

Aerogen[®]

Pioneering Aerosol Drug Delivery

Whitepaper für Kliniken

Inhalt

| | | |
|----|---|----|
| 1 | Zusammenfassung | 1 |
| 2 | Einführung in die Technologie zur Medikamentenapplikation in Aerosolform | 2 |
| 3 | Vergleich von Aerogen und Dosieraerosolen | 4 |
| 4 | Hocheffiziente Medikamentenapplikation in Aerosolform bei der mechanischen Beatmung | 5 |
| 5 | Die Verwendung von Aerogen bei Tracheotomie-Patienten | 9 |
| 6 | Lungen-Recruitment Strategie für Patienten mit respiratorischer Insuffizienz mithilfe von Aerogen | 10 |
| 7 | Optimale Medikamentenapplikation bei nichtinvasiver Beatmung (NIV) | 11 |
| 8 | Verbesserungen der Lungenfunktion bei NIV | 15 |
| 9 | Inline Aerosolzufuhr bei HFNC | 17 |
| 10 | Optimale Medikamentenapplikation bei der Hochfrequenzbeatmung | 22 |
| 11 | Aerogen Aerosol-Medikamentenapplikationstechnologie für Patienten mit Spontanatmung | 24 |
| 12 | Aerogen verbessert klinische Ergebnisse in der Notaufnahme | 31 |
| 13 | Platzierung des Aerogen Solo bei aktiver Atemgasbefeuchtung | 35 |
| 14 | Zusammenfassung | 37 |
| 15 | Quellen | 38 |

1

Zusammenfassung

Die Aerogen-Technologie mit vibrierender Membran, die in den Geräten Aerogen Solo, Aerogen Pro und NIVO Anwendung findet, wird in allen Bereichen eingesetzt, unter anderem für die herkömmliche mechanische Beatmung, die nichtinvasive Beatmung (NIV), die Hochfrequenzbeatmung (HFOV), die nasale High-Flow-Therapie (HFNC) und bei Patienten mit Spontanatmung (SB). Aerogen-Geräte können den Patienten mit Lungendosen von 10 bis 15 % versorgen¹, wogegen normale Druckluftvernebler (JN) bei mechanischer Beatmung nur 3 % erreichen². Die Geräte sind außerdem sehr rentabel. Mehrere US-amerikanische Krankenhäuser, die auf Aerogen umgestiegen sind, konnten beträchtliche Kosteneinsparungen im Vergleich zu Dosieraerosolen (MDIs) erzielen³⁻⁶. Die Aerogen-Technologie bietet eine Plattform für die verbesserte Aerosol-Medikamentenverabreichung, sowohl bei invasiver als auch bei nichtinvasiver Beatmung, und sollte zudem während HFNC verwendet werden. Bei Verwendung des Aerogen Solo bei nasaler High-Flow-Behandlung (HFNC)

wurde eine signifikant höhere Lungendeposition festgestellt als bei einem JN. Zudem zeigte sich als Folge eine verbesserte Bronchodilatator-Reaktion des Patienten⁷⁻⁹. Patienten mit Spontanatmung können die Technologie während der gesamten Akutphase über Mundstücke oder Aerosolmasken nutzen. Der Aerogen Ultra ermöglicht die effektive Aerosoltherapie mit einer inhalierten Dosis von bis zu 35 % für den Patienten¹⁰. Der Aerogen Ultra besteht aus einer Sammelkammer mit Ventil, die den Aerogen Solo mit einem Mundstück oder einer Gesichtsmaske mit Ventil verbindet (Abb. 11). Aktuelle klinische Daten zeigen für Patienten, die Salbutamol in der Notaufnahme mit dem Aerogen Ultra erhielten, signifikant bessere Ergebnisse und eine niedrigere Medikamentendosis¹¹⁻¹⁴. Zudem zeigt bereits eine Dosis Bronchodilatator mit dem Aerogen Ultra während NIV bei COPD-Patienten eine Verbesserung der Lungenfunktion sowie des BORG Dyspnoe-Index und somit vielversprechende klinische Daten für diese Patienten^{15, 16}.

Kernpunkte

- Die Aerogen-Technologie mit vibrierender Membran wird in zahlreichen Bereichen in Krankenhausumgebungen während MV, HFOV, NIV und HFNC und auch bei Patienten mit Spontanatmung eingesetzt.
- Die Aerogen-Technologie bewirkt die optimale Aerosolbehandlung bei allen Arten der Beatmungsunterstützung.
- Klinische, Labor- und Bildgebungsstudien belegen die überlegene Leistungsfähigkeit der Aerogen-Geräte für die Medikamentenapplikation in Aerosolform im Vergleich zu JNs.
- In der Notaufnahme wurden bessere klinische Ergebnisse mit dem Aerogen Ultra beobachtet.
- Verbesserte Lungenfunktion und Symptomwerte bei COPD-Patienten während NIV mit sowohl Aerogen Solo- als auch Aerogen Ultra-Technologien.
- Albuterolverabreichung* über Aerogen Solo innerhalb eines HFNC-Systems verbesserte die Bronchodilatator-Reaktion des Patienten.
* In Europa häufig als „Salbutamol“ bezeichnet.
- In Gesundheitszentren in den USA zeigten sich erhebliche Kosteneinsparungen im Vergleich zu Dosieraerosolen.

2

Einführung in die Technologie zur Medikamentenapplikation in Aerosolform

Einem Bericht der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) von 2021 zufolge ist Chronisch-obstruktive Bronchopneumopathie (COPD) eine der drei häufigsten Todesursachen der Welt, wobei 90 % dieser Todesfälle in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommensniveau auftreten¹⁷. Eine neue Rezension von Rehman et al. zeigte, dass die direkten Kosten des COPD-Managements pro Patienten in Europa jährlich bis zu 10.701 € betragen können. Dieser Betrag könnte verringert werden, wenn Exazerbationen minimiert und Verschlechterungen der Symptome kontrolliert würden¹⁸. Zeitgleich wurden 2019 weltweit etwa 262 Millionen Asthma-Fälle verzeichnet, die 461.000 Todesfälle verursachten¹⁹. Auch diese Krankheit ist finanziell belastend und kostet für jeden Patienten in Europa jährlich etwa 1.900 €²⁰. Inhalationstherapie gilt als die beste Behandlungsoption für Krankheiten wie Asthma und COPD. Die Wirksamkeit der Inhalationstherapie hängt jedoch von der Menge der Medikamente ab, die der Lunge verabreicht wird²¹. Zu den gängigsten Geräten zur Medikamentenapplikation in Aerosolform zählen Vernebler mit Vibrationsmembran, Druckluftvernebler und Dosieraerosole (MDIs). Druckluftvernebler benötigen 2 bis 8 Liter Druckgas pro Minute, um die Medikamente durch einen Kapillarschlauch aus dem Behälter zu ziehen und Partikel verschiedenster Größen zu erzeugen, die direkt in eine oder mehrere Schallwände geleitet werden^{22, 23}. Der daraus resultierende zusätzliche Flow im Kreislauf erfordert gegebenenfalls die Anpassung der Parameter des Beatmungsgeräts. Mehrere Studien

haben die Ineffizienz von Druckluftverneblern bei der Medikamentenabgabe nachgewiesen. Zudem finden sich bei JNs oft ein großes Residualvolumen der Medikamente im Medikationsbecher des Verneblers²³⁻²⁵. MDIs haben ein Dosierventil, das für die Verabreichung einer Aerosolmenge von etwa 100 µg bei jeder Betätigung gestaltet wurde²⁶. Jüngste Verbesserung der Verneblertechnologie führten zur Entwicklung von Verneblern mit Vibrationsmembran, die eine gleichmäßige und verbesserte Effizienz der Aerosolgenerierung, ein geringes Residualvolumen der Medikamente sowie die Möglichkeit bieten, kleine Mengen Medikamente zu vernebeln.²².

Aerogen Solo und Aerogen Pro arbeiten mit einer vibrierenden Membran. Bei dieser Technologie wird das Vibrationselement mit Energie versorgt, wodurch die eintausend trichterförmigen Öffnungen in der Membran zu vibrieren beginnen. Die Membran fungiert als Mikropumpe, die die Lösung oder Suspension durch die Öffnungen zieht und ein langsames Aerosol erzeugt, das zur gezielten Medikamentenabgabe an die Lunge optimal geeignet ist. Jede Blende erzeugt Partikel mit einem Durchmesser von 1 bis 5 µm, was für die effiziente Lungendeposition optimal ist. Partikel mit einer Größe über 10–15 µm werden in Mund und Nase abgelagert, Partikel mit einer Größe von 5 bis 10 µm lagern sich in den oberen Atemwegen ab, während Partikel mit einer Größe von 1 bis 5 µm mit höherer Wahrscheinlichkeit bis in die unteren Atemwege vordringen können (d. h. von der Luftröhre bis in die Lungenperipherie)²⁷. Mehrere Studien zeigten, dass Aerogen eine bessere

Aerosoldeposition bei der Beatmung, bei NIV, bei HFNC sowie bei Spontanatmung bietet als andere Aerosolzufuhrgeräte.^{1, 7, 28–34, 35–42}. Die Partikelgröße ist einer von mehreren Faktoren, die die Aerosolzufuhr an die Lunge nachweislich beeinflussen. Zu den anderen Faktoren gehört die Anatomie der Lunge, insbesondere ihre Geometrie, wie sich die Atemwege verzweigen und verengen, die verfügbare Oberfläche, welche mit dem Alter schwankt, und die Luftfeuchtigkeit in der Lunge. Die Möglichkeit des Geräts, Partikel zu erzeugen, die klein genug sind, um die unteren Atemwege zu erreichen, ist ebenso entscheidend wie das Residualvolumen der Medikamente. Es zeigt an, wie viel der nominellen Dosis dem Patienten verabreicht wurde. Die Positionierung des Geräts im Beatmungsschlauchsystem beeinflusst ebenfalls die Medikamentendeposition. Die Durchflussrate

des Inspirationsflusses sowie die Größe und Geschwindigkeit der Aerosolpartikeln, in Tabelle 1 kombiniert als Physik des Luftstroms/Aerosols bezeichnet, entscheidet darüber, wie groß die Medikamentendeposition in den Atemwegen ist. Zuletzt gehören zu den Patientenfaktoren unter anderem die Fähigkeit, die Verwendung eines Geräts korrekt zu koordinieren, z. B. die Betätigung eines Geräts durch Inspiration, ob die Patienten unter Atemnot leiden oder weinen. Dies kann Atemmuster und Koordination beeinflussen und somit die inhalierte Aerosolmenge verringern. Auch ihr Alter ist von Bedeutung und hängt ebenfalls mit der für Medikamentenabsorption verfügbaren Lungenoberfläche sowie der Fähigkeit, ein bestimmtes Gerät angemessen zu verwenden, zusammen (Tabelle 1)^{43–49}.

Tabelle 1

Faktoren, die die Aerosolzufuhr an die Lunge beeinflussen^{43–49}.

| Anatomie der Lunge | Gerät | Physik des Luftstroms/Aerosols | Patient |
|-------------------------------|---|--------------------------------|---|
| Atemwegsgeometrie | Art des Aerosol-Systems | Inspirationsdurchflussrate | Fähigkeit des Patienten zur angemessenen Koordination/Verwendung des Geräts |
| Verfügbare Oberfläche | Residualvolumen der Medikamente | Partikelgröße des Aerosols | Belastung/Weinen bei Kindern |
| Luftfeuchtigkeit in der Lunge | Positionierung des Aerosol-Systems im Beatmungsschlauchsystem | Geschwindigkeit des Aerosols | Alter des Patienten |

3

Vergleich von Aerogen und Dosieraerosolen

Die Effizienz der Medikamentenabgabe, d. h. der Anteil der in das Gerät eingebrachten Medikamentenmenge, die tatsächlich beim Patienten ankommt, erwies sich bei Aerogen in Laborüberprüfungen als vergleichbar mit einem Treibgas-Dosieraerosol (pMDI)²⁸. Die tatsächlich vom Gerät abgegebene Dosis eines pMDI (z. B. 100 µg pro Betätigung bei handelsüblichen Salbutamol-pMDIs) ist maßgeblich geringer als die übliche 2,5-mg-Dosis von Aerogen, was zu einer verringerten inhalierten Medikamentenmenge (in mg) führt.²³. Zudem gibt es diverse Einschränkungen bei der Medikamentenapplikation in Aerosolform mittels pMDIs⁵⁰. pMDIs sind stark von der Technik abhängig. Zu den Einschränkungen gehören z. B. die Lagertemperatur, die Düsendgröße und -sauberkeit, die Einhaltung der Betätigungsintervalle, das Ansaugen, die korrekte Verwendung der Ventilkammer sowie die Eigenschaften des Patienten sowie Atemtechniken^{23, 27}. Werden MDI-Behälter vor Gebrauch nicht geschüttelt, kann dies das gesamte und „atembare“ Medikamentenvolumen um 25,5 % bis 35,7 % verringern⁵¹. Zusätzlich sind beschränkte Präparate in pMDI-Form verfügbar, die folglich die Verwendung eines Verneblers für die Verabreichung anderer Medikamente wie Antibiotika, Mukokinetika und Schleimlöser erfordern. Die richtige Inhalationstechnik beeinflusst die Behandlungsqualität des Asthmas oder der COPD des Patienten maßgeblich. In einer neuen Studie von Melani et al. wurde herausgefunden, dass in einer Population von zweitausend Erwachsenen auch erfahrenen Nutzern von MDIs und DPIs häufig kritische Fehler unterliefen. Falschbenutzung des Geräts und Nutzungsfehler

standen in Zusammenhang mit schlechter klinischer Kontrolle und häufigeren Krankenhausaufenthalten, Behandlungen in der Notaufnahme und der Gabe von Steroiden und Antibiotika⁵².

Trotz Berichten über die vergleichbare Effizienz der Medikamentenabgabe von Aerogen und MDIs fanden mehrere US-amerikanische Studien, die die Wirtschaftlichkeit des Gesundheitswesens betrachteten, signifikante Kosteneinsparungen durch einen Wechsel von Ipratropium-Salbutamol-MDIs zu Aerogen Solo^{3-6, 53}. Blake et al. haben nach dem Wechsel von MDIs zu Aerogen beträchtliche Kosteneinsparungen in Verbindung mit der Mitarbeiterzufriedenheit erörtert. Des Weiteren haben sie potenzielle systemweite Jahreseinsparungen von bis zu 1,74 Millionen US-Dollar für 105 Krankenhäuser besprochen³. Loborec et al. haben die finanziellen Auswirkungen eines Austauschs von Ipratropium-Salbutamol-Dosieraerosolen gegen Aerogen-Geräte untersucht und dabei Kosteneinsparungen von 99.359 US-Dollar über drei Monate errechnet, woraus sich hochgerechnet jährliche Kosteneinsparungen von 397.4366 US-Dollar ergeben⁶.

4

Hocheffiziente Medikamentenapplikation in Aerosolform bei der mechanischen Beatmung

Aerogen-Systeme sind hocheffiziente Medikamentenapplikationssysteme für die Aerosoltherapie mit vibrierender Membran, die Inline, während Atemunterstützungen jeglicher Art, einschließlich mechanischer Beatmung, HFOV, NIV, CPAP und HFNC, verwendet werden können^{29, 30, 35, 36, 54}. Aerogen-Geräte liefern eine höhere Aerosoldosis, sind bei mechanischer Beatmung effizienter als gängige JNs und übertreffen alle gängigen JNs sowohl bei Positionierung am Y-Anschlussstück (proximal des Patienten im Inspirationsschlauch) als auch auf der trockenen Seite des aktiven Atemgasbefeuchters³⁵ (Abb. 1). Zusätzlich fügt Aerogen dem System keinen zusätzlichen Flow hinzu, anders als JNs, welche einen Durchfluss zur Aerosolerzeugung erfordern. Bei mechanischer Beatmung einen Flow von 2 bis 8 l/min hinzuzufügen kann unerwünscht sein, da es sowohl die abgegebenen als auch die gemessenen Beatmungsparameter beeinträchtigt und Fehlalarme auslösen kann. Ultraschallvernebler, welche zahlreiche Einschränkungen mit sich bringen, wie beispielsweise die fehlende Verneblung von Suspensionen und viskosen Lösungen sowie den Abbau bestimmter Lösungen aufgrund von Wärmeentwicklung während des Betriebs und große Restmengen, erzielten am Y-Anschlussstück eine ähnliche Effizienz wie der Aerogen Solo²⁸. Die Nutzung

von Ultraschallverneblern wird für die Verabreichung von Medikamenten an Asthmapatienten jedoch nicht mehr empfohlen, da die Medikamentendeposition in der Lunge gering ist und ihre Verwendung in Krankenhäusern heutzutage im Allgemeinen als überholt gilt⁴⁹.

Dieser Unterschied bei der Aerosoldeposition im Verhältnis zur Positionierung wurde zuerst von Ari et al. ausgewertet. Es zeigte sich eine verbesserte Deposition bei Positionierung des Aerogen Solo auf der trockenen Seite des aktiven Atemgasbefeuchters verglichen mit einer Positionierung am Y-Anschlussstück, sowohl bei Erwachsenen als auch im pädiatrischen Kontext bei einem mechanischen Beatmungsmodell mit Bias-Flow²⁹. Berlinski et al. erforschten in ähnlicher Weise die Auswirkungen der Positionierung des Aerogen Solo bei einem Modell mechanischer Beatmung im pädiatrischen Kontext mit Bias-Flow. Es zeigte sich, dass die aktiven Atemgasanfeuchter signifikant größer ausfiel, wenn der Aerogen Solo auf der trockenen Seite des Atemgasbefeuchters positioniert wurde als vor dem Y-Anschlussstück³⁵. Ohne Bias-Flow wurde eine Verbesserung der Aerosoldeposition festgestellt, wenn der Vernebler näher am Patienten positioniert wurde²⁸.

