beratungsgesprächen als geeignetes Instrument zur systematischen Erfassung der Kenntnisse und Fähigkeiten der Probanden und damit zur Beurteilung der Qualität des kompletten Inhalationsvorganges. Hierbei wurde erstmals ergänzend zu der Beurteilung der theoretischen Kenntnisse (Theorie) und des praktischen Könnens (Praxis) noch eine Kenngröße für das Übereinstimmen der beiden Einzelkompetenzen bei jedem Einzelschritt berechnet sowie eine zusammenfassende Kenngröße für die Beratungskompetenz neu eingeführt. Diese bewährten sich als wertvolle zusätzliche

Information beim Training von Beratungsgesprächen. So verdeutlichte der Übereinstimmungsfaktor den Probanden eventuelle Diskrepanzen zwischen mündlicher Anweisung und praktischer Vorführung. Dies ist als wichtiger Aspekt bei Schulungen von zukünftigen Trainern im Hinblick auf eine konsistente Patientenberatung zu werten. Die Beratungskompetenzpunkte ermöglichen einen einfachen zusammenfassenden Vergleich von Veränderungen durch eine Schulung bzw. von Unterschieden zwischen Schulungsgruppen.

In der Auswertung gemäß Checkliste tritt die Bewertung des Atemmanövers als ein Schritt von insgesamt zehn Schritten in den Hintergrund. Eine Weiterentwicklung der Checklistenauswertung mit Gewichtung der einzelnen Schritte entsprechend der Therapierrelevanz für den Patienten bzw. die Einstufung bestimmter Schritte wie z.B. das Atemmanöver als K.O.-Kriterium, würde dem abhelfen. Entsprechende Ansätze finden sich in der Literatur (82;86;91). So bewerteten beispielsweise van der Palen et al. essentielle Einzelschritte der Vorbereitung des Inhalators und der Atemtechnik als K.O.-Kriterien (für den Turbohaler waren dies die 4 Schritte: „Öffnen des Inhalators“/„Aufrechte Position bei Dosierung“/„Dosierschritt“/„kräftige Inhalation“).

Grundsätzlich gibt es bei der Verwendung von Checklisten als Beurteilungswerkzeug die Problematik, dass die Bewertungen auf den Beobachtungen der beurteilenden Person basieren und damit wesentlich von deren Qualifikation abhängig sind. Als kritischer Schritt bei der Bewertung des Inhalationsvorganges mittels Checkliste erwies sich in unserer Untersuchung die visuelle Beurteilung der korrekten praktischen Ausführung des Atemmanövers durch den Trainer. Der Vergleich der Bewertung des Atemmanövers mittels Checkliste gegen die Beurteilung des Atemmanövers durch den IM zeigte eine begrenzte Zuverlässigkeit der visuellen Beurteilung durch den Trainer. Bei Atemmanövern die per Checkliste als korrekt eingestuft waren betrug die Übereinstimmungsquote mit einer positiven Bewertung durch den IM rund 90%, was akzeptabel war. Dagegen wurden gemäß Checkliste als fehlerhaft eingestufte Atemmanöver mit dem IM vielfach als korrekt erkannt. Die Ergänzung der visuellen Beurteilung des Atemmanövers durch zusätzliche technische Messverfahren ist daher notwendig.

Das spiegelte sich auch in der Einschätzung der Trainer, die die Checklistenbeurteilung durchgeführt haben, wieder. Diese äußerten sowohl das kritische Bewusstsein bezüglich der beschriebenen Problematik wie auch den Wunsch nach einer technischen Analyseverfahren wie z.B. dem IM.

Beim Vergleich des IM als Trainingsgerät in Ergänzung zu einer Checkliste bei Patienten (82;85) zeigte sich ebenfalls, dass für die Bewertung von Inhalationen in der Gesamtheit die parallele Erfassung der einzelnen Inhalationsschritte per Checkliste und die Erfassung und Beurteilung des Inhalationsmanövers durch den IM vorteilhaft sind. Die objektive Analyse der Atemtechnik ist der subjektiven Beobachtung überlegen.

Fragebogen zur Selbstbewertung und für Rückmeldungen zur Schulung

Das durch den Fragebogen rückgemeldete Selbstbild zeigte sowohl Übereinstimmungen als auch Abweichungen zu dem mittels IM bzw. Checkliste erhobenen Ergebnissen (Fremdbild).

Die Ursache dafür, dass nicht alle Probanden einen realistischen Schulungserfolg empfanden, liegt neben der Subjektivität einer Selbstbewertung in Abhängigkeit vom jeweiligen Persönlichkeitstyp auch in den unterschiedlichen Differenzierungsgraden der Bewertung. Der zusammenfassenden Selbstbeurteilung im Fragebogen stehen bei der Fremdbeurteilung eine Vielzahl von Messergebnissen bzw. Bewertungsparametern gegenüber. Eine Möglichkeit zur Verbesserung dieser Situation wäre z.B. die Probanden im Rahmen des Fragebogens eine Checkliste selbst ausfüllen zu lassen. Allerdings ergeben sich mit zunehmender Differenzierung und Länge von Fragebögen oft Probleme bezüglich Konzentration und Geduld der Befragten beim Ausfüllen.

Die detaillierte Rückmeldung der Studierenden im Fragebogen durch die Kombination von Zustimmungfragen zu Aussagen und geleiteten offenen Fragen ermöglichte eine breite Erfassung von Meinungen und die Identifizierung von individuellen Bedürfnissen bzgl. einer Schulung einerseits sowie von möglichen persönlichen Problemen bei der durchgeführten Schulung andererseits. Durch diese individuellen Rückmeldungen zur Schulung und den Schulungsmethoden ergeben sich Ansatzpunkte zur Weiterentwicklung des Schulungskonzeptes. Gerade in dieser Hinsicht bewährte sich der Fragebogen als klassische Methode für das Feedback von den einzelnen Probanden.

Kombination der verschiedenen Bewertungsmethoden

Die Kombination verschiedener Bewertungsmethoden ist aus der Literatur bekannt. So wurde in Studien mit Patienten eine Checkliste als sinnvolle Ergänzung zu den Messungen mit dem IM (82;85) dargestellt. In der vorliegenden Studie wurde nun die Schulung von Pharmaziestudierenden als zukünftige Trainer von Patienten zusätzlich zu Checkliste und IM noch mit einem Fragebogen begleitet.

Die Kombination der Bewertungsmethoden IM für das Inhalationsmanöver und Checkliste für die Inhalations- und Beratungskompetenz ermöglichte eine umfassende Analyse und Beurteilung des Schulungsbedarfes jedes Probanden vor der Schulung, der Veränderungen während der Schulung und des Schulungserfolges am Ende der Schulung. Mit dem Fragebogen für die Selbsteinschätzung und die Rückmeldung zur Schulung konnte zusätzlich die Schulungsrezeption durch die Probanden erfasst werden.

Mit der Kombination ergänzten sich die Stärken der einzelnen Methoden und die Schwachstellen konnten weitgehend kompensiert werden. So ermöglichte der IM eine differenzierte Erfassung und Bewertung des Inhalationsmanövers, aber nicht der anderen Schritte des kompletten Inhalationsvorganges und der Handhabung. Dagegen ist die Checkliste ein umfassendes Bewertungstool für den gesamten Inhalationsvorgang, aber beinhaltet das Risiko einer fehlerbehafteten Analyse des Inhalationsmanövers. Der Fragebogen ermöglichte eine Ergänzung der beiden Bewertungsmethoden durch die Schulungswahrnehmung aus Sicht der Probanden, die teilweise vom „objektiven“ Fremdbild abweicht.

4.5.4 Schulungsmethoden

Schulungsmethoden für das Atemtraining

Den Einsatz des IM mit seiner Schulungsfunktion für die Ausbildung von Pharmaziestudierenden bewerteten die Probanden der Schulungsgruppe optisches Feedback als positiv, da ihrer Meinung nach die Visualisierung des Atemluftstromes ein besseres Verständnis für das Inhalationsmanöver ermöglichte. Aus dem gleichen Grund schätzten sie den Einsatz des Schulungsprogrammes des IM für die Schulung von Patienten positiv ein. Das Gerät entsprach auch ihrem Wunsch nach einem objektiven Kontrollwerkzeug in ihrer Funktion als Trainer für die Patienten.

Im Einzelnen wurden von den Probanden der Schulungsgruppe optisches Feedback verschiedene Aspekte der Atemschulung mit dem Schulungsprogramm des IM positiv hervorgehoben. Die Erfahrung das eigene Atemmanöver optisch live mitverfolgen und ggf. direkt korrigieren zu können sowie die Visualisierung des Zielbereiches half – differenzierter und anschaulicher als eine rein verbale Rückmeldung – bei der Festigung eines „Atemgefühls“. Die direkte Rückmeldung einer Verbesserung ihres Inhalationsmanövers im Rahmen der Schulung wurde als hilfreiche Lernerfahrung bezüglich der Beeinflussungsmöglichkeit der Inhalationsparameter durch die eigene Atemtechnik bewertet. Dabei erhöhte die Rückmeldung einer Verbesserung auch die Motivation der Probanden.

Die Reaktionen der Probanden waren durchaus unterschiedlich. Bei der erstmaligen Inhalation mit Blick auf den Bildschirm des IM zeigte sich bei einigen Studierenden zunächst eine Verschlechterung. Da die Schulungsinhalation sich aufgrund der technischen Begleitung von einer „normalen“ Inhalation im Alltag unterscheidet, birgt dies das Risiko einer initialen Verunsicherung der Probanden (Erstverschlechterung). Dieses Risiko ist umso höher, je komplexer und technischer das Trainingsgerät ist d.h. umso größer der Unterschied zur gewohnten Situation ist. Durch mehrfache Inhalation erfolgte bei den betroffenen Probanden aber eine schnelle Gewöhnung, so dass die Probanden in der Schulungsgruppe optisches Feedback nach zweimaliger Inhalation die Zielbereiche bei beiden Inhalatoren sicher erreichten.

Die theoretisch-praktischen Anweisungen des Atemtrainers zur Vermittlung der für den jeweiligen Inhalator notwendigen Inhalationstechnik führten auch in der Schulungsgruppe Trainer-Feedback zu einem Schulungserfolg. Gegenüber dem optischen Feedback durch den IM ergab die verbale Instruktion durch den Atemtrainer teilweise auch Vorteile für die Probanden der Schulungsgruppe Trainer-Feedback, die sich durch bessere theoretische Kenntnisse für den Schritt Atemmanöver zeigten. Die Probanden konnten diesen Schritt besser beschreiben.

Allerdings beinhalten verbale Anweisungen auch das Risiko von Kommunikationsproblemen oder Missverständnissen zwischen dem Atemtrainer und den Probanden. Basheti et al. 2014 zeigten, dass für die Schulung von Pharmaziestudierenden rein verbale Anweisungen nicht ausreichen, weshalb in unserer Untersuchung ein theoretisch-praktisches Atemtraining durchgeführt wurde (71). Auch hierbei zeigte sich das Risiko einer Verschlechterung der In-

halationskompetenz innerhalb der Schulung – als problematisch erwies sich vor allem die Einschätzung des inspiratorischen Spitzenflusses ohne Messung und Visualisierung mittels IM.

Unsere Untersuchung zeigte, wie auch andere Untersuchungen zum Einfluss des Feedbacks bei Patienten, dass die Art des Feedbacks in Schulungen eine wesentliche Rolle für den Lernerfolg spielt (85). Um eine optimale Wirkung hervorzurufen, sollte nach Kovacs et al. ein quantitatives Feedback verwendet werden (96). Ebenso zeigten Toumas-Shehata et al. 2014, dass das quantitative Feedback des Messprogramms des IM beim Inhalationstraining überdurchschnittlich hohe und langfristige Erfolgsquoten bei Patienten erzielen kann (85). Dieser Ansatz bietet auch für eine Trainerschulung ein hohes Potential, das es zukünftig zu überprüfen gilt.

Die Checkliste als Schulungstool für die Inhalations- und Beratungskompetenz

Nach Abschluss eines mit der Checkliste bewerteten Inhalationsvorganges ermöglichten die Checklistenenergebnisse eine systematische Rückmeldung durch den Trainer. Die Bestätigung der korrekten Schritte diente dabei der Festigung des Wissens und des Könnens der Probanden sowie der Motivation durch die Bestätigung der richtigen Ausführung. Durch die Ergänzung und Korrektur von unvollständig bzw. fehlerhaft beschriebenen/durchgeführten Schritten wurde das Wissen und Können der Probanden verbessert und es fand eine Fokussierung der Verbesserungsanstrengungen auf die Hauptfehler/therapielevanten Fehler statt. Die Vermittlung von guten Formulierungsbeispielen und geeigneten praktischen Demonstrationen im Rahmen der Schulung verbesserte die Beratungskompetenz der Studierenden.

Darüber hinaus ermöglichte die Analyse der Hauptfehler bzw. der besonders schulungsresistenten Fehler Ansätze für Nach-/Wiederholungsschulungen sowie Verbesserungsansätze für die Schulung selbst.

Insgesamt erwies sich die Checkliste durch die systematische Verbesserung der durch sie identifizierten Fehler als geeignetes Schulungsinstrument zur Steigerung der Beratungskompetenz von Pharmaziestudierenden als zukünftige Trainer von Patienten.

Aus Sicht der Untersuchung wäre das Aushändigen der ausgefüllten Checkliste an die Probanden am Ende der Schulung sinnvoll, wie das üblicherweise auch bei Patienten zur (Selbst-)Reflexion der eigenen Inhalationskompetenz nach einer Schulung erfolgt. Wenn zuvor die Probanden auch eine Checkliste zur systematischen Selbstbeurteilung ausfüllen, wäre mit der vom Trainer ausgefüllten Checkliste ein direkter Vergleich Selbstbild-Fremdbild möglich.

Geeignete Kombination von Bewertungsmethoden zur Beurteilung der Schulungseffekte

Zusätzlich zur Checkliste besteht der Bedarf an einer geeigneten objektiven Analysemethode für das Atemmanöver wie z.B. dem IM mit der Möglichkeit verschiedene Inhalatoren über entsprechende Adapter direkt anschließen zu können. Alternativ zum IM gibt es auch

technisch vergleichsweise einfache Inhalationstrainingssysteme (s. Kapitel 1.4.3). Inhalationstrainingssysteme wie der Flotone® verwenden als Signal Pfeiftöne, die ab einem festgelegten inspiratorischen Fluss ertönen. Dies ermöglicht sowohl dem inhalierenden Probanden ein akustisches Feedback als auch dem Trainer eine Beurteilung des Inhalationsmanövers. Ein optisches Feedback zum Inhalationsmanöver gibt der Vitalograph AIM (Aerosol-Inhalations-Monitor) mit einem farbigen Aufblinken bei Erreichen der unterschiedlichen (Ziel-)Bereiche. Diese Geräte sind kostengünstig verfügbar bzw. werden teilweise auch von den Herstellern von Inhalationspräparaten zur Verfügung gestellt (z.B. für Diskus/Turbohaler), sie ermöglichen allerdings keine Dokumentation der Inhalationsmanöver. Eine komplexere akustische Analyse der Inhalationsmanöver von Patienten mit dem Diskus zeigt die Untersuchung von D'Arcy et al. 2014 (97).

4.5.5 Gesamtes Schulungskonzept

Unsere Untersuchung zeigte, dass das kombinierte Schulungskonzept mit einer intensiven Schwerpunktschulung für das Inhalationsmanöver in Verbindung mit einer umfassenden Gesamtschulung des vollständigen Inhalationsvorganges sinnvoll ist. Bewährt hat sich dabei vor allem die initiale Konzentration auf das Atemmanöver, d.h. die punktuelle Schulung des kritischsten und schwierigsten Teils des Inhalationsvorganges, ohne Ablenkung durch die anderen Handhabungs- und Ablaufschritte.

Vielfach zeigte sich, dass das Atemmanöver bei Inhalationsschulungen ein besonders schwieriger Schritt ist, weil er

- auch bei ausführlicher Beschreibung schwer zu vermitteln ist
- auch bei verstandener Instruktion schwer umzusetzen ist
- auch von einem geschulten Beobachter schwer zu bewerten ist

In der praktischen Ausführung ist es wesentlich, dass das Atemmanöver sicher durchgängig bis zum Ende ausgeführt wird. Da das Atemmanöver einen wesentlichen Einfluss auf die pulmonale Deposition hat, ist es gerade bei Inhalationsschulungen von Inhalatoren die Einzeldosen zur Verfügung stellen von entscheidender Bedeutung zur Optimierung der verfügbaren Arzneistoffdosis.

Die anschließende Schulung des Gesamtablaufes des Inhalationsvorganges mit seinen vielfältigen Handhabungs- und Ablaufschritten, dessen Komplexität sich aus der erforderlichen Abfolge der mehr oder weniger schwierigen Einzelaktivitäten ergibt, konnte auf die vorher erworbene Atemkompetenz aufsetzen.

Der zweite wichtige Aspekt des Schulungskonzeptes war die direkt aufeinanderfolgende Schulung mit zwei Inhalatoren mit unterschiedlichen Anforderungen. Zwar zeigten Kamin et al., dass Patienten bei der gleichzeitigen Schulung mit zwei unterschiedlichen Inhalatortypen Schwierigkeiten haben können (Übertragungsprobleme), unsere Schulung mit Probanden erfolgte aber trotzdem sowohl mit einem DA und einem PI, weil Pharmaziestudierende als zukünftige Trainer von Patienten die Problematik grundsätzlich unterschiedlicher Inhalati-

onsmanöver bzw. unterschiedlicher Handhabungs-/Ablaufschritte nicht nur kennen, sondern auch durch eigene Erfahrung nachvollziehen können müssen (83).

Optimierung der Schulungsressourcen

Aufgrund des Zeitbedarfs einer individuellen Schulung (bei unserer Schulung ca. 30 Minuten pro Student) wäre das Schulungskonzept aus dieser Untersuchung auch mit Kleingruppen (ca. 6-10 Studierende) vorstellbar. Kritisch ist diesbezüglich die aktuell begrenzte Verfügbarkeit des IM als Schulungswerkzeug – hier könnte eine beispielhafte Darstellung des korrekten Atemmanövers anhand von Abbildungen aus dem Schulungsprogramm des IM erfolgen. Allerdings wäre bei Schulungen ohne IM ein adäquater Ersatz für eine objektive Bewertung des Inhalationsmanövers notwendig.

