

Pneumologie 2018 · 15:174–182
<https://doi.org/10.1007/s10405-018-0171-0>
 Online publiziert: 7. März 2018
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2018

Redaktion
 M. Rolke, Aschaffenburg



G.-S. Haarmeyer · D. Muschner · J. H. Ficker

Medizinische Klinik 3 (Pneumologie), Klinikum Nürnberg, Universitätsklinik der Paracelsus Medizinischen
 Privatuniversität Nürnberg, Nürnberg, Deutschland

Der schwere lebensbedrohliche Asthmaanfall

Asthmaexazerbationen sind mit erheblicher Morbidität und ggf. auch Mortalität assoziiert. Aufgrund der verbesserten therapeutischen Strategien hat sich die Asthmamortalität in Deutschland in den letzten Jahrzehnten zwar deutlich reduziert, liegt aber immer noch bei etwa 1/1 Mio. Einwohnern pro Jahr [14]. Für das erfolgreiche Management einer akuten Asthmaexazerbation sind deren frühzeitige Erkennung und konsequente Behandlung entscheidend und ggf. lebensrettend. In diesem Beitrag soll das Management schwerer lebensbedrohlicher Asthmaanfälle im Erwachsenenalter dargestellt werden.

Symptomatik und Schweregrad

Schwere Exazerbationen können z. B. durch Kontakt mit Allergenen oder Irritantien, durch Medikamente wie Betablocker oder nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), aber auch durch virale Infekte und viele andere Mechanismen ausgelöst werden. Der konkrete Auslöser wird im Alltag oftmals nicht evident.

Führende Symptome einer Asthmaexazerbation sind zunehmende Dyspnoe und vermehrte Atemarbeit. Typisch sind auch pfeifende Atemgeräusche, Husten und ein Engegefühl in der Brust.

Beim Erstkontakt mit einem Patienten mit akuter Exazerbation sollten eine kurze fokussierte Anamnese und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, während gleichzeitig sofort mit der Therapie begonnen wird. Während die Therapie läuft, werden Anamnese und körperliche Untersuchung ergänzt.

Die gezielte Anamneserhebung fokussiert auf die Asthmageschichte,

mögliche schwere frühere Exazerbationen, die Dauer der Symptome, die Vormedikation, das Ansprechen auf die bisherige Therapie, mögliche Auslöser sowie auf mögliche Komorbiditäten.

Die körperliche Untersuchung dient dem Nachweis von asthmatypischen Befunden und dem differenzialdiagnostischen Ausschluss von z. B. Pneumonie, Pneumothorax, oberer Atemwegsobstruktion (z. B. Epiglottitis, Vocal Cord Dysfunction) oder Fremdkörperaspiration.

» Bei sehr schweren Exazerbationen können pfeifende Atemgeräusche komplett fehlen

Pfeifende Atemgeräusche („Giemen“) sind nicht spezifisch für ein Asthma bronchiale und die Ausprägung der Atemgeräusche korreliert nur wenig mit dem Schweregrad der Obstruktion. Insbesondere bei Patienten mit sehr schweren Exazerbationen können pfeifende Atemgeräusche komplett fehlen („silent lung“). Hier kommen der Beobachtung des Atemmusters mit verlängerter Expiration und ggf. mit Einsatz der Atemhilfsmuskulatur sowie den Zeichen der Lungenüberblähung besondere Bedeutung zu. Sprechdyspnoe, Zeichen der atemmuskulären Erschöpfung, Zyanose oder psychische Symptome wie Agitation, Verwirrtheit oder Erschöpfung sind Alarmzeichen für eine ggf. lebensbedrohliche Situation. Die Einschätzung des Schweregrads eines Asthmaanfalls ist dabei meist nicht eine Momentaufnahme,

sondern vielmehr eine Beurteilung des Ansprechens der Initialtherapie.

Das Risiko für einen lebensbedrohlichen Asthmaanfall ist insbesondere erhöht [6] bei Patienten, die ...

- bereits früher aufgrund einer Asthmaexazerbation stationär aufgenommen wurden.
- bereits früher einen lebensbedrohlichen („near fatal“) Asthmaanfall hatten.
- eine laufende oder kürzlich abgesetzte systemische Steroidtherapie haben bzw. hatten.
- einen übermäßigen Gebrauch von Beta-2-Agonisten zeigen.
- psychosoziale Probleme im Umgang mit ihrem Asthma aufweisen.
- eine in der Vergangenheit unzureichende Therapietreue zeigten.