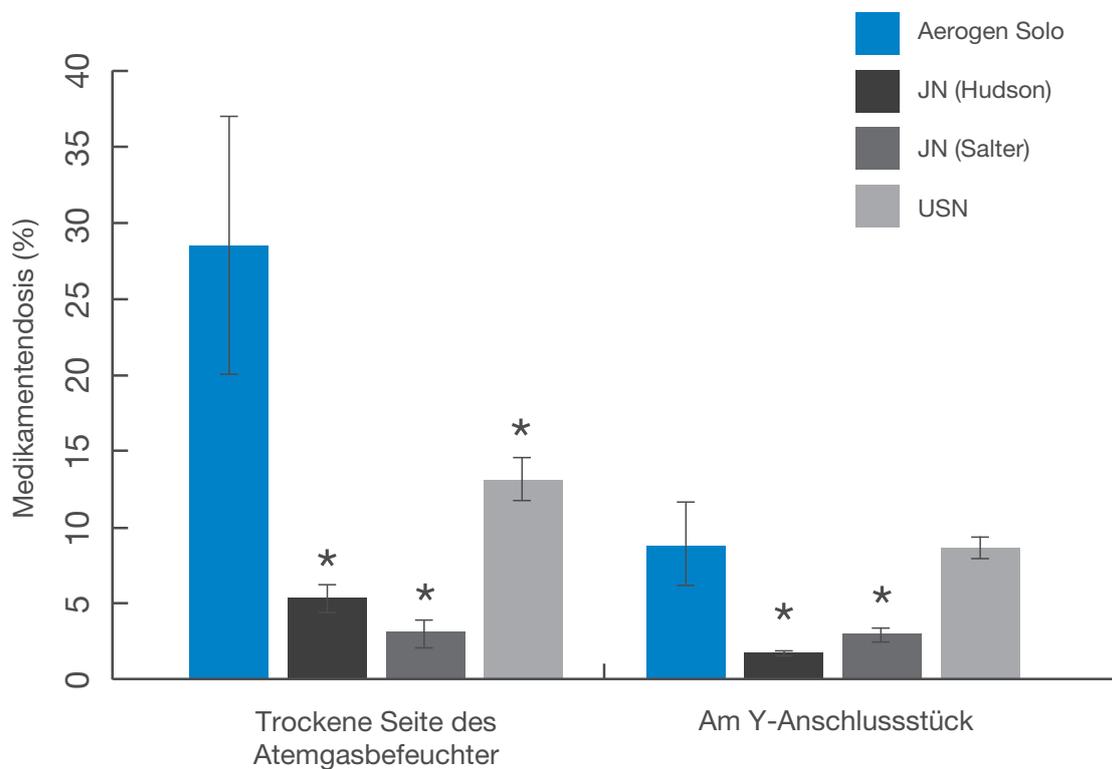


Abbildung 1

Vergleich der Lungendeposition nach Aerosoltherapie durch ein Beatmungsschlauchsystem mit gängigen JNs mit geringem Volumen (SVN, Hudson oder Salter), Ultraschall (USN) und Aerogen Solo (Aerogen), positioniert am Y-Anschlussstück oder auf der trockenen Seite des aktiven Atemgasbefeuchters. In diesem pädiatrischen Modell der mechanischen Beatmung mit Bias-Flow ist der Aerogen Solo beiden JNs an beiden Positionen im Beatmungskreislauf überlegen. * bedeutet $p < 0.001$ gegenüber Aerogen. Nach Berlinski A.³⁵.

Bei einem Jungtiermodell der mechanischen Beatmung wurde die physiologische Lungendosis, die durch einen JN und Aerogen Pro verabreicht wurde, nach der Inhalation durch ein Beatmungsschlauchsystem dank Bildgebung mittels radioaktiv markierter Aerosole visualisiert³⁴. In dieser Studie führte Aerogen Pro zu einer 25-fach höheren Aerosoldeposition in der Lunge im Vergleich zum JN. Der Unterschied der Aerosoldeposition der beiden Systeme, 12,5 % der Verneblerdosis bei Aerogen Pro verglichen mit 0,5 % beim JN, wurde in den nachfolgenden Bildern visualisiert (Abb. 2)³⁴.

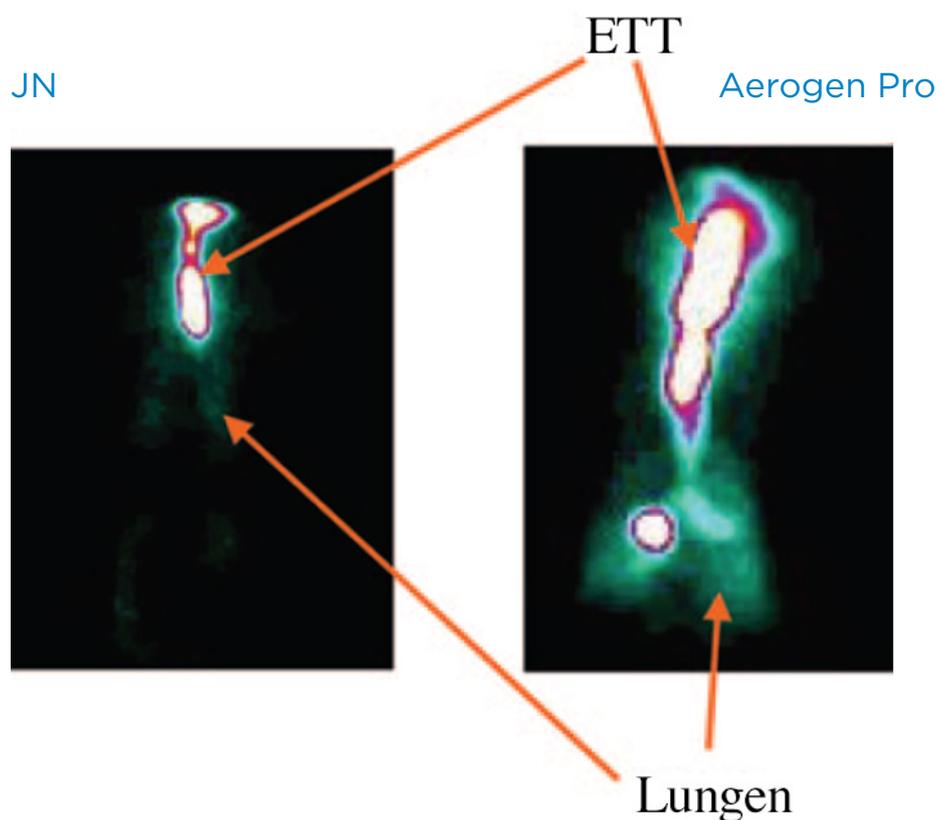


Abbildung 2.

Repräsentative Lungenszintigraphien zu einem Jungtiermodell nach Inhalation eines radioaktiv markierten Aerosols über einen JN oder Aerogen Pro. Aerogen Pro lieferte eine signifikant größere Lungendosis als der JN, in den Bildern durch höhere Farbintensität repräsentiert. (ETT, Endotrachealtubus) Nach Dubus et al.³⁴.

Bei einer frühen Bildgebungsstudie zu mechanisch beatmeten Patienten gelangten dem Bericht zufolge nur etwa 3 % der Lungendosis in die Lunge, wenn ein JN verwendet wurde². Seitdem dokumentierten Dugernier et al. die verabreichte Aerosol-Lungendosis mit dem Aerogen Solo im Rahmen einer randomisierten Studie an neurochirurgischen Patienten mit gesunder Lunge. Die Lungendeposition des Therapiewirkstoffs lag bei der druckgestützten und der volumengesteuerten Beatmung mit dem Aerogen Solo bei jeweils $10,5 \pm 3,0 \%$ und $15,1 \pm 5,0 \%$ der nominellen Dosis ($p < 0,05$) (Abb. 3). Während druckunterstützter Beatmung wurde eine höhere Endotrachealtubus- und Trachealdeposition

beobachtet¹. Die größere Medikamentendeposition mit Aerogen hängt mit der minimalen Medikamentenmenge zusammen, die nach der Verneblung im Gerät verbleibt. Bei JNs verbleiben durchschnittlich bis zu 2 ml der Medikamentenmenge im Gerät, was bei teureren Medikamenten relativ kostspielig sein kann^{23,55}. Dubus et al. beobachteten ein Residualvolumen der Medikamente von 1,1 ml nach der Verneblung von 3 ml Lösung (etwa 36 %) mithilfe eines gängigen JN bei einem Tiermodell der Beatmung von Neugeborenen. Im Gegensatz dazu war das Residualvolumen der Medikamente beim Aerogen Pro geringer (0,1 ml von 0,5 ml)³⁴.

a) Solo: Volumengesteuerte Beatmung

b) Solo: Druckgestützte Beatmung

Volumengesteuerte Beatmung (n = 9)
Lungendeposition: $15,1 \pm 5,0 \%$

Druckgestützte Beatmung (n = 8)
Lungendeposition: $10,5 \pm 3,0 \%$

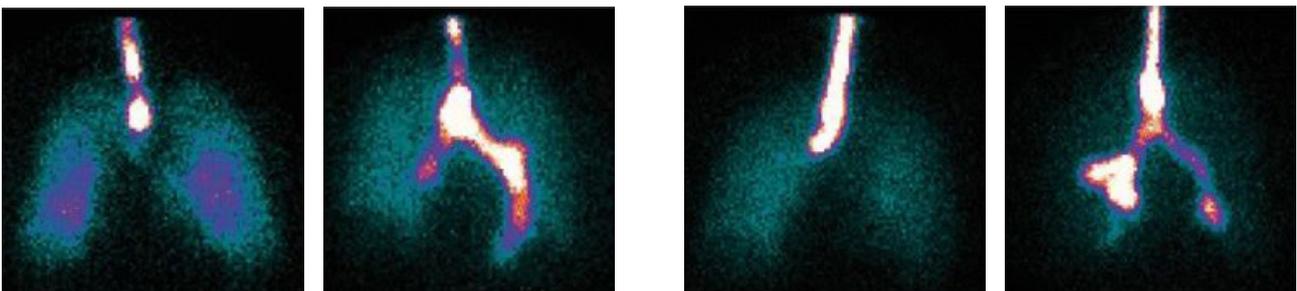


Abbildung 3

Lungenzintigrafiebilder der Lungendeposition radioaktiv markierter Aerosole bei (A) zwei repräsentativen Patienten mit volumengesteuerter Beatmung und (2) zwei repräsentativen Patienten mit druckgestützter Beatmung mit Aerogen Solo. Nach Dugernier et al.¹.

5

Die Verwendung von Aerogen bei Tracheotomie-Patienten

Aerogen Solo ist ebenso zur Verwendung bei mechanisch beatmeten und spontan atmenden tracheotomierten Patienten geeignet. Bei Verwendung zusammen mit einer Trachealkanüle (Tracheostomy Tube, TT) kann Aerogen Solo mithilfe eines T-Stücks mit dieser verbunden werden. Nach Bedarf kann eine Verbindungs- oder Tubusverlängerung eingeführt werden, um zusätzliches Gewicht auf eine angrenzende Fläche zu verteilen und den Patientenkomfort zu erhöhen und/oder das Risiko einer Dekanülierung zu verringern. Zudem ist es wichtig, darauf hinzuweisen, dass der Aerogen Solo Vernebler nicht für die Verwendung bei neugeborenen Patienten mit Tracheotomie geeignet ist.

Bisher liegen zwei Laborstudien vor, die die Aerosolzufuhr an spontan atmende tracheotomierte Patienten quantifizieren. Die erste Studie von Alhamad und Kollegen verglich die Effizienz des Aerogen Solo, eines JN und eines pMDI bei unterstützten und nicht unterstützten Verabreichungstechniken bei einem simulierten Spontanatmungsmodell im pädiatrischen Kontext mit Trachealkanüle. Bei diesem *In-vitro*-Atmungsmodell wurde eine Trachealkanüle ohne Fesseln an einen Sammelfilter angeschlossen, der an einer Zweikammer-Testlunge und einem Beatmungsgerät hing, um die Atemparameter eines zweijährigen Kindes zu simulieren. Die inhalierte Menge erwies sich mit dem Aerogen Solo ($0,49 \pm 0,07$ mg) als größer als bei dem pMDI ($0,20 \pm 0,03$ mg) und dem JN ($0,15 \pm 0,01$ mg, $p = 0,007$ verglichen mit Aerogen Solo)⁵⁶. In einer zweiten Studie erforschten zudem Ari et al. die

Verabreichungseffizienz des Aerogen Solo mit einem JN bei verschiedenen Luftbefeuchtungssystemen in einem Modell eines spontan atmenden Erwachsenen mit Tracheotomie, mit oder ohne ausgeatmeter beheizter Luftfeuchtigkeit. Salbutamol ($2,5$ mg/ 3 mL) wurde mit dem Aerogen Solo oder einem JN bei einer Betriebsgeschwindigkeit von 10 l/min mit einem beheizten Überleit-Atemgasbefeuchter und unbeheizten Großvolumen-Atemgasbefeuchter, beide bei 40 l/min, und einem Wärme-/Feuchtigkeitsaustauscher (HME) verabreicht. Aerogen Solo zeigte in der Studie unter allen getesteten Bedingungen eine signifikant höhere Verabreichungseffizienz als der JN ($p < 0,05$). Die Aerosoldeposition bei beiden Verneblern war mit dem beheizten Atemgasbefeuchter bei 40 l/min am geringsten, da die Aerosole durch den hohen Flow ausgedünnt wurden. Es ist anzumerken, dass die Deposition bei beheiztem und unbeheiztem Atemgasbefeuchter aufgrund des verwendeten hohen Luftstroms ähnlich war. Die exhalierete Luftfeuchtigkeit verringerte die Medikamentendosis im Vergleich zu einem Standardmodell mit nicht beheizter/nicht befeuchteter Exhalation.⁵⁷.

Zwar lieferten die zuvor genannten *In-vitro*-Studien wertvolle Daten, dennoch ist weitere klinische Forschung anzuraten, um die Verwendung verschiedener Vernebler bei kritisch erkrankten Patienten mit Tracheotomie zu vergleichen.

6

Lungen-Recruitment Strategie für Patienten mit respiratorischer Insuffizienz mithilfe von Aerogen

In den Strategien zur Verbesserung des Lungen-Recruitments bei Patienten mit akutem Atemnotsyndrom (ARDS) und respiratorischer Insuffizienz kommen auch Beta₂-Agonisten zum Einsatz. Diese Medikamente werden massiv bei der Behandlung hypoxämischer beatmeter Patienten eingesetzt, und das selbst dann, wenn der klinische Nutzen nicht erwiesen ist⁵⁸. In einer aktuellen Studie wurde untersucht, ob die Applikation von inhaliertem Salbutamol mit Aerogen-Technologie die Lungenfunktion von Kindern verbessern kann⁵⁹. Im Vergleich zur Baseline verbesserte die Salbutamolgabe in Aerosolform die funktionelle Residualkapazität schwerkranker Kinder mit akuter respiratorischer Insuffizienz signifikant. Zusätzlich zeigte sich bei Kindern mit Endotrachealtubus (Größe 4 oder größer) eine signifikante Verringerung des Atemwegswiderstands. Diese Studie bietet neue Evidenz dafür, dass die Verwendung aerosolförmiger Beta₂-Agonisten die Atemmechanik verbessern und eine alternative Strategie für das Lungen-Recruitment bei Kindern mit Lungenversagen bieten kann⁵⁹.

7

Optimale Medikamentenapplikation bei nichtinvasiver Beatmung (NIV)

Das Aerogen-System kann zudem an einen NIV-Kreislauf angeschlossen werden und bei kontinuierlichem positivem Atemwegsdruck (CPAP) und zweistufigem positivem Atemwegsdruck (BiPAP) Aerosole verabreichen. Untersuchungen haben gezeigt, dass mit dem Aerogen Pro im Beatmungssystem (patientenseitig der Auslassöffnung) im Vergleich zu einem JN an derselben Position die zwei- bis dreifache Menge des Medikaments inhaliert wurde. Die Bedeutsamkeit der Positionierung des Verneblers wurde in einer *In-vitro*-Studie von Abdelrahim et al. verdeutlicht. In dieser Studie verringerte sich die Effizienz des Aerogen Pro von 51,5 % bei patientenseitiger Positionierung relativ zum Ausatemanschluss auf 19 % bei beatmungsgerätseitigem Anschluss relativ zur Auslassöffnung (Position A vs. Position B in Abb. 4a)³⁷.