4.5.6 Ausblick

Zukünftige Inhalationsschulungen bei der Ausbildung von Pharmaziestudierenden

Bei Pharmaziestudierenden in höheren Semestern/im Praktischen Jahr muss von größeren Unterschieden bei den Kenntnissen und Erfahrungen bezüglich der Inhalation mit verschiedenen Inhalatoren ausgegangen werden. Für eine effektive Schulung ist daher eine Schulungseinführung sinnvoll, die die zu schulenden Vorgänge für die Teilnehmer ohne Vorkenntnisse begreifbar macht und für die Teilnehmer mit unterschiedlichen Vorkenntnissen und -erfahrungen konkretisiert. Eine Möglichkeit dazu ist eine Selbstvorbereitung der Probanden auf die erste Inhalation vor der Schulung durch das Selbststudium des Beipackzettels ggf. auch in Verbindung mit einer nicht ausgefüllten Checkliste. Basheti et al. 2014 führten beispielsweise mit Studierenden ein Basistraining mit den in ihrer Schulung vorgesehenen Checklisten durch (71). Alternativ oder ergänzend können die notwendigen Grundkenntnisse bei den Schulungsteilnehmern auch mit einer Demonstration des Inhalationsvorganges durch den Trainer bzw. durch ein entsprechendes Video erreicht werden. Hierfür eignen sich z.B. die Trainingsvideos der deutschen Atemwegsliga im Internet (75;98), die Instruktionen für die Handhabung aller gängigen Inhalatoren geben. Tafti et al. 2011 zeigten hierzu, dass Videotraining für die spezielle Handhabung einzelner Inhalatoren genauso effektiv sein können wie ein individuelles Training (99).

Nach der Identifizierung der schulungsintensiven und schulungsresistenten Schritte der Inhalation mit einem DA oder PI im Rahmen der Untersuchungen wurden von Bettina Stollhoff und Hannah Walz-Jung für die Trainingsapotheke der Universitätsmedizin Mainz Schulungsmaterialien für Inhalatoren, die Einzeldosen zur Verfügung stellen, entwickelt (s. Abbildung 56). Um inhalatorspezifische und allgemeine Schritte des Inhalationsvorgangs klar zu veran-

schaulichen wurde dieser nach Pearce 2011 in die drei Abschnitte Vorbereitung, Inhalationsmanöver und Nachbereitung eingeteilt und das Atemmanöver rot markiert (100).

Ein zusätzlicher Aspekt ergibt sich bei Schulungen mit verschiedenen Schulungsansätzen, die miteinander verglichen werden sollen. Hier ist vor Studienbeginn neben der Bestandsaufnahme der Vorkenntnisse auch eine Erfassung der Atemleistung der einzelnen Probanden sinnvoll, um ggf. Probanden mit deutlich unterschiedlicher Atemleistung gleichmäßig auf die verschiedenen Schulungsgruppen zu verteilen.

Wiederholungsschulungen

Für den Erfolg der Atemschulung erwies sich das aktive Training der Probanden durch mehrfaches praktisches Inhalieren mit den unterschiedlichen Inhalatortypen als besonders wichtig. Gleiches gilt für die wiederholte praktische Durchführung des kompletten Inhalationsvorganges mit simulierten Beratungsgesprächen für die verschiedenen Inhalatoren. Im Sinne der Nachhaltigkeit für die Beratungskompetenz von Pharmaziestudierenden als zukünftige Trainer von Patienten erscheint es wichtig, Nachschulungen – insbesondere für die schulungskritischen Schritte – bzw. Auffrischungsschulungen vorzusehen. Systematische Ansätze dazu fehlen derzeit in der Aus- und Fortbildung von Pharmaziestudierenden und Apothekern, die bestehenden Angebote erfolgen universitäts- bzw. länderspezifisch oder durch die pharmazeutische Industrie im Rahmen des Marketings.

Weiterentwicklung des IM als Schulungs- und Bewertungswerkzeug für die Schulung von „Healthcare professionals“

Da die Vielzahl der unterschiedlichen Inhalationsgeräte eine besondere Herausforderung für „Healthcare professionals“ darstellt, ist der IM, der die Möglichkeit bietet verschiedene Originalinhalatoren anzuschließen, ein gutes Schulungs- und Beurteilungswerkzeug für ihre Ausbildung als Trainer. Auch für Medizinstudierende, die aus ihrer Ausbildung bereits den Pneumotachographen aus der Lungenfunktionsmessung kennen, wäre der IM ein leicht verständliches Schulungswerkzeug bei Inhalationsschulungen.

Ein Ansatz zur Weiterentwicklung des IM als Analyse- und Schulungswerkzeug wäre die Entwicklung weiterer Adapter – idealerweise für alle marktüblichen Inhalatortypen – da so ein direkter Gerätevergleich bzw. eine universelle Inhalationsschulung mit einem Trainingsgerät möglich wäre. Für die Verwendung als Schulungswerkzeug wäre darüber hinaus die Kombination der Bildschirmdarstellungen des Schulungsprogrammes mit dem quantitativen Feedback des Messprogrammes als weitere Feedbackfunktion zur spezifischeren Erläuterung des Inhalationsmanövers wünschenswert.

4.6 SCHLUSSFOLGERUNGEN

Speziell für Pharmaziestudierende als zukünftige Trainer, die oft wenig eigene Inhalationserfahrung haben, bietet das entwickelte Schulungskonzept mit einem initialen Schwerpunkttraining des Atemmanövers in Kombination mit einer umfassenden Schulung des kompletten Inhalationsvorganges in Form von simulierten Beratungsgesprächen die Möglichkeit, innerhalb relativ kurzer Zeit gute theoretische und praktische Kenntnisse zu erwerben und dabei gleichzeitig ein besseres Patientenverständnis zu bekommen.

Den Pharmaziestudierenden konnte sowohl durch die Schulung mithilfe eines computergestützten optischen Feedbacksystem als auch durch die konventionelle theoretisch-praktische Atemschulung mit einem Trainer die erforderliche Atemtechnik verschiedener Grundtypen von Einzeldosisinhalationsgeräten (DA und PI) vermittelt und die Qualität ihrer Inhalationsmanöver optimiert werden. Bei der ergänzenden Schulung mittels einer Checkliste konnte durch das Feedback zu den mündlichen und praktischen Inhalten der simulierten Beratungsgespräche die Qualität des Inhalationsvorganges und die Kompetenz als zukünftige Trainer noch weiter verbessert werden. Die Selbstbewertung und die persönliche Rückmeldung der Probanden mithilfe des Fragebogens zu ihrer Inhalationskompetenz bestätigte den Schulungserfolg sowie die Bedeutung eines hochwertigen Feedbacks als wertvolles Schulungselement zur Optimierung der Inhalationsqualität.

Die Kombination der drei Bewertungsmethoden erwies sich als geeignet, um eine umfassende Analyse des Einflusses von unterschiedlichen Schulungselementen auf die Qualität von Inhalationsmanövern, auf die Inhalationstechnik sowie auf die Beratungskompetenz bei Pharmaziestudierenden durchzuführen und diese mit der eigenen Wahrnehmung der Probanden zu vergleichen. Dabei stellte vor allem das Erkennen von suboptimalen Atemmanövern eine Herausforderung dar, die mit einem geeigneten Analysegerät wie dem IM gut gelöst werden konnte.

5. ZUSAMMENFASSUNG/SUMMARY

5.1 ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT

Zur Optimierung der Inhalationstherapie wurden im Rahmen dieser Arbeit drei Fragestellungen bearbeitet. Es wurden Untersuchungen zur rationalen Geräteauswahl von Druckluftverneblern für Kinder und Erwachsene, Stabilitätsuntersuchungen von Inhalationslösungen sowie Untersuchungen zum computergestützten Inhalationstraining von Pharmaziestudierenden als zukünftige Berater von Patienten mit inhalativer Therapie durchgeführt.

Vergleichende Untersuchung der Aerosolcharakteristika von Druckluftverneblern

Die Wirksamkeit der Inhalationstherapie mit Druckluftverneblern wird wesentlich durch die Menge und die Qualität des dem Patienten zur Verfügung stehenden Aerosols bestimmt. Im Hinblick auf die unzureichend beschriebene Aerosolperformance der auf dem Markt verfügbaren Druckluftvernebler wurden in Simulationsversuchen (Atemzugsimulation und Kaskadenimpaktion) verschiedene Geräte bezüglich der Outputparameter und der Partikelgrößenverteilung der erzeugten Aerosole unter standardisierten Versuchsbedingungen charakterisiert. Die Untersuchungsergebnisse können zur Optimierung der Behandlungseffektivität genutzt werden, indem ein Vernebler mit einer hohen Respirable Drug Delivery Rate und damit einer hohen intrapulmonalen Deposition gewählt wird.

Die auf dem Markt befindlichen Druckluftvernebler liefern bei simulierter Verneblung von Salbutamol mit einem kindertypischen Atemmanöver unterschiedlich hohe Abgaberraten der Aerosole und unterschiedliche Partikelgrößenverteilungen. Von fünf untersuchten Modellen erwiesen sich die als spezifisch für Kinder deklarierten Druckluftvernebler LC Sprint und Calimero als am geeignetsten. Ebenso ergaben die simulierten Atemmanöver eines Erwachsenen bei modellhafter Verneblung von Salbutamol deutliche Unterschiede der Outputparameter und der Partikelgrößenverteilung für die neun ausgewählten Druckluftvernebler. Die vorliegenden Untersuchungen bestätigen die Wichtigkeit und Dringlichkeit, Druckluftvernebler unter standardisierten Versuchsbedingungen bzgl. der Outputparameter und der Partikelgrößenverteilung der erzeugten Aerosole zu charakterisieren und eine Deklaration aller Leistungsdaten in den Gebrauchs – und Fachinformationen einzufordern.

Stabilitätsuntersuchungen von Inhalationslösungen

Bei der Feuchtinhalation mischen mindestens 25% der Patienten, die mehrere Arzneimittel pro Tag inhalieren müssen, die anzuwendenden Präparate aus Zeitgründen zusammen und inhalieren diese simultan. Voraussetzung dafür sind die physikalisch-chemische Stabilität und eine vergleichbare Aerosolqualität der Mischinhalationslösungen/-suspensionen. Im Rahmen dieser Arbeit wurden Untersuchungen zur physikalisch-chemischen Stabilität der Mischung von 5,85%-iger hypertoner NaCl-Lösung und Colistimethat durchgeführt.

Die mikrobiologische Aktivität des Antibiotikums in der Mischung mit hypertoner 5,85%-iger NaCl-Lösung und mit isotoner 0,9%-iger NaCl-Lösung ist direkt nach Rekonstitution und nach 48 h Lagerung vergleichbar. Entsprechend den Untersuchungsergebnissen ist die

physikalisch-chemische Kompatibilität gegeben und es kann eine simultane Inhalation des Antibiotikums zusammen mit hypertoner NaCl-Lösung als Sekretolytikum erfolgen. Dabei wird grundsätzlich die Inhalation unmittelbar nach der Zubereitung empfohlen und die klinische Wirksamkeit sollte überprüft werden.

Untersuchungen zur Optimierung der Schulung der Inhalationstechnik und der Beratungskompetenz von Pharmaziestudierenden

Um die Beratungskompetenz von Pharmaziestudierenden als zukünftige Berater für Patienten mit inhalativer Therapie zu verbessern, wurde im Rahmen dieser Untersuchung ein neues Schulungskonzept mit einem initialen, vertieften Training des Inhalationsmanövers und einer anschließenden, umfassenden Schulung des kompletten Inhalationsvorganges für verschiedene Grundtypen von Einzeldosisinhalationsgeräten (DA und PI) umgesetzt.

Hierzu wurde mit dem IM erstmals ein computerbasiertes Schulungs- und Bewertungsprogramm für das Inhalationsmanöver im Rahmen der studentischen Ausbildung eingesetzt. Der Einfluss eines direkten optischen Feedbacks des Atemflusses während der Inhalation wurde untersucht und mit der Wirkung eines theoretisch-praktischen Atemtrainings durch einen Trainer verglichen. Ergänzend dazu wurde die Inhalationstechnik der Studierenden sowie ihre Beratungskompetenz zur Anwendung der beiden Inhalatoren anhand einer optimierten Checkliste analysiert und im zweiten Teil der Schulung anhand eines Trainer Feedbacks zu ihren Beratungsgesprächen bezüglich der verbalen Beschreibung und der praktischen Durchführung der einzelnen Schritte optimiert. Mit Hilfe eines Fragebogens erfolgte durch die Probanden eine (Selbst-)Beurteilung der eigenen Inhalationskompetenz vor und nach der Schulung sowie der persönlichen Schulungserfahrungen und der Schulummente.

Bei der Atemschulung ließ sich bei beiden Inhalatortypen das jeweils notwendige, unterschiedliche Inhalationsmanöver sowohl durch den Einsatz des computergestützten optischen Feedback-Systems als auch durch die konventionelle theoretisch-praktische Atemschulung mit einem Trainer (Trainer-Feedback) deutlich verbessern. Die Erfahrung, das eigene Atemmanöver mit Hilfe des IM optisch live mitverfolgen und ggf. direkt korrigieren zu können, sowie die Visualisierung des Zielbereiches erwiesen sich im Vergleich zum Trainer-Feedback als vorteilhaft. Demgegenüber zeigte die verbale Instruktion durch den Atemtrainer teilweise Vorteile bei den theoretischen Kenntnissen der Probanden zum Atemmanöver. Durch die systematische Schulung mit einer Checkliste ließ sich bei beiden Schulungsgruppen insgesamt eine vergleichbare Steigerung der Qualität des kompletten Inhalationsvorganges und der Beratungsgespräche erreichen. Die Selbsteinschätzung der Probanden bezüglich der persönlichen Inhalationskompetenz stimmte weitgehend mit der Beurteilung durch den Trainer bzw. mit den Messungen mittels IM überein.

Speziell für Pharmaziestudierende als zukünftige Trainer, die oft wenig eigene Inhalationserfahrung haben, bietet das für diese Arbeit entwickelte Schulungskonzept mit einem initialen Schwerpunktraining des Atemmanövers in Kombination mit einer umfassenden Schulung des kompletten Inhalationsvorganges in Form von simulierten Beratungsgesprächen die Möglichkeit, innerhalb relativ kurzer Zeit gute theoretische und praktische Kenntnisse zu erwerben und dabei gleichzeitig ein besseres Patientenverständnis zu bekommen.

5.2 SUMMARY OF WORK

In order to optimize inhalation therapy, three questions were addressed within this thesis. Studies have been conducted on the rational device selection for compressed air nebulizers for children and adults as well as stability studies of inhalation solutions and investigations on a computer-assisted inhalation training for pharmaceutical students as future consultants of patients with inhalation therapy.

Comparative study of the aerosol characteristics of jet nebulizers

The effectiveness of the inhalation therapy with jet nebulizers is essentially determined by the quantity and the quality of the aerosol available to the patient. In view of the inadequately described aerosol performance of the compressed air nebulizers available on the market, different devices were characterized in simulation experiments (breath simulations and cascade impaction) under standardized conditions with respect to the output parameters and the particle size distribution of the generated aerosols. The results of these investigations can be used to optimize the treatment efficacy by selecting a nebulizer with a high respirable drug delivery rate and thus a high intrapulmonary deposition.

Simulating a breathing pattern typical for children, nebulization of salbutamol inhalation solution with compressed air nebulizers available on the market provided different aerosol delivery rates and different particle size distributions. Of the five models tested, the nebulizers LC Sprint and Calimero, especially proposed for the use for children, proved to be the most suitable devices. Likewise, a simulated adult breathing maneuver in model nebulization of salbutamol showed significant differences in the output parameters and the particle size distribution for the nine selected compressed air nebulizers.

The present investigations confirm the importance and urgency of characterizing jet nebulizers under standardized experimental conditions with regard to the output parameters and the particle size distributions of the produced aerosols and to request a declaration of all performance data in the application instruction and package leaflet.

Stability studies of inhalation solutions

In wet inhalation, at least 25% of the patients who have to inhale several drugs per day mix different inhalation solutions and inhale them simultaneously in order to save time. Preconditions for this procedure are physicochemical stability and comparable aerosol quality of the mixed solutions/suspensions. Within the scope of this thesis, studies on the physicochemical stability of the mixture of 5.85% hypertonic NaCl solution and colistimethate were performed.

The microbiological activity of the antibiotic in the mixtures with hypertonic 5.85% NaCl solution and with isotonic 0.9% NaCl solution was comparable both directly after reconstitution and after 48 h storage. Corresponding to the results of the investigation, the physicochemical compatibility is given and simultaneous inhalation of the antibiotic together with hypertonic NaCl solution as a secretolytic agent can be performed. In principle, inhalation of

the mixture is recommended immediately after preparation, but clinical outcome needs to be confirmed.

Investigations to optimize the training for inhalation technique and consulting competence in pharmacy students

In order to improve the advisory competence of pharmacy students as future consultants for patients with inhalation therapy, a new training concept was examined with an initial in-depth training of the breathing maneuver during inhalation and a subsequent comprehensive training of the complete inhalation procedure for different types of single dose inhalation devices (pMDI and DPI).

For this purpose, the inhalation manager (IM) was used for the first time as a computer-based training and evaluation program for inhalation maneuvers in student education. The influence of a direct optical feedback of the respiratory flow during the inhalation was examined and compared with the effect of theoretical-practical breath training by a trainer. In addition, the inhalation techniques of the students as well as their advisory competence on the application of the two inhalers were analyzed using an optimized checklist. In the second part of the training these checklist results were used to improve the advisory competence of the students by a trainer feedback to their individual verbal description and practical execution of the individual steps of the inhalation procedure. With the help of a questionnaire, a (self) assessment by the students took place regarding their inhalation competency before and after the training as well as their training experiences and the training elements.

During the breathing training the different inhalation maneuvers for pMDI and DPI could be significantly improved, both by the use of the computer-assisted optical feedback system as well as by the conventional theoretical-practical breathing training with a trainer (trainer-feedback). The experience of tracking the own breathing maneuver with the aid of the IM and, if necessary, directly correcting it, as well as the visualization of the target area for the breathing flow proved to be an advantage compared to the trainer feedback. On the other hand, the verbal instruction by the respiratory trainer showed partial advantages in regard to the theoretical knowledge of the respective students about the inhalation maneuver. Overall by means of the systematic feedback training based on the checklist results, both training groups could achieve a comparable increase in the quality of the complete inhalation process and the simulated patient consultations. The self-assessment of the subjects with regard to their personal inhalation competency was largely consistent, both with the assessment by the trainer and the measurements of the IM.