Medikamentöse Therapie des lebensbedrohlichen Asthmaanfalls

Inhalative Therapie

Inhalationssysteme

Die inhalative Therapie ist eine der wesentlichen Säulen der Therapie des exazerbierten Asthmas, daher ist die Wahl des richtigen Inhalationssystems wichtig.

Beim schweren lebensbedrohlichen Asthmaanfall ist der vom Patienten erreichbare Inspirationsfluss in der Regel nicht ausreichend, um eine effektive bronchiale Wirkstoffdeposition, z. B. aus Pulverinhalationssystemen („dry powder inhaler“, DPI), zu erzielen. In dieser Situation kann die Verwendung von Dosieraerosolen („metered-dose inhaler“, MDI) in Kombination mit Spacern oder die Verwendung von geeigneten

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 1 Medikamentöse Therapie der schweren lebensbedrohlichen Asthmaexazerbation. (Mod. u. a. nach [6, 20, 31])

Medikament und Applikationsform	Dosis für schweren lebensbedrohlichen Anfall unter Monitorüberwachung im Rettungsdienst, in der Notaufnahme oder auf der Intensivstation	Hinweise
<i>Salbutamol als Dosieraerosol</i> MDI: 1 Hub = 90 µg	4–8 Hübe alle 20 min; falls erforderlich über bis zu 4 h, bis zu 2,4 mg/h; danach alle 1–4 h; mit Spacer und Anleitung	Cave: unerwünschte Wirkungen können die mögliche Dosis begrenzen: Tachykardie, Palpitationen, Agitiertheit Cave: Hypokaliämie Auch bei beatmeten Patienten möglich; möglichst gemeinsam mit Ipratropiumbromid vernebeln
<i>Salbutamol im Vernebler</i> Fertiginhalat: 1,5 mg/2,5 ml oder Inhalationslösung: 5 mg/1 ml (entspr. 20 Tropfen)	2,5–5 mg alle 20 min für 1 h (3 Dosen), dann alle 1–4 h nach Bedarf oder kontinuierliche Vernebelung 10–15 mg/h	
<i>Ipratropiumbromid Dosierareosol</i> MDI: 1 Hub = 20 µg	4–8 Hübe alle 20 min mit Spacer und bei refraktärem Asthma weiter nach Bedarf 3- bis 4-mal täglich	Nur in Kombination mit Beta-2-Agonisten; beim lebensbedrohlichen Anfall besser Hochdosis im Vernebler
<i>Ipratropiumbromid im Vernebler</i> Fertiginhalat: 250 µg/2 ml 500 µg/2 ml Lösung für Vernebler: 250 µg/1 ml = 10 Hub aus Lösungsspender	500 µg alle 20 min für 1 h (3 Dosen) und bei refraktärem Asthma weiter nach Bedarf 3- bis 4-mal täglich	Kann gemeinsam mit Salbutamol vernebelt werden; soll möglichst nicht in die Augen gelangen (Glaukomgefahr bei prädisponierten Patienten)
<i>Glykorkortikosteroide systemisch</i>	50 mg Prednisolonäquivalent i.v. bei beatmeten Patienten 2,5 mg/kg Körpergewicht Prednisolonäquivalent, maximal 100 mg	Kann auch oral appliziert werden, wenn kein erkennbares Resorptionshindernis
<i>Magnesium</i> Magnesiumsulfat 5 g/10 ml	2 g (4,05 mmol) Magnesiumsulfat (z. B. 4 ml aus einer 10 ml Ampulle mit 5 g) in 100 ml Natriumchlorid 0,9 % über 20 min	Wenn Initialbehandlung nach 1 h keine ausreichende Besserung erbrachte
Erweiterte Therapieoptionen		
<i>Systemische β2-Agonisten</i>		
Reproterolhydrochlorid 0,09 mg µg/ml	0,09 mg langsam in 30–60 s, Wiederholung nach 10–15 min 1-mal möglich Dauerinfusion 0,018–0,09 mg/h (5 Ampullen Reproterol auf 50 ml, Pumpe auf 2–10 ml/h einstellen); so kurz als möglich	Wird nicht allgemein empfohlen; kommt infrage, wenn Inhalation nicht möglich Cave: Herzrhythmusstörungen, Hypokaliämie
Terbutalinsulfat s. c. 0,5 mg/1 ml	0,25–0,5 mg s. c. alle 20 min (3 Dosen); auch i. m.	
<i>Adrenalin</i>	0,3–0,5 mg i. m. (Außenseite des Oberschenkels); siehe Text	Nur bei Anaphylaxie
<i>Theophyllin</i>	Individuelle Einzelfallentscheidung: initial 5 mg/kg Körpergewicht als Kurzinfusion, ggf. Erhaltungsdosis 0,5–0,7 mg/kg/Körpergewicht/h	In vielen internationalen Leitlinien nicht empfohlen Cave: Herzrhythmusstörungen Eine parenterale Bolusgabe von Theophyllin bei Patienten, die bereits eine orale Dauertherapie mit Theophyllin haben, ist obsolet
<i>Ketamin</i>	Dosis nach therapeutischer Absicht titrieren; siehe Text	In der Regel nur beim beatmeten Patienten