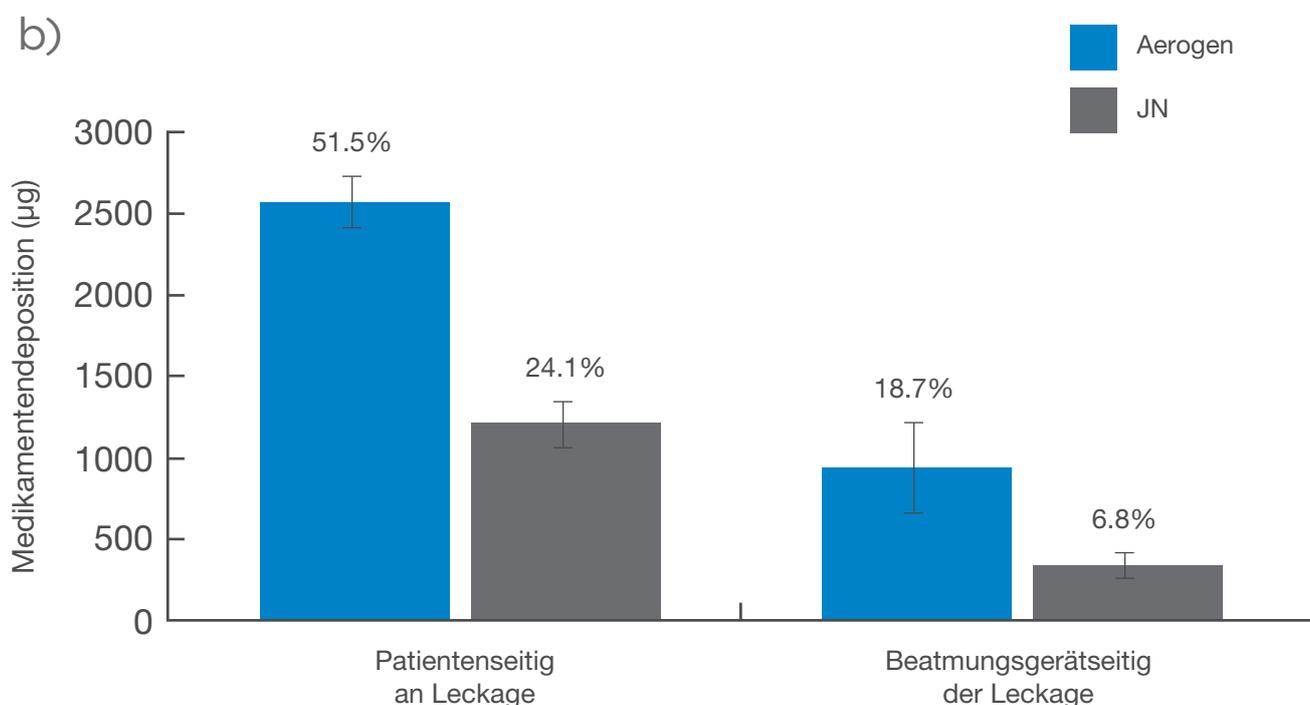
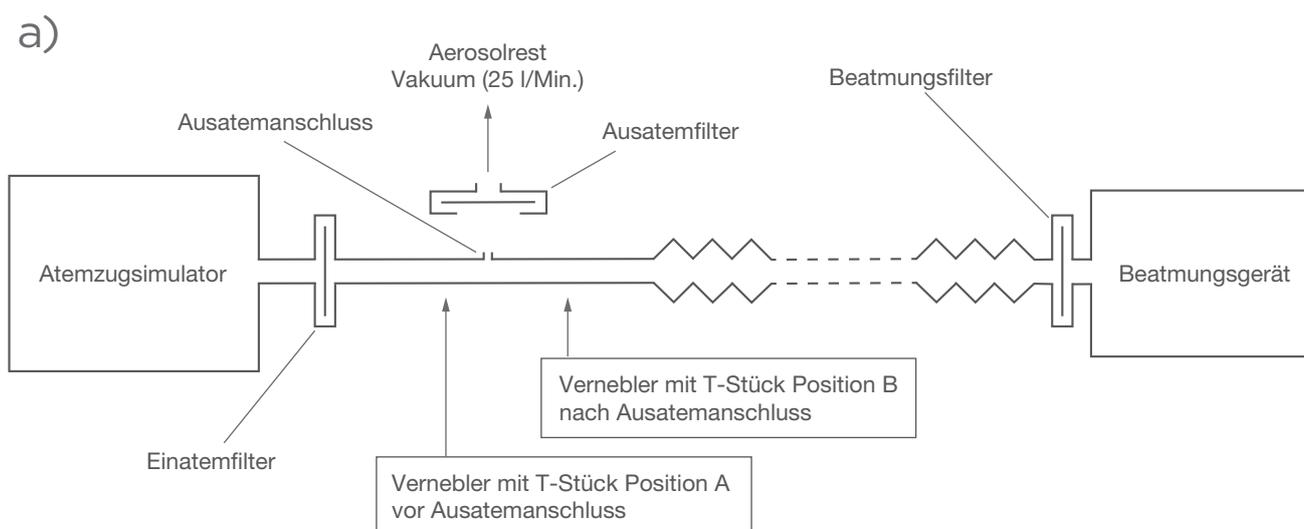


Abbildung 4

(a) Schematische Darstellung des *In-vitro*-Testaufbaus von Abdelrahim et al. (b) Festgestellte Aerosoldosis (Medikamentendeposition), die bei patientenseitiger bzw. beatmungsgeräteseitiger Positionierung von Aerogen Pro oder JN relativ zur Leckage bei NIV abgegeben wurde. Der Aerogen Pro (Aerogen) lieferte sowohl patientenseitig als auch beatmungsgeräteseitig der Leckage eine höhere Aerosoldosis als ein kleinvolumiger JN (SVN). Die Aerosoldosis ist höher, wenn die Vernebler patientenseitig von der Leckage platziert werden. Nach Abdelrahim et al.³⁷.

In einer ähnlichen Studie erfassten AlQuaimi et al. die inhalierte Dosis bei einem Simulationsmodell eines Erwachsenen mit einem Einschlauch-NIV-System mit zweistufigem positivem Atemwegsdruck (BiPAP) im Vergleich des Aerogen Solo mit einem JN und einem MDI. Die Studie zeigte in Bezug auf den inhalierten Mengenanteil, dass der Aerogen Solo mit etwa 29 % ($0,72 \pm 0,05$ mg) sowohl effizienter war als ein JN mit etwa 13 % ($0,33 \pm 0,02$ mg) als auch der pMDI in zwei Orientierungen mit etwa 21–23 % ($0,09–0,10 \pm 0,01$ mg)⁶⁰. Zudem wurde der Aerogen Solo mit dem Aerogen NIVO-Gerät, hergestellt von Philips, verglichen. Bei beiden VMN-Geräten war die Effizienz größer, wenn eine oro-nasale Maske anstatt einer vollständigen Gesichtsmaske verwendet wurde, wobei der Aerogen Solo die größte Inhalationsdosis verabreichen konnte. Die aus den bei Behandlung mit einer vollständigen Gesichtsmaske über den Augen positionierten Filtern eluierten Medikamente lagen unterhalb der Nachweisgrenze. Dies ist ein wichtiger Punkt, da Mediziner oft Bedenken bezüglich der Deposition von Medikamenten in den Augen der Patienten bei NIV mittels einer solchen Schnittstelle haben. Die Autoren schlossen aus dieser Studie, dass die Exposition aufgrund der geringen festgestellten Mengen an den Filtern minimal wäre⁶⁰. Zusätzlich erforschten Berlinski et al. die Effizienz der Aerosolzufuhr bei Verwendung von Aerogen Solo im Vergleich zu drei anderen JNs und dem NIVO im pädiatrischen Modell. Die Studie zeigte auch eine verbesserte Dosierung mit dem Aerogen Solo bei patientenseitiger Platzierung relativ zur Ausatemöffnung, wie von Abdelrahim et al. angemerkt, selbst im Vergleich zum NIVO. Berlinski und Kollegen berichteten, dass der Aerogen Solo und NIVO effizienter als JNs waren und ungeachtet ihrer Positionierung im Kreislauf zwischen etwa 5 und 15 % der geladenen Dosis verabreichen konnten, verglichen mit 2–6 % bei den JNs, mit einem inspiratorischen positiven Atemwegsdruck von 15 cm H₂O⁶¹.

Bei einem anderen NIV-System mit einem Akutversorgungs-Beatmungsgerät untersuchten Velasco et al., ob die Positionierung des Aerogen Solo die Abgabeffizienz bei einem simulierten pädiatrischen Modell mit Dual-Limb-NIV im Vergleich zu NIVO und zwei JNs veränderte. Im Einklang mit anderen Studien erbrachte der Aerogen Solo die größte Aerosolzufuhreffizienz ungeachtet der Positionierung im Kreislauf. Die Abgabeffizienz betrug 13,3 %, 17,6 % und 18 %, jeweils bei Positionierung des Solo am Beatmungsgerät, vor dem Y-Anschlussstück und vor der Maske (IPAP = 15 cm H₂O). Im Gegenzug betrug die Abgabeffizienz des JN 3,5 % und 3,8 % bei Positionierung am Beatmungsgerät bzw. vor dem Y-Anschlussstück (IPAP = 15cmH₂O). Auf der trockenen Seite des Atemgasbefeuchter wurden dennoch annehmbare Werte verzeichnet⁶².

Galindo-Filho et al. führten eine Szintigrafie-Studie bei NIV mit gesunden Probanden durch und maßen die inhalierte Menge (Summe der Deposition in Lunge, oberen Atemwegen und Magen) eines Radioaerosols mit 23 % der Dosis bei NIVO, verglichen mit 6 % bei JN. Die gemessene Radioaerosol-Deposition in der Lunge war mit etwa 5,5 % der Dosis bei NIVO drei- bis viermal größer als bei gängigen NV mit etwa 1,5 % (Abb. 5)³⁸. Diese Befunde decken sich mit den zuvor angesprochenen *In-vitro*-Befunden von Abdelrahim et al. und AlQuaimi et al. Bei stabilen COPD-Patienten mit moderatem bis schwerem Verlauf ermittelten Galindo-Filho et al. in einer weiteren Studie die radioaktiv markierte Lungendosis bei Verwendung derselben Geräte und zeigten, dass mit NIVO eine signifikant größere Lungendosis ($12,05 \pm 2,96$ %, $p = 0,00$) als mit JN ($3,14 \pm 1,71$ %) erzielt wurde. Ein ähnlicher, drei- bis vierfacher Unterschied wurde auch bei gesunden Patienten festgestellt.³⁹.

NIVO

JN

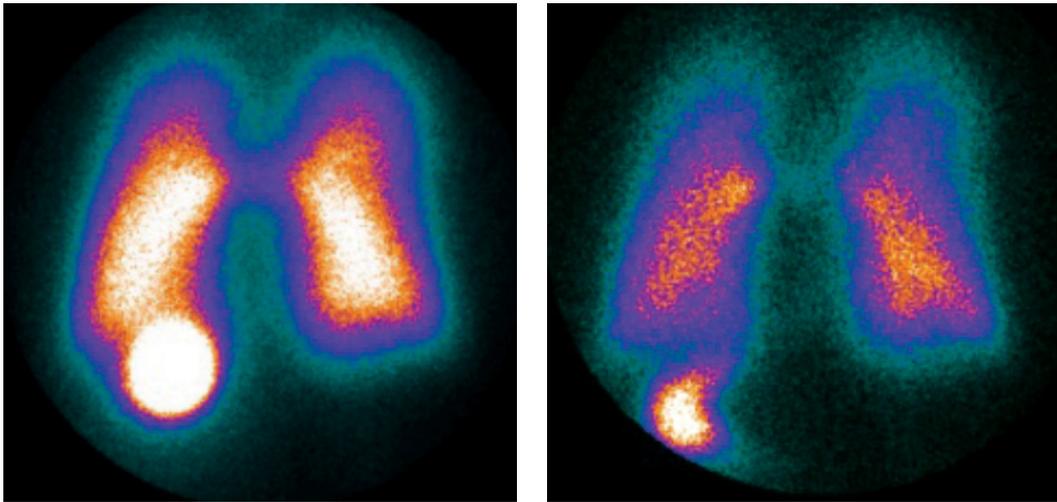


Abbildung 5

Repräsentative Bilder der Verteilung radioaktiv markierter Aerosole in der Lunge zweier gesunder Probanden nach Verneblung mit dem NIVO-Vernebler mit vibrierender Membran oder einem Druckluftvernebler (JN). Lungendeposition, dargestellt durch Farbintensität, war mit NIVO signifikant größer. Nach Galindo-Filho et al.³⁸.

8

Verbesserungen der Lungenfunktion bei NIV

Die in diesen Labor- und Bildgebungsstudien dokumentierte Verbesserung der Aerosolzufuhr mit Aerogen Solo bei NIV wurde nun in einer klinischen Studie repliziert. Bodet-Contentin et al. untersuchten, ob vernebeltes Salbutamol, verabreicht mit Aerogen Pro bei NIV, die Lungenfunktion verbessern könnte⁶³. Der Hauptbefund war die absolute Veränderung des Forcierten expiratorischen Volumens in einer Sekunde (FEV1) vom Ausgangswert bis zum Ende der ersten Verneblungsbehandlung. Insgesamt wurden 43 Patienten ausgewählt. Sie erhielten entweder ein vernebeltes Placebo (5 ml Kochsalzlösung) oder Salbutamol (5 mg/5 ml) mit Aerogen Pro. Es wurde eine vollständige Gesichtsmaske und ein Dual-Limb-System ohne Luftbefeuchtung verwendet, der Solo war direkt hinter dem Y-Anschlussstück positioniert. Direkt vor der Verneblung sowie zu mehreren festgelegten Zeitpunkten danach wurde eine Spirometrie durchgeführt. Unmittelbar nach der Verneblung wurde kein Unterschied des FEV1 zwischen Salbutamol und dem Placebo festgestellt. 40 Minuten nach der Verneblung stieg der FEV1 bei denen, die Salbutamol über den Solo erhielten, jedoch signifikant ($p = 0,04$) gegenüber der Placebo-Gruppe an. Die Verneblung war für die Patienten gut tolerierbar. Die Studie demonstrierte, dass bei NIV mithilfe des Aerogen Pro inhalierte Aerosole eine angemessene Menge Salbutamol abgegeben werden konnte, um FEV1 40 Minuten nach Ende der Verneblung bei Patienten mit akuten Exazerbationen von COPD zu verbessern.

Seitdem erfasste eine klinische Studie von Andeev und Kollegen, in Einklang mit der Arbeit von Bodet-Contentin et al., eine Verbesserung der Lungenfunktions- und Atemnotwerte bei Patienten, die unter akuten Exazerbationen von COPD

leiden⁶⁴. Die vielversprechende randomisierte klinische Crossover-Studie von Avdeev et al. evaluierte die klinische Wirksamkeit der Aerosol-Bronchodilatatortherapie mit Aerogen Solo im Vergleich zu einem JN bei NIV bei Patienten mit akuten Exazerbationen von COPD. Pro Gruppe flossen 30 Patienten in die finale Analyse ein und wurden über ein Einschlauch-System mit Salbutamol (2,5 mg/2,5 ml) behandelt, bei dem der Vernebler zwischen der Leckage und der nicht belüfteten oro-nasalen Maske angebracht war. Die als Ausgangswert erfassten Daten sowie die, die eine und zwei Stunden nach der Behandlung erfasst wurden, umfassten: Lungenfunktionstests, BORG-IndexwertezurDyspnoe-Symptomatik, Atemfrequenz (RR), Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung. Als Ausgangswert sowie eine und zwei Stunden nach der Verneblung wurden Blutproben genommen, um Blutgase zu erfassen⁶⁴.

Die Steigerung von FEV1 und forciertes Vitalkapazität (FVC) gegenüber dem Ausgangswert war bei denen signifikant höher, die mit Aerogen Solo behandelt wurden, als bei denen, die mit JN behandelt wurden, sowohl nach 60 Minuten ($p = 0,046$ bzw. $p < 0,001$) als auch nach 120 Minuten ($p = 0,0011$ bzw. $p < 0,001$). Zudem gab es nach einer Behandlung mit dem Solo im Vergleich zum konventionellen JN eine signifikant größere Verringerung der RR gegenüber dem Ausgangswert 120 Minuten nach der Behandlung ($p = 0,001$) sowie eine Verringerung des Werts des BORG Atemnot-Index (Dyspnoe, vgl. Abb. 6). Diese Daten decken sich mit vorangegangenen Befunden von Cushen und Kollegen, die eine Steigerung von FVC nach Medikamentenabgabe über den Aerogen Solo bei Patienten mit Exazerbationen von COPD im Vergleich zu jenen in der JN-Gruppe feststellten¹⁵.

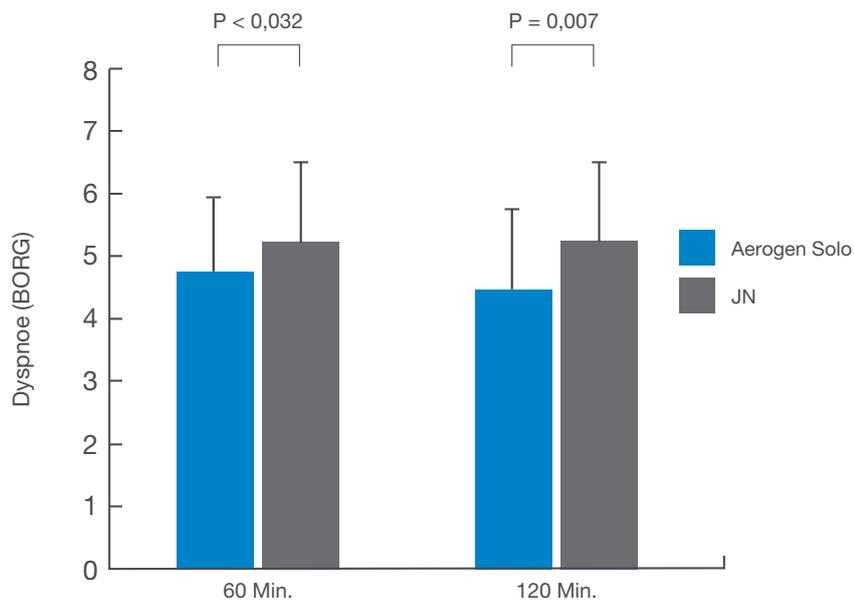


Abbildung 6

BORG-Dyspnoe-Index (BORG) von Patienten mit akuten Exazerbationen von COPD 60 Minuten und 120 Minuten nach der Behandlung mit Bronchodilatator über Aerogen Solo (Solo) oder einen Druckluftvernebler (JN). Der Borg-Index war gegenüber dem Ausgangswert signifikant verringert und signifikant geringer, als bei Patienten, die ihre Therapiewirkstoffe über einen Aerogen Solo anstatt einem Druckluftvernebler (JN) erhielten, sowohl 60 Minuten als auch 120 Minuten nach der Behandlung (p-Wert reflektiert Unterschiede der Veränderung gegenüber der Ausgangswerte beider Gruppen) Nach Avdeev et al. 2021⁶⁴.

9

Inline Aerosolzufuhr bei HFNC

Aerogen Solo kann im Rahmen einer HFNC-Therapie zusammen mit verschiedenen HFNC-Systemen zur direkten Zufuhr des Aerosols durch die Nasenkanüle verwendet werden. Diese Technik ermöglicht die Aerosolzufuhr ohne Sauerstofffluss oder Druckunterbrechungen und ist Berichten zufolge wirksamer als die Platzierung einer Aerosolmaske für die Aerosolzufuhr über der Nasenkanüle. Verschiedene Untersuchungen der jüngeren Vergangenheit haben gezeigt, dass mit dem Aerogen Solo eine effiziente Aerosoltherapie durch die Kanüle eines HFNC-Systems möglich ist^{54, 65, 66}. Jüngste Laborstudien untersuchten zudem den Zusammenhang der Durchflussrate der Gase und der Inspirationsdurchflussrate des Patienten und wie diese die Aerosoldeposition bei einer HFNC-Behandlung beeinflussen. Li et al. erfassten die inhalierte Dosis mit dem Aerogen Solo über den Zuführschlauch bei HFNC in einem simulierten Erwachsenenmodell. Die Studie zeigte, dass das Verhältnis des Gasflusses (GF) zum Inspirationsfluss des Patienten (IF) ein primärer unabhängiger Prädiktor für die inhalierte Dosis ist⁴¹. Lag dieses GF-IF-Verhältnis unter einem Wert von 1 (d. h. bei kleinerem Gasfluss als Inspirationsfluss) war die inhalierte Dosis größer als bei einem GF-IF-Verhältnis über 1 (d. h. bei größerem Gasfluss als Inspirationsfluss des Patienten). Zusätzlich war die inhalierte Dosis

bei ruhigen Atemmustern wie Atemnot konstanter und höher, wenn das GF-IF-Verhältnis unter 1 lag⁴¹. Darüber hinaus berichteten Li und Kollegen in einer weiteren Veröffentlichung, diesmal zu Kleinkind- und Säuglingsmodellen, dass transnasale Aerosolzufuhr in die Lunge signifikant verbessert wurde, wenn das GF-IF-Verhältnis unterhalb des Inspirationsflusses des Patienten lag (d. h. $GF:IF < 1$)⁴⁰. Bei den Kleinkind- und Säuglingsmodellen nahm, wie zuvor beim Erwachsenenmodell, die Aerosoldeposition mit sinkendem Gasfluss zu^{40,41}. Reminiac et al. berichteten ebenfalls, dass höhere Gasflussraten mit verringerten Lungendosen zusammenhingen und dass die Aerosolzufuhr bei Atemnot größer ausfiel als bei ruhiger Atmung. Dies könnte durch den höheren Inspirationsfluss und das höhere Inspirationsvolumen begründet sein, durch welche mehr Aerosole eingeatmet werden können (Abb. 7)³⁰.