Especially for pharmacy students as future advisors for respiratory patients, themselves often having little personal inhalation experience, the developed training concept from our study with a focused training of the breathing maneuver during inhalation combined with a comprehensive training of the complete inhalation process by means of simulated consultation, offers the possibility to acquire good theoretical and practical knowledge within a relatively short period of time and gaining a better understanding of the patient needs simultaneously.

6. LITERATURVERZEICHNIS

In den Manuskripten des Kapitels 2.1 und 2.2 und der Publikation in Kapitel 3.2 befindet ist jeweils ein gesondertes Literaturverzeichnis.

- (1) Boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR, Bauer TT, Carone M, Dautzenberg B, et al. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. *Eur Respir J* 2001 Jul;18(1):228-42.
- (2) Kamin W, Schwabe A, Krämer I. Inhalation solutions: which one are allowed to be mixed? Physico-chemical compatibility of drug solutions in nebulizers. *J Cyst Fibros* 2006 Dec;5(4):205-13.
- (3) Kamin W, Erdnuss F, Krämer I. Inhalation solutions--which ones may be mixed? Physico-chemical compatibility of drug solutions in nebulizers--update 2013. *J Cyst Fibros* 2014 May;13(3):243-50.
- (4) Krämer I, Walz-Jung H, Stanko C, Kamin W. Physicochemical compatibility of nebuliser solution admixtures containing colistimethate and hypertonic saline or colistimethate, fluticasone-17- propionate, ipratropium bromide and salbutamol sulphate. *Eur J Pharm Sci* 2013;20:36-41.
- (5) Molimard M, Raheison C, Lignot S, Balestra A, Lamarque S, Chartier A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and inhaler device handling: real-life assessment of 2935 patients. *Eur Respir J* 2017 Feb;49(2).
- (6) Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, Cinti C, Lodi M, Martucci P, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med* 2011 Jun;105(6):930-8.
- (7) Klijn SL, Hilgsmann M, Evers SMAA, Roman-Rodriguez M, van der Molen T, van Boven JFM. Effectiveness and success factors of educational inhaler technique interventions in asthma & COPD patients: a systematic review. *NPJ Prim Care Respir Med* 2017 Apr 13;27(1):24.
- (8) Schulz M. Comment: When does pharmaceutical care impact health outcomes? A comparison of community pharmacy-based studies of pharmaceutical care for patients with asthma. *Ann Pharmacother* 2005 Jul;39(7-8):1371.
- (9) Hammerlein A, Muller U, Schulz M. [Involving pharmacists in the management of asthma patients]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2010;104(2):92-8.
- (10) Hammerlein A, Muller U, Schulz M. Pharmacist-led intervention study to improve inhalation technique in asthma and COPD patients. *J Eval Clin Pract* 2011 Feb;17(1):61-70.
- (11) Reddel HK, Bosnic-Anticevich SZ, Armour CL, Basheti I. Pharmacist interventions in asthma. *Eur Respir J* 2008 Sep;32(3):812.
- (12) Basheti IA, Armour CL, Reddel HK, Bosnic-Anticevich SZ. Long-term maintenance of pharmacists' inhaler technique demonstration skills. *Am J Pharm Educ* 2009 Apr 7;73(2):32.

- (13) Basheti IA, Qunaibi EA, Hamadi SA, Reddel HK. Inhaler technique training and health-care professionals: effective long-term solution for a current problem. *Respir Care* 2014 Nov;59(11):1716-25.
- (14) Hawksworth GM, James L, Chrystyn H. Characterization of the inspiratory manoeuvre when asthmatics inhale through a Turbohaler pre- and post-counselling in a community pharmacy. *Respir Med* 2000 May;94(5):501-4.
- (15) Emmerton LM, Smith L, LeMay KS, Krass I, Saini B, Bosnic-Anticevich SZ, et al. Experiences of community pharmacists involved in the delivery of a specialist asthma service in Australia. *BMC Health Serv Res* 2012 Jun 18;12:164.
- (16) Schulz M, Verheyen F, Muhlig S, Muller JM, Muhlbauer K, Knop-Schneickert E, et al. Pharmaceutical care services for asthma patients: a controlled intervention study. *J Clin Pharmacol* 2001 Jun;41(6):668-76.
- (17) Mangiapane S, Schulz M, Muhlig S, Ihle P, Schubert I, Waldmann HC. Community pharmacy-based pharmaceutical care for asthma patients. *Ann Pharmacother* 2005 Nov;39(11):1817-22.
- (18) Basheti IA, Reddel HK, Armour CL, Bosnic-Anticevich SZ. Improved asthma outcomes with a simple inhaler technique intervention by community pharmacists. *J Allergy Clin Immunol* 2007 Jun;119(6):1537-8.
- (19) Self TH, Brooks JB, Lieberman P, Ryan MR. The value of demonstration and role of the pharmacist in teaching the correct use of pressurized bronchodilators. *Can Med Assoc J* 1983 Jan 15;128(2):129-31.
- (20) Scheuch G. *Aerosole in der Inhalationstherapie – Grundlagen und Anwendungen*. München-Deisenhofen. Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle; 1997.
- (21) Möller A. *Hypertone Salzlösung bei Atemwegserkrankungen – Grundlagen und praktische Anwendung*. Bremen: UNI-MED-Verlag; 2015. p. 24-30.
- (22) Bitterle E, Mueller D, Norm T, Warner R, Weigand A, Cambridge L, et al. Aerosol characterization of hypertonic saline (Hyper-Sal TM 3.5% and 7%) in jet nebulizer and the eFlow®. Poster Nr. 378; 21. North American Cystic Fibrosis Conference. 2007.
- (23) Bitterle E, Luithlen A, Reul K, Mueller D, Keller M. Aerosol characteristics of hypertonic saline (HS) nebulized by the eFlow®rapid. Poster Nr. 109; 31. European Cystic Fibrosis Conference (ECFC), Prague . 2008.
- (24) Dhand R. Intelligent nebulizers in the age of the Internet: The I-neb Adaptive Aerosol Delivery (AAD) system. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010 Apr;23 Suppl 1:iii-iv.
- (25) Kamin W. *Neue Aspekte zur effektiven bronchialen Applikation inhalativer Medikamente im Kindesalter*. Habilitation Fachbereich Medizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz; 2007.

- (26) Walsh J, Bickmann D, Breitzkreutz J, Chariot-Goulet M. Delivery devices for the administration of paediatric formulations: overview of current practice, challenges and recent developments. *Int J Pharm* 2011 Aug 30;415(1-2):221-31.
- (27) Wildhaber J, Kamin W. Inhalationstherapie im Kindes- und Jungendalter. UNI-MED-Verlag Bremen; 2010.
- (28) Kamin W, Walz-Jung, Erdnuss F. Altersgerechte Inhalationstherapie. *Kinderärztliche Praxis* 2013 Sep 15;84:290-5.
- (29) Vecellio L. The mesh nebuliser: a recent technical innovation for aerosol delivery. *Breathe* 2006 Mar;2:253-60.
- (30) Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest* 2005 Jan;127(1):335-71.
- (31) Ari A, Restrepo RD. Aerosol delivery device selection for spontaneously breathing patients: 2012. *Respir Care* 2012 Apr;57(4):613-26.
- (32) Pirozynski M, Sosnowski TR. Inhalation devices: from basic science to practical use, innovative vs generic products. *Expert Opin Drug Deliv* 2016 Nov;13(11):1559-71.
- (33) Jahedi L, Downie SR, Saini B, Chan HK, Bosnic-Anticevich S. Inhaler Technique in Asthma: How Does It Relate to Patients' Preferences and Attitudes Toward Their Inhalers? *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2017 Feb;30(1):42-52.
- (34) DIN EN 13544-1:2007. Respiratory therapy equipment – Part 1: Nebulizing systems and their components. 2017. Comité Européen de Normalisation (CEN).
- (35) Kamps N. Inhalationsgeräte als Hilfsmittel der Gesetzlichen Krankenkassen. Kapitel in Scheuch G. *Aerosole in der Inhalationstherapie VIII*. Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle München-Deisenhofen; 2004. p. 145-52.
- (36) Pharmacopée Européenne Ed.7.3. 2.9.18 Zubereitungen zur Inhalation: Aerodynamische Beurteilung feiner Teilchen. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag; 2012.
- (37) HilfsM-RL. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Hilfsmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung. HilfsM-RL Stand: 21. Dezember 2011/15. März 2012 (im Bundesanzeiger AT 10.04.2012 B2) . 2016.
- (38) Melani AS, Pirrelli M, Sestini P, Del DM, Bonavia M, Canessa P, et al. GENEBU Project. Equipment and drugs used for home nebulizer therapy in Italy. *Monaldi Arch Chest Dis* 2002 Oct;57(5-6):231-6.
- (39) Klemmer A, Krämer I, Kamin W. Physicochemical compatibility of nebulizable drug admixtures containing budesonide and colistimethate or hypertonic saline. *Int J Pharm Compd* 2013 May;17(3):254-61.

- (40) Kamin W, Schwabe A, Krämer I. Physicochemical compatibility of fluticasone-17-propionate nebulizer suspension with ipratropium and albuterol nebulizer solutions. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007;2(4):599-607.
- (41) Schwabe A. Physikalisch-chemische Kompatibilität von Mischinhalationslösungen/-suspensionen zur simultanen Feuchtinhalationstherapie bei Mukoviszidose-Patienten. PhD Thesis Johannes Gutenberg-Universität Mainz. 2007.
- (42) Krämer I, Schwabe A, Lichtinghagen R, Kamin W. Physicochemical compatibility of nebulizable drug mixtures containing dornase alfa and ipratropium and/or albuterol. *Pharmazie* 2007 Oct;62(10):760-6.
- (43) Krämer I, Schwabe A, Lichtinghagen R, Kamin W. Physicochemical compatibility of mixtures of dornase alfa and tobramycin containing nebulizer solutions. *Pediatr Pulmonol* 2009 Feb;44(2):134-41.
- (44) Krämer I, Klemmer A. Physico-chemical compatibility: beta-sympathomimetics and other drugs for aerosol inhalation treatment. *Pharm Unserer Zeit* 2011;40:403-9.
- (45) Wollstadt A, Krämer I, Kamin W. Physicochemical compatibility of nebulizable drug admixtures containing colistimethate and tobramycin. *Pharmazie* 2013 Sep;68(9):744-8.
- (46) Klemmer A, Krämer I, Kamin W. Physicochemical compatibility and stability of nebulizable drug admixtures containing Dornase alfa and tobramycin. *Pulm Pharmacol Ther* 2014 Jun;28(1):53-9.
- (47) Stanko C. Optimierung der Inhalationstherapie bei Kindern und Mukoviszidose-Patienten. Bewertung der Anwendbarkeit und Modifikation des Respimats® bei Kindern anhand von Atemflussprofilen. Physikalisch-chemische Kompatibilität und Charakterisierung der aerodynamischen Eigenschaften von Mischinhalationslösungen/-suspensionen zur simultanen Feuchtinhalationstherapie. PhD Thesis Johannes Gutenberg-Universität Mainz. 2010.
- (48) Wollstadt A. Optimierung der inhalativen Therapie bei Patienten mit cystischer Fibrose und bei Kleinkindern – Untersuchungen zur physikalisch-chemischen Kompatibilität ausgewählter Inhalationslösungen zur simultanen Feuchtinhalation und zur Anwendbarkeit des Respimat® Soft Mist™ Inhalers bei Kleinkindern. PhD Thesis Johannes Gutenberg-Universität Mainz. 2012.
- (49) Molimard M, Raheison C, Lignot S, Depont F, Abouelfath A, Moore N. 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.
- (50) Melani AS, Canessa P, Coloretti I, DeAngelis G, DeTullio R, Del DM, et al. Inhaler mishandling is very common in patients with chronic airflow obstruction and long-term home nebuliser use. *Respir Med* 2012 May;106(5):668-76.
- (51) Newman S. Improving inhaler technique, adherence to therapy and the precision of dosing: major challenges for pulmonary drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv* 2014 Mar;11(3):365-78.

- (52) Price D, Bosnic-Anticevich S, Briggs A, Chrystyn H, Rand C, Scheuch G, et al. Inhaler competence in asthma: common errors, barriers to use and recommended solutions. *Respir Med* 2013 Jan;107(1):37-46.
- (53) Sanchis J, Corrigan C, Levy ML, Viejo JL. Inhaler devices - from theory to practice. *Respir Med* 2013 Apr;107(4):495-502.
- (54) Giraud V, Roche N. Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. *Eur Respir J* 2002 Feb;19(2):246-51.
- (55) Basheti IA, Obeidat NM, Ammari WG, Reddel HK. Associations between inhaler technique and asthma control among asthma patients using pressurised MDIs and DPIs. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016 May;20(5):689-95.
- (56) Westerik JA, Carter V, Chrystyn H, Burden A, Thompson SL, Ryan D, et al. Characteristics of patients making serious inhaler errors with a dry powder inhaler and association with asthma-related events in a primary care setting. *J Asthma* 2016;53(3):321-9.
- (57) Price DB, Roman-Rodriguez M, McQueen RB, Bosnic-Anticevich S, Carter V, Gruffydd-Jones K, et al. Inhaler Errors in the CRITIKAL Study: Type, Frequency, and Association with Asthma Outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017 Jul;5(4):1071-81.
- (58) Kamin W, Ehlich H. In Vitro Comparison of Output and Particle Size Distribution of Budesonide from Metered-Dose Inhaler with Three Spacer Devices during Pediatric Tidal Breathing. *Treat Respir Med* 2006;5(6):503-8.
- (59) Winkler R. Konzept eines aktiven Pulverinhalators. PhD Thesis Johannes Gutenberg-Universität Mainz. 2013.
- (60) Al-Showair RA, Tarsin WY, Assi KH, Pearson SB, Chrystyn H. Can all patients with COPD use the correct inhalation flow with all inhalers and does training help? *Respir Med* 2007 Nov;101(11):2395-401.
- (61) Nielsen KG, Auk IL, Bojsen K, Ifversen M, Klug B, Bisgaard H. Clinical effect of Diskus dry-powder inhaler at low and high inspiratory flow-rates in asthmatic children. *Eur Respir J* 1998 Feb;11(2):350-4.
- (62) Urbanetz A. Physikalische Einflüsse steuern die pulmonale Deposition. *Pharm Ztg*, Nr 40 2006.
- (63) Nikander K, Bisgaard H. Impact of constant and breath-synchronized nebulization on inhaled mass of nebulized budesonide in infants and children. *Pediatr Pulmonol* 1999 Sep;28(3):187-93.
- (64) Broeders ME, Sanchis J, Levy ML, Crompton GK, Dekhuijzen PN. The ADMIT series--issues in inhalation therapy. 2. Improving technique and clinical effectiveness. *Prim Care Respir J* 2009 Jun;18(2):76-82.

- (65) Poudel RS, Shrestha S, Bhatta P, Piryani RM. Do Face-to-Face Training and Telephonic Reminder Improve Dry Powder Inhaler Technique in Patients with COPD? *Int J Telemed Appl* 2017;2017:5091890.
- (66) Armour CL, Reddel HK, LeMay KS, Saini B, Smith LD, Bosnic-Anticevich SZ, et al. Feasibility and effectiveness of an evidence-based asthma service in Australian community pharmacies: a pragmatic cluster randomized trial. *J Asthma* 2013 Apr;50(3):302-9.
- (67) Self TH, Arnold LB, Czosnowski LM, Swanson JM, Swanson H. Inadequate skill of healthcare professionals in using asthma inhalation devices. *J Asthma* 2007 Oct;44(8):593-8.
- (68) Tsang KW, Lam WK, Ip M, Kou M, Yam L, Lam B, et al. Inability of physicians to use metered-dose inhalers. *J Asthma* 1997;34(6):493-8.
- (69) Basheti IA, Qunaibi E, Bosnic-Anticevich SZ, Armour CL, Khater S, Omar M, et al. User error with Diskus and Turbuhaler by asthma patients and pharmacists in Jordan and Australia. *Respir Care* 2011 Dec;56(12):1916-23.
- (70) Toumas M, Basheti IA, Bosnic-Anticevich SZ. Comparison of small-group training with self-directed internet-based training in inhaler techniques. *Am J Pharm Educ* 2009 Aug 28;73(5):85.
- (71) Basheti IA. The effect of using simulation for training pharmacy students on correct device technique. *Am J Pharm Educ* 2014 Dec 15;78(10):177.
- (72) Cain WT, Cable G, Oppenheimer JJ. The ability of the community pharmacist to learn the proper actuation techniques of inhaler devices. *J Allergy Clin Immunol* 2001 Dec;108(6):918-20.
- (73) Fink JB, Rubin BK. Problems with inhaler use: a call for improved clinician and patient education. *Respir Care* 2005 Oct;50(10):1360-74.
- (74) Plaza V, Sanchis J, Roura P, Molina J, Calle M, Quirce S, et al. Physicians' knowledge of inhaler devices and inhalation techniques remains poor in Spain. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2012 Feb;25(1):16-22.
- (75) Deutsche Atemwegsliga e.V. Train the Trainer Seminare. <https://www.atemwegsliga.de/train-the-trainer-seminare.html> [Accessed 2017 July 25]
- (76) ABDA - Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e.V. Weiterbildungen für Apotheker. http://www.abda.de/themen/apotheke/fortweiterbildung/weiterbildung/weiterbildungskalender/?&rm=wbdet&wb_id=2153 [Accessed 2017 July 25]
- (77) Lavorini F, Levy ML, Corrigan C, Crompton G. The ADMIT series - issues in inhalation therapy. 6) Training tools for inhalation devices. *Prim Care Respir J* 2010 Dec;19(4):335-41.
- (78) Genz T, Kamin W, Roeder S, Scheuch G, Trammer T, Juenemann R, et al. The Inhalation Quality Check System (IQS): a New Computer-Based Device to Optimize Inhalation Therapy. Annual Congress International Society for Aerosols in Medicine (ISAM). Interlaken 2001.