MDI „metered-dose inhaler“

Verneblern sinnvoll sein [6, 12, 20]. Der Einsatz von Düsen- oder Ultraschallverneblern ermöglicht, die Substanzen über längere Zeiträume ggf. mit Pausen zu inhalieren. Bei nichtinvasiv beatmeten Patienten sollte die inhalative Therapie, wenn möglich, in den Pausen der nichtinvasiven Ventilation (NIV) erfolgen oder während der NIV mit einem Vernebler appliziert werden [12]. Bei invasiv beatmeten Patienten wird die Verneblereinheit in den Inspirations-

chenkel integriert. Sowohl beim Einsatz von Dosieraerosol mit Spacer als auch bei Verwendung eines Verneblers sind eine qualifizierte Anleitung und eine Überwachung der Handhabung entscheidend. Unter diesen Voraussetzungen sind die Ergebnisse vergleichbar [8]. Vernebler, die mit Sauerstoff (ca. 6 l/min) betrieben werden, können u. U. verhindern, dass sich die Oxygenierung während der Inhalation verschlechtert [12, 19].

Inhalative Beta-2-Agonisten

Die Inhalation des schnell wirksamen Beta-2-Agonisten (SABA) Salbutamol ist die wirksamste Initialtherapie. Die bronchodilatatorische Wirkung tritt nach 5–15 min ein, das Wirkmaximum wird nach 1–2 h erreicht (Wirkdauer 3–4 h). Die bei der lebensbedrohlichen Exazerbation unter entsprechender Überwachung zu verabreichenden Dosierungen von Salbutamol sind deutlich höher als diejenigen, die zur Selbstmedikati-

G.-S. Haarmeyer · D. Muschner · J. H. Ficker

Der schwere lebensbedrohliche Asthmaanfall

Zusammenfassung

Schwere lebensbedrohliche Asthmaexazerbationen sind eine besondere Herausforderung für die präklinische und intensivmedizinische Versorgung. Risikoindikatoren für einen schweren lebensbedrohlichen Asthmaanfall sind u. a. zurückliegende schwere („near fatal“) Asthmaanfälle sowie ein übermäßiger Gebrauch von Beta-2-Mimetika. Sprechdyspnoe, Zeichen der atemmuskulären Erschöpfung, Hypoxaemie, Zyanose oder Agitation, Verwirrtheit oder Erschöpfung sind Alarmzeichen für eine ggf. lebensbedrohliche Situation. Basis der medikamentösen Therapie ist die hochdosierte inhalative Therapie mit Beta-2-Mimetika und Anticholinergika. Dabei ist eine wirksame Inhalation z. B. mit Spacer oder Düsenvernebler entscheidend. Systemische

Kortikosteroide tragen zu einer schnellen Besserung und nachhaltigen Stabilisierung der Exazerbation bei. Bei zögerlicher Besserung auf die Initialtherapie kann Magnesium parenteral gegeben werden. Die Gabe von Sauerstoff erfolgt pulsoximetrisch kontrolliert (SaO₂ 93–95 %). Mit einer nasalen High-flow-Sauerstofftherapie und einer nichtinvasiven Beatmungstherapie (NIV) lässt sich ggf. eine Intubation vermeiden und das Risiko einer ventilatorassoziierten Pneumonie reduzieren. Invasive Beatmungskonzepte zur Vermeidung einer kritischen Überblähung umfassen z. B. die Reduktion der Beatmungsdrucke, der Atemfrequenz und des Tidalvolumens, die Verlängerung der Expirationszeit, einen kontrollierten externen positiven endexpiri-