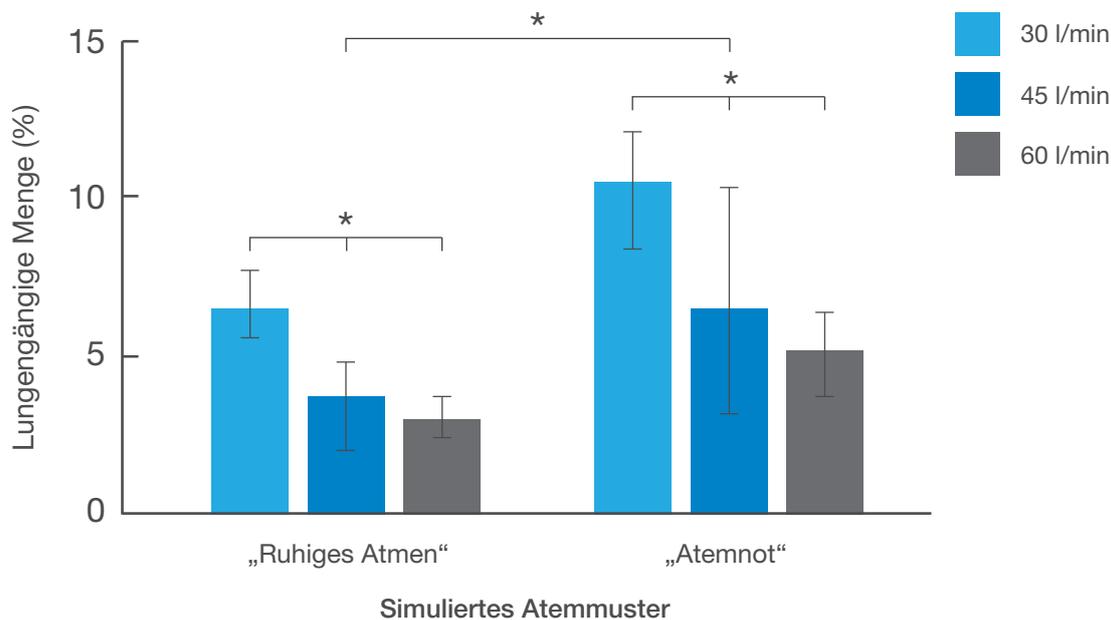


Abbildung 7

Bei Atemnot wurde eine signifikant größere lungengängige Menge abgegeben als bei ruhiger Atmung. Eine höhere Durchflussrate vermindert die Aerosolmenge, die in der Lunge ankommt (lungengängige Menge). Die lungengängige Dosis wurde bei drei Durchflussraten gemessen, 30, 45 und 60 l/min, sowie bei zwei verschiedenen Atemmustern: ruhig (Tidalvolumen = 500 ml, Atemfrequenz 15 Zyklen/min, Verhältnis Inspiration zu Ausatmung = 1/1) und Atemnot (Tidalvolumen = 750 ml, Atemfrequenz 30 Zyklen/min, Verhältnis Inspiration zu Ausatmung = 1/1). (* verweist auf $p < 0,01$). Nach Reminiac et al.³⁰.

Mehrere Szintigrafiestudien haben die Inline Aerosolzufuhr mit Aerogen Solo während HFNC quantifiziert, sowohl bei simulierten Modellen aus auch bei Patienten^{7, 31, 42}. Reminiac et al. nutzten in einer Folgestudie bildgebende Verfahren, um Lungendosen von Aerogen Solo und gängigen JNs innerhalb eines HFNC-Kreislaufs bei einem *In-vivo*-Modell eines nicht menschlichen Primaten mit Spontanatmung zu messen, ebenso bei einem anatomischen Sophia Anatomical infant Nose-Throat(SAINT)-Modell, welches einen termingerechten neugeborenen respektive einen neun Monate alten Säugling repräsentierte. Die Studie zeigte, dass die Verwendung des Aerogen Solo im Zuführschlauch in zwei relevanten pädiatrischen Modellen eine ähnliche Aerosoldeposition erreichte wie eine Vernebler mit einer gängigen Gesichtsmaske⁴². Zusätzlich haben Alcoforado et al. den Einfluss der Flow-Rate auf die Aerosoldeposition während HFNC bei Erwachsenen an gesunden Probanden untersucht³³. Die Ergebnisse

dieser Studie korrelieren mit vorangegangenen *In-vitro*-Daten, die zuvor diskutiert wurden, und zeigten, dass bei niedrigeren Durchflussraten in einem beheizten/luftbefeuchteten HFNC-System eine höhere Aerosoldeposition erreicht wurde, mit einer abgegebenen Lungendosis von 17,23 % \pm 6,78 bei 10 l/min, 5,71 % \pm 2,04 bei 30 l/min und 3,46 % \pm 1,24 bei 50 l/min (Abb. 8 und Tabelle 2)³¹. In Einklang mit diesen Ergebnissen zeigte die Arbeit von Dugernier und Kollegen in einer szintigrafischen Studie, dass die Lungendeposition bei sechs männlichen Patienten ohne Anzeichen einer Atemwegserkrankung bei dem Aerogen Solo signifikant größer als bei einem JN ausfiel (3,6 % vs. 1 %, $p < 0,05$). Beide Vernebler wurden auf der trockenen Seite des Atemgasbefeuchter (direkt vor dem Atemgasbefeuchter) im HFNC-Kreislauf positioniert und die Durchflussrate auf 30 l/min eingestellt. Der JN zeigte ein höheres Residualvolumen der Medikamente im Verneblerbecher als der Aerogen Solo (45 % vs. 2,6 %, $p < 0,05$)⁷.

Tabelle 2

Prozentsatz der Aerosoldeposition in der Lunge bei HFNC mit verschiedenen Durchflussraten bei aktiver beheizter Atemgasbefeuchtung.³¹

| | 10 l/min | 30 l/min | 50 l/min |
|-----------------|--------------|-------------|-------------|
| Lungendosis (%) | 17,23 ± 6,78 | 5,71 ± 2,04 | 3,46 ± 1,24 |

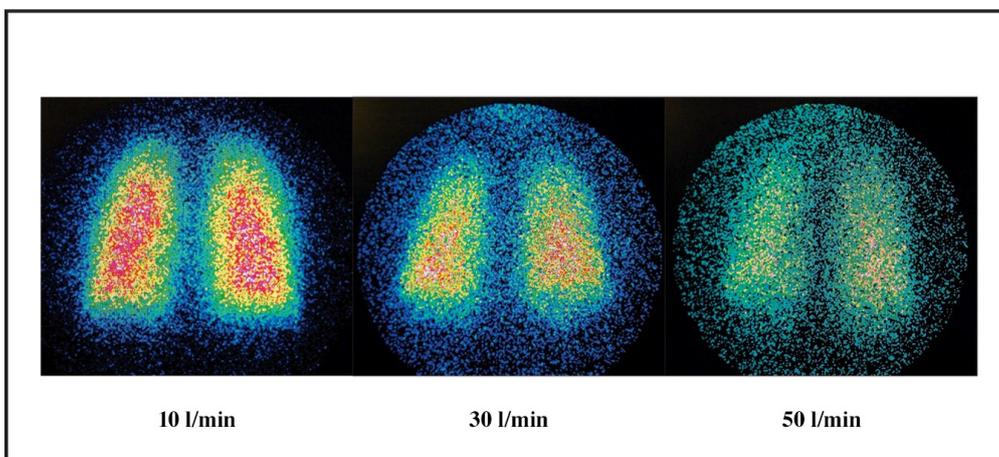


Abbildung 8

Repräsentative Szintigrafiebilder der Aerosoldeposition in der Lunge bei gesunden Probanden während HFNC mit Durchflussraten von 10, 30 und 50 l/min. Eine Lungendosis von 17,23 % ist bei einer Durchflussrate von 10 l/min erreichbar. Niedrigere Durchflussraten korrelieren mit höherer Medikamentendeposition. Nach Alcoforado et al.³¹.

Die zuvor in diesem Abschnitt erwähnten Studien nutzten das Fisher & Paykel Healthcare™ HFNC-System (Auckland, New Zealand). Im Gegensatz dazu zeigten die Ergebnisse einer früheren Studie von Perry et al., dass die Aerosolzufuhr mittels eines VapoTherm™ HFNC-Systems (New Hampshire, USA), bei dem ein spezieller Adapter, der vom Hersteller zur Verfügung gestellt wurde, verwendet wurde, zu minimaler Aerosoldeposition führte⁶⁷. Seitdem wurde jedoch eine höhere Dosisabgabe in einem pädiatrischen *In-vitro*-Modell gezeigt, das eine alternative Positionierung verwendet⁶⁸.

HFNC erfreut sich als Therapieansatz für die Behandlung von Patienten mit Lungenversagen steigender Beliebtheit. Diese Patienten benötigen zudem häufig Bronchodilatoren, weshalb die Verwendung des Aerogen Solo im Zuführschlauch bei einer HFNC-Behandlung eine attraktive Therapieoption ist. Reminiac et al. bauten auf vorangegangene *In-vitro*-Studien und Studien an gesunden Patienten auf und zeigten, dass Bronchodilatation mit dem Aerogen Solo während HFNC die Lungenfunktion der Patienten verbesserte⁸.

In ihrer randomisierten Crossoverstudie verglichen sie die Effektivität der Bronchodilatation nach Salbutamolverneblung (2,5 mg) über einen HFNC-Kreislauf mittels Aerogen Solo im Zuführschlauch mit einem gängigen Druckluftvernebler mit einer Gesichtsmaske bei Patienten mit reversibler Ventilationsobstruktion. Diese Interventionen wurden zudem mit einer HFNC-Therapie ohne Aerosolzufuhr

verglichen. Der nasale High-Flow-Sauerstoff wurde auf 30 l/min eingestellt und die Lungenfunktion vor und nach einer 30-minütigen Behandlung untersucht. Salbutamolverneblung mit dem Aerogen Solo im Zuführschlauch durch ein HFNC-System erzeugte eine ähnliche Bronchodilatation in Bezug auf die Steigerung von FEV₁ wie gängige JN (Abb. 9)⁸.

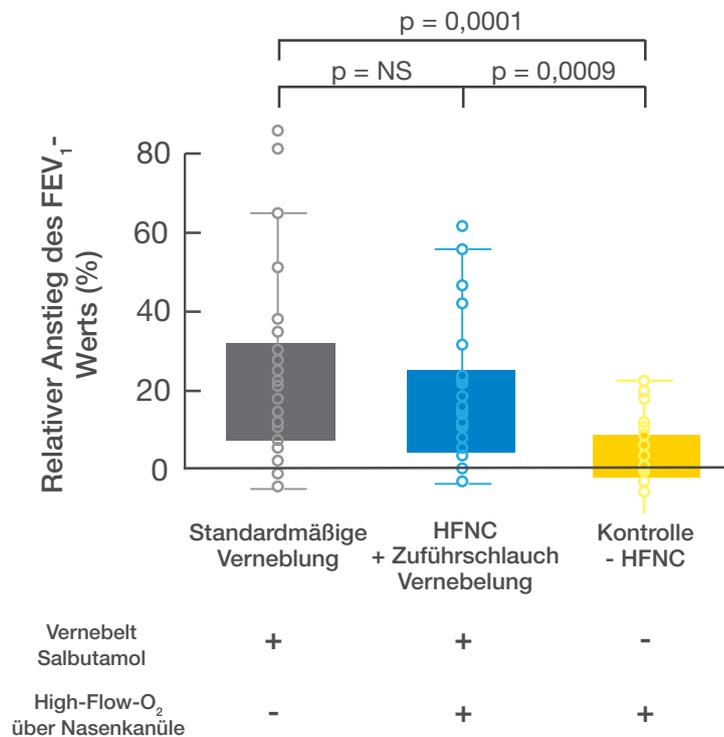


Abbildung 9

Relativer Anstieg von FEV₁ bei Patienten mit reversibler Ventilationsobstruktion bei Behandlung mit gängigem JN und Gesichtsmaske (Standardverneblung), Aerogen Solo (HFNC+Verneblung im Zuführschlauch) oder HFNC ohne Verneblung von Salbutamol (Kontroll-HFNC). Genauer signifikanter p-Wert des Graphen. Für nicht signifikanten Vergleich (NS): p = 0,11. Nach Reminiac et al.⁸.

Li et al. erfassten zudem die Bronchodilatation mit Salbutamol während HFNC bei Patienten mit stabilem Asthma und COPD⁶⁹. Es wurden erwachsene Patienten ausgewählt, die die ATS/ERS-Kriterien für Bronchodilatator-Responsiveness erfüllten. Nach einem Auswaschungszeitraum erhielten die Patienten sich verdoppelnd steigende Dosen Salbutamol (0,5, 1, 2 und 4 mg) mit einem Gesamtvolumen von 2 ml mithilfe der Aerogen Solo Nasenkanüle bei einer Durchflussrate von 50 l/min (gemessene Durchflussrate von 15-20 l/min) über ein Venturi-Luftzufuhrgerät. Spirometrie wurde zum Ausgangswert und jeweils nach Verabreichung der Dosen durchgeführt. Mit dem Aerogen Solo im Zuführschlauch erzielte eine transnasale Lungenabgabe während HFNC von 0,5 mg und 1,5 mg Salbutamol eine ähnliche Bronchodilatator-Reaktion in Bezug auf FEV₁ wie vier Betätigungen eines MDI mit Haltebehälter inklusive Ventil⁶⁹. Die Autoren berichteten, dass „die empfohlene Standarddosierung Salbutamol (2,5 mg, US) eine ausreichende Anfangsdosierung für die nasale High-Flow-Verabreichung von Salbutamol in dieser Population darstellen würde, wobei für Patienten in stationärer Behandlung mit akuten Exazerbationen oder höheren nasalen High-Flow-Einstellungen höhere Dosen erforderlich sein könnten.“⁶⁹.

HFNC findet immer mehr Verwendung bei der Atmungsunterstützung von Kleinkindern mit Bronchiolitis. Eine randomisierte Crossoverstudie wertete kürzlich Komfort und Zufriedenheit mit der Aerogen Solo Inline- Aerosolzufuhr während HFNC aus, verglichen mit dem Standardverfahren mit einem JN und einer Gesichtsmaske. Die COMFORT-Verhaltensskala (eine Skala von 1 bis 5, bei der der Gesamtwert die Summe der 6 Verhaltensitems ist, mit einer Spannweite von 6 bis 30), eine visuelle Analogskala und eine numerische Bewertungsskala wurden von medizinischen Fachkräften und

Pflegern verwendet, um Komfort und Zufriedenheit der Probanden zu erfassen. Insgesamt wurden 113 Verneblungen verabreicht (64 über Aerogen Solo mit HFNC, 49 über JN mit Gesichtsmaske), an 6 Probanden, die in die Studie einfließen. Die Studie kam zu dem Schluss, dass die Inline-Verwendung des Aerogen Solo während HFNC Komfort und Zufriedenheit gegenüber einem JN verbessern konnte⁷⁰.

In einer ähnlichen Studie zeigten Morgan et al., dass Kleinkinder mit akuter Bronchiolitis eine aerolisierte β -Agonistentherapie mit Aerogen Solo Inline während HFNC besser tolerieren konnten als mit JN und Gesichtsmaske. Die Unruhe der Patienten verbesserte sich bei der Abgabe von Salbutamol über HFNC und nur Aerogen Solo maßgeblich, wobei Patienten ruhig genug bleiben konnten, um während ihrer Behandlung zu schlafen, wobei sie stets von Lungentherapeuten und Pflegern beobachtet wurden⁷¹.

10

Optimale Medikamenten- applikation bei der Hochfrequenz- beatmung

Hochfrequenzbeatmung (HFOV) ist eine Lungenschutzstrategie und ist nur für die Verwendung als Rettungsmanöver nach gescheiterter konventioneller mechanischer Beatmung empfohlen. Sie nutzt ein geringes Tidalvolumen und konstante mittlere Atemwegsdrücke sowie hohe Atemfrequenzen, um Lungenverletzungen durch die Beatmung zu verhindern, und verringert das Risiko einer Überdehnung der Alveolen, während weiterhin eine angemessene Beatmung des Patienten stattfindet⁷². Dies war seit jeher eine Herausforderung bei der Aerosolzufuhr. Auch bei diesem Beatmungsmodus kann das Aerosol im Rahmen der Therapie mit der Aerogen-Technologie verabreicht werden. In einem *In-vitro*-Modell der Beatmung von Erwachsenen, Kindern und Kleinkindern verglichen Fang et al. die Medikamentendeposition während HFOV über den Aerogen Solo mit der Abgabe über einen gängigen JN³⁶. Wenn der Vernebler während der HFOV auf der trockenen Seite des Atemgasbefeuchter platziert wurde, ergab sich bei beiden Vorrichtungen eine niedrige Medikamentendeposition. Wurde der Aerogen Solo dagegen zwischen dem Beatmungsschlauchsystem und den Atemwegen des Patienten platziert (Abb. 10), war der eingeatmete Medikamentenanteil in allen simulierten Lungenmodellen mit Aerogen Solo signifikant höher als mit einem gängigen JN³⁶.