- (79) Juenemann R, Trammer T, Genz T, Roeder S, Scheuch G, Cloes R. Quality Control in Inhalation Therapy by Assessing Individual Inhalation Flow Patterns with the Inhalation Quality Check System (IQS). Annual Congress International Society for Aerosols in Medicine (I-SAM). Interlaken 2001.
- (80) Kamin WE, Genz T, Roeder S, Scheuch G, Trammer T, Juenemann R, 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.
- (81) Kamin WE, Genz T, Roeder S, Scheuch G, Cloes R, Juenemann R, 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.
- (82) Steier J, Trammer T, Cloes RM, Petro W. Optical feedback training of inhalation with Autohaler and Turbuhaler in COPD patients. *Lung* 2003;181(4):183-92.
- (83) Kamin W, Kreplin A. [Teaching the inhalation manoeuvre to asthmatic children by means of visual feedback]. *Pneumologie* 2007 Mar;61(3):150-6.
- (84) Kreplin A. Verbesserung der Inhalationstechnik bei Kindern mit Asthma bronchiale durch Schulung mit Hilfe eines computergestützten Schulungssystems. PhD Thesis Johannes Gutenberg-Universität Mainz. 2008.
- (85) Toumas-Shehata M, Price D, Basheti IA, Bosnic-Anticevich S. Exploring the role of quantitative feedback in inhaler technique education: a cluster-randomised, two-arm, parallel-group, repeated-measures study. *NPJ Prim Care Respir Med* 2014 Nov 13;24:14071.
- (86) Basheti IA, Bosnic-Anticevich SZ, Armour CL, Reddel HK. Checklists for powder inhaler technique: a review and recommendations. *Respir Care* 2014 Jul;59(7):1140-54.
- (87) Arzbach V. Studenten üben Offizinalltag. *PZ Pharmazeutische Zeitung* 2015 Feb 5;06:14-6.
- (88) Eberlin M, Krämer I. Trainingsapotheke und virtuelles Praktikum. *Deutsche Apothekerzeitung* 2011 Apr 21;151. Jahrgang:56-9.
- (89) Zeiter B, Bayer M, Krämer I. OSCE-Prüfung in Klinischer Pharmazie. *Deutsche Apothekerzeitung* 2014 Nov 13;46(154. Jahrgang):100-2.
- (90) Schuepp KG, Straub D, Moller A, Wildhaber JH. Deposition of aerosols in infants and children. *J Aerosol Med* 2004;17(2):153-6.
- (91) van der Palen J, Klein JJ, van Herwaarden CL, Zielhuis GA, Seydel ER. Multiple inhalers confuse asthma patients. *Eur Respir J* 1999 Nov;14(5):1034-7.
- (92) Bosnic-Anticevich S, Chrystyn H, Costello RW, Dolovich MB, Fletcher MJ, Lavorini F, et al. The use of multiple respiratory inhalers requiring different inhalation techniques has an adverse effect on COPD outcomes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:59-71.

- (93) van der Palen J, Klein JJ, Schildkamp AM. Comparison of a new multidose powder inhaler (Diskus/Accuhaler) and the Turbuhaler regarding preference and ease of use. *J Asthma* 1998;35(2):147-52.
- (94) Basheti IA, Reddel HK, Armour CL, Bosnic-Anticevich SZ. Counseling about turbuhaler technique: needs assessment and effective strategies for community pharmacists. *Respir Care* 2005 May;50(5):617-23.
- (95) Hardwell A, Barber V, Hargadon T, McKnight E, Holmes J, Levy ML. Technique training does not improve the ability of most patients to use pressurised metered-dose inhalers (pMDIs). *Prim Care Respir J* 2011 Mar;20(1):92-6.
- (96) Kovacs G. Procedural skills in medicine: linking theory to practice. *J Emerg Med* 1997 May;15(3):387-91.
- (97) D'Arcy S, MacHale E, Seheult J, Holmes MS, Hughes C, Sulaiman I, et al. A method to assess adherence in inhaler use through analysis of acoustic recordings of inhaler events. *PLoS One* 2014;9(6):e98701.
- (98) Müller T, Muller A, Hubel C, Knipel V, Windisch W, Cornelissen CG, et al. Optimizing inhalation technique using web-based videos in obstructive lung diseases. *Respir Med* 2017 Aug;129:140-4.
- (99) Tafti SF, Shoarzargari L, Heydari M, Khayamikia M, Eslami M, Nasiri S, et al. Comparative study of individual and traditional bedside metered-dose inhaler use and group teaching with video demonstration. *J Pharmacol Pharmacother* 2011 Apr;2(2):112-4.
- (100) Pearce L. How to teach inhaler technique. *Nurs Times* 2011 Mar 1;107(8):16-7.

7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Die Abbildungen der publizierten Veröffentlichung (Kapitel 3.2) sind nachfolgend getrennt aufgelistet.

Abbildung 1: Zuordnung von im deutschen Markt befindlichen Inhalationsgeräten entsprechend der Art der Aerosolentstehung (Stand 2015)	15
Abbildung 2: Inhalatoren, die dem Patienten aktiv Einzeldosen zur Inhalation bereitstellen.	16
Abbildung 3: Pulverinhalatoren, die dem Patienten Einzeldosen zur Inhalation bereitstellen.	16
Abbildung 4: Entscheidungsbaum zur Auswahl von Inhalationsgeräten bei Kindern nach Kamin et al. 2013 (28).	20
Abbildung 5: Ergebnisse der Befragung von 58 Patienten der Mukoviszidose-Ambulanz der Universitätsmedizin Mainz (25).	22
Abbildung 6: Infolyer zur Mischbarkeit von Arzneimitteln in der Feuchtinhalation, Stand Sep 2014 nach (3).	24
Abbildung 7: Fehler in den Einzelschritten des Inhalationsvorganges mit Dosieraerosolen nach Sanchis et al. 2013 (53).	25
Abbildung 8: Fehler für die Einzelschritte des Inhalationsvorganges mit Pulverinhalatoren nach Sanchis et al. 2013 (53).	25
Abbildung 9: Ablauf des Atemmanövers bei der Inhalation mit einem mechanischen Unterbrecher. Bei der Einatmung wird die Taste gedrückt und es kommt zur Aerosolfreisetzung. Während der Ausatmung wird die Taste losgelassen wodurch der Luftstrom unterbrochen wird und keine Aerosolfreisetzung aus dem Vernebler stattfindet [Bildquelle: PARI].	27
Abbildung 10: Überblick der auf dem deutschen Markt verfügbaren Trainingsgeräte zur Optimierung von Inhalationsmanövern.	29
Abbildung 11: Deposition von Aerosolpartikeln in Abhängigkeit von der (aerodynamischen) Partikelgröße nach [1].	36
Abbildung 12: Modell zur Korrelation der Impaktorstufen eines Andersen- Kaskadenimpaktors und der voraussichtlichen Deposition in den Atemwegen nach [3].	36
Abbildung 13: Versuchsaufbau mit dem Atemzugsimulator PARI Compas II zur Bestimmung der Aerosoloutputraten auf einem Inspirations- und einem Expirationsfilter (Bild mit freundlicher Genehmigung der Firma PARI).	42
Abbildung 14: Darstellung des Next Generation Kaskaden-Impaktors (NGI/Gerät E nach der Ph.Eur) zur Messung der aerodynamischen Partikelgrößenverteilung von Zubereitungen zur Inhalation [7].	44
Abbildung 15: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus zur aerodynamischen Partikelgrößenbestimmung gemäß Ph.Eur. [8].	45

Abbildung 16: Aerosoloutput der ausgewählten Druckluftvernebler bei kindertypischer Atemzugsimulation: TOR 0-4 Minuten [mg/min] (rot) und DDR 0-4 Minuten [$\mu\text{g}/\text{min}$] (blau); Mittelwerte von jeweils 3 Verneblungen mit jeweils 2 Geräten (n=6).....	48
Abbildung 17: Gleichmäßigkeit des Salbutamoloutputs bei kindertypischer Atemzugsimulation für ausgewählte Druckluftvernebler: DDR 0-2 Minuten (blau) und DDR 2-4 Minuten (rot) [$\mu\text{g}/\text{min}$]; Mittelwerte von jeweils 3 Verneblungen mit jeweils 2 Geräten (n=6).	49
Abbildung 18: Feinpartikelanteile (FPF) der Aerosole ausgewählter Druckluftvernebler unterschieden nach Grenzgrößen ($\leq 5 \mu\text{m}$; $\leq 3,3 \mu\text{m}$; $\leq 2 \mu\text{m}$) gemäß Partikelgrößenanalyse mittels Kaskadenimpaktion nach Ph.Eur.; Mittelwerte von 4 Verneblungen mit 1 Gerät.....	50
Abbildung 19: Vergleich der inhalierten und der voraussichtlich intrapulmonal deponierten Arzneistoffmenge pro Zeiteinheit für ausgewählte Druckluftvernebler: Am Inspirationsfilter abgeschiedene Menge Salbutamol pro Minute bei der kindertypischen Atemzugssimulation DDR (lila) und davon anteilig berechnete Feinpartikelanteile RDDR $\leq 5 \mu\text{m}$ (hellblau); $\leq 3,3 \mu\text{m}$ (blau) sowie $\leq 2 \mu\text{m}$ (dunkelblau).....	51
Abbildung 20: Vergleich der vernebelten Menge Inhalationslösung pro Zeiteinheit für ausgewählte Druckluftvernebler mit dem Atemzugsimulator bei Simulation eines kinder-typischen Atemmanövers (blau, Mittelwerte aus je 3 Verneblungen mit je 2 Geräten) gegenüber dem Kaskadenimpaktor NGI mit einem konstanten Fluss von 15 l/min (rot, Mittelwerte aus 4 Verneblungen mit 1 Gerät.....	52
Abbildung 21: Vergleich der abgeschiedenen Menge Salbutamol auf dem Inspirationsfilter bei der Simulation eines kindertypischen Atemmanövers mit dem Atemzugsimulator nach vier Minuten Verneblungszeit (blau, Mittelwerte aus 3 Verneblungen mit je 2 Geräten) mit der Gesamtmenge Salbutamol im Impaktor im Kaskadenimpaktionsmodell (rot, Mittelwerte aus 4 Verneblungen mit 1 Gerät.	52
Abbildung 22: Versuchsaufbau mit dem Atemzugsimulator PARI Compas II zur Bestimmung der Aerosoloutputraten auf einem Inspirations- und einem Expirationsfilter (Bild mit freundlicher Genehmigung der Firma PARI).	74
Abbildung 23: Darstellung des Next Generation Kaskaden-Impaktors (Gerät E nach Ph.Eur) zur Messung der aerodynamischen Partikelgröße von Zubereitungen zur Inhalation [5].	76
Abbildung 24: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus zur aerodynamischen Partikelgrößenbestimmung gemäß Ph.Eur. [6].....	76
Abbildung 25: Aerosoloutput der ausgewählten Druckluftvernebler bei Atemzugsimulation eines Erwachsenen: TOR 0-4 Minuten [mg/min] (rot) und DDR 0-4 Minuten [$\mu\text{g}/\text{min}$] (blau); Mittelwerte von 5 bzw. 6* Verneblungen.	82
Abbildung 26: Gleichmäßigkeit der Verneblungsrate der Inhalationslösung bei der Atemzugsimulation eines Erwachsenen für ausgewählte Druckluftvernebler:	

TOR 0-2 Minuten (blau) und TOR 2-4 Minuten (rot); Mittelwerte von jeweils 5 bzw. 6* Verneblungen.....	83
Abbildung 27: Gleichmäßigkeit des Salbutamoloutputs bei der Atemzugsimulation eines Erwachsenen für ausgewählte Druckluftvernebler: DDR 0-2 Minuten (blau) und DDR 2-4 Minuten (rot); Mittelwerte von 5 bzw. 6* Verneblungen.....	83
Abbildung 28: Mittlerer Massenbezogener Aerodynamischer Durchmesser (MMAD) der erzeugten Aerosole gemäß Partikelgrößenanalyse mittels Kaskadenimpaktion in einer Klimakammer für ausgewählte Druckluftvernebler; Mittelwerte von 3 Verneblungen.....	84
Abbildung 29: Vergleich der inhalierten und der voraussichtlich intrapulmonal deponierten Aerosolmengen pro Zeiteinheit für ausgewählte Druckluftvernebler: Am Inspirationsfilter abgeschiedene Salbutamol Mengen pro Minute bei der Atemzugssimulation (DDR: rot) und anteilig berechnete Feinpartikelanteile (RDDR \leq 5 μ m: blau); Mittelwerte von 5 bzw. 6* Verneblungen.....	85
Abbildung 30: Vergleich der vernebelten Menge Inhalationslösung pro Zeiteinheit für ausgewählte Druckluftvernebler bei den Versuchen mit dem Atemzugsimulator bei Simulation des Atemmanövers eines Erwachsenen (blau, Mittelwerte von n=5/6* Verneblungen) gegenüber den Versuchen mit dem Kaskadenimpaktor NGI mit einem konstanten Fluss von 15 l/min (rot, Mittelwerte von n=3 Verneblungen).	86
Abbildung 31: Vergleich der Salbutamol Menge auf dem Inspirationsfilter nach vier Minuten Verneblungszeit bei der Simulation des Atemmanövers eines Erwachsenen (blau, Mittel-werte von n=5/6* Verneblungen) zur Gesamtmenge Salbutamol im Impaktor nach vier Minuten Verneblungszeit (rot, Mittelwerte von n=3 Verneblungen).	87
Abbildung 32: Aerosolbildung des Verneblers Sidestream reusable mit dem Kompressor Portaneb und mit dem Kompressor Inspiration Elite.	99
Abbildung 33: Aufbau des Verneblers Sidestream reusable mit Mundstück und Konnektion über das Winkelstück aus der Maske an das Filtersystem des Atemzugsimulators.	100
Abbildung 34: Aerosolbildung des Verneblers Omron V.V.T.01 mit dem Kompressor CompAir NE-C28P und mit dem Kompressor CompAir NE-C801.	100
Abbildung 35: Aufbau des Verneblers Omron V.V.T01 mit Mundstück und Konnektion über das Winkelstück aus der Maske an das Filtersystem des Atemzugsimulators.	100
Abbildung 36: Aufbau und Bestandteile des IM.	125
Abbildung 37: Erfassung und Bewertung eines Inhalationsmanövers mit dem DA im Messprogramm (Inhalationsqualitäts-Check, IQS) des IM.	126
Abbildung 38: Erfassung und Bewertung eines Inhalationsmanövers mit dem PI im Schulungsprogramm des IM nach Kamin et al 2003 (81).	127
Abbildung 39: Boxplot zur Darstellung der Zielgrößen des IM.	136
Abbildung 40: Inhalationsmanöver mit dem DA – Entwicklung des inspiratorischen Spitzenflusses (PIF) in der Schulungsgruppe optisches Feedback und der Schulungsgruppe Trainer-Feedback im Verlauf der Schulung.	140

Abbildung 41: Inhalationsmanöver mit dem DA – Darstellung des prozentualen Anteils der Probanden der Schulungsgruppe optisches Feedback und der Schulungsgruppe Trainer-Feedback im optimalen (grün), abweichenden (orange) oder stark abweichenden PIF-Zielbereich (rot).	141
Abbildung 42: Inhalationsmanöver mit dem DA – Entwicklung des inspiratorischen Volumens in der Schulungsgruppe optisches Feedback und der Schulungsgruppe Trainer-Feedback im Verlauf der Schulung.	142
Abbildung 43: Inhalationsmanöver mit dem DA – Entwicklung der Inspirationszeit mit einem Atemfluss über 30 l/min in der Schulungsgruppe optisches Feedback und der Schulungsgruppe Trainer-Feedback im Verlauf der Schulung.	143
Abbildung 44: Inhalationsmanöver mit dem PI – Entwicklung des inspiratorischen Spitzenflusses in der Schulungsgruppe optisches Feedback und der Schulungsgruppe Trainer-Feedback im Verlauf der Schulung.	144
Abbildung 45: Inhalationsmanöver mit dem PI - Darstellung des prozentualen Anteils der Probanden der Schulungsgruppe optisches Feedback und der Schulungsgruppe Trainer-Feedback im optimalen (grün), abweichenden (orange) oder stark abweichenden Zielbereich (rot).	145
Abbildung 46: Inhalationsmanöver mit dem PI – Entwicklung der Beschleunigung des inspiratorischen Spitzenflusses in der Schulungsgruppe optisches Feedback und der Schulungsgruppe Trainer-Feedback im Verlauf der Schulung.	146
Abbildung 47: Inhalationsmanöver mit dem PI – Entwicklung des inspiratorischen Volumens in der Schulungsgruppe optisches Feedback und der Schulungsgruppe Trainer-Feedback im Verlauf der Schulung.	147
Abbildung 48: Inhalationsmanöver mit dem PI – Entwicklung der Inspirationszeit mit einem Atemfluss über 30 l/min in der Schulungsgruppe optisches Feedback und der Schulungsgruppe Trainer-Feedback im Verlauf der Schulung.	147
Abbildung 49: Prozentualer Anteil fehlerfreier Ausführungen der Einzelschritte der Inhalation mit dem DA vor und nach der Schulung in der Schulungsgruppe optisches Feedback.....	149
Abbildung 50: Prozentualer Anteil fehlerfreier Ausführungen der Einzelschritte der Inhalation mit dem DA vor und nach der Schulung in der Schulungsgruppe Trainer-Feedback.....	150
Abbildung 51: Qualität der Beratungsgespräche zur Anwendung eines DA vor und nach der Schulung in der Schulungsgruppe optisches Feedback und Trainer-Feedback.....	152
Abbildung 52: Prozentualer Anteil fehlerfreier Ausführungen der Einzelschritte der Inhalation mit dem PI vor und nach der Schulung in der Schulungsgruppe optisches Feedback.....	153
Abbildung 53: Prozentualer Anteil fehlerfreier Ausführungen der Einzelschritte der Inhalation mit dem PI vor und nach der Schulung in der Schulungsgruppe Trainer-Feedback.....	154
Abbildung 54: Qualität der Beratungsgespräche zur Anwendung eines PI vor und nach der Schulung in der Schulungsgruppe optisches Feedback und Trainer-Feedback.....	156

Abbildung 55: Selbsteinschätzung der Inhalationskompetenz vor und nach der Schulung. .157
 Abbildung 56: Schulungsmaterial zur Schulung der Inhalation mit einem Dosieraerosol
 (links) und einem Pulverinhalator (rechts).231

Abbildungen in der Publikation (Kapitel 3.2)

Figure 1: Chemical structure of Colistimethate Sodium (CMS).106
 Figure 2: Comparison of growth inhibition potency of Colistimethate Sodium (CMS)
 standards dissolved in 0.9% NaCl solution (S1=10.000 I.U./mL, S2= 30.000 I.U./mL,
 S3=60.000I.U./mL) versus the corresponding CMS-test solutions dissolved in 5.85%
 NaCl solution (X1-X3) (n=18) determined immediately after mixture and after 48 h
 expressed as Boxplots111
 Figure 3: Comparison of growth inhibition potency of Colistimethate Sodium (CMS)
 standards dissolved in 0.9% NaCl solution (S1=10.000 I.U./mL, S2= 30.000 I.U./mL,
 S3=90.000I.U./mL) versus the corresponding quadripartite inhalation mixtures
 consisting of CMS, salbutamol, ipratropium and fluticasone (T1=10.000 I.U./mL, T2=
 30.000 I.U./mL, T3=90.000I.U./mL of CMS) determined immediately after mixture
 (Boxplots whiskers = minimum/maximum, bottom and top of the box = 25th and
 75th percentile, band in the box = median).113

8. TABELLENVERZEICHNIS

Die Tabellen der publizierten Veröffentlichung (Kapitel 3.2) sind nachfolgend getrennt aufgelistet.