ratorischen Druck (PEEP), Totraumreduktion und Optimierung der Gerätetrigger. Dabei wird eine begrenzte respiratorische Azidose infolge einer kontrollierten Hypoventilation toleriert. Zur Intubation wird oft Ketamin aufgrund seiner bronchodilatatorischen Wirkung bevorzugt. Bei unzureichender Besserung und hohen Beatmungsdrücken ist frühzeitig eine ECMO („extracorporeal membrane oxygenation“) zu erwägen.

Schlüsselwörter

Asthma bronchiale · Krankheitsexazerbation · Mechanische Beatmung · Intensivmedizin · Medikamentöse Therapie

Management of Severe life-threatening asthma attacks

Abstract

Severe asthma exacerbation is a life-threatening emergency and a particular challenge for preclinical and intensive medical care. Factors associated with an increased risk for severe life-threatening asthma include a history of severe or near fatal asthma attacks and overuse of beta-agonists. Severe dyspnea with problems in speaking, signs of muscle fatigue, low oxygen saturation, cyanosis, drowsiness, confusion, use of accessory muscles and silent chest are alarm indicators for a severe life-threatening exacerbation. Oxygen should be administered by a nasal canula or mask to achieve an oxygen saturation of 93–95%. Systemic steroids speed up the resolution of exacerbations and prevent relapse and

should be given early in all severe asthma exacerbations. Inhaled beta-2-agonists and anticholinergics are the most effective treatment. Effective inhalation with the use of spacers or nebulizers is crucial. In patients who fail to respond to initial treatment, intravenous magnesium sulfate may be beneficial. Nasal high-flow oxygen therapy and non-invasive ventilation may help to avoid intubation and thus reduce the risk of ventilator-associated pneumonia. For patients on mechanical ventilation, hyperinflation is a central problem and a strategy that prioritizes avoidance of ventilator-related complications over respiratory acidosis (controlled hypoventilation) is preferred. This includes reduction

of inspiratory pressure, tidal volume and respirator frequency, reducing the I:E ratio, controlled application of external positive end-expiratory pressure (PEEP), reduction of dead space ventilation and an appropriate setting of respirator triggers. Ketamine may be beneficial for intubation or sedation due to its bronchodilator effect. In critical cases extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) should be considered.

Keywords

Bronchial asthma · Disease exacerbation · Mechanical ventilation · Intensive care · Drug therapy

on des Patienten vorgesehen sind, und überschreiten die in der Fachinformation angegebenen Dosierungen teilweise deutlich (■ Tab. 1; [20, 31, 32, 42]). Bei klinischer Besserung oder beim Auftreten unerwünschter Wirkungen muss die Dosis zügig reduziert werden, um Nebenwirkungsrisiken (insbesondere tachykarde Herzrhythmusstörungen) zu minimieren.

Bei leicht- bis mittelgradigen Asthmaanfällen wird teilweise auch Formoterol (z. B. als Fixkombination aus langwirksamem Beta-2-Agonist und inhalativem

Kortikosteroid, LABA/ICS) empfohlen. Bei der Therapie des schweren lebensbedrohlichen Asthmaanfalls hat Formoterol keinen Stellenwert.

Inhalative Anticholinergika

Das kurzwirksame Anticholinergikum (SAMA) Ipratropiumbromid wirkt mit einem Wirkungseintritt nach etwa 15 min und einem Wirkmaximum nach 1–2 h (Wirkdauer bis zu 6 h) etwas langsamer als Salbutamol. Ipratropiumbromid wird beim schweren Asthmaanfall zusammen mit Salbutamol inhaliert und

wirkt synergistisch. Die Kombination SABA/SAMA ist daher einer alleinigen SABA-Therapie überlegen ([6, 20, 28, 46]; ■ Tab. 1).

Inhalative Kortikosteroide

Die frühe hochdosierte ICS-Gabe ist bei milden Asthmaexazerbationen hilfreich, insbesondere wenn keine systemischen Steroide gegeben werden. In der Therapie der schweren lebensbedrohlichen Asthmaexazerbation des Erwachsenen haben ICS keinen Stellenwert [15, 20].