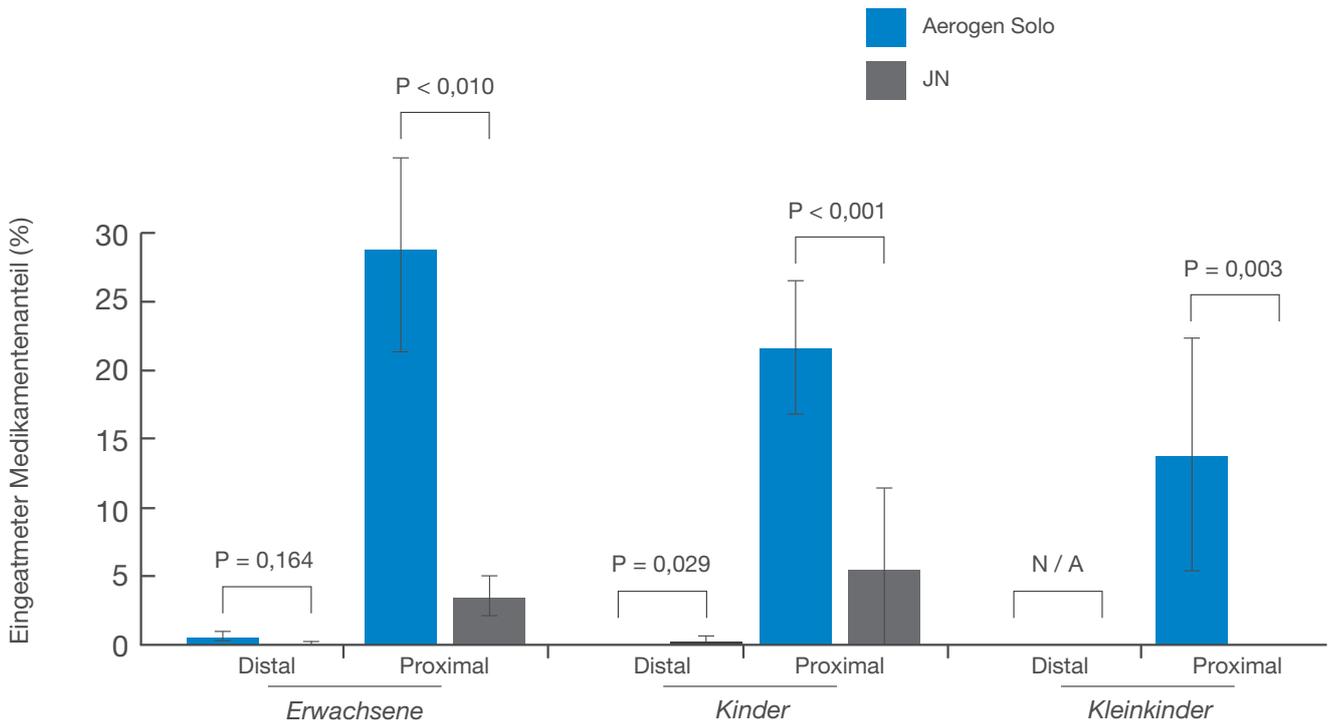


Abbildung 10

Aerosolzufuhr während HFOV mit Aerogen Solo (VMN) im Vergleich zu einem gängigen JN bei Modellen der Beatmung von Erwachsenen, Kindern und Kleinkindern mit verschiedenen Positionierungen, proximal (zwischen Beatmungsschlauchsystem und Endotrachealtubus) oder distal (auf der trockenen Seite des Atemgasbefeuchter). Durch die Positionierung des Aerogen Solo näher am Patienten ergibt sich eine höhere Medikamentendeposition während HFOV. Nach Fang et al.³⁶.

11

Aerogen Aerosol-Medikamenten-applikationstechnologie für Patienten mit Spontanatmung

Der Aerogen Ultra wird zusammen mit dem Aerogen Solo zur Verabreichung von Medikamenten in Aerosolform während einer Vielzahl von Akutpflege-Modalitäten bei Patienten mit Spontanatmung über ein Mundstück oder eine Maske eingesetzt. Der Aerogen Ultra kann bei Bedarf an Low-Flow-Sauerstoff angeschlossen werden und für intermittierende und kontinuierliche Behandlungen sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern verwendet werden (Abb. 11).

Das innovative Design des Ventilsystems steuert den Luftstrom durch die Aerosolkammer. Bei der Inhalation wird Luft durch das Einlassventil unten am Gerät angesaugt. So entsteht ein Luft- bzw. Sauerstoffstrom durch das Gerät. Auf diese Weise werden dem Patienten über das Mundstück oder eine Maske mit Ventil die Medikamente aus der Aerosolkammer zugeführt. Beim Ausatmen wird das Einlassventil geschlossen und das Ausatemventil am Mundstück öffnet sich. So kann der Patient über den Anschluss am Mundstück ausatmen, während die Aerosolkammer vom Aerogen Solo erneut gefüllt wird.

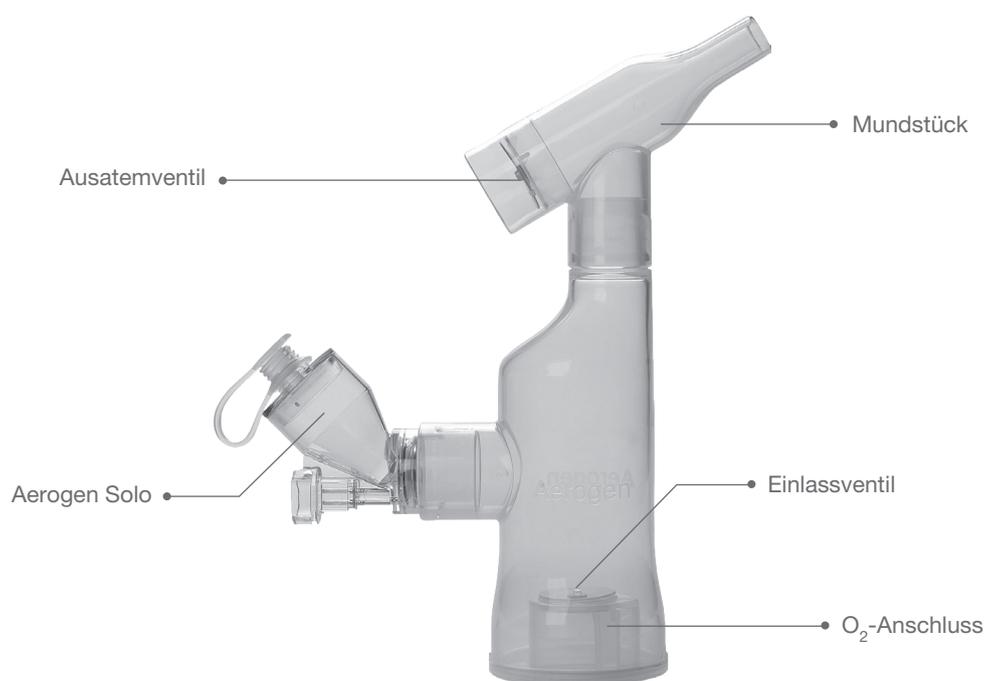


Abbildung 11

Aerogen Ultra in Kombination mit Aerogen Solo und einem Mundstück als Schnittstelle.

Anfängliche Produktprüfungen haben gezeigt, dass die Aerosoldeposition mit Aerogen Ultra im Vergleich zu JNs hocheffizient ist und ohne zusätzlichen Luftstrom eine inhalierte Dosis von bis zu 35 % verfügbar ist⁷³ (Abb. 12). Da beim Aerogen Solo nach einer Aerosolbehandlung nur ein minimales Residualvolumen der Medikamente im Gerät verbleibt, ist im Vergleich zu JNs außerdem die für den Patienten verfügbare Medikamentenmenge größer^{33, 55}. Selbst bei einem Flow von 2 l/min durch das Gerät ist mit dem Aerogen Ultra über ein Mundstück oder eine Gesichtsmaske mit Ventil (Abb. 12) noch eine inhalierte Dosis von 15 % möglich⁷³.

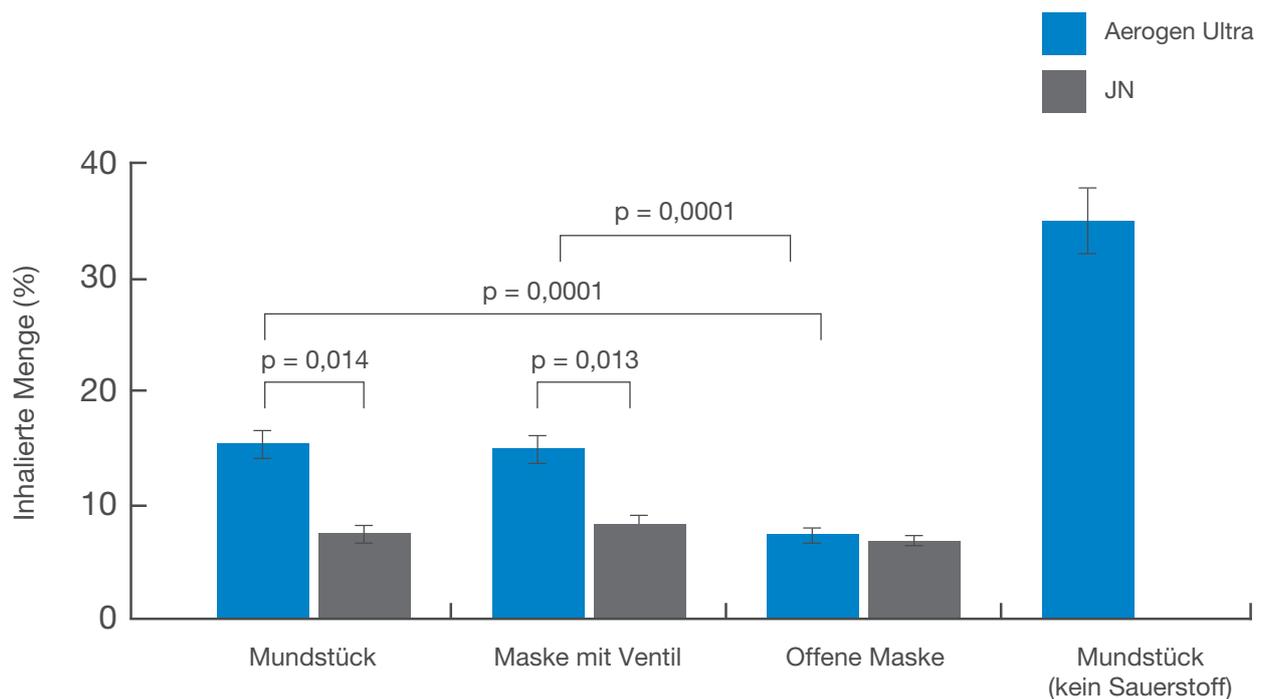


Abbildung 12

Eine *In-vitro*-Studie zum Vergleich der inhalierten Dosis des Aerogen Ultra im Vergleich zu einem gängigen JN (SVN) mit einer Durchflussrate von 2 l/min durch das Gerät. Bei den Tests mit Mundstück, Maske mit Ventil und offener Maske wurde für das Mundstück und die Maske mit Ventil eine höhere Effizienz gemessen (n = 3 für jede Kombination von Vernebler und Schnittstelle). Ohne Luftstrom kann mit dem Mundstück eine inhalierte Dosis von 35 % erreicht werden. Nach Ari A. et al.⁷³.

Gemäß Untersuchungen von Hickin et al. bietet der Aerogen Ultra außerdem eine effizientere Medikamentenabgabe über einen kürzeren Zeitraum: Abbildung 13 „Unsere Laboruntersuchungen haben ergeben, dass ein System mit vibrierender Membran schneller und effizienter ist als ein Standard Druckluftvernebler und über einen kürzeren Zeitraum mehr Salbutamol abgibt“³³. Erste Daten zur Geräteleistung haben ihre Annahme untermauert,

dass „ein Membranvernebler eine effizientere Methode darstellt, um Patienten mit Atemwegserkrankungen inhalierte Bronchodilatoren zu verabreichen“, da die Untersuchung gezeigt hat, dass die Verwendung von Aerogen Ultra zu einer größeren Aerosolzufuhr bei einem COPD-Modell und auch bei einem Modell mit gesunder Atmung führte. Die Verneblungsdauer war deutlich kürzer, wenn Aerogen Ultra bei beiden Atmungsmodellen verwendet wurde (Tabelle 3)³³.

Tabelle 3

Dosis und Medikamentenapplikationsrate während simulierter Normalatmung und bei simulierten COPD-Atemmustern *in vitro*.³³

| Normales Atemmuster | | | | Atemmuster bei COPD-Patienten | | | |
|---|----------------|--------------------|---------|---|-----------------|--------------------|---------|
| | Aerogen Ultra | Druckluftvernebler | p-Wert | | Aerogen Ultra | Druckluftvernebler | p-Wert |
| Verneblungsdauer (Minuten: Sekunden) | 4: 30 ± 3 Sek. | 6: 41 ± 29 Sek | 0,015 | Verneblungsdauer (Minuten: Sekunden) | 4: 38 ± 16 Sek. | 8: 50 ± 52 Sek | 0.016 |
| Lungengängige Dosis (% der Gesamtdosis) | 29,0 ± 4,2 | 2,0 ± 0,5 | 0,007 | Lungengängige Dosis (% der Gesamtdosis) | 12,6 ± 0,8 Sek. | 1,6 ± 0,1 | 0,001 |
| Residualvolumen (%) | 0,7 ± 0,3 | 40,6 ± 1,0 | < 0,001 | Residualvolumen (%) | 0,9 ± 0,2 | 42,9 ± 0,5 | < 0,001 |

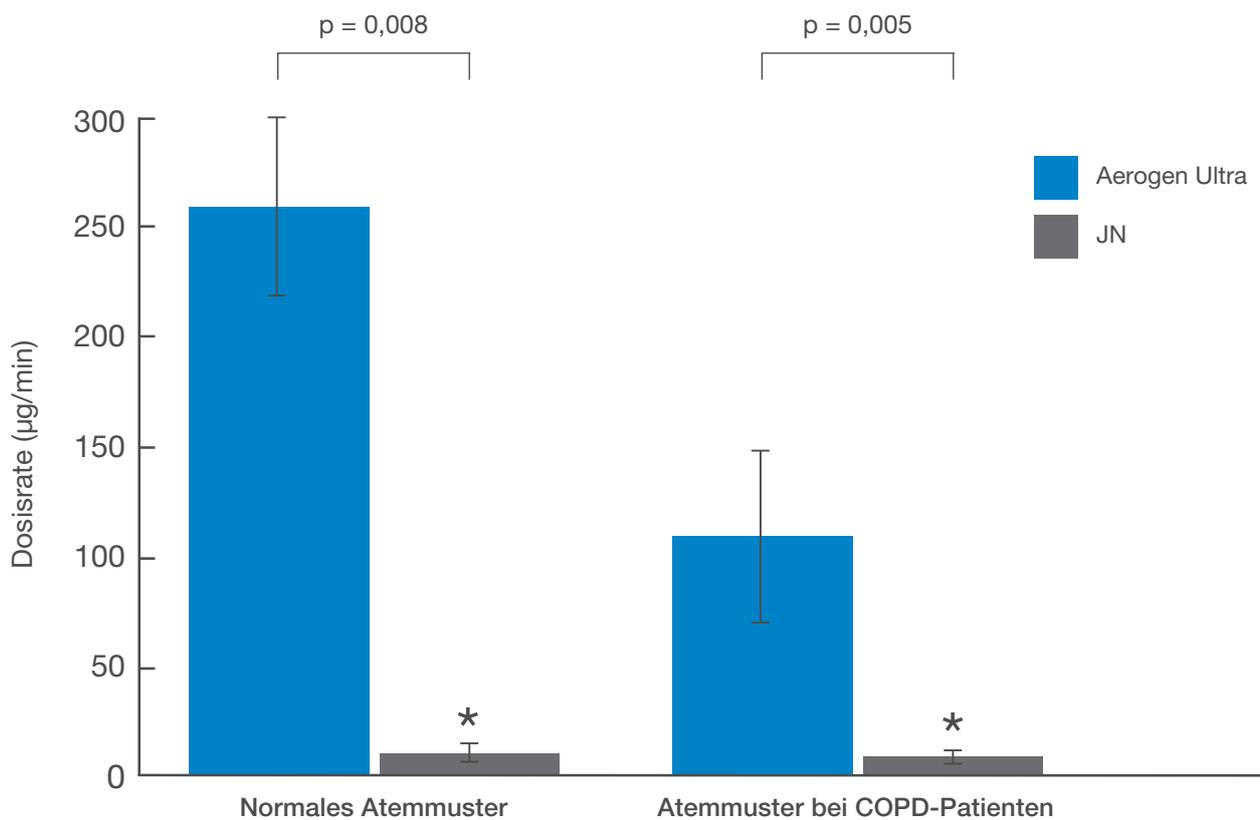


Abbildung 13

Eine *In-vitro*-Studie verglich die Dosisrate des Aerogen Ultra mit einem Druckluftvernebler, ebenso wie die Verneblungsdauer, die lungengängige Dosis und das Residualvolumen der Medikamente (n = 3 für jeden Vernebler). Der Aerogen Ultra bietet eine höhere Dosis in kürzerer Zeit bei minimalem Residualvolumen der Medikamente im Vernebler. Es wurden 2 mg/2 ml Salbutamol verwendet. Nach Hickin et al.³³.

Die pulmonale Aerosoldeposition wurde in mehreren Szintigrafiestudien an gesunden Erwachsenen untersucht. Beim Aerogen Ultra mit Mundstück ergab sich im Vergleich zu einem gängigen JN ein statistisch signifikanter Anstieg der abgegebenen Medikamentendosis an die Lunge auf das Vier- bis Sechsfache (Abb. 14)^{74, 75}. Die Erfahrungen mit Aerogen in der Notaufnahme (ED) des Baystate-Krankenhauses, sowohl bei Patienten mit Spontanatmung als auch bei Patienten mit HFNC, resultierten in einem Leistungssteigerungsplan für Kinder mit Atemnot⁷⁶. Das klinische Outcome dieser Patienten sollte dabei mit den am wenigsten invasiven Verfahren verbessert werden. Im Rahmen dieses Plans wurden Aerogen und die HFNC umgesetzt.