Tabelle 1: Aerosolcharakteristika nach (21)13
 Tabelle 2: Faktoren, die die Effizienz der Therapie mit Inhalatoren beeinflussen14
 Tabelle 3: Überblick der Funktionsprinzipien von Verneblern.18
 Tabelle 4: Arzneistoffgruppen/Arzneistoffe, die zur Therapie der Mukoviszidose als
 Inhalationslösungen zur Feuchtinhalation zur Verfügung stehen.22
 Tabelle 5: Für die Untersuchung ausgewählte Druckluftvernebler.38
 Tabelle 6: Kennzahlen der HPLC-Methode zur quantitativen Bestimmung von
 Salbutamol.39
 Tabelle 7: Untersuchungsparameter und Bestimmungsmethoden der Versuche mit dem
 Atemzugsimulator und kindertypischem Atemzugsmanöver bei der Verneblung von
 Salbutamol forte®40
 Tabelle 8: Untersuchungen mit dem Next Generation Kaskaden-Impaktor (NGI) –
 Parameter Aerosolqualität/Bestimmungsmethoden.43

Tabelle 9: Aerosolcharakteristika bei Simulation eines kindertypischen Atemmanövers mit dem Atemzugsimulator PARI Compas II über vier Minuten Verneblung mit Salbutamol als Modellsubstanz (Abkürzungen siehe Tabelle 7).	46
Tabelle 10: Ergebnisse der Aerosolcharakterisierung bei den Untersuchungen mit dem Next Generation Kaskaden-Impaktor (NGI) über vier Minuten Verneblung mit Salbutamol als Modellsubstanz (Abkürzungen siehe Tabelle 8).	47
Tabelle 11: Für die Untersuchung ausgewählte Druckluftvernebler.	69
Tabelle 12: Kennzahlen HPLC-Methode zur quantitativen Bestimmung von Salbutamol.	71
Tabelle 13: Untersuchungsparameter und Bestimmungsmethoden der Versuche mit dem Atemzugsimulator und erwachsenentypischem Atemzugsmanöver bei der Verneblung von Salbutamol forte®.	72
Tabelle 14: Untersuchungen mit dem Next Generation Kaskaden-Impaktor (NGI) – Parameter Aerosolqualität/Bestimmungsmethoden.	75
Tabelle 15: Aerosolcharakterisierung bei Simulation des Atemmanövers eines Erwachsenen nach Ph.Eur. mit dem Atemzugsimulator PARI Compas II über vier Minuten Verneblung mit Salbutamol als Modellsubstanz (Abkürzungen siehe Tabelle 13).	78
Tabelle 16: Ergebnisse der Aerosolcharakterisierung bei den Untersuchungen mit dem Next Generation Kaskaden-Impaktor (NGI) über vier Minuten Verneblung mit Salbutamol als Modellsubstanz. (Abkürzungen siehe Tabelle 14)	80
Tabelle 17: Einstellungen des Atemzugsimulators zur Bestimmung der Outputraten der Vernebler.	93
Tabelle 18: Aerosolcharakteristika von drei für Kinder und Erwachsene zugelassenen Druckluftverneblern bei Simulation eines kinder- bzw. erwachsenentypischen Atemzugmanövers mit dem Atemzugsimulator PARI Compas II bei der Verneblung von Salbutamol forte® über 4 Minuten. Erwachsenenprofil n=5/6 (3+2/3+3) Verneblungen mit 2 Geräten; Kinderprofil jeweils 3+3 Verneblungen mit 2 Geräten; RSD in [%].	94
Tabelle 19: Versuchsbedingungen bei der Bestimmung der aerodynamischen Partikelgröße der Aerosole ausgewählter Druckluftvernebler mit Vorkühlung des NGI bzw. bei Betrieb des NGI in einer Klimabox.	96
Tabelle 20: Aerosolcharakteristika bei der Verneblung von Salbutamol forte® über vier Minuten; Bestimmung der Partikelgröße mit dem Next Generation Impaktor mit vorgekühltem Impaktor nach Ph.Eur. im Vergleich zur Messung in einer Klimabox.	97
Tabelle 21: Konnektion der Vernebler für Kinder (aus Kapitel 2.1) an das Filtersystem des Atemzugsimulators.	98
Tabelle 22: Konnektion der Vernebler für Erwachsene (aus Kapitel 2.2) an das Filtersystem des Atemzugsimulators.	99
Tabelle 23: Vorversuche zum computergestützten Inhalationstraining von potentiellen Trainern.	120

Tabelle 24: Ablauf der Schulung in den Schulungsgruppen mit optischem Feedback durch den Inhalationsmanager bzw. mit Trainer-Feedback während der Atemschulung.	123
Tabelle 25: Beispielhafte Bewertungen und Rückmeldungen des Inhalationsvorganges im Schulungsprogramm des IM.	128
Tabelle 26: Übersicht der im Messprogramm (M) bzw. Schulungsprogramm (S) des IM erfassten Parameter eines Inhalationsmanövers (Version 2013).	129
Tabelle 27: Zielbereiche der Haupt- und Nebenzielgrößen für ein optimales Inhalationsmanöver mit einem DA und einem PI und Einordnung von Abweichungen nach Kamin et al. 2003 (81).	130
Tabelle 28: Teilschritte der Inhalation mit dem DA und dem PI.	131
Tabelle 29: Beurteilungskriterien für die Auswertung mittels Checkliste (Qualität des kompletten Inhalationsvorganges/der Beratungsgespräche)	133
Tabelle 30: Zielgrößen zur Bewertung der Qualität der Inhalationsmanöver und des kompletten Inhalationsvorganges.	135
Tabelle 31: Beurteilungsstufen der Zielgrößen für die Korrelationen der Bewertungsmethoden.	137
Tabelle 32: Ergebnisse Fragebogen - Bewertung der eigenen Inhalations-kompetenz/ Beurteilung einer gleichzeitigen Verordnung von DA und PI.	138
Tabelle 33: Rückmeldung der Probanden zu den Erfahrungen aus der Schulung.	160
Tabelle 34: Rückmeldung der Probanden zum Schwierigkeitsgrad der Inhalationsgeräte....	162
Tabelle 35: Rückmeldung der Probanden zu dem IM.....	163
Tabelle 36: Charakterisierung des Probandenkollektivs.	205
Tabelle 37: Qualität des Inhalationsmanövers mit dem Dosieraerosol ermittelt mit dem Inhalationsmanager.	207
Tabelle 38: Qualität der Beratungsgespräche zur Anwendung des Dosieraerosols in der Schulungsgruppe optisches Feedback – Ergebnisse Checkliste.	209
Tabelle 39: Qualität der Beratungsgespräche zur Anwendung des Dosieraerosols für die Schulungsgruppe Trainer-Feedback – Ergebnisse Checkliste.	210
Tabelle 40: Selbsteinschätzung ihrer Inhalationskompetenz zur Anwendung des Dosier-aerosols durch die Probanden.	211
Tabelle 41: Qualität des Inhalationsmanövers mit dem Pulverinhalator ermittelt mit dem Inhalationsmanager.	212
Tabelle 42: Qualität der Beratungsgespräche zur Anwendung des Pulverinhalators für die Schulungsgruppe optisches Feedback – Ergebnisse Checkliste.....	215
Tabelle 43: Qualität der Beratungsgespräche zur Anwendung des Pulverinhalators für die Schulungsgruppe Trainer-Feedback – Ergebnisse Checkliste.	216
Tabelle 44: Selbsteinschätzung ihrer Inhalationskompetenz zur Anwendung des Pulverinhalators durch die Probanden.	218
Tabelle 45: Individualisierte Auswertung der Nebenzielparameter des Inhalationsmanagers für das Inhalationsmanöver mit dem Dosieraerosol.	219

Tabelle 46: Individualisierte Auswertung der Nebenzielparmeter des Inhalationsmanagers für das Inhalationsmanöver mit dem Pulverinhalator.	220
Tabelle 47: Veränderung der Gesamtpunktzahl des Inhalationsvorganges mit dem Dosieraerosol der individuellen Probanden im Verlauf der Schulung.	221
Tabelle 48: Veränderung der Gesamtpunktzahl des Inhalationsvorganges mit dem Pulverinhalator der individuellen Probanden im Verlauf der Schulung.	222
Tabelle 49: Übereinstimmung der Selbsteinschätzungen im Fragebogen mit den Ergebnissen aus der Checkliste (Beratungskompetenzpunkte).	223
Tabelle 50: Übereinstimmung der Selbsteinschätzungen im Fragebogen mit den Ergebnissen der Messungen mit dem Inhalationsmanager.	224
Tabelle 51: Übereinstimmung der Bewertung des Atemmanövers mittels Checkliste mit den Ergebnissen der Messungen mit dem Inhalationsmanager (Zielbereich des Inhalationsmanager für PIF).	225
Tabelle 52: Statistische Analysen des Unterschiedes der Zielgrößen des Inhalationsmanagers vor und nach der Schulung (1. versus 4. Inhalation)	230
Tabelle 53: Statistische Analysen zur Differenz der durchschnittlichen Gesamtpunktzahl der Checkliste (Summe aus Theorie und Praxis) vor und nach Schulung (1. versus 4. Inhalation).	230

Tabellen in der Publikation (Kapitel 3.2)

Table 1: HPLC assay conditions for ipratropium bromide, salbutamol sulfate and fluticasone-17-propionate.	109
Table 2: Compatibility of ipratropium bromide (Atrovent® 500 µg/2 mL), salbutamol sulfate (Sultanol® forte 1.2 mg/mL) and fluticasone-17-propionate (Flutide® forte 2 mg/2mL) in quadripartite mixtures with 3 mL colistimethate (Colistin® CF 1 million I.U./3 mL) analyzed immediately after mixing.	112
Table 3: Osmolality and pH values of Colistin CF 1 million I.U./3 mL, Flutide® forte 2 mg/2 ml preservative free inhalation suspension, Sultanol® forte 2.4 mg/2 ml preservative free inhalation solution, and Atrovent® 500 µg/2 ml (un)mixed or mixed and Colistin CF reconstituted with 0.9% or 5.85 % NaCl solution and stored at 2-8 °C for 48 h.	114

9. ANHANG

Folgende Teile der vorliegenden Arbeit wurden vorab veröffentlicht:

9.1 POSTERBEITRÄGE

Walz-Jung H, Kamin W, Krämer I. Stabilität von Colistimethat zur Verneblung in hyper-toner 5,85% NaCl-Lösung. 37. Wissenschaftlicher Kongress und Mitgliederversammlung des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) e.V., Mainz, Germany, 10.-13.5.2012

Walz-Jung H, Kamin W, Krämer I. Aerosolproduktion und Aerosolqualität von Kompressor-Vernebler-Systemen für Kinder in Simulationsmodellen mit Salbutamol. 35. Jahrestagung der Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie (GPP), Lübeck, Germany, 7.-9.3.2013

Walz-Jung H, Kamin W, Krämer I. Aerosolproduktion und Aerosolqualität von Kompressor-Vernebler-Systemen für Kinder in Simulationsmodellen mit Salbutamol. 38. Wissenschaftlicher Kongress und Mitgliederversammlung des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) e.V., Dresden, Germany, 30.5. – 2.6.2013

Walz-Jung H, Kamin W, Krämer I. In vitro performance of 5 nebulizer systems mimicking a child's breathing pattern. European Respiratory Society (ERS), 23. Annual Congress, Barcelona, Spain, 7.-11.9.2013, Poster 2406

Walz-Jung H, Kamin W, Krämer I. In vitro Vergleich der Aerosolqualität von 9 Kompressor betriebenen Verneblern. 39. Wissenschaftlicher Kongress und Mitgliederversammlung des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) e.V., Hamburg, Germany, 15.-18.5.2014, Poster 62

Walz-Jung H, Kamin W, Krämer I. No differences? Aerosol characteristics of 9 jet nebulizer tested in vitro. European Respiratory Society (ERS), 24. Annual Congress, München, Germany, 6.-10.9.2014, Poster 3570

9.2 PUBLIKATIONEN

Krämer I, Walz-Jung H, Stanko C, Kamin W. Physicochemical compatibility of nebulizer solution admixtures containing colistimethate and hypertonic saline or colistimethate, fluticasone-17-propionate, ipratropium bromide and salbutamol sulfate. Eur J Hosp Pharm 2013;20:36-41 Vorabveröffentlicht in der Onlineausgabe:10.1136/ejhpharm-2012-000138

Kamin W, Walz-Jung H, Frank Erdnüß F. Altersgerechte Inhalationstherapie. Kinderärztliche Praxis 2013 Jahrgang 84;5:290-295

Walz-Jung H, Kamin W. Anforderung an Geräte und Zubehör zur Verneblung von hypertoner Kochsalzlösung, Kapitel 2.1/S. 24-30 in Möller A. Hypertone Salzlösung bei Atemwegserkrankungen – Grundlagen und praktische Anwendung. UNI-MED-Verlag Bremen, UNI-MED science 1. Auflage; 2015

Walz-Jung H, Kamin W, Krämer I. Untersuchung der Aerosolcharakteristika ausgewählter Druckluftvernebler für Kinder in Simulationsmodellen mit Verneblung von Salbutamol. Krankenhauspharmazie; eingereicht September 2017

Walz-Jung H, Kamin W, Krämer I. Untersuchung der Aerosolcharakteristika ausgewählter Druckluftvernebler für Erwachsene in Simulationsmodellen mit Verneblung von Salbutamol. Die Pneumologie; eingereicht Oktober 2017

9.3 VORTRÄGE

35. Jahrestagung der Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie (GPP) Lübeck 7.-9.3.2013

Kurzvortrag: Aerosolproduktion und Aerosolqualität von Kompressor-Vernebler-Systemen für Kinder in Simulationsmodellen mit Salbutamol.

38. Wissenschaftlicher Kongress und Mitgliederversammlung des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) e.V., Dresden, Germany, 30.5. - 2.6.2013

Kurzvortrag: Aerosolproduktion und Aerosolqualität von Kompressor-Vernebler-Systemen für Kinder in Simulationsmodellen mit Salbutamol.

2. LAUD Doktorandentagung für Doktoranden aus Apotheken deutscher Universitätsklinika, Leipzig, Germany, 1.-2.11.2013

Kurzvortrag: Aerosolcharakteristik unterschiedlicher Kompressor betriebener Vernebler-Systeme für Kinder in Simulationsmodellen mit Salbutamol.

36. Jahrestagung Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. (GPP) und 55. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Dresden, 27.-29.3.2014, V579.

Kurzvortrag: In-vitro-Vergleich der Aerosolqualität von sieben Verneblergeräten mittels zwei Simulationsmodellen.

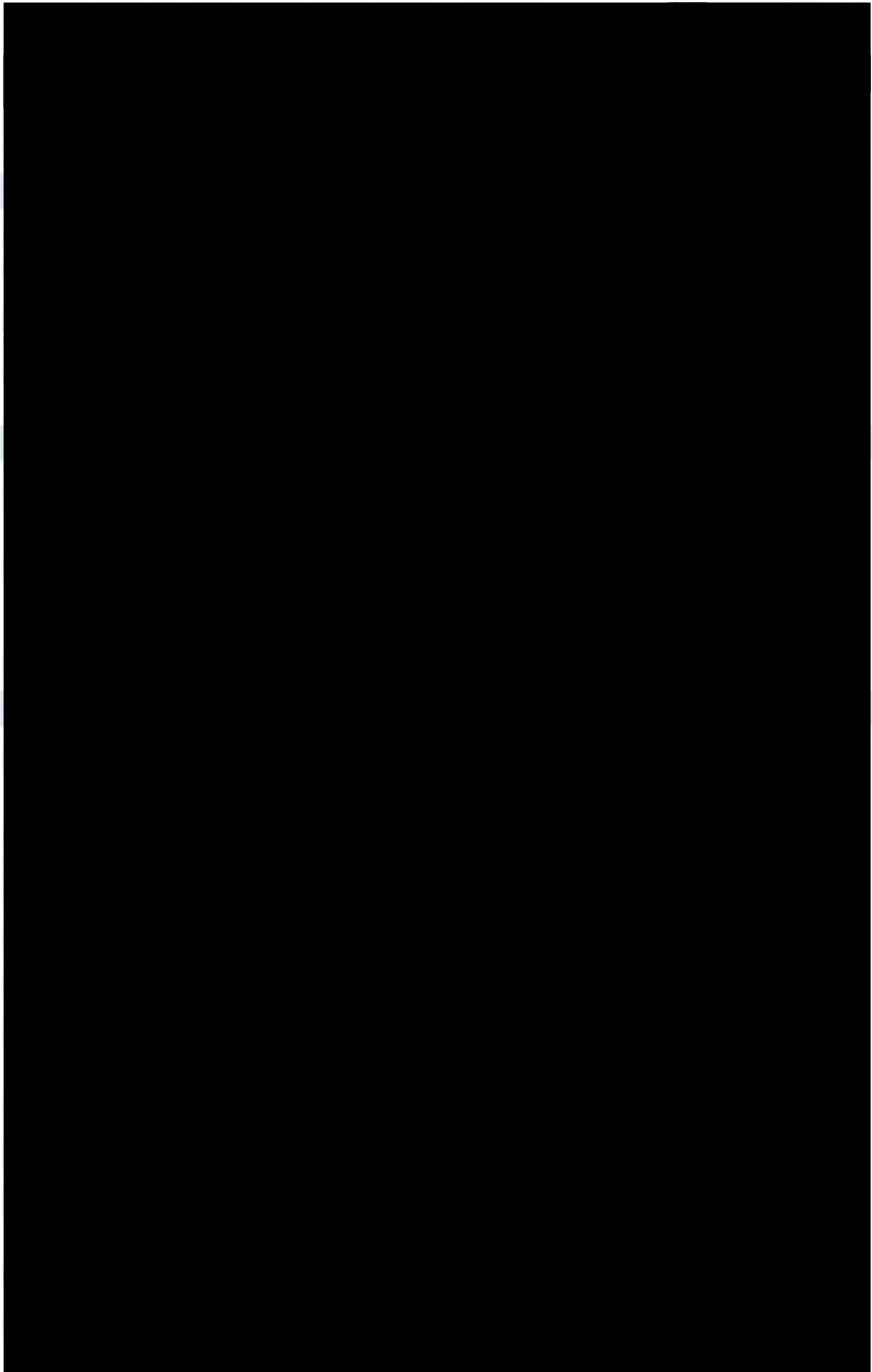
8th European CF Young Investigator Meeting PARIs, France, 19.-21.2.2014

