

LEITSÄTZE ZUR ANTIMIKROBIELLEN INHALATIONSTHERAPIE

Leitsätze zur antimikrobiellen Inhalationstherapie (Rouby et al. 2012, Li et. al 2023)

1. Die Rationale einer antimikrobiellen Inhalationstherapie liegt darin, dass durch diese verglichen mit der intravenösen Gabe ungleich höhere Konzentrationen antimikrobieller Substanzen in das Lungengewebe gebracht werden können, insbesondere im Falle einer Pneumonie, bei der die lokale Lungenperfusion (durch pulmonale Vasokonstriktion und Mikrothrombosen) zusätzlich beeinträchtigt ist.
2. Die antimikrobielle Inhalationstherapie unterscheidet sich von Atemwegstherapien mit Bronchodilatoren darin, dass erstere in hoher Konzentration in die distalen Atemwege gelangen müssen, während bei letzteren die Deposition in den proximalen Atemwegen ausreicht.
3. Bei optimaler Inhalationsmethodik erreichen ca. 40-60 % des Inhalationsvolumens die tiefen Lungenabschnitte.
4. Eine antimikrobielle Inhalationstherapie ist nur möglich bei lokal begrenzten Infektionen bzw. Beatmungs-assoziierten Pneumonien.
5. Inhalativ applizierte Aminoglykoside können vor allem bei entzündlich alteriertem Gewebe die alveolo-kapilläre Schranke überwinden und so systemisch wirksam bzw. toxisch werden. Dies gilt nicht für Colistin, so dass auch sehr hohe Dosierungen ohne Toxizitätsrisiko appliziert werden können.
6. Für die antimikrobielle Inhalationstherapie geeignete Substanzen sind: Aminoglykoside und Colistin.
7. Das Konzept der antimikrobiellen Inhalationstherapie ist nur bei adäquater und standardisierter Inhalationsmethodik tragfähig, da nur durch ihre strikte Beachtung eine entsprechend hohe Deposition erreicht werden kann. Wesentliche Elemente sind dabei (Tabelle 1):
 - die Auswahl des Vernebler-Typs. Diese müssen ein Teilchenspektrum (AMMD) von $<5\mu\text{m}$ produzieren. Grundsätzlich sind vibrierende Mesh-Vernebler gegenüber Düsenverneblern zu bevorzugen
 - die Positionierung des Verneblers innerhalb des Schlauchsystems
 - die korrekte Beatmungseinstellung zur Sicherstellung eines laminaren inspiratorischen Flusses
 - die Sicherstellung einer adäquaten Koordination von Ventilator und Patient zur Vermeidung von Turbulenzen und einer Impaktion des Aerosols in den zuführenden Strukturen bzw. oberen Atemwegen
8. Standards für die adäquate Inhalationsmethodik sollten dabei für die invasive und nichtinvasive Beatmung sowie die High-Flow-Sauerstofftherapie definiert werden (siehe Tabelle 1).
9. Ob die Ventilatoreinstellungen zur Vermeidung von Turbulenzen und Impaktionen verändert werden sollen, ist umstritten.

10. Wenn sie verändert werden, sollten folgende Einstellungen leitend sein: Volumenkontrollierte Beatmung, konstanter inspiratorischer Flow (~ 30 l/min), Tidalvolumen 7-9 ml/kg IBW (ideales Körpergewicht), Atemfrequenz 12-15/min, I: E 1:1 – 1:2, inspiratorische Pause 20%, PEEP 5-10 mmHg, auf ausreichendes pulmonales Recruitment vor Inhalation achten

11. Die adäquate Dosierung der antimikrobiellen Inhalationstherapie folgt den Regeln der PK/PD.

12. Empfohlene Dosierungen:

Aminoglykoside

Optimale Tagesdosis = intravenöse Dosis + extrapulmonale Deposition (Schlauchsystem, Tubus); Gabe einmal täglich heute favorisiert.

In Studien eingesetzt:

Tobramycin 2 x 300 mg/d

Amikacin 1 x 25 mg/kg/d bzw. 2 x 400 – 1000 mg/d

Talspiegelbestimmungen bei Aminoglykosiden erwägen (vor allem bei Niereninsuffizienz), obligat bei kombinierter inhalativ/systemischer Gabe

Colistin

Aufgrund der limitierten Passage der alveolo-kapillären Schranke kann die Dosierung das Dreifache der systemischen Dosierung ohne systemische Toxizität betragen.

Tagesdosis 6-15 IE (oder 3 x 300mg bei 70 kg) (Lu et al. 2012)

Gabe 3x täglich (alle 8h)

Eine Kombination mit systemisch appliziertem Colistin ist theoretisch nur sinnvoll, wenn die lokale Infektion systemisch ausgreift. Es müssen nicht ausschließlich liposomale Formulierungen zum Einsatz kommen, Die Präparate sollten jedoch sulfatfrei sein.