Systemische Therapie

Systemische Kortikosteroide

Systemische Kortikosteroide sind entscheidend für die Besserung und nachhaltige Stabilisierung einer schweren lebensbedrohlichen Asthmaexazerbation. Kortikosteroide können die entzündliche Schwellung der Bronchialschleimhaut und die Hyper-/Dyskrie („mucous plugging“) günstig beeinflussen. Sie wirken auf diese Weise synergistisch mit Bronchodilatoren (SABA/SAMA). Der Wirkeintritt erfolgt langsam innerhalb von 2–6 h. Daher muss die Steroidtherapie frühzeitig begonnen werden [20, 38, 48].

» Bei der intensivmedizinischen Therapie wird die parenterale Kortikoidgabe bevorzugt

Für die Behandlung der schweren lebensbedrohlichen Asthmaexazerbation werden Dosierungen zwischen 50 und 100 mg Prednisolonäquivalent empfohlen [20, 41]; eine Wiederholung ist nach 4–6 h möglich [Tab. 1; 6]. In der Regel sind orale und parenterale Applikation gleichwertig. Im Rahmen der intensivmedizinischen Therapie wird die parenterale Kortikoidgabe bevorzugt, solange nicht von einer zuverlässigen enteralen Resorption ausgegangen werden kann. Die Therapiedauer beträgt 5–7 Tage; ein Ausschleichen ist nicht erforderlich [6, 20]. Bei Patienten, die zuvor eine systemische Kortisondauertherapie hatten, sind ggf. höhere Dosierungen und eine längere Therapiedauer erforderlich. Sehr hohe Kortisondosierungen (z. B. 0,5 g Methylprednisolon) sind nicht wirksamer als die oben genannten Dosierungen, führen aber zu mehr Nebenwirkungen [6, 16].

Magnesium

Intravenös verabreichtes Magnesium hat einen bronchodilatatorischen Effekt, vermutlich infolge einer Hemmung des Kalziumeinstroms in die Zellen der Bronchialmuskulatur [55]. Für Patienten mit schwerer lebensbedrohlicher Exazerbation, die nicht innerhalb von 1 h auf die initiale Behandlung mit SABA/SAMA und

Kortison ansprechen, wird die einmalige Gabe von 2 g Magnesiumsulfat i. v. über 20 min empfohlen [Tab. 1; 6, 20, 27, 51, 54].

Systemische Beta-2-Agonisten und Adrenalin

Die parenterale Gabe von Beta-2-Agonisten wird nur empfohlen, wenn eine effektive inhalative Therapie nicht möglich ist, da sie nicht effektiver wirkt als die inhalative Therapie, aber mehr Nebenwirkungen zeigen kann. Verwendung finden Terbutalin oder Reproterol [Tab. 1; 6].

Beim schweren lebensbedrohlichen Asthmaanfall im Rahmen einer Anaphylaxie ist die sofortige intramuskuläre Applikation einer Dosis von 0,3–0,5 mg Adrenalin (ab 30–50 kg Körpergewicht) in die Außenseite des Oberschenkels die medikamentöse Therapie der Wahl [44].

Theophyllin

Theophyllin wird *nicht* für die Therapie der Asthmaexazerbation empfohlen, da eine günstige Zusatzwirkung bei einer konsequenten Therapie mit SABA/SAMA und Kortikoiden nicht nachgewiesen werden kann, aber andererseits schwere, insbesondere kardiale Nebenwirkungen drohen [6, 20, 40]. Beim schweren lebensbedrohlichen Asthmaanfall wird bei schlechtem Ansprechen auf die Standardtherapie gelegentlich eine parenterale Theophyllintherapie als individuelle Einzelfallentscheidung durchgeführt [Tab. 1]. Bestimmungen der Serumkonzentration mit Dosisanpassungen und klinisches Monitoring insbesondere zur Erkennung von tachykarden Herzrhythmusstörungen sind obligat [6]. Eine parenterale Bolusgabe von Theophyllin bei Patienten, die bereits eine orale Theophyllintherapie haben, ist obsolet.

Sedativa und Anxiolytika

Viele Patienten mit einem schweren Asthmaanfall haben Angst und sind agitiert. Sedativa und Anxiolytika sollten dennoch wegen der atemdepressiven Wirkung möglichst vermieden werden [6, 12, 20] und haben nur bei beatmeten Patienten oder in Intubationsbereitschaft eine Indikation, wenn z. B. ein Angst-

oder Erregungszustand anders nicht beherrscht werden kann.