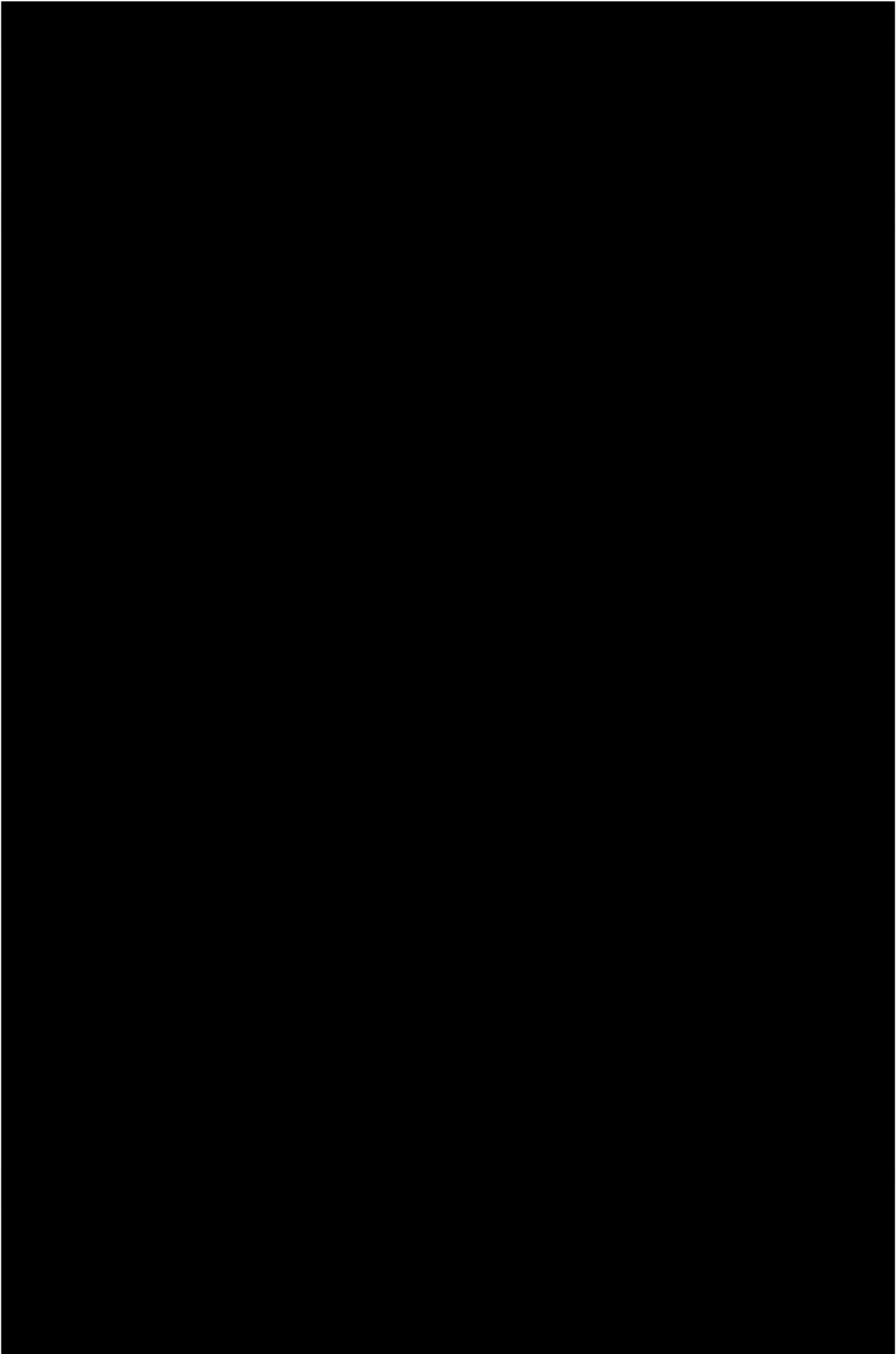
Physico-chemical compatibility of nebulizer solution admixtures.

15th Scientific Meeting Mukoviszidose e.V., Waldhausen/Mainz, Germany, 24.-25.9.2015

Physico-chemical compatibility of nebulizer solution admixtures.

9.4 LEBENSLAUF





9.5 ANHANG KAPITEL 4 ERGÄNZENDE INFORMATIONEN ZU TRAIN THE TRAINER

9.5.1 Charakterisierung Probandenkollektiv

Tabelle 36: Charakterisierung des Probandenkollektivs.

		Schulungs- gruppe optisches Feedback	Schulungs- gruppe Trainer- Feedback	Gesamt
		Anzahl [n] ± Standardabweichung		
Alter [Jahre]		27 ± 4,5	26 ± 2,6	26 ± 3,7
Geschlecht	Männlich	10	8	18
	Weiblich	20	22	42
Größe [cm]		172,23 ± 9,849	172,0 ± 9,64	172,13 ± 9,665
Gewicht [kg]		67,40 ± 15,579	62,23 ± 11,92	65,28 ± 13,878
Nichtraucher/ Raucher	Nicht-Raucher	23	28	51
	Raucher	5	2	7
	Ex-Raucher	2	0	2
Status im Pharma- ziestudium	Student im Hauptstu- dium	20	22	42
	Im Praktischen Jahr	10	8	18
Teilnahme an Trainingsapotheke*	Ja	20	23	43
	Nein	10	7	17
Berufserfahrung in der Apotheke	Während des Prakti- schen Jahres	4	7	11
	Durch vorherige Aus- bildung als PTA/PKA	5	8	13
Vorerfahrung mit Inhalationen als Patient	Ja	6	9	15
	Nein	24	21	45

Indikation der Inhalation	Saisonal	2	2	3
	Bedarfstherapie	2	5	7
	Inhalationserfahrungen in der Kindheit	1	1	2
Verwendete Inhalationsgeräte	Dosieraerosol (DA)	1	5	6
	Pulverinhalator (PI)	1	0	1
	Vernebler	1	2	3
	DA und Vernebler	2	1	3
	DA und PI	1	1	2
Beratungserfahrung zu Inhalativa	Keine	3	7	10
	Einmalig	17	13	30
	Geringe	10	9	19
	Häufig	0	1	1
Selbsteinschätzung der eigenen Inhalationskompetenz vor Untersuchungsbeginn	Sehr gut	0	0	0
	Gut	18	11	29
	Schlecht	11	19	30
	Sehr schlecht	1	0	1

9.5.2 Daten zum Inhalationstraining mit dem Dosieraerosol

Tabelle 37: Qualität des Inhalationsmanövers mit dem Dosieraerosol ermittelt mit dem Inhalationsmanager.

Dosieraerosol	Schulungsgruppe optisches Feedback				Schulungsgruppe Trainer-Feedback			
	vor Schulung	Schu- lungs- in- halation 1	Schu- lungs- in- halation 2	nach Schulung	vor Schulung	Schu- lungs- in- halation 1	Schu- lungs- in- halation 2	nach Schulung
Inspiratorischer Spitzenfluss PIF mit dem Zielbereich 40,0-90,0 [l/min]								
Mittelwert	92,0	86,2	85,1	78,1	127,9	83,6	93,7	95,4
Median	96,3	78,3	82,8	79,2	119,4	76,8	85,8	88,8
SD	46,2	45,4	27,6	25,2	72,9	40,4	51,1	58,1
Min	13,2	23,4	43,2	14,4	31,2	23,4	40,8	33,0
Max	178,8	210,6	150,0	130,2	286,8	194,4	271,8	301,2
Absolute [n] und relative Häufigkeit [%] der Probanden im Zielbereich								
Optimal PIF 40,0 – 90,0 [l/min]	10 (33%)	14 (47%)	17 (57%)	18 (60%)	10 (33%)	17 (57%)	17 (57%)	16 (53%)
Abweichend PIF 91,0 – 160,0 [l/min]	13 (43%)	11 (37%)	13 (43%)	10 (33%)	10 (33%)	9 (30%)	10 (33%)	9 (30%)
Stark abweichend PIF > 160,0 ; < 40,0 [l/min]	7 (23%)	5 (17%)	0 (%)	2 (7%)	10 (33%)	4 (13%)	3 (10%)	5 (17%)
Inspiriertes Volumen mit dem Zielbereich $\geq 0,500$ [l]								
Mittelwert	2,610	2,816	3,004	3,094	2,449	2,250	2,622	2,713
Median	2,420	2,350	2,695	2,925	2,530	2,240	2,680	2,620
SD	1,247	1,085	1,117	1,103	1,099	1,146	1,111	1,093
Min	0,430	1,510	1,290	1,380	0,510	0,080	0,830	0,950
Max	5,780	6,040	5,180	5,660	4,590	4,770	4,800	5,020
Absolute [n] und relative Häufigkeit [%] der Probanden im Zielbereich								
Optimal Vin $\geq 0,500$ [l]	29 (97%)	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)	29 (97%)	30 (100%)	29 (97%)
Stark abweichend Vin < 0,500 [l]	1 (3%)	0 (%)	0 (%)	0 (%)	0 (%)	1 (3%)	0 (%)	1 (3%)

Anhang

Dosieraerosol	Schulungsgruppe optisches Feedback				Schulungsgruppe Trainer-Feedback			
Inspirationszeit mit einem Atemfluss über 30 l/min [s] mit dem Zielbereich $\geq 1,000$ [s]								
Mittelwert	2,393	2,997	3,149	3,178	1,979	2,287	2,705	2,765
Median	2,346	2,995	3,118	2,850	1,784	2,150	2,390	2,316
SD	0,889	1,003	1,129	1,287	0,938	1,329	1,417	1,391
Min	0,864	1,190	1,500	1,296	0,680	0,000	1,080	1,116
Max	4,628	5,365	6,515	8,264	5,264	7,450	6,730	6,848
Absolute [n] und relative Häufigkeit [%] der Probanden im Zielbereich								
Optimal $\geq 1,000$ [s]	Ti30 29 (97%)	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)	28 (93%)	28 (93%)	29	30
Stark abweichend Ti30 < 1,000 [s]	1 (3%)	0 (%)	0 (%)	0 (%)	2 (7%)	2 (7%)	1 (3%)	0 (%)
Thold [s] mit dem Zielbereich $\geq 5,000$ s optimal; $\geq 5,000$ -2,000 s leicht abweichend ; $\leq 2,000$ s stark abweichend								
Mittelwert	k. D.	7,918	9,103	k. D.	k. D.	5,896	5,836	k. D.
Median	k. D.	9,154	10,220	k. D.	k. D.	5,275	5,364	k. D.
SD	k. D.	2,707	2,143	k. D.	k. D.	2,500	2,346	k. D.
Min	k. D.	1,793	2,372	k. D.	k. D.	1,815	2,241	k. D.
Max	k. D.	10,260	10,250	k. D.	k. D.	10,240	10,240	k. D.
Score [%]								
Mittelwert	k. D.	78	92	k. D.	k. D.	82	89	k. D.
Median	k. D.	87	100	k. D.	k. D.	87	92	k. D.
SD	k. D.	30	11	k. D.	k. D.	23	14	k. D.
Min	k. D.	0	66	k. D.	k. D.	0	45	k. D.
Max	k. D.	100	100	k. D.	k. D.	100	100	k. D.

k. D. keine Daten da Erfassung der Inhalation im Messprogramm des IM

Tabelle 38: Qualität der Beratungsgespräche zur Anwendung des Dosieraerosols in der Schulungsgruppe optisches Feedback – Ergebnisse Checkliste.

Prozentualer Anteil fehlerfreier Ausführungen der Einzelschritte der Inhalation [%]									
	vor Schulung			Schulungsinhalation 2			nach Schulung		
Zielgrößen	Theorie	Praxis	Übereinstimmungsfaktor	Theorie	Praxis	Übereinstimmungsfaktor	Theorie	Praxis	Übereinstimmungsfaktor
<i>Schritte der Inhalationsvorbereitung</i>									
Schritt 1: Entfernen der Verschlusskappe	93	100	93	93	100	93	97	100	97
Schritt 2: Schütteln	63	70	63	63	70	63	97	97	97
Schritt 3: Korrekte Gerätehaltung	40	83	37	37	93	37	53	97	53
<i>Schritte des Inhalationsmanövers</i>									
Schritt 4: Ausatmen	73	63	57	80	73	67	93	80	73
Schritt 5: Lippenschluss	70	97	70	60	100	60	77	100	77
Schritt 6: Kopfhaltung	30	40	23	33	33	13	73	50	43
Schritt 7: Ruhig und gleichmäßig einatmen	53	60	40	90	87	83	77	100	77
Schritt 8: Sprühstoß auslösen und gleichzeitig einatmen	87	73	67	93	70	70	90	90	83
Schritt 9: Atem anhalten (5-10 s)	93	70	63	90	93	87	97	90	87
Schritt 10: Ausatmen über Lippenbremse oder Nase	73	70	57	67	63	53	93	90	87
Durchschnittliche Gesamtpunktzahl (Maximalpunktzahl = 10)									
	vor Schulung			Schulungsinhalation 2			nach Schulung		
Zielgrößen	Theorie	Praxis	Übereinstimmungsfaktor	Theorie	Praxis	Übereinstimmungsfaktor	Theorie	Praxis	Übereinstimmungsfaktor
durchschnittliche Gesamtpunktzahl ± abs. SD	6,8 ± 1,5	7,3 ± 1,6	5,7 ± 2,1	7,1 ± 1,7	7,8 ± 1,4	6,3 ± 1,8	8,5 ± 1,5	8,9 ± 1,1	7,7 ± 1,7
Beratungskompetenzpunkte	6,6			7,1			8,4		

Tabelle 39: Qualität der Beratungsgespräche zur Anwendung des Dosieraerosols für die Schulungsgruppe Trainer-Feedback – Ergebnisse Checkliste.

Prozentualer Anteil fehlerfreier Ausführungen der Einzelschritte der Inhalation [%]									
	vor Schulung			Schulungsinhalation 2			nach Schulung		
Zielgrößen	Theorie	Praxis	Übereinstimmungsfaktor	Theorie	Praxis	Übereinstimmungsfaktor	Theorie	Praxis	Übereinstimmungsfaktor
<i>Schritte der Inhalationsvorbereitung</i>									
Schritt 1: Entfernen der Verschlusskappe	97	100	97	100	100	100	100	100	100
Schritt 2: Schütteln	67	57	57	67	67	67	93	93	93
Schritt 3: Korrekte Gerätehaltung	40	97	40	33	97	33	87	100	87
<i>Schritte des Inhalationsmanövers</i>									
Schritt 4: Ausatmen	73	73	63	83	93	83	83	93	80
Schritt 5: Lippenschluss	63	100	63	60	100	60	90	100	90
Schritt 6: Kopfhaltung	33	27	13	40	33	27	70	40	37
Schritt 7: Ruhig und gleichmäßig einatmen	67	77	60	90	97	87	97	100	97
Schritt 8: Sprühstoß auslösen und gleichzeitig einatmen	73	93	73	93	97	93	90	100	90
Schritt 9: Atem anhalten (5-10 s)	100	83	83	93	83	80	93	87	83
Schritt 10: Ausatmen über Lippenbremse oder Nase	67	83	57	73	87	63	97	97	93
Durchschnittliche Gesamtpunktzahl (Maximalpunktzahl = 10)									
	vor Schulung			Schulungsinhalation 2			nach Schulung		
Zielgrößen	Theorie	Praxis	Übereinstimmungsfaktor	Theorie	Praxis	Übereinstimmungsfaktor	Theorie	Praxis	Übereinstimmungsfaktor
durchschnittliche Gesamtpunktzahl ± abs. SD	6,8 ± 1,5	7,9 ± 1,3	6,1 ± 1,7	7,3 ± 1,3	8,5 ± 1,1	6,9 ± 1,4	9,0 ± 0,9	9,1 ± 0,8	8,5 ± 1,2
Beratungskompetenzpunkte	6,9			7,6			8,9		

Tabelle 40: Selbsteinschätzung ihrer Inhalationskompetenz zur Anwendung des Dosieraerosols durch die Probanden.

	Schulungsgruppe optisches Feedback		Schulungsgruppe Trainer-Feedback	
Selbsteinschätzung der Inhalationskompetenz mit dem Dosieraerosol				
	Vor Schulung	Nach Schulung	Vor Schulung	Nach Schulung
	Häufigkeit Nennung [n] (%)	Häufigkeit Nennung [n] (%)	Häufigkeit Nennung [n] (%)	Häufigkeit Nennung [n] (%)
Sehr gut	0 (0%)	9 (30%)	0 (0%)	5 (17%)
Gut	15 (50%)	19 (63%)	10 (33%)	24 (80%)
Schlecht	15 (50%)	2 (7%)	17 (57%)	1 (3%)
Sehr schlecht	0 (0%)	0 (0%)	3 (10%)	0 (0%)
Hat sich ihre Inhalationskompetenz für das Dosieraerosol durch die Schulung verändert?				
	Häufigkeit Nennung [n] (%)		Häufigkeit Nennung [n] (%)	
Verbessert	26 (87%)		27 (90%)	
Keine Veränderung	4 (13%)		1 (3%)	
Keine Angabe	0 (0%)		2 (7%)	
Probanden, die trotz empfundener Verbesserung ihre Inhalationskompetenz mit derselben Note bewertet haben wie vor der Schulung.				
	6 (20%)		5 (17%)	
Was hat zur Veränderung durch die Schulung beigetragen?				
Atemschulung: optische Feedback bzw. theoretisch-praktische Atemschulung	22 (73%)		26 (87%)	
Theoretische Anweisungen	20 (67%)		23 (77%)	
Übungseffekt durch Wiederholte Inhalation im Schulungsablauf	23 (77%)		25 (83%)	
Weitere Wiederholungen benötigt	2 (7%)		1 (3%)	

9.5.3 Daten zum Inhalationstraining mit dem Pulverinhalator

Tabelle 41: Qualität des Inhalationsmanövers mit dem Pulverinhalator ermittelt mit dem Inhalationsmanager.