Aus dem Plan ergaben sich positive Auswirkungen auf die klinischen Ergebnisse und auf die Mitarbeiter- und Patientenzufriedenheit. Dieses Krankenhaus hat in zwei Fallstudien über die Erfahrungen mit dem Aerogen Ultra bereits dargelegt, dass der Einsatz des Geräts mit einem Mundstück oder mit einer Maske mit Ventil das klinische Ansprechen bei Kindern mit Asthmaschüben verbesserte und ggf. eine Pflegeeskalation verhinderte^{77, 78}.

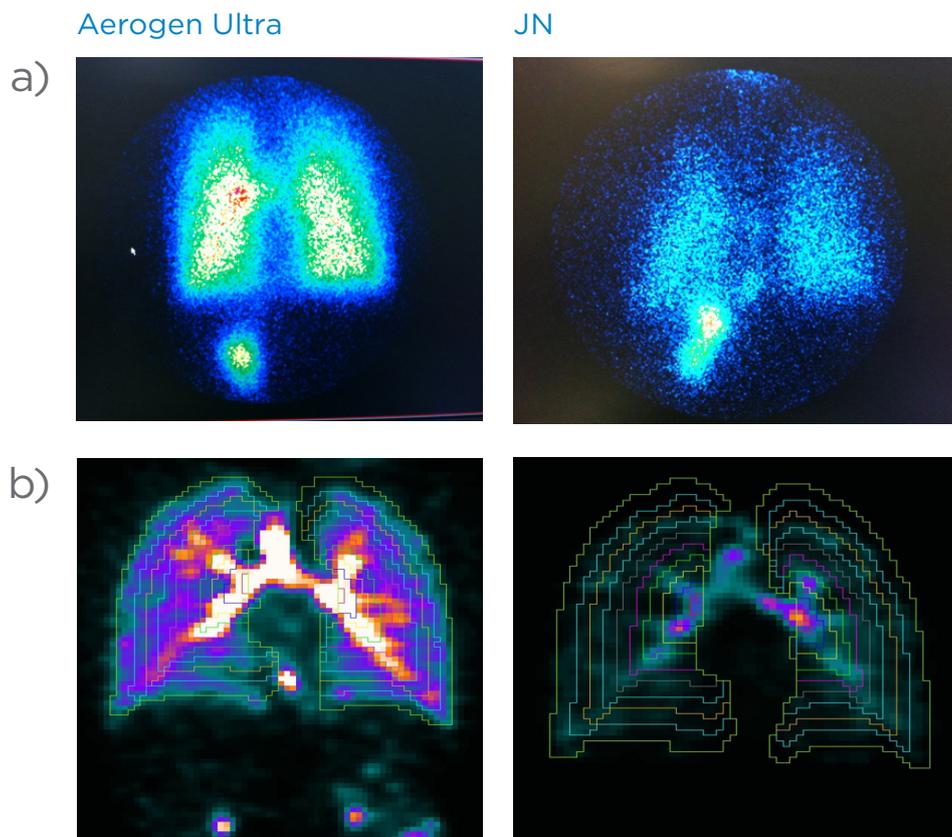


Abbildung 14

Repräsentative Szintigrafiebilder der Aerosoldeposition in der Lunge bei Verwendung von Aerogen Ultra oder einem JN. (a) Alcoforado et al.⁷⁴ und (b) Dugernier et al.⁷⁵ In beiden Studien war die Lungendeposition mit dem Aerogen Ultra (Abbildungen links) signifikant höher als mit dem JN (Abbildungen rechts).

Vernebler mit Mundstück können durch vom Patienten abgegebene Sekrete mit Bakterien verunreinigt werden. Durch die Atmung des Patienten durch das Gerät sammeln sich diese Ausscheidungen an. Eine kleine Studie erfasste, ob eine Lösung mit *Pseudomonas aeruginosa*, die in das Mundstück eingebracht wurde, um den Speichelfluss zu simulieren, die produzierten Aerosol verschiedener Vernebler kontaminieren könnte. Das Forschungsteam testete einen JN mit integriertem Speicherschutz, einen atmungsgestützten Vernebler, einen atmungsgesteuerten Vernebler und den Aerogen Ultra. Die produzierten Aerosole wurden anschließend getestet, um zu ermitteln, ob die kontaminierte Lösung durch die Vernebler erneut vernebelt wurde. Von den getesteten Verneblern zeigten nur der Aerogen Ultra und die JNs mit Speicherschutz keinen Zuwachs⁹.

Eine randomisierte Kontrollstudie, die 2016 von Cushen und Kollegen abgeschlossen wurde, erfasste, wie die Verwendung des hocheffizienten Aerogen Ultra Patienten mit akuten Exazerbationen von COPD helfen könnte¹⁵. Der Hypothese des Autors zufolge könnte die Verwendung eines Geräts mit überlegener Medikamentenabgabe die Bronchodilatation bei diesen Patienten verbessern. Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder standardmäßige Versorgung (JN mit offener Gesichtsmaske) oder Aerogen Ultra mit Mundstück. Die Behandlung beinhaltete eine Einzeldosis Salbutamol (2,5 mg) und Ipratropiumbromid (0,5 mg). Lungenfunktionstests und Dyspnoe-Symptomwerte wurden zum Ausgangszeitpunkt und eine Stunde nach der Behandlung erfasst. Der Hauptbefund der Studie war eine Veränderung des Einatemvermögens der Patienten, welches Hinweise auf Verbesserungen des Lungenvolumens gibt, die mit der Erholung von Exazerbationen zusammenhängen. Die Bronchodilatatorverneblung mit sowohl Aerogen Ultra als auch den JNs verbesserte das Einatemvermögen

der Patienten signifikant. Die Autoren merkten an, dass die > 10 % der vorhergesagten Steigerung des Einatemvermögens mit Aerogen Ultra klinisch signifikant wären, obwohl der Vergleich der Testgruppen (JN vs. Aerogen Ultra) in Bezug auf die Steigerung des Einatemvermögens keinen statistisch signifikanten Unterschied ergab (Abb. 15a). FVC, ein anderer Parameter zur Erfassung der Veränderung des Lungenvolumens, wurde ebenfalls in der Studie gemessen. FVC zeigte nach der Verneblung mit sowohl Aerogen Ultra als auch JN eine signifikante Steigerung. Allerdings zeigte FVC in der Gruppe, die mit Aerogen Ultra behandelt wurde, eine statistisch signifikant größere Steigerung ($p < 0,05$) als die Gruppe, die mit JN behandelt wurde (Abb. 15b). Die Steigerung von FVC von > 12 % und > 200 ml in der Aerogen Ultra-Gruppe wurde als klinisch relevant eingestuft. Insgesamt zeigte die Aerogen Ultra-Gruppe eine größere Volumenreaktion auf Bronchodilatoren. Zusätzlich zu diesen Lungenfunktionsparametern sollten die Patienten ihre Atemnot anhand des BORG Dyspnoe-Index einstufen. Nach der Gabe von Bronchodilatator sank der BORG Dyspnoe-Index nur bei der Aerogen Ultra-Gruppe signifikant. Die Unterschiede des Ausmaßes der Veränderung waren von Gerät zu Gerät nicht signifikant ($p = 0,08$). Es zeigte sich jedoch tendenziell eine größere Verringerung in der Aerogen Ultra-Gruppe (Abb. 15c)¹⁵.

Diese Studie zeigt, wie Aerogen Ultra eine positive Auswirkung auf das Lungenvolumen von Patienten mit akuter Exazerbation von COPD haben kann¹⁵. Diese Verbesserungen standen auch in Zusammenhang mit einer Verbesserung des Dyspnoe-Symptomwerts der Patienten. Verbesserte Bronchodilatatorabgabe mit Aerogen Ultra könnte möglicherweise die Exazerbationserholung beschleunigen, da dies in der Vergangenheit mit verbessertem Lungenvolumen in Verbindung gebracht wurde¹⁵.

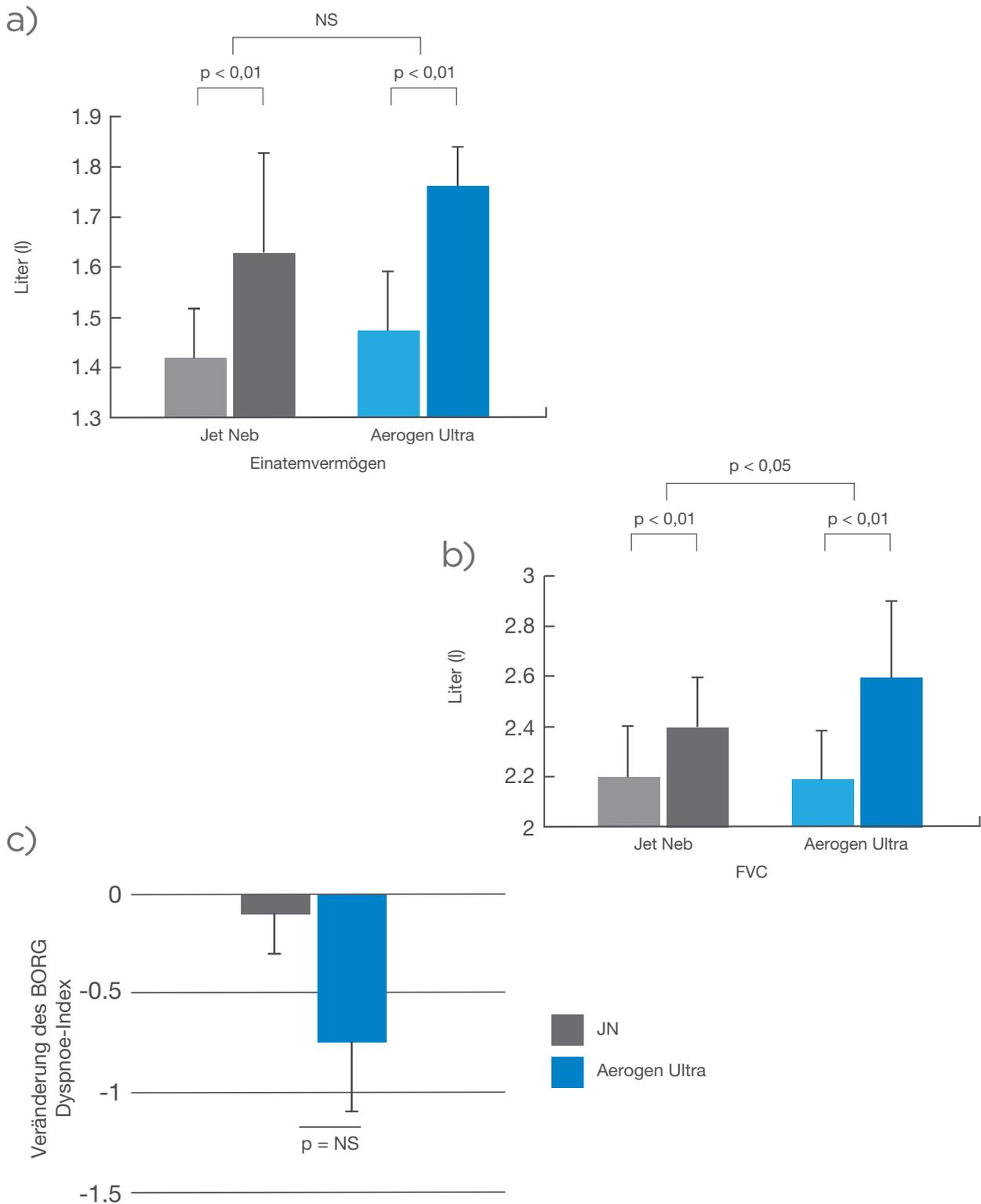


Abbildung 15

(a) Signifikante Verbesserungen des Einatemvermögens wurden nach der Bronchodilatator-Verneblung sowohl mit JN als auch mit Aerogen Ultra festgestellt. Die Unterschiede der Veränderung waren von Gerät zu Gerät nicht signifikant (NS). Die > 10 % Steigerung der Aerogen Ultra-Gruppe wurden als klinisch bedeutsame Verbesserung eingestuft. (b) Signifikante Verbesserungen des FVC wurden nach der Bronchodilatatorverabreichung sowohl bei JN als auch bei Aerogen Ultra festgestellt. Aerogen Ultra erzielte eine signifikant größere Verbesserung bei FVC nach Bronchodilatator (> 12 %, > 200 ml) im Vergleich zur JN-Gruppe. (c) BORG Dyspnoe-Indexwerte sanken signifikant mit Aerogen Ultra (VMN), nicht jedoch mit JN. Die Unterschiede der Veränderung zeigten von Gerät zu Gerät eine Tendenz, waren jedoch nicht statistisch signifikant verschieden (NS, $p = 0,08$). Nach Cushen et al.¹⁵. BORG Dyspnoe-Index: 0 = keine Beschwerden, 1 = sehr leicht, 2 = leicht, 3 = moderat, 4 = eher schwer, 5 und 6 = schwer, 7 und 8 = sehr schwer, 9 = nahezu maximal, 10 = maximal⁸⁰

12

Aerogen verbessert klinische Ergebnisse in der Notaufnahme

In mehreren Labor- und Bildgebungsstudien ergab sich mit dem Aerogen Ultra eine höhere inhalierte Dosis und eine überlegende Lungendeposition im Vergleich zu JNs. Die höhere Effizienz des Aerogen Ultra sollte durchaus angemerkt werden, doch die Daten zu den klinischen Ergebnissen der Patienten sind wesentliche gesundheitliche und wirtschaftliche Argumente für den Gebrauch dieses Geräts. Neuere Studien haben gezeigt, dass die Verwendung von Aerogen Solo mit Aerogen Ultra klinische Ergebnisse in der Notaufnahme signifikant verbessert, sowohl bei Erwachsenen als auch bei Patienten im Kindesalter.

12.1 Erwachsene Patienten

Dunne und Shortt fertigten eine prospektive Studie von Patientendaten an und verglichen dabei Notfallpatienten, die Bronchodilatatorbehandlung in Aerosolform erhielten.¹¹ Im Rahmen der Durchsicht wurde die JN-Standardbehandlung des Krankenhauses mit dem Einsatz des Aerogen Ultra verglichen. Diese Studie umfasste insgesamt 1.594 Patienten. Nach der Behandlung mit Aerogen Ultra mussten 32 % weniger Patienten stationär aufgenommen werden als nach der JN-Standardbehandlung. Aerogen Ultra stand in Zusammenhang mit 30 % höheren Entlassungsraten aus der Notaufnahme ($p < 0,05$) und einem durchschnittlich 37 Minuten kürzeren Aufenthalt ($p = 0,0001$) in der Notaufnahme im Vergleich zur

JN-Gruppe¹¹. Außerdem konnten die Symptome bei Patienten, die die Medikamente mit dem Aerogen Ultra erhielten, schon mit einer signifikant niedrigeren Salbutamoldosis gelindert werden ($p < 0,001$). Die Mehrheit der Patienten (85 %), bei denen Aerogen Ultra verwendet wurde, benötigten eine Dosis, um Symptomkontrolle zu erreichen, verglichen mit 47 % der Patienten, bei denen der JN zum Einsatz kam (Abb. 16d). Diese prospektive Studie unter Realbedingungen zeigte für Patienten, die Salbutamol in der Notaufnahme mit dem Aerogen Ultra erhalten, signifikant bessere klinische Outcomes und eine niedrigere Medikamentendosis¹¹. Diese Daten betonen die gesundheitlichen und die möglichen wirtschaftlichen Auswirkungen des Einsatzes der Aerogen-Technologie in der Notaufnahme.

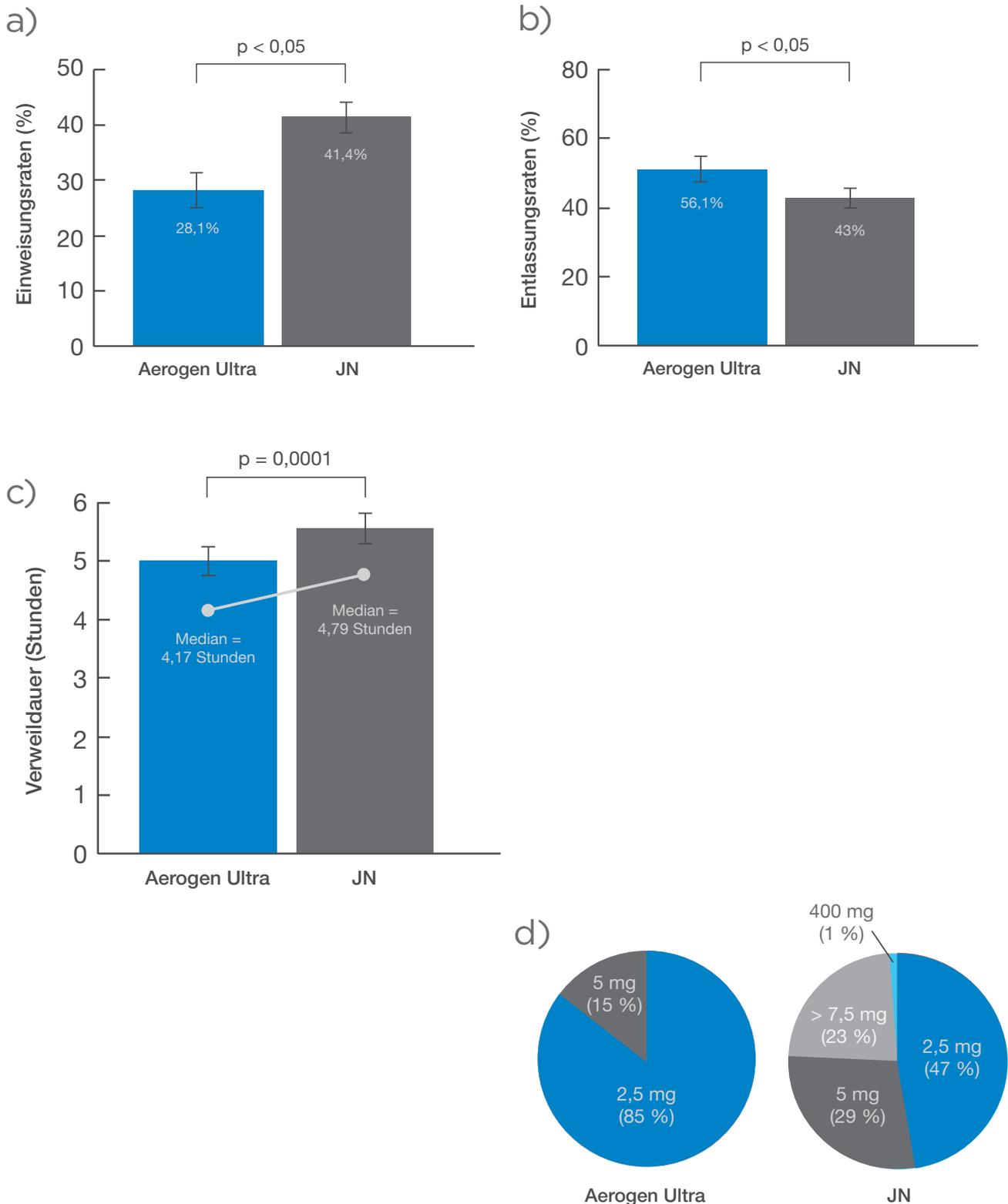


Abbildung 16

Aerogen Ultra steht im Zusammenhang mit weniger Einweisungen, kürzeren Aufenthalten (LOS) und geringerer Salbutamolverwendung bei einem Projekt zur Qualitätssteigerung für Patienten, die in der Notaufnahme eine Behandlung mit Bronchodilatator benötigen.