Ketamin

Ketamin hat einen bronchodilatatorischen Effekt. Die Studienlage zum Einsatz bei nichtbeatmeten Patienten ist jedoch uneinheitlich [21] und keine der großen Therapieleitlinien empfiehlt Ketamin zur Intubationsvermeidung. Möglicherweise kann Ketamin bei ausreichender Expertise als Einzelfallentscheidung bei der schweren lebensbedrohlichen Asthmaexazerbation unter Intubationsbereitschaft zur Bronchodilatation eingesetzt werden [53].

Zur Intubation oder zur Sedierung beim beatmeten Patienten wird Ketamin unter Nutzung des bronchodilatatorischen Effekts empfohlen [Tab. 1].

Inhalative Anästhetika

Inhalative Anästhetika können einen ergänzenden bronchodilatatorischen Effekt haben. Siehe bitte unter „invasive Beatmungstherapie“.

Nicht empfohlene medikamentöse Therapien

Leukotrienrezeptorantagonisten haben bei der schweren lebensbedrohlichen Asthmaexazerbation keinen Zusatznutzen. Auch Mukopharmaka haben keinen Stellenwert bei der Behandlung der Asthmaexazerbation. Die früher oft geübte Hydratation mit großen Flüssigvolumina zeigt ebenfalls keinen Zusatznutzen und führt allenfalls zu einer unnötigen kardialen Belastung. Antibiotika sind nicht routinemäßig erforderlich und sollten nur bei Hinweisen auf eine bakterielle Infektion gegeben werden [6, 20].

Atmungsunterstützung

Sauerstofftherapie

Zur Basistherapie der schweren Asthmaexazerbation gehört die Gabe von Sauerstoff [20]. Eine pulsoximetrisch kontrollierte Sauerstofftherapie (Sauerstoffsättigung: Ziel-SaO₂ 93–95 %) geht mit einem geringeren Risiko einer Hyperkapnie einher, als eine unkontrollierte hochdosierte Sauerstofftherapie [10, 43]. Wenn eine Pulsoxymetrie zur Überwa-

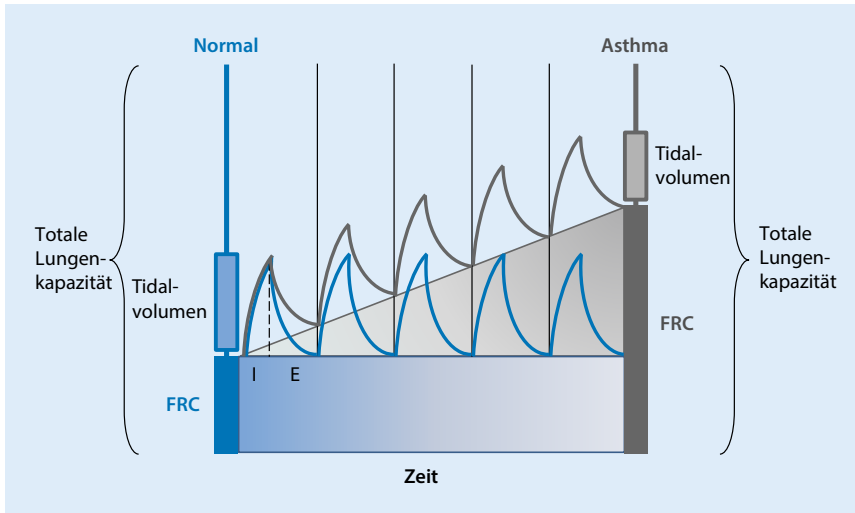


Abb. 1 ▲ Dynamische Überblähung während der Beatmung beim schweren Asthma. FRC funktionelle Residualkapazität, I Inspiration, E Expiration

chung nicht möglich ist, sollte dennoch Sauerstoff gegeben und der Patient besonders sorgfältig klinisch überwacht werden. Beim Abfall der SaO_2 während der Sauerstofftherapie muss von einer zunehmenden akuten respiratorischen Insuffizienz ausgegangen werden und es besteht meist die Indikation zur Beatmungstherapie [41].