Pulverinhalator	Schulungsgruppe optisches Feedback				Schulungsgruppe Trainer-Feedback			
	vor Schu- lung	Schu- lungs- inhalation 1	Schu- lungs- inhalation 2	nach Schu- lung	vor Schu- lung	Schu- lungs- inhalation 1	Schu- lungs- inhalation 2	nach Schu- lung
Inspiratorischer Spitzenfluss PIF mit dem Zielbereich $\geq 60,0$ [l/min]								
Mittelwert	63,8	75,3	75,1	80,4	76,5	81,3	85,3	85,1
Median	62,1	74,7	75,6	78,6	75,0	85,8	87,6	82,2
SD	26,6	15,7	12,8	14,6	21,5	16,8	19,5	30,8
Min	13,2	42,6	45,0	46,2	21,6	41,4	48,0	26,4
Max	118,8	108,0	106,8	115,2	121,2	117,0	129,0	205,2
Absolute [n] und relative Häufigkeit [%] der Probanden im Zielbereich								
Optimal PIF $\geq 60,0$ [l/min]	18 (60%)	24 (80%)	28 (93%)	28 (93%)	26 (87%)	26 (87%)	26 (87%)	23 (77%)
Abweichend PIF 30,0-59,0 [l/min]	8 (27%)	6 (20%)	2 (7%)	2 (7%)	3 (10%)	4 (13%)	4 (13%)	6 (20%)
Stark abweichend PIF $< 30,0$ [l/min]	4 (13%)	0 (%)	0 (%)	0 (%)	1 (3%)	0 (%)	0 (%)	1 (3%)
Beschleunigung des inspiratorischen Atemflusses [l/s*min] mit dem Zielbereich $\geq 42,0$ [l/s*min]								
Mittelwert	171,8	264,8	201,1	196,1	174,7	199,4	179,9	194,5
Median	134,3	253,1	187,4	183,9	122,2	168,6	146,7	138,8
SD	150,2	180,8	102,1	91,8	144,5	116,7	106,2	157,2
Min	9,5	14,7	41,7	63,5	41,1	53,1	53,6	67,8
Max	554,3	840,0	405,0	400,0	579,3	505,7	469,1	771,4

Schulungsgruppe optisches Feedback					Trainer-Feedback			
Absolute [n] und relative Häufigkeit [%] der Probanden im Zielbereich								
Optimal mPIF \geq 42,0 [l/s*min]	23 (77%)	28 (93%)	29 (97%)	30 (100%)	28 (93%)	30 (100%)	30 (100%)	29 (97%)
Stark abwei- chend mPIF < 42,0 [l/s*min]	7 (23%)	2 (7%)	1 (3%)	0 (%)	2 (7%)	0 (%)	0 (%)	1 (3%)
Inspiriertes Volumen mit dem Zielbereich > 0,500 [l]								
Mittelwert	2,231	2,841	3,087	3,136	2,075	2,578	2,693	2,712
Median	1,935	2,675	2,935	2,915	2,080	2,675	2,845	2,855
SD	1,200	1,119	1,067	1,007	0,903	0,972	1,040	1,061
Min	0,770	1,200	1,420	1,300	0,400	0,790	0,820	1,010
Max	5,350	5,600	5,630	5,260	4,630	5,380	5,760	5,690
Absolute [n] und relative Häufigkeit [%] der Probanden im Zielbereich								
Optimal $V_{in} \geq$ 0,500 [l]	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)	29 (97%)	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)
Stark abwei- chend $V_{in} <$ 0,500 [l]	0 (%)	0 (%)	0 (%)	0 (%)	1 (3%)	0 (%)	0 (%)	0 (%)
Inspirationszeit mit einem Atemfluss über 30 l/min [s] mit dem Zielbereich \geq 1,000 [s]								
Mittelwert	2,544	3,179	3,362	3,322	2,359	2,762	2,805	2,760
Median	2,338	3,113	3,203	3,078	2,138	2,755	2,688	2,690
SD	1,519	1,086	0,910	1,099	1,310	0,960	0,887	0,974
Min	0,000	1,250	1,895	1,668	0,000	1,040	1,135	1,208
Max	6,672	5,715	5,270	7,228	6,248	5,995	4,995	5,148
Absolute [n] und relative Häufigkeit [%] der Probanden im Zielbereich								
Optimal $Ti30 \geq$ 1,000 [s]	28 (93%)	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)	28 (93%)	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)
Stark abwei- chend $Ti30 <$ 1,000 [s]	2 (7%)	0 (%)	0 (%)	0 (%)	2 (7%)	0 (%)	0 (%)	0 (%)

Schulungsgruppe optisches Feedback				Trainer-Feedback				
Thold [s] mit dem Zielbereich $\geq 5,000$ s optimal; $\geq 5,000-2,000$ s leicht abweichend ; $\leq 2,000$ s stark abweichend								
Mittelwert	k. D.	8,329	9,461	k. D.	k. D.	5,324	5,165	k. D.
Median	k. D.	9,900	10,220	k. D.	k. D.	5,273	4,930	k. D.
SD	k. D.	2,155	2,063	k. D.	k. D.	2,609	2,353	k. D.
Min	k. D.	5,060	1,253	k. D.	k. D.	1,915	1,739	k. D.
Max	k. D.	10,250	10,260	k. D.	k. D.	10,230	10,240	k. D.
Score [%]								
Mittelwert	k. D.	88	94	k. D.	k. D.	89	86	k. D.
Median	k. D.	100	100	k. D.	k. D.	94	91	k. D.
SD	k. D.	25	19	k. D.	k. D.	21	20	k. D.
Min	k. D.	0	0	k. D.	k. D.	0	0	k. D.
Max	k. D.	100	100	k. D.	k. D.	100	100	k. D.

k. D. keine Daten da Erfassung der Inhalation im Messprogramm des IM

Tabelle 42: Qualität der Beratungsgespräche zur Anwendung des Pulverinhalators für die Schulungsgruppe optisches Feedback – Ergebnisse Checkliste.

Prozentualer Anteil fehlerfreier Ausführungen der Einzelschritte der Inhalation [%]									
	Schulungsgruppe optisches Feedback								
	vor Schulung			Schulungsinhalation 2			nach Schulung		
	Theorie	Praxis	Übereinstimmungsfaktor	Theorie	Praxis	Übereinstimmungsfaktor	Theorie	Praxis	Übereinstimmungsfaktor
<i>Schritte der Inhalationsvorbereitung</i>									
Schritt 1: Entfernen der Verschlusskappe	90	100	90	87	97	87	93	100	93
Schritt 2: Dosierung	33	40	30	33	43	30	90	97	87
Schritt 2a: Rad drehen	97	90	87	87	87	80	93	97	90
Schritt 2b: Rad zurückdrehen (bis Klick)	33	40	30	30	43	27	90	97	87
Schritt 3: Korrekte Gerätehaltung	27	57	20	23	53	23	83	100	83
<i>Schritte des Inhalationsmanövers</i>									
Schritt 4: Ausatmen	70	63	53	70	63	53	87	80	70
Schritt 5: Lippenschluss	50	97	47	70	100	70	70	100	70
Schritt 6: Kopfhaltung	33	40	33	33	30	20	77	67	53
Schritt 7: Kräftig und tief einatmen	83	67	63	97	87	83	93	100	93
Schritt 8: Atem anhalten (5-10 s)	80	83	73	93	93	87	93	93	87
Schritt 9 : Ausatmen über Lippenbremse oder Nase	60	73	57	70	70	57	90	97	87
Schritt 10: Vom Mundstück weg atmen	7	53	7	7	63	7	37	83	30
Schritt 10a: Wegatmen vor Inhalation	23	57	23	20	67	20	63	83	50
Schritt 10b: Wegatmen nach Inhalation	13	80	13	13	83	13	47	97	43

Durchschnittliche Gesamtpunktzahl (Maximalpunktzahl = 10)									
	vor Schulung			Schulungsinhalation 2			nach Schulung		
Zielgrößen	Theorie	Praxis	Übereinstimmungsfaktor	Theorie	Praxis	Übereinstimmungsfaktor	Theorie	Praxis	Übereinstimmungsfaktor
durchschnittliche Gesamtpunktzahl \pm abs. SD	5,3 \pm 1,7	6,7 \pm 1,9	4,7 \pm 1,9	5,8 \pm 1,7	7,0 \pm 2,1	5,2 \pm 1,9	8,1 \pm 1,6	9,2 \pm 1,2	7,5 \pm 1,9
Beratungskompetenzpunkte	5,6			6,0			8,3		

Tabelle 43: Qualität der Beratungsgespräche zur Anwendung des Pulverinhalators für die Schulungsgruppe Trainer-Feedback – Ergebnisse Checkliste.

Prozentualer Anteil fehlerfreier Ausführungen der Einzelschritte der Inhalation [%]									
	vor Schulung			Schulungsinhalation 2			nach Schulung		
Zielgrößen	Theorie	Praxis	Übereinstimmungsfaktor	Theorie	Praxis	Übereinstimmungsfaktor	Theorie	Praxis	Übereinstimmungsfaktor
Schritte der Inhalationsvorbereitung									
Schritt 1: Entfernen der Verschlusskappe	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Schritt 2: Dosierung	33	43	33	43	43	43	93	97	93
Schritt 2a: Rad drehen	93	97	93	97	87	87	97	100	97
Schritt 2b: Rad zurückdrehen (bis Klick)	37	43	37	43	43	43	93	93	90
Schritt 3: Korrekte Gerätehaltung	23	80	23	27	73	23	80	100	80

Schritte des Inhalationsmanövers									
Schritt 4: Ausatmen	60	60	47	93	100	93	93	90	87
Schritt 5: Lippenschluss	60	97	57	67	100	67	90	100	90
Schritt 6: Kopfhaltung	43	27	13	33	33	10	53	57	43
Schritt 7: Kräftig und tief einatmen	83	90	80	97	100	97	93	97	90
Schritt 8: Atem anhalten (5-10 s)	77	70	63	83	73	67	93	83	83
Schritt 9 : Ausatmen über Lippenbremse oder Nase	53	67	40	70	90	67	93	93	87
Schritt 10: Vom Mundstück weg atmen	3	43	3	3	63	3	37	90	37
Schritt 10a: Wegatmen vor Inhalation	20	53	10	17	73	13	67	90	63
Schritt 10b: Wegatmen nach Inhalation	3	6	3	13	83	13	53	100	53
Durchschnittliche Gesamtpunktzahl (Maximalpunktzahl = 10)									
	vor Schulung			Schulungsinhalation 2			nach Schulung		
Zielgrößen	Theorie	Praxis	Übereinstimmungsfaktor	Theorie	Praxis	Übereinstimmungsfaktor	Theorie	Praxis	Übereinstimmungsfaktor
durchschnittliche Gesamtpunktzahl ± abs. SD	5,4 ± 1,9	6,8 ± 1,9	4,6 ± 1,8	6,2 ± 1,6	7,8 ± 1,3	5,7 ± 1,6	8,3 ± 1,3	9,1 ± 1,2	7,9 ± 1,5
Beratungskompetenzpunkte	5,6			6,5			8,4		

Tabelle 44: Selbsteinschätzung ihrer Inhalationskompetenz zur Anwendung des Pulverinhalators durch die Probanden.

	Schulungsgruppe optisches Feedback		Schulungsgruppe Trainer-Feedback	
Selbsteinschätzung der Inhalationskompetenz mit dem Pulverinhalator				
Benotung	vor Schulung	nach Schulung	vor Schulung	nach Schulung
	Häufigkeit Nennung [n] (%)	Häufigkeit Nennung [n] (%)	Häufigkeit Nennung [n] (%)	Häufigkeit Nennung [n] (%)
Sehr gut	0 (0%)	8 (27%)	0 (0%)	8 (27%)
Gut	12 (40%)	21 (70%)	11 (37%)	21 (70%)
Schlecht	16 (53%)	1 (3%)	19 (63%)	1 (3%)
Sehr schlecht	2 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Hat sich ihre Inhalationskompetenz für den Pulverinhalator durch die Schulung verändert?				
	Häufigkeit Nennung [n] (%)		Häufigkeit Nennung [n] (%)	
Verbessert	30 (100%)		28 (93%)	
Keine Veränderung	0 (0%)		2 (7%)	
Keine Angabe	0 (0%)		0 (0%)	
Probanden, die sich trotz empfundener Verbesserung ihrer Inhalationskompetenz mit derselben Note bewertet haben wie vor der Schulung.				
	5 (17%)		6 (20%)	
Was hat zur Veränderung durch die Schulung beigetragen?				
Atemschulung: optische Feedback bzw. theoretisch-praktische Atemschulung	26 (87%)		24 (80%)	
Theoretische Anweisungen	23 (77%)		20 (67%)	
Übungseffekt durch Wiederholte Inhalation im Schulungsablauf	26 (87%)		26 (87%)	
Weitere Wiederholungen benötigt	0 (0%)		0 (0%)	

9.5.4 Individuelle Veränderungen im Verlauf der Schulung

Tabelle 45: Individualisierte Auswertung der Nebenzielparameter des Inhalationsmanagers für das Inhalationsmanöver mit dem Dosieraerosol.

	Anzahl Probanden mit einer Vergrößerung des inhalierten Volumens [n]		Anzahl Probanden mit einer Verlängerung der Inhalationszeit [n]	
	Schulungsgruppe optisches Feedback	Schulungsgruppe Trainer-Feedback	Schulungsgruppe optisches Feedback	Schulungsgruppe Trainer-Feedback
Verbesserung nach erstmaligem Atemtraining (Vgl. 1. vs. 2. Inhalation)	16	8	25	22
Verbesserung innerhalb der Schulung des Inhalationsmanövers (Vgl. 2. vs. zu 3. Inhalation)	22	14	18	14
Verbesserung nach dem Training des Inhalationsmanövers (Vgl. 1. vs. 3. Inhalation)	19	17	26	24
Verbesserung durch das Feedbacks der Checkliste (Vgl. 3. vs. 4 Inhalation)	18	11	12	15
Verbesserung durch die gesamte Schulung (Vgl. 1. vs. 4. Inhalation)	23	11	24	25

Tabelle 46: Individualisierte Auswertung der Nebenzielparameter des Inhalationsmanagers für das Inhalationsmanöver mit dem Pulverinhalator.

	Anzahl Probanden mit einer Vergrößerung des inhalierten Volumens [n]		Anzahl Probanden mit einer Verlängerung der Inhalationszeit [n]	
	Schulungsgruppe optisches Feedback	Schulungsgruppe Trainer-Feedback	Schulungsgruppe optisches Feedback	Schulungsgruppe Trainer-Feedback
Verbesserung nach erstmaligem Atemtraining (Vgl. 1. vs. 2. Inhalation)	23	23	18	25
Verbesserung innerhalb der Schulung des Inhalationsmanövers (Vgl. 2. vs. zu 3. Inhalation)	21	21	20	16
Verbesserung nach dem Training des Inhalationsmanövers (Vgl. 1. vs. 3. Inhalation)	25	27	22	27
Verbesserung durch das Feedbacks der Checkliste (Vgl. 3. vs. 4 Inhalation)	14	16	13	18
Verbesserung durch die gesamte Schulung (Vgl. 1. vs. 4. Inhalation)	27	25	24	23

Tabelle 47: Veränderung der Gesamtpunktzahl des Inhalationsvorganges mit dem Dosieraerosol der individuellen Probanden im Verlauf der Schulung.

	Schulungsgruppe optisches Feedback			Schulungsgruppe Trainer-Feedback		
Veränderungen	Durch das Training des Inhala- tionsma- növers	Durch das Feedback der Check- liste	Durch die gesamte Schulung (Schu- lungsef- fekt)	Durch das Training des Inhala- tionsma- növers	Durch das Feedback der Check- liste	Durch die gesamte Schulung (Schu- lungsef- fekt)
Veränderungen der Gesamtpunktzahl im theoretischen Teil						
abs. Anzahl Probanden mit einer Verbesserung	13	24	25	16	23	23
abs. Anzahl Probanden mit einer Verschlech- terung	7	2	2	7	0	0
Punktzahl ist gleichge- blieben	10	4	3	7	7	7
Veränderungen der Gesamtpunktzahl im praktischen Teil						
abs. Anzahl Probanden mit einer Verbesserung	17	17	22	17	13	24
abs. Anzahl Probanden mit einer Verschlech- terung	8	2	3	2	3	1
Punktzahl ist gleichge- blieben	5	11	5	11	14	5

Tabelle 48: Veränderung der Gesamtpunktzahl des Inhalationsvorganges mit dem Pulverinhalator der individuellen Probanden im Verlauf der Schulung.

Veränderungen	Schulungsgruppe optisches Feedback			Schulungsgruppe Trainer-Feedback		
	Durch das Training des Inha- lations- manövers	Durch das Feedback der Checkliste	Durch die gesamte Schulung (Schu- lungsef- fekt)	Durch das Training des Inha- lations- manövers	Durch das Feedback der Checkliste	Durch die gesamte Schulung (Schu- lungsef- fekt)
Veränderungen der Gesamtpunktzahl im theoretischen Teil						
abs. Anzahl Probanden mit einer Verbesserung	16	26	27	16	25	28
abs. Anzahl Probanden mit einer Verschlechterung	6	3	1	6	3	2
Punktzahl ist gleichgeblie- ben	8	1	2	8	2	0
Veränderungen der Gesamtpunktzahl im praktischen Teil						
abs. Anzahl Probanden mit einer Verbesserung	16	25	26	17	22	25
abs. Anzahl Probanden mit einer Verschlechterung	7	1	1	7	2	1
Punktzahl ist gleichgeblie- ben	7	4	3	6	6	4

9.5.5 Vergleiche der Bewertungsmethoden

Tabelle 49: Übereinstimmung der Selbsteinschätzungen im Fragebogen mit den Ergebnissen aus der Checkliste (Beratungskompetenzpunkte).

Selbsteinschätzungen im Fragebogen		Beratungskompetenzpunkte der Checkliste			
Selbsteinschätzung der Inhalationskompetenz nach der Schulung	Anzahl Nennungen [n]	Anzahl Probanden mit Gesamtpunktzahl [n]			
		sehr gut (9-10 Punkte)	gut (6-8 Punkte)	schlecht (3-5 Punkte)	sehr schlecht (0-1 Punkt)
Inhalation mit dem Dosieraerosol in der Schulungsgruppe optisches Feedback					
sehr gut	9	3	6	0	0
Gut	18	10	7	1	0
Schlecht	2	2	0	0	0
sehr schlecht	0	0	0	0	0
Inhalation mit dem Dosieraerosol in der Schulungsgruppe Trainer-Feedback					
sehr gut	5	5	0	0	0
Gut	24	14	10	0	0
Schlecht	1	1	0	0	0
sehr schlecht	0	0	0	0	0
Inhalation mit dem Pulverinhalator in der Schulungsgruppe optisches Feedback*					
sehr gut	8	3	4	1	0
Gut	20	12	8	0	0
Schlecht	1	0	1	0	0
sehr schlecht	0	0	0	0	0
Inhalation mit dem Pulverinhalator in der Schulungsgruppe Trainer-Feedback					
sehr gut	8	4	4	0	0
Gut	21	13	8	0	0
Schlecht	1	0	1	0	0
sehr schlecht	0	0	0	0	0

*1 Proband der Schulungsgruppe optisches Feedback hat sich nach der Schulung nicht bewertet

Tabelle 50: Übereinstimmung der Selbsteinschätzungen im Fragebogen mit den Ergebnissen der Messungen mit dem Inhalationsmanager (Zielbereich des Inhalationsmanagers für PIF).