(a) Einweisungsrate ins Krankenhaus war 32 % geringer im Vergleich zur Behandlung mit gängigen SVN. (b) Entlassungen aus der Notaufnahme nach Hause waren bei jenen, die mit Aerogen Ultra behandelt wurden, um 30 % häufiger als bei JN. (c) Die mittlere Aufenthaltsdauer (LOS) in der Notaufnahme war bei Patienten mit Aerogen Ultra 37 Minuten kürzer. (d) Die Salbutamol-Gesamtdosis war signifikant ($p < 0,001$) geringer, wenn Patienten mit Aerogen Ultra behandelt wurden¹¹

In einer neueren prospektiven Studie der Patientendaten untersuchten Carragher und Kollegel zudem die Bronchodilatatorabgabe mit Aerogen Ultra und einem JN bei Asthma- und COPD-Patienten in der Notaufnahme¹³. Die insgesamt erforderliche Menge Salbutamol (in mg) war bei Asthmapatienten, die mit Aerogen Ultra behandelt wurden, im Vergleich zu JN signifikant geringer (7,9 mg ± 5,4 vs. 13,8 mg ± 9,6, $p = 0,0003$). Patienten, die mit Aerogen Ultra gegen Asthma und COPD behandelt wurden, benötigten zudem signifikant weniger Behandlungen als jene, die mit einem JN behandelt wurden ($p = 0,009$). Zusätzlich erforderten beide Krankheitsbilder signifikant weniger stundenlange Behandlungen mit dem Aerogen Ultra¹³. Darüber hinaus erfassten Chweich et al. klinische Reaktionen auf die Bronchodilatator-Therapie in einer prospektiven, randomisierten Single-Center-Pilotstudie mit 31 erwachsenen Patienten, die in der Notaufnahme an schweren Exazerbationen von Asthma litten⁸¹. Patienten wurden

randomisiert und erhielten eine Bronchodilatator-Behandlung mit Aerogen Ultra oder einem JN gemäß dem Asthmaprotokoll für Erwachsene des Tufts Medical Center. Patienten, die mit Aerogen Ultra behandelt wurden, zeigten schnellere und größere Zuwächse der Expiratorischen Spitzenflussrate (PEFR, % prognostiziert) als die JN-Gruppe (Abb. 17). Ähnlich zeigten Patienten in der Aerogen Ultra-Gruppe schnellere und größere Zuwächse des forcierten expiratorischen Volumens in einer Sekunde (FEV1, % prognostiziert) im Vergleich zu jenen in der JN-Gruppe (Abb. 17). Zwar war die Stichprobe in dieser Pilotstudie klein, doch es zeigte sich eine schnellere Verbesserung des Luftstroms über den Dispositionszeitraum in der Aerogen Ultra-Gruppe verglichen mit der JN-Gruppe, was die klinischen Vorteile der verbesserten Aerosolzufuhr des Aerogen Ultra demonstriert⁸¹.

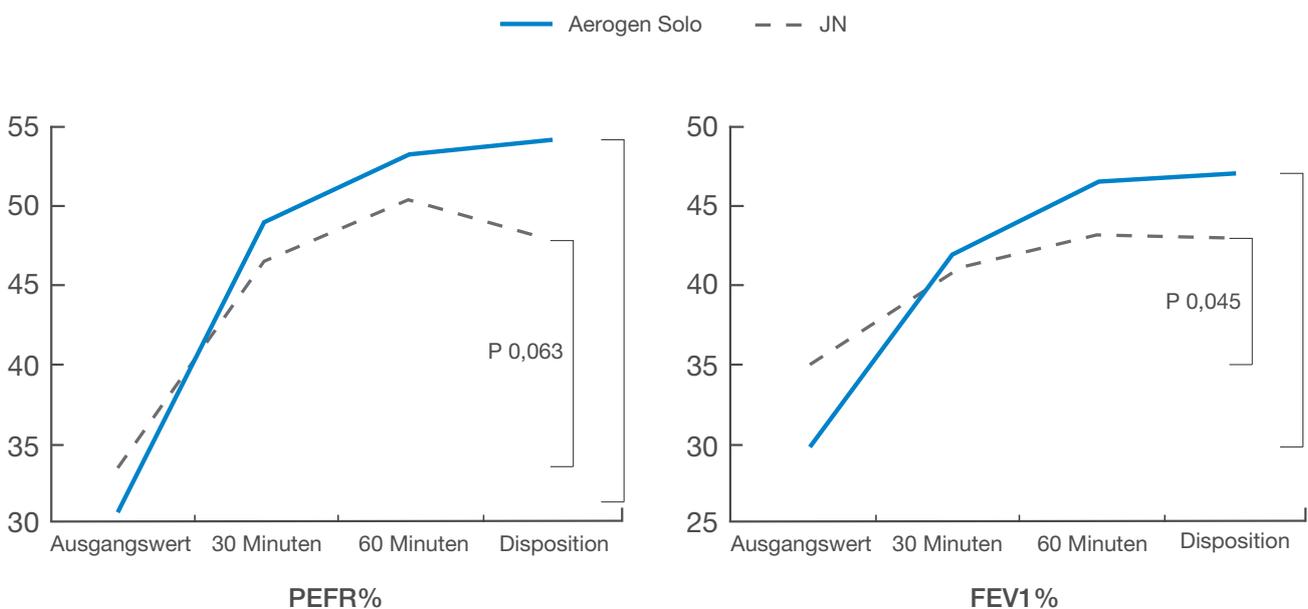


Abbildung 17

Mittlere Veränderung (%) vom Ausgangswert zur Disposition für Aerogen Ultra- und JN-Gruppen. Nach Chweich et al.⁸¹ (Disposition, Dispo).

12.2. Pädiatrische Patienten

Ein neueres prospektives Qualitätsverbesserungsprojekt von Cantu und Kollegen verglich die Salbutamolabgabe mit Großvolumen-JNs mit dem Aerogen Ultra, um die Auswirkungen auf Ergebnisse bei 1.145 Pädiatrie-Patienten zu erfassen, die wegen Exazerbationen von Asthma und reaktiver Atemwegserkrankung (RAD) in der Notaufnahme waren¹². Die erforderliche Gesamtmenge Salbutamol war bei der Aerogen Ultra-Gruppe signifikant geringer als bei der JN-Gruppe ($3,72 \text{ mg} \pm 1,28$ und $11,23 \text{ mg} \pm 5,21$, $p < 0,001$). Zudem kam es bei der Aerogen Ultra-Gruppe zu signifikant weniger Behandlungen als bei der JN-Gruppe ($1,45 \pm 0,64$ Behandlungen und $1,52 \pm 0,72$ Behandlungen, $p < 0,001$)¹². Des Weiteren kam es in der Aerogen Ultra-Gruppe zu 41 % weniger Einweisungen. Zudem verringerte sich die Rückkehrate in die Notaufnahme innerhalb von 48 Stunden bei der Aerogen Ultra-Gruppe gegenüber JN um 42 %. Die Dauer des Aufenthalts in der Notaufnahme sank bei Behandlung mit Aerogen Ultra im Durchschnitt ebenfalls um 80 Minuten gegenüber JN.

Ähnlich wurden in einer einfach verblindeten randomisierten Kontrollstudie von Moody und Kollegen klinische Ergebnisse im Zusammenhang mit der Verwendung von Aerogen Ultra gegenüber JN bei der Behandlung von 217 Pädiatrie-Patienten mit akuten mittleren bis schweren Asthma-

Exazerbationen in der Notaufnahme untersucht⁸². Patienten wurden randomisiert und erhielten eine Bronchodilatatorbehandlung mit entweder dem Aerogen Ultra mit einer Maske mit Ventil oder einem Mundstück oder mit einem gängigen JN mit Aerosolmaske oder Mundstück. Patienten erhielten 2,5 mg Salbutamol, bis sie einen leichten Asthmawert (Asthma Score, AS) erreichten, entlassen wurden oder eine Einweisungsentscheidung getroffen wurde. Demografische Ausgangswerte zeigten eine signifikant größere Anzahl an Patienten mit schwerem AS in der Aerogen-Gruppe, weshalb ein multiples logistisches Regressionsmodell genutzt wurde, um die Einweisungsraten derer zu modellieren, die mit dem Aerogen Ultra behandelt wurden. Die Stratifikation nach Schnittstelle zeigte, dass Patienten, die über eine Maske mit Ventil mit Aerogen Ultra behandelt wurden, eine signifikant ($p = 0,03$) geringere Einweisungswahrscheinlichkeit hatten als Patienten mit JN mit Maske. In der Aerogen Ultra-Gruppe waren im Vergleich zur JN-Gruppe signifikant weniger Behandlungen [$2,0 (1,0-3,0)$ vs. $3,0 (2,0-5,0)$, $p < 0,001$] und signifikant weniger Zeit [$58 \text{ min} (33-103)$ vs. $81 \text{ min} (56-133)$, $p = 0,004$] erforderlich, um einen leichten Asthmawert zu erzielen. Die Studie dokumentierte auch eine signifikant geringere Ipratropiumbromidverabreichung bis zur Erreichung der Entlassungskriterien in der Aerogen Ultra-Gruppe verglichen mit der JN-Gruppe⁸².

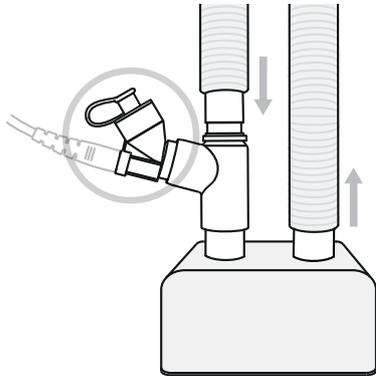
13

Platzierung des Aerogen Solo bei aktiver Atemgasbefeuchtung

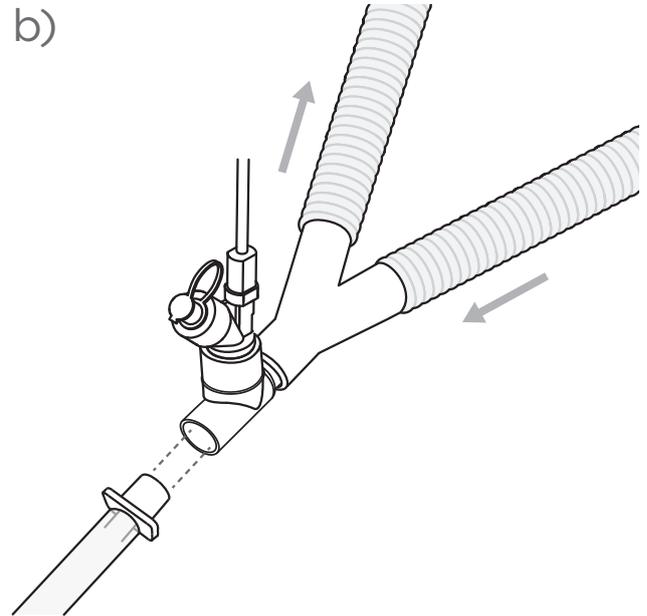
Befeuchtung der eingeatmeten Luft bei unterstützender Beatmung kann mit verschiedenen Geräten erzielt werden, darunter Luftbefeuchter oder auch HMEs. Der Aerogen Solo kann effektiv bei diesen beiden Befeuchtungsschritten verwendet werden, wobei die Positionierung in Abb. 18 unten illustriert ist. Bei aktiver Atemgasbefeuchtung kann der Vernebler auf der trockenen Seite des Atemgasbefeuchters positioniert werden (Abb. 18 (a)). Der Aerogen Solo kann ebenfalls auf der Patientenseite des Y-Anschlussstücks positioniert werden (Abb. 18 (b)), was zudem die Benutzung eines HME vereinfacht (Abb. 18 (c)). Diese beiden neuen Positionierungen (b) und (c) sind für die Verwendung bei Neugeborenen nicht geeignet.

Wird der Vernebler auf der trockenen Seite des Atemgasbefeuchters positioniert, durchlaufen die Medikamente die Befeuchterkammer, bevor sie den Patienten erreichen. Gelegentlich kann es zu einer Verfärbung des Wassers im beheizten Befeuchter kommen. So können beispielsweise Adrenalin/Epinephrin und Ipratropiumbromid/Salbutamol das Wasser bräunlich färben. Sich in der Kammer niederschlagende Arzneimittelmengen werden nicht vernebelt. Eine von Saeed et al. veröffentlichte Studie untersuchte die chemische Stabilität spezifischer Medikamente nach Inkubation bei 50 °C für 7 Tage, um einen Atemgasbefeuchter nachzustellen, und zeigte keine Hinweise für toxische Effekte bei gängigen vernebelten Medikamenten⁸³. Zwei Medikamente zeigten jedoch eine Farbveränderung (Epinephrin und Acetylcystein). Nur Acetylcystein zeigte einen neuen Höchstwert in einem HPLC-Chromatogramm, was auf die Bildung eines neuen Nebenprodukts hindeutet. Das neue Nebenprodukt ist möglicherweise unbedenklich, jedoch sollte dies in weiteren Studien ausgewertet werden⁸³.

a)



b)



c)

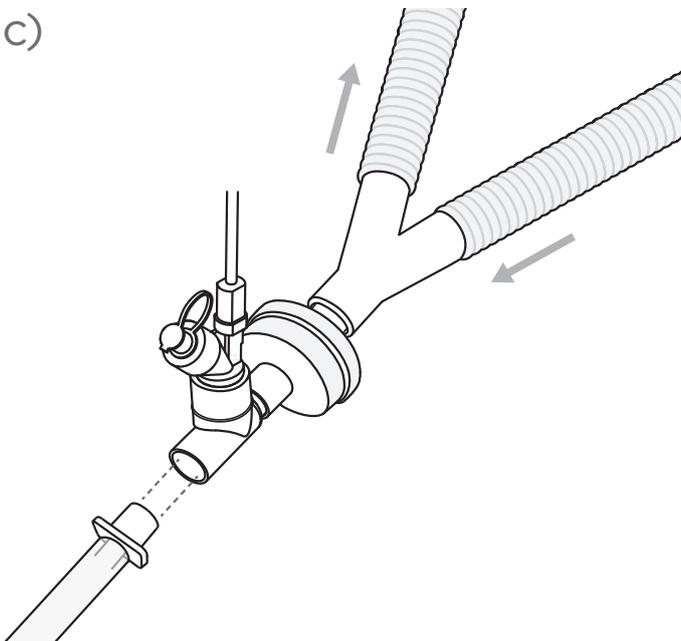


Abbildung 18

Positionierung des Aerogen Solo bei unterstützender Beatmung, wenn ein Atemgasbefeuchter oder HME verwendet wird.

(a) Aerogen Solo auf der trockenen Seite des Atemgasbefeuchter.

(b) Aerogen Solo patientenseitig des Y-Anschlussstücks.

(c) Aerogen Solo patientenseitig eines HME.

14

Zusammenfassung

Aerogen bietet eine optimale Aerosolzufuhr bei Beatmung, NIV, HFNC und bei Patienten mit Spontanatmung. Viele neue Studien fördern nun mehr und mehr die klinischen Vorteile dieser Geräte zutage. Verbesserte klinische Ergebnisse, beispielsweise Entlassungsraten aus der Notaufnahme und kürzere Verweildauer, sowie geringere Medikamentendosen wurden bei Verwendung von Aerogen Ultra in der Notaufnahme beobachtet. Forcierte Vitalkapazität und Werte auf dem BORG Dyspnoe-Index zeigten bei COPD-Patienten während der Verwendung von Aerogen Ultra mit Aerogen Solo Verbesserungen.

Ähnlich wurden eine verbesserte Lungenfunktion und verbesserte Symptomwerte bei COPD-Patienten während NIV mit Aerogen Solo festgestellt. Die Salbutamolabgabe mit Aerogen Solo Inline während HFNC führte zudem zu einer Bronchodilatator-Reaktion der Patienten. In den USA wurden darüber hinaus erhebliche Kosteneinsparungen im Vergleich zu Dosieraerosolen erzielt. Diese preisgekrönte Technologie, gepaart mit der herausragenden Leistung, macht Aerogen zur ersten Wahl für die Aerosoltherapie.