Beatmungstherapie

Trotz medikamentöser Therapie müssen ca. 10 % der Patienten mit einem schweren Asthmaanfall auf einer Intensivstation aufgenommen werden und ca. 7 % der schweren Asthmaexazerbationen führen zu einer mechanischen Beatmung [4]. Prinzipiell stehen zur ventilatorischen Unterstützung bei einer akuten Asthmaexazerbation die nasale High-flow-Therapie (nHFT), die NIV und die invasive Beatmung nach Intubation (invasive mechanische Beatmung, IMV) zur Verfügung. Das Verhältnis zwischen NIV und IMV beträgt dabei ca. 50 % [18, 56].

Nasale High-flow-Therapie

Die nHFT ist eine Atmungstherapie, bei der dem Patienten ein angewärmtes und befeuchtetes Luftgemisch aus Sauerstoff und Raumluft über großlumige Nasenkanülen zugeführt wird. Dabei werden Durchflussraten von bis zu 60 l/min verwendet. Damit gelingt es, einen signifi-

kanten Anteil des anatomischen Totraums „auszuspülen“, ein funktionelles Reservoir mit hoher inspiratorischer Sauerstofffraktion in den oberen Atemwegen zu schaffen und die Atemarbeit des Patienten zu reduzieren [23]. In den wenigen Studien, die die Anwendung von nHFT bei akuter Dyspnoe in der Notaufnahme untersucht haben, zeigte sich, dass durch eine nHFT sowohl die Dyspnoe als auch das subjektive Wohlbefinden der Patienten signifikant verbessert werden konnten. Allerdings konnte nicht gezeigt werden, dass durch die nHFT die Häufigkeit einer mechanischen Beatmungstherapie vermindert werden kann [26, 45]. In randomisierten kontrollierten Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Verwendung einer nHFT nach Extubation das Risiko einer Reintubation reduziert [24, 36].

Nichtinvasive Ventilationstherapie

Neben der nHFT findet auch die NIV eine zunehmende Anwendung bei schweren Asthmaexazerbationen. Eine retrospektive Kohortenanalyse konnte zeigen, dass eine NIV-Therapie nicht nur den Krankenhausaufenthalt verkürzt, sondern auch die Krankenhausmortalität senkt. Ein entscheidender Vorteil der NIV-Therapie im Vergleich zu IMV ist die geringere Rate an ventilatorassoziierten Pneumonien. Die Häufigkeit eines NIV-Versagens bei akutem Asthma reicht je nach Studie von ca. 4–25 %. Risikofak-

toren für ein NIV-Versagen sind eine begleitende Pneumonie oder ein initial erhöhter FiO_2 -Bedarf [1, 18, 29, 56].

Invasive Beatmungstherapie

Eines der Hauptprobleme bei der Beatmung von Asthmapatienten ist die funktionelle Überblähung („Hyperinflation“) mit einer Zunahme der funktionellen Residualkapazität [39]. **Abb. 1** zeigt schematisch die Entwicklung einer dynamischen Überblähung, die dann entsteht, wenn am Ende der Expiration (E) keine völlige Ausatmung erfolgt ist, bevor die jeweils nächste Inspiration (I) beginnt. Diese Überblähung erhöht nicht nur die Atemarbeit des Patienten ggf. bis hin zum atemmuskulären Versagen, sondern kann bei schweren Asthmaanfällen dazu führen, dass durch einen zu geringen venösen Rückstrom eine arterielle Hypotonie – bis hin zum Schock und Herzkreislaufstillstand – auftritt [47]. Letztlich kann die Überblähung zu inadäquat hohen Beatmungsdrücken und damit zum Barotrauma führen. Ein Pneumothorax oder gar Spannungspneumothorax im Rahmen eines solchen Barotraumas stellt einen unmittelbar lebensbedrohlichen Zustand dar. Beatmungskonzepte, die darauf abzielen, die dynamische Hyperinflation zu vermindern, senken die Inzidenz von Hypotonien und Barotraumen [59].

Klinisch kann eine Überblähung während der Beatmung in erster Linie an einem erhöhten endexpiratorischen Plateau erkannt werden [37]. Auch ein erhöhter intrinsischer positiver endexpiratorischer Druck (iPEEP) korreliert oft mit dem Ausmaß der Überblähung. Unter kontrollierten Beatmungsbedingungen (ohne Spontanatmung) kann der iPEEP durch ein endexpiratorisches Okklusionsmanöver des Beatmungsgeräts abgeschätzt werden. Der iPEEP ist im Einzelfall kritisch zu interpretieren, insbesondere bei der sehr schweren Asthmaexazerbation ist die Messung des Plateaudrucks als Parameter der Hyperinflation zu bevorzugen [11, 33, 35].