Selbsteinschätzungen der Probanden im Fragebogen		Zielbereiche des inspiratorischen Spitzenflusses des Inhalationsmanagers		
Selbsteinschätzung der Inhalationskompetenz nach der Schulung	Anzahl Nennungen [n]	Anzahl Probanden im Zielbereich [n]		
		optimaler Zielbereich	abweichender Zielbereich	stark abweichender Zielbereich
Inhalation mit dem Dosieraerosol in der Schulungsgruppe optisches Feedback*				
sehr gut	9	6	1	2
Gut	18	12	6	0
Schlecht	2	0	2	0
sehr schlecht	0	0	0	0
Inhalation mit dem Dosieraerosol in der Schulungsgruppe Trainer-Feedback				
sehr gut	5	1	3	1
Gut	24	14	9	1
schlecht	1	1	0	0
sehr schlecht	0	0	0	0
Inhalation mit dem Pulverinhalator in der Schulungsgruppe optisches Feedback*				
sehr gut	8	8	0	0
gut	20	18	2	0
schlecht	1	1	0	0
sehr schlecht	0	0	0	0
Inhalation mit dem Pulverinhalator in der Schulungsgruppe Trainer-Feedback				
sehr gut	8	5	2	1
gut	21	18	3	0
schlecht	1	0	1	0
sehr schlecht	0	0	0	0

*1 Proband der Schulungsgruppe optisches Feedback hat sich nach der Schulung nicht bewertet

Tabelle 51: Übereinstimmung der Bewertung des Atemmanövers mittels Checkliste mit den Ergebnissen der Messungen mit dem Inhalationsmanager (Zielbereich des Inhalationsmanagers für PIF).

Bewertung des Atemmanövers anhand der Checkliste		Zielbereiche des inspiratorischen Spitzenflusses des Inhalationsmanagers			
Anzahl Probanden mit richtiger oder falscher Durchführung von Schritt 7 der Checkliste in beiden Schulungsgruppen [n]		Anzahl und Häufigkeit Probanden im Zielbereich [n] (%)			
		optimaler Zielbereich	abweichender Zielbereich	stark abweichender Zielbereich	
Inhalationsmanöver mit dem Dosieraerosol					
vor der Schulung	Schritt 7 richtig	41	19 (%)	16 (%)	6 (%)
	Schritt 7 falsch	19	1 (%)	8 (%)	10 (%)
nach der Schulung	Schritt 7 richtig	60	34 (%)	19 (%)	7 (%)
	Schritt 7 falsch	0	0 (%)	0 (%)	0 (%)
Inhalationsmanöver mit dem Pulverinhalator					
vor der Schulung	Schritt 7 richtig	47	34 (%)	8 (%)	5 (%)
	Schritt 7 falsch	13	10 (%)	3 (%)	0 (%)
nach der Schulung	Schritt 7 richtig	59	51 (%)	8 (%)	0 (%)
	Schritt 7 falsch	1	0 (%)	0 (%)	1 (%)

9.5.6 Fragebogen der Inhalationsschulung

Datum:

VPJ _____ / S1

Fragebogen Inhalationsschulung

1. Persönliche Angaben: Geburtsdatum: _____ Geschlecht: _____
 RaucherIn: ja nein Größe: _____ [cm] Gewicht: _____ [kg]
 PJ ler im 1. 2. Halbjahr Student mit 2 3 4 > 4 Semester im Hauptstudium

2. Berufserfahrung:
 2.1 Haben Sie bereits Berufserfahrung in der Apotheke? nein PJ PTA
 2.2 Dauer der Berufserfahrung: _____
 2.3 Haben Sie schon mal die Durchführung eines Inhalationsmanövers erklärt?
 Nie nur in der Trainingsapotheke selten häufig

3. Inhalationserfahrung:
 3. Haben Sie schon mal selbst praktisch inhaliert? ja nein
falls ja:
 3.1 In welchem Zeitraum? im letzten halben Jahr im letzten Jahr
 in den letzten 1-2 Jahren über 2 Jahre her
 3.2 Mit welcher Häufigkeit? Saisonbedingt (Allergie, Akuttherapie)
 regelmäßig bei Bedarf als Kind
 3.3 Mit was haben Sie inhaliert? Dosieraerosol Autohaler
 Pulverinhalator (hier speziell Turbohaler)
 Vernebler
 Haben Sie andere Vorerfahrungen mit Inhalatoren? Falls ja: welche (theoretische Kenntnisse, als Kind inhaliert, etc.)?

4. Erwartungshaltung:
 4.1 Erwarten Sie bei gleichzeitiger Verordnung von Dosieraerosol und Pulverinhalator Probleme? ja nein
 4.2 Falls ja welche Schwierigkeiten erwarten Sie?
 Koordinationsprobleme
 Atemtechnik Pulver: _____ Dosieraerosol: _____
 unterschiedliche Handhabung/Vorbereitung Verwechslung der Geräte
 sonstiges: _____

Datum:

VPJ _____ / S1

5. Einschätzung eigenes Inhalationskönnen vor der ersten praktischen Inhalation:

Sehr gut Gut Schlecht Sehr schlecht

6. Einschätzung eigenes Inhalationskönnen bei Pulverinhalatoren:

Nach der 1. Inhalation: Sehr gut Gut Schlecht Sehr schlecht

Nach der 4. Inhalation: Sehr gut Gut Schlecht Sehr schlecht

6.1 Wie hat sich ihr Inhalationskönnen bei der Inhalation mit Pulverinhalatoren ihrer Meinung nach verändert?

Mein Inhalationskönnen hat sich verbessert ist gleichgeblieben hat sich verschlechtert

Was hat dazu beigetragen?

Die optische Darstellung (Auswahl in der Schulungsgruppe optisches Feedback)

Konzentration auf das Atemmanöver/Atemschulung (Auswahl in der Schulungsgruppe Trainer-Feedback)

die theoretischen Anweisungen

Übungseffekt durch wiederholte Inhalation

Konzentrationsverlust durch Wiederholung

sonstiges: _____

7. Einschätzung eigenes Inhalationskönnen bei Dosieraerosolen:

Nach der 1. Inhalation: Sehr gut Gut Schlecht Sehr schlecht

Nach der 4. Inhalation: Sehr gut Gut Schlecht Sehr schlecht

7.1 Wie hat sich ihr Inhalationskönnen bei der Inhalation mit Dosieraerosolen ihrer Meinung nach verändert?

Mein Inhalationskönnen hat sich verbessert ist gleichgeblieben hat sich verschlechtert

Was hat dazu beigetragen?

Die optische Darstellung (Auswahl in der Schulungsgruppe optisches Feedback)

Konzentration auf das Atemmanöver/Atemschulung (Auswahl in der Schulungsgruppe Trainer-Feedback)

die theoretischen Anweisungen

Übungseffekt durch wiederholte Inhalation

Konzentrationsverlust durch Wiederholung

sonstiges: _____

Datum:

VPJ _____ / S1

8. In wie weit stimmen Sie folgenden Aussagen zu:

	trifft voll zu	trifft zu	trifft nicht zu	trifft gar nicht zu
*Die optische Darstellung hat mich zuerst verunsichert.				
*Die optische Darstellung hat mir geholfen eine bessere Vorstellung des Atemmanövers zu bekommen.				
Ich kann die notwendige Atemtechnik Patienten jetzt besser vermitteln.				
Die mehrfache Inhalation hat mich angestrengt.				
Ich habe ein besseres Verständnis für die Problembereiche von Patienten, die Inhalieren sollen.				

*Auswahl nur in der Schulungsgruppe optisches Feedback

Allgemeine Beurteilung:

9. Haben Sie die Inhalation mit einem der Inhalationssysteme (Turbohaler /Dosieraerosol) als schwieriger empfunden?

nein ja Falls ja welche? _____

Was haben Sie dabei als schwierig empfunden?

die Koordination/Synchronisation die Atemtechnik die Handhabung/Vorbereitung

sonstiges: _____

10. Haben sich Ihre Erwartungen an die Inhalation bestätigt? ja nein

falls nein: Komplexität unterschätzt Atemstromstärke unterschätzt sonstiges: _____

11. Inwiefern denken Sie, dass diese Erfahrungen Ihnen helfen, Patienten besser zu beraten?

hilft sehr viel hilft viel hilft nicht hilft gar nicht

Begründung:

Sensibilisierung auf Fehlererkennung Erfahrungsweitergabe der eigenen Fehlerbehebung

theoretischer Lerneffekt praktischer Lerneffekt

Datum:

VPJ _____ / S1

12. Beurteilung des Inhalationsmanagers (Schulungsprogramm des Computers)

12.1 Wie bewerten Sie den Einsatz des Inhalationsmanagers zur Ausbildung von Pharmaziestudenten?

Sehr gut Gut Schlecht Sehr schlecht

Begründung: _____

12.2 Wie bewerten Sie den Einsatz des Inhalationsmanagers zur Schulung von Patienten?

Sehr gut Gut Schlecht Sehr schlecht

Begründung: _____

*Frage 12 nur in der Schulungsgruppe optisches Feedback

13. Optimierung der Schulung

13.1 Diesen Schulungsablauf mit dem kompletten Inhalationsmanöver (Feedback der Checkliste und Atemtraining anhand des Bildschirms des Computers) halte ich für sinnvoll um die Komplexität der Inhalation zu erkennen.

trifft voll zu trifft zu trifft nicht zu trifft gar nicht zu

ODER

13.2 Eine einzelne, getrennte Schulung der Atemtechnik alleine (anhand des Bildschirms des Computers) halte ich für sinnvoll um sich rein auf das Atemmanöver konzentrieren zu können.

trifft voll zu trifft zu trifft nicht zu trifft gar nicht zu

13.3 Haben Sie zur Weiterentwicklung des Fragebogens/des Ablaufs der Schulung noch weitere Anregungen, Kommentare, Lob oder Kritik?

Danke für die Teilnahme

9.5.7 Statistische Auswertungen

Tabelle 52: Statistische Analysen des Unterschiedes der Zielgrößen des Inhalationsmanagers vor und nach der Schulung (1. versus 4. Inhalation)

Zielgröße	Schulungsgruppe optisches Feedback	Schulungsgruppe Trainer-Feedback
Atemmanöver mit dem Dosieraerosols		
PIF	nicht signifikant	Signifikant
Vin	Signifikant	nicht signifikant
Ti30	Signifikant	Signifikant
Atemmanöver mit dem Pulverinhalators		
PIF	Signifikant	nicht signifikant
mPIF	nicht signifikant	nicht signifikant
Vin	Signifikant	Signifikant
Ti30	Signifikant	Signifikant

Tabelle 53: Statistische Analysen zur Differenz der durchschnittlichen Gesamtpunktzahl der Checkliste (Summe aus Theorie und Praxis) vor und nach Schulung (1. versus 4. Inhalation).

Zielgröße	Schulungsgruppe optisches Feedback	Schulungsgruppe Trainer-Feedback
Dosieraerosol		
durchschnittlichen Gesamtpunktzahl (Theorie/Praxis)	nicht signifikant	nicht signifikant
Pulverinhalator		
durchschnittlichen Gesamtpunktzahl (Theorie/Praxis)	nicht signifikant	nicht signifikant


9.5.8 Entwickelte Schulungsmaterialien

UNIVERSITÄTSmedizin
MAINZ

Inhalation mit Dosieraerosolen

1. Inhalationsvorbereitung


Schütteln




- ✓ Kappe abnehmen
- ✓ Dosieraerosol Schütteln (entfällt bei Treibgas HFA und WS in Lösung)

2. Inhalationsmanöver


Ausatmen



Haltung des Sprays




Sprayen



- ✓ Ausatmen
- ✓ Mundstück mit den Lippen umschließen Kopf leicht in den Nacken (Begradigen der Atemwege)
- ✓ **Langsam und tief einatmen und dabei den Hub auslösen**
- ✓ Atem anhalten, solange es Ihnen möglich ist (10 Sek.)
- ✓ Über Lippenbremse oder Nase ausatmen

3. Nachbereitung






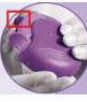

- ✓ Mundrohr unter fließend warmen Wasser spülen, Schutzkappe ab
- ✓ Trocknung an der Luft Cave elektostat. Aufladung !

© Apotheke der Universitätsmedizin Mainz, Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz

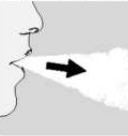
UNIVERSITÄTSmedizin
MAINZ

Inhalation mit Pulverinhalatoren


1. Inhalationsvorbereitung

Einzeldosis- Inhalatoren	Mehrdosis- Inhalatoren
 <ul style="list-style-type: none"> ✓ Inhalator öffnen 	<p>Dosis abteilen:</p>  <ul style="list-style-type: none"> ✓ Reservoirsystem drehen/klicken
 <ul style="list-style-type: none"> ✓ Kapsel ausblästern (nie rausdrücken!!) 	 <ul style="list-style-type: none"> ✓ Mehrere Einzeldosen im Blister (aufschieben, durchstechen)
 <ul style="list-style-type: none"> ✓ Kapsel einlegen und anstechen 	


2. Inhalationsmanöver



- ✓ Tief ausatmen **vom Mundstück weg**
- ✓ Mundstück mit den Lippen umschließen
- ✓ **schnell (kräftig) und tief einatmen**
- ✓ Atem anhalten, solange es Ihnen möglich ist (10 Sek.)
- ✓ Über Lippenbremse oder Nase **vom Mundstück weg** ausatmen



3. Nachbereitung

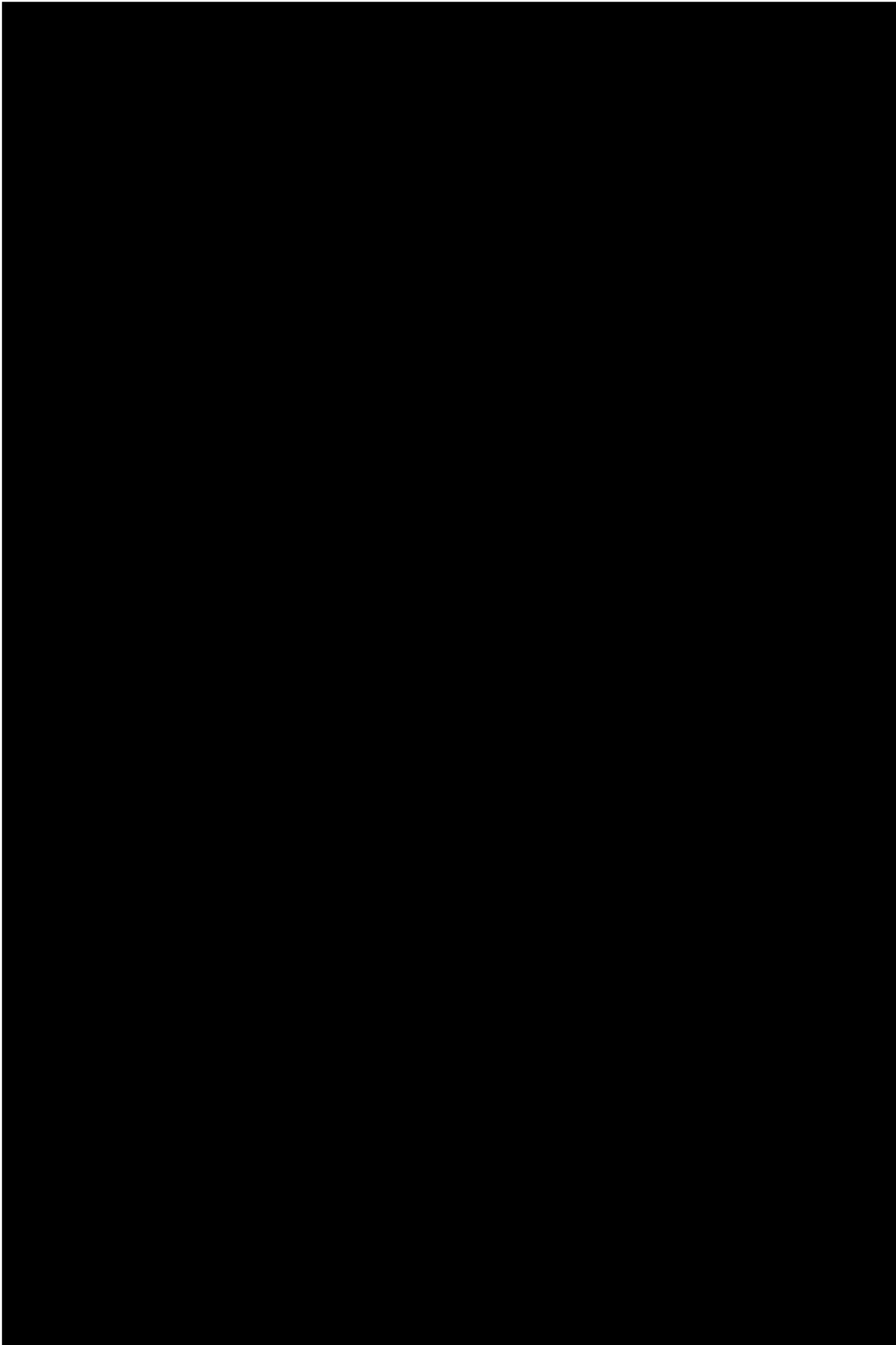


- ✓ Mundstück **trocken** reinigen
- ✓ Ausnahme Handyhaler® Feucht reinigen, 24h an Luft Trocknen !!

© Apotheke der Universitätsmedizin Mainz, Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz

Abbildung 56: Schulungsmaterial zur Schulung der Inhalation mit einem Dosieraerosol (links) und einem Pulverinhalator (rechts).

9.6 DANKSAGUNG



10. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Hannah Walz-Jung, an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Diejenigen Stellen, die fremden Werken wörtlich oder sinngemäß entnommen wurden, sind entsprechend kenntlich gemacht.

Mainz, August 2017