13. Unerwünschte Wirkungen:

Akute Bronchokonstriktion und Hypoxämie gehören zu den unerwünschten Ereignissen. Diesen können durch eine antiobstruktive Inhalationstherapie 15 Minuten vor antimikrobieller Inhalationstherapie vorgebeugt werden.

Das Risiko einer Resistenzbegünstigung durch antimikrobielle Inhalationstherapie ist vor allem bei Substanzen gegeben, die die alveolo-kapilläre Schranke überwinden und systemisch in sub-inhibitorischen Konzentrationen detektiert werden können. Dies ist daher besonders bei Aminoglykosiden denkbar, ist jedoch nur selten gefunden worden.

14. Dokumentation

Es wird empfohlen, die Inhalationen standardisiert zu dokumentieren.

Das Dokumentationsblatt sollte enthalten:

- Dosierung
- Ventilatoreinstellungen (ggf. bei Veränderung zur Inhalation vor / nach Inhalation)
- Sedierung
- Die Positionierungen bzw. Einstellungen von Ventilator und Atemgaskonditionierung vor und nach Inhalation

15. Wenn die Inhalationsmethodik in einer Behandlungseinheit nicht in standardisierter Form etabliert und eine entsprechende Erfahrung gegeben ist, wird eine antimikrobielle Inhalationstherapie ausdrücklich nicht empfohlen.

Tabelle 1: Empfehlungen zur Standardisierung der Inhalationsmethodik (nach Li et al. 2023)

| Variable | Invasive Beatmung | Nichtinvasive Beatmung | High-Flow-Sauerstoff |
|----------------------------------|--|---|----------------------------------|
| Vernebler-Typ | Vibrierende Mesh-Vernebler | Keine Daten Vibrierende Mesh-Vernebler oder Düsenvernebler | Vibrierende Mesh-Vernebler |
| Positionierung im Schlauchsystem | Inspiratorischer Schenkel, 20 cm proximal des Y-Stücks, Richtung Ventilator | Non-Vented Masken sind zu bevorzugen. Einschlauch-System: zwischen Exhalationsventil und Maske Zweischlauch-System: ca. 20 cm proximal des Y-Stückes Vented Masken: keine Empfehlung | Am Eingang des Befeuchters |
| Atemgas-konditionierung | Aktive Befeuchter (HH): nicht abstellen HME: kurzfristig für die Dauer der Inhalation entfernen | Befeuchter nicht abstellen | Befeuchter nicht abstellen |
| Füllungs- bzw. Dilutionsvolumen | Dilutionsvolumen um 6 ml (Inhalationszeit hierbei ca. 15 min), bei größeren Volumen ggf. Applikation über Perfusorpumpe | Füllungs- bzw. Dilutionsvolumen auf das Fassungsvermögen des Meshvernebler begrenzen um die Zeit der Verneblung zu begrenzen | Dilutionsvolumen nicht verändern |
| Ausatmungsfilter | Ersatz nach jeder Anwendung | Falls vorhanden nach jeder Anwendung ersetzen | - |
| Ventilator-einstellungen | Keine regelhafte Änderung wegen antimikrobieller Inhalationstherapie Im Einzelfall zu erwägen Assistierte Beatmung nach Möglichkeit vermeiden. konstanter Flow scheint vorteilhaft | Keine regelhafte Änderung wegen antimikrobieller Inhalations-therapie Im Einzelfall zu erwägen | - |
| Sedierung | bei Bronchospasmus ggf. vertiefen (z. B. Propofol / Midazolam / Opiate) | Morphinderivate um Gefahr des Bronchospasmus zu reduzieren | - |

Literatur:

(1) Li J, Liu K, Lyu S, Jing G, Dai B, Dhand R, Lin HL, Pelosi P, Berlinski A, Rello J, Torres A, Luyt CE, Michotte JB, Lu Q, Reyckler G, Vecellio L, de Andrade AD, Rouby JJ, Fink JB, Ehrmann S. Aerosol therapy in adult critically ill patients: a consensus statement regarding aerosol administration strategies during various modes of respiratory support. *Ann Intensive Care*. 2023; 13: 63

(2) Lu Q, Luo R, Bodin L, Yang J, Zahr N, Aubry A, Golmard JL, Rouby JJ; Nebulized Antibiotics Study Group. Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Anesthesiology*. 2012; 117: 1335-1347

(3) Rouby JJ, Bouhemad B, Monsel A, Brisson H, Arbelot C, Lu Q; Nebulized Antibiotics Study Group. Aerosolized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: lessons from experimental studies. *Anesthesiology*. 2012; 117: 1364-1380

| | |
|-------------------------------------|----------------|
| Versionsnummer: | 3.0 |
| Erstveröffentlichung: | 10/2012 |
| Überarbeitung von: | 03/2024 |
| Nächste Überprüfung geplant: | 02/2029 |

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online