15 Quellen

- 1 Dugernier J, Reychler G, Wittebole X, Roeseler J, Depoortere V, Sottiaux T et al. Aerosolverabreichung mit zwei Beatmungsmodi während mechanischer Beatmung: eine randomisierte Studie. *Ann Intensive Care* 2016; 6: 73.
- 2 MacIntyre NR, Silver RM, Miller CW, Schuler F, Coleman RE. Aerosol delivery in intubated, mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 1985; 13: 81–84.
- 3 Blake G, Yaklic J, Cobb J. Transition from ipratropium/albuterol inhaler to nebulizer on quality and cost savings in ventilated patients. Poster Present Am Soc Heal Pharm 2013.
- 4 McDaniel C, Glynn G, Gudowski S, Pezzano T, Weibel S. Conversion of pressurized Metered-Dose Inhaler to Vibrating Mesh Nebulizer Administered Medications. Poster Present Soc Crit Care Med 2013.
- 5 Streepy KS, Dawson AM, Grigonis AM, Hammerman SI, Snyder LK. Conversion from metered dose inhalers to a vibrating mesh nebulizer in long term acute care hospitals: cost effectiveness and respiratory staff perception . Poster Present Am Soc Heal Pharm 2013.
- 6 Loborec SM, Johnson SE, Keating EA. Financial effect of converting ipratropium-albuterol therapy from inhalers to nebulizer treatments at an academic health system. *Am J Heal Pharm* 2016; 73: 121–125.
- 7 Dugernier J, Hesse M, Jumetz T, Bialais E, Roeseler J, Depoortere V et al. Aerosol Delivery with Two Nebulizers Through High-Flow Nasal Cannula: A Randomized Cross-Over Single-Photon Emission Computed Tomography-Computed Tomography Study. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2017; 30: 349–358.
- 8 Reminiac F, Vecellio L, Bodet-Contentin L, Gissot V, Le Pennec D, Salmon Gandonniere C et al. Nasal high-flow bronchodilator nebulization: a randomized cross-over study. *Ann Intensive Care* 2018; 8: 128.
- 9 Li J, Hadeer M, Zhao M, Fink JB. Doubling Dose Escalation of Albuterol Aerosol via High-Flow Nasal Cannula in Adult Patients With Obstructive Airway Disease. *Respir Care* 2018; 63
- 10 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; 28: 281–289.
- 11 Dunne RB, Shortt S. Comparison of bronchodilator administration with vibrating mesh nebulizer and standard jet nebulizer in the emergency department. *Am J Emerg Med* 2018; 4: 641–646.
- 12 Cantu T, Jenkins L. Quality Improvement Project to Compare Vibrating Mesh Nebulizer Therapy With Hour Long Jet Nebulizer Therapy for Albuterol Delivery in Asthma and Reactive Airway Disorder Patients in a Pediatric Emergency Department. *Respir Care* 2019; 64.

- 13 Carragher RA, Daly CL, Belazarian LA, Francis SW, Falvey AL, Gould GG et al. A Prospectively Designed Chart Review Comparison of Vibrating Mesh Nebulizer Versus Standard Jet Nebulizer to Deliver Bronchodilators in Asthma and COPD Patients in the Emergency Department. *Respir Care* 2019; 64.
- 14 Moody GB, Ari A. Quantifying continuous nebulization via high flow nasal cannula and large volume nebulizer in a pediatric model. *Pediatr Pulmonol* 2020; : ppul.24967.
- 15 Cushen B, Alsaid A, Abdulkareem A, Costello RW. A Pilot Study To Assess Bronchodilator Response During An Acute Exacerbation Of COPD Using A Vibrating Mesh Nebuliser Versus Jet Nebuliser For Bronchodilator Delivery. *BTS poster Present* 2016; 71: A251.1-A251.
- 16 Rattes C, Campos S, Rocha T, Pereira R, Alcoforado L, Fink JB et al. NIV OR EPAP - WHAT IS THE BEST WAY TO ASSOCIATE POSITIVE PRESSURE TO NEBULIZATION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD)? *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2019; 32: A-11.
- 17 (GOLD) GI for COLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2021 Report. 2021 https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf (abgerufen 11 Mai 2021).
- 18 Rehman A ur, Hassali MAA, Muhammad SA, Harun SN, Shah S, Abbas S. The economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Europe: results from a systematic review of the literature. *Eur J Heal Econ* 2020; 21: 181–194.
- 19 Global Health Metrics. Asthma - Level 3 Cause. 2020 www.thelancet.com (abgerufen 11 Mai 2021).
- 20 Nunes C, Pereira AM, Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact. *Asthma Res Pract* 2017; 3. doi:10.1186/s40733-016-0029-3.
- 21 Ibrahim M, Verma R, Garcia-Contreras L. Inhalation drug delivery devices: Technology update. *Med. Devices Evid. Res.* 2015; 8: 131–139.
- 22 Ari A. Jet, Ultrasonic, and Mesh Nebulizers: Ari A. An Evaluation of Nebulizers for Better Clinical Outcomes. *Eurasian J Pulmonol* 2014; 16: 1–7.
- 23 Gardenshire, DS. Burnett, D. Strickland, S. Myers T. A Guide To Aerosol Delivery Devices for Respiratory Therapists. https://www.aarc.org/wp-content/uploads/2015/04/aerosol_guide_rt.pdf. 2017.
- 24 Hess D, Fisher D, Williams P, Pooler S, Kacmarek RM. Medication nebulizer performance. Effects of diluent volume, nebulizer flow, and nebulizer brand. *Chest* 1996; 110: 498–505.
- 25 Smith EC, Denyer J, Kendrick AH. Comparison of twenty three nebulizer/compressor combinations for domiciliary use. *Eur Respir J* 1995; 8: 1214–21.
- 26 Rodrigo G, Rodrigo C. Metered dose inhaler salbutamol treatment of asthma in the ED: Comparison of two doses with plasma levels. *Am J Emerg Med* 1996; 14: 144–150.
- 27 McNulty W, Usmani OS. Techniques of assessing small airways dysfunction. *Eur Clin Respir J* 2014; 1. doi:10.3402/ECRJ.V1.25898.

- 28 Ari A, Areabi H, Fink JB, Cpft PT, Areabi H, Rrt M et al. Evaluation of aerosol generator devices at 3 locations in humidified and non-humidified circuits during adult mechanical ventilation. *Respir Care* 2010; 55: 837–844.
- 29 Ari A, Atalay OT, Harwood R, Sheard MM, Aljamhan EA, Fink JB. Influence of nebulizer type, position, and bias flow on aerosol drug delivery in simulated pediatric and adult lung models during mechanical ventilation. *Respir Care* 2010; 55: 845–851.
- 30 Reminiac F, Vecellio L, Heuze-Vourc'h N, Petitcollin A, Respaud R, Cabrera M et al. Aerosol Therapy in Adults Receiving High Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2015; 29: 134–141.
- 31 Alcoforado L, Ari A, Barcelar J, Brandão S, Fink J, de Andrade A. Impact of Gas Flow and Humidity on Trans-Nasal Aerosol Deposition via Nasal Cannula in Adults: A Randomized Cross-Over Study. *Pharmaceutics* 2019; 11: 320.
- 32 Dugernier J, Hesse M, Vanbever R, Depoortere V, Roeseler J, Michotte JB et al. SPECT-CT-Vergleich der Lungendeposition mit einer Kombination aus Vernebler mit vibrierender Membran und Sammelkammer mit Ventil gegenüber einem herkömmlichen Düsenvernebler: eine randomisierte Crossover-Studie. *Pharm Res* 2017; 34: 290–300.
- 33 Hickin S, Mac Loughlin R, Sweeney L, Tatham A, Gidwani S. Comparison of mesh nebuliser versus jet nebuliser in simulated adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Poster Coll Emerg Med Clin Excell Conf* 2014; : 2014.
- 34 Dubus JC, Vecellio L, De Monte M, Fink JB, Grimbert D, Montharu J et al. Aerosol deposition in neonatal ventilation. *Pediatr Res* 2005; 58: 10–14.
- 35 Berlinski A, Willis JR. Albuterol delivery by 4 different nebulizers placed in 4 different positions in a pediatric ventilator in vitro model. *Respir Care* 2013; 58: 1124–1133.
- 36 Fang TP, Lin HL, Chiu SH, Wang SH, DiBlasi RM, Tsai YH et al. Aerosol Delivery Using Jet Nebulizer and Vibrating Mesh Nebulizer During High Frequency Oscillatory Ventilation: An In Vitro Comparison. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2016; 29: 447–453.
- 37 Abdelrahim ME, Plant P, Chrystyn H. In-vitro characterisation of the nebulised dose during non-invasive ventilation. *J Pharm Pharmacol* 2010; 62: 966–972.
- 38 Galindo-Filho VC, Ramos ME, Rattes CS, Barbosa AK, Brandao DC, Brandao SCS et al. Radioaerosol Pulmonary Deposition Using Mesh and Jet Nebulizers During Noninvasive Ventilation in Healthy Subjects. *Respir Care* 2015; 60: 1238–1246.
- 39 Galindo-Filho VC, Alcoforado L, Rattes C, Paiva DN, Brandão SCS, Fink JB et al. A mesh nebulizer is more effective than jet nebulizer to nebulize bronchodilators during non-invasive ventilation of subjects with COPD: A randomized controlled trial with radiolabeled aerosols. *Respir Med* 2019; 153: 60–67.
- 40 Li J, Gong L, Ari A, Fink JB. Decrease the flow setting to improve trans-nasal pulmonary aerosol delivery via “high-flow nasal cannula” to infants and toddlers. *Pediatr Pulmonol* 2019; : ppul.24274.

- 41 Li J, Gong L, Fink JB. The Ratio of Nasal Cannula Gas Flow to Patient Inspiratory Flow on Trans-nasal Pulmonary Aerosol Delivery for Adults: An in Vitro Study. *Pharmaceutics* 2019; 11: 225.
- 42 Reminiac F, Vecellio L, Loughlin R Mac, Le Penne D, Cabrera M, Vourc'h NH et al. Nasal high flow nebulization in infants and toddlers: An in vitro and in vivo scintigraphic study. *Pediatr Pulmonol* 2017; 52: 337–344.
- 43 Labiris NR, Dolovich MB. Pulmonary drug delivery. Part I: Physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56: 588–599.
- 44 Ari A, Fink JB. Factors affecting bronchodilator delivery in mechanically ventilated adults. *Nurs Crit Care* 2010; 15: 192–203.
- 45 Bonini M, Usmani OS. The importance of inhaler devices in the treatment of COPD. *COPD Res Pract* 2015; 1: 9.
- 46 Murakami G, Igarashi T, Adachi Y, Matsuno M, Adachi Y, Sawai M et al. Measurement of bronchial hyperreactivity in infants and preschool children using a new method. *Ann Allergy* 1990; 64: 383–387.
- 47 Iles R, Lister P, Edmunds A. Crying significantly reduces absorption of aerosolised drug in infants. *Arch Dis Child* 1999; 81: 163.
- 48 Chua HL, Collis GG, Newbury AM, Chan K, Bower GD, Sly PD et al. The influence of age on aerosol deposition in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1994; 7: 2185–91.
- 49 Rubin BK, Fink JB. Treatment Delivery Systems. In: *Clinical Asthma*. Elsevier Inc., 2008, pp 303–312.
- 50 Diot P, Morra L, Smaldone GC. Albuterol delivery in a model of mechanical ventilation. Comparison of metered-dose inhaler and nebulizer efficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1391–1394.
- 51 Everard ML, Devadason SG, Summers QA, Le Souef PN. Factors affecting total and 'respirable' dose delivered by a salbutamol metered dose inhaler. *Thorax* 1995; 50: 746–749.
- 52 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; 105: 930–938.
- 53 Emberger J. Cost Reduction using Aeroneb Solo in a Medical ICU Ventilator Population. . *Respir Care*, Christ Care Heal Syst Newark, 2011 OPEN FORUM Abstr 2011.
- 54 Bhashyam AR, Wolf MT, Marcinkowski AL, Saville A, Thomas K, Carcillo JA et al. Aerosol delivery through nasal cannulas: an in vitro study. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2008; 21: 181–188.
- 55 Ari A, Fink JB, Dhand R. Inhalation Therapy in Patients Receiving Mechanical Ventilation: An Update. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2012. doi:10.1089/jamp.2011.0936.
- 56 Alhamad BR, Fink JB, Harwood RJ, Sheard MM, Ari A. Effect of Aerosol Devices and Administration Techniques on Drug Delivery in a Simulated Spontaneously Breathing Pediatric Tracheostomy Model. *Respir Care* 2015; 60: 1026–1032.
- 57 Ari A, Harwood R, Sheard M, Alquaimi MM, Alhamad B, Fink JB. Quantifying Aerosol Delivery in Simulated Spontaneously Breathing Patients With Tracheostomy Using Different Humidification Systems With or Without Exhaled Humidity. *Respir Care* 2016; 61: 600–606.

- 58 Chang LH, Honiden S, Haithcock JA, Das AM, Short KA, Nierman DM et al. Utilization of bronchodilators in ventilated patients without obstructive airways disease. *Respir Care* 2007; 52: 154–8.
- 59 Ramsi MA, Henry M, Milla CE, Cornfield DN. Inhaled beta2-Agonist Therapy Increases Functional Residual Capacity in Mechanically Ventilated Children With Respiratory Failure. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16: e189-93.
- 60 AlQuaimi MM, Fink JB, Harwood R, Ari A, Harwood R, Ari A. Efficiency of aerosol devices during noninvasive positive pressure ventilation in a simulated adult lung model. AlQuaimi, M. M. et al. Efficiency of aerosol devices during noninvasive positive pressure ventilation in a simulated adult lung model. *AARC poster* 2011; 2: 3–7.
- 61 Berlinski A, Velasco J. Albuterol Delivery Efficiency in a Pediatric Model of Noninvasive Ventilation With a Single-Limb Circuit. *Respir Care* 2019. doi:10.4187/respcare.06622.
- 62 Velasco J, Berlinski A. Albuterol Delivery Efficiency in a Pediatric Model of Noninvasive Ventilation With Double-limb Circuit. *Respir Care* 2018; 63: 141–146.
- 63 Bodet-Contentin L, Guillon A, Boulain T, Frat J-P, Garot D, Le Pennec D et al. Salbutamol Nebulization During Noninvasive Ventilation in Exacerbated Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: A Randomized Controlled Trial. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2019; 32: 149–155.
- 64 Avdeev SN, Nuralieva GS, Soe AK, Gainitdinova V V., Fink JB. Comparison of Vibrating Mesh and Jet Nebulizers During Noninvasive Ventilation in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2021; : jamp.2020.1665.
- 65 Ari A, Harwood R, Sheard M, Dailey P, Fink JB. In vitro comparison of heliox and oxygen in aerosol delivery using pediatric high flow nasal cannula. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 795–801.
- 66 MacLoughlin R, Power P, Wolny M, Duffy C. Evaluation of vibrating mesh nebulizer performance during nasal high flow therapy. Poster Present Int Soc Aerosols Med 2013.
- 67 Perry SA, Kesser KC, Geller DE, Selhorst DM, Rendle JK, Hertzog JH. Influences of cannula size and flow rate on aerosol drug delivery through the vapotherm humidified high-flow nasal cannula system. *Pediatr Crit Care Med* 2013; 14: e250-6.
- 68 Brown JM, O'Brien P, Treut M, Hertzog J. Bench study comparison of vibrating mesh technology used in-line with standard and modified Vapotherm circuits. Poster Present Am Assoc Respir Care 2017.
- 69 Li J, Zhao M, Hadeer M, Luo J, Fink JB. Dose Response to Transnasal Pulmonary Administration of Bronchodilator Aerosols via Nasal High-Flow Therapy in Adults with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma. *Respiration* 2019; 98: 401–409.
- 70 Valencia-Ramos J, Mirás A, Cilla A, Ochoa C, Arnaez J, Miras A et al. Incorporating a Nebulizer System Into High-Flow Nasal Cannula Improves Comfort in Infants With Bronchiolitis. *Respir Care* 2018; 63: 886–893.
- 71 Morgan SE, Mosakowski S, Solano P, Hall JB, Tung A. High-Flow Nasal Cannula and Aerosolized beta Agonists for Rescue Therapy in Children With Bronchiolitis: A Case Series. *Respir Care* 2015; 60: e161-5.

- 72 Meyers M, Rodrigues N, Ari A. High-frequency oscillatory ventilation: A narrative review. *Can. J. Respir. Ther.* 2019; 55: 40–46.
- 73 Ari A, Dornelas De Andrade A, Sheard M, Alhamad B, Fink JB. Performance Comparisons of Jet and Mesh Nebulizers Using Different Interfaces in Simulated Spontaneously Breathing Adults and Children. doi:10.1089/jamp.2014.1149.
- 74 Alcoforado L, de Melo Barcelar J, Castor Galindo V, Cristina S. Brandão S, Fink B. J, Dornelas de Andrade A. Analysis of Deposition Radioaerosol Nebulizers Membrane in Healthy Subjects. ISAM poster Present 2015.
- 75 Dugernier J, Reyhler G, Depoortere V, Roeseler J, Michotte JB, Laterre PF et al. Tomoscintigraphic comparison of lung deposition with a vibrating-mesh and a jet nebulizer. ERS Conf poster 2015.
- 76 Dailey P, Tina T, Santos J, Gurung P. Performance Improvement Plan for Pediatric Patients in Respiratory Distress: Clinical Experience. *Respir Ther* 2015; 10: 27–29.
- 77 Newsome T, Thayer T, Lieberman S. Pediatric Patient with Severe Asthma Treated with a Vibrating Mesh with Valved Adapter. *Respir Ther Case Study* 2015; 10: 28–29.
- 78 Thayer T, Hodgens E, Lieberman S. A Case Study: Use of Vibrating Mesh with a Valved Adapter in a Pediatric Patient with a Severe Asthma Exacerbation. *Respir Ther Case Study* 2016; 11: 52.
- 79 Dailey P, Fink JB. Aerosol-Verunreinigung in Zusammenhang mit simuliertem Speichelrückfluss in ein Verneblermundstück. ISAM poster Present 2017.
- 80 Williams N. The Borg Rating of Perceived Exertion (RPE) scale. *Occup Med (Chic Ill)* 2017; 67: 404–405
- 81 Chweich H, Idrees N, Rice L, Rideout J, Barnewolt B, Kamlarz S et al. Effectiveness of a Vibrating Mesh Aerosolizer Compared to a Jet Nebulizer for the Delivery of Bronchodilator Therapy to Acute Adult Asthmatics in the Emergency Department a Randomized Controlled Trial. American Thoracic Society, 2019, pp A2209–A2209.
- 82 Moody GB, Luckett PM, Shockley CM, Huang R, Ari A. Clinical efficacy of vibrating mesh and jet nebulizers with different interfaces in pediatric subjects with asthma. *Respir Care* 2020; 65: 1451–1463.
- 83 Saeed H, Abdelrahim MEA, Fink JB. Stability of commonly nebulized drugs in heated and humid condition. *Med Sci* 2018; 7: 269–76.

Diese Seite wurde absichtlich freigelassen.



Diese Seite wurde absichtlich freigelassen.

Aerogen®

Pioneering Aerosol Drug Delivery

Aerogen GmbH

Ernst-Dietrich-Platz 1

DE-40882

Ratingen

INTL. +353 91 540 400

DE +49 (0) 2102 89442-0

www.aerogen.com

PM986