Zur Verringerung der Überblähung während der IMV stehen mehrere Strategien zur Verfügung [4]. Diese zielen

insgesamt auf eine Reduktion des Atemminutenvolumens und eine Reduktion des Verhältnisses von Inspiration zu Expiration (I:E) ab:

- Verminderung der Atemfrequenz mit dem Ziel, die Expirationszeit zu erhöhen,
- Reduktion des Tidalvolumens mit Verkürzung der Inspirationszeit zur Reduktion des zu expirierenden Volumens,
- Verkürzung der Inspiration zugunsten einer längeren Expiration, mit dem Ziel, durch eine schnellere Inspiration mehr Zeit für die Expiration zu gewinnen. Dies ist nur sinnvoll, solange dadurch die Atemfrequenz nicht steigt.
- Optimierung der Inspirationstrigger,
- Frühe Inspirationsterminierung bei spontan atmenden Patienten, um mehr Zeit für die Expiration zu ermöglichen (Cave: „Double-Triggering“).

Als Obergrenze für den inspiratorischen Plateaudruck gilt eine Größenordnung um 30 cm H₂O [11]. Ein erhöhter iPEEP (auch „autoPEEP“) führt ebenfalls dazu, dass der Patient den nächsten Atemzug des Beatmungsgeräts nur triggern kann, wenn er genügend negativen Druck aufbaut, um den iPEEP zu überwinden. Damit steigt die Atemarbeit des Patienten. Durch die Verwendung eines externen PEEP, kann dem iPEEP entgegengewirkt und die vom Patienten zu leistende Atemarbeit reduziert werden [5]. Wenn Zeichen von endexpiratorisch persistierender muskulärer Ausatemungsaktivität des Patienten bestehen, darf der extrinsische PEEP nicht erhöht werden, da sonst die Atemarbeit des Patienten weiter zunehmen würde. Die Verwendung eines erhöhten externen PEEP ist also in diesen Situationen nicht unkritisch und muss eng überwacht werden [5].

Alle genannten Maßnahmen, vor allem die Reduktion des Tidalvolumens und der Atemfrequenz, können zu einem Anstieg des pCO₂ und damit zu einer respiratorischen Azidose beitragen. Da die Folgen einer respiratorischen Azidose meist weniger schwer sind als die Folgen eines Barotraumas (z. B. mit Spannungspneumothorax), hat sich in diesen Situa-

tionen das Konzept der „permissiven Hyperkapnie“ bewährt [17]. Der pH-Wert sollte dabei aber nicht unter 7,15–7,20 abfallen. Die Rolle z. B. eines Bicarbonatpuffers in dieser Situation ist bis heute strittig, da hierdurch letztlich zusätzliches CO₂ zugeführt wird [17]. Sollte der pH zu niedrig sein, kann vorübergehend Tromethamin (TRIS) angewendet werden [32]. TRIS hat im Gegensatz zum Einsatz von Natriumbicarbonat keine CO₂-Produktion zur Folge und ist dialysierbar [30]. Durch die Anhebung des pH-Werts, verbessern sich die durch Hyperkapnie bedingte, verminderte kardiale Kontraktion und der systemisch vaskuläre Widerstand [58].

Zur Optimierung der Beatmungssituation gehören darüber hinaus:

- Maßnahmen zur Totraumverkleinerung, z. B. Entfernen einer Tubusverlängerung. Unterstützend kann die volumetrische Kapnographie unter Verwendung der Bohr-Formel verwendet werden [13].
- Aktive Befeuchtung,
- Bronchoskopie zum Sekretmanagement (Cave: mechanische Irritation der Schleimhaut [32]).

» Durch „breath stacking“ kann die Hyperinflation noch weiter aggravieren

Regelmäßig sollte evaluiert werden, ob eine asynchrone Atmung zum Respirator besteht. Respiratorasynchronien wie „breath stacking“ – ausgelöst durch „reverse triggering“, „auto-triggering“ oder „double-triggering“ – treten in bedeutsamer Form bei bis zu 25 % der beatmeten Patienten auf. Durch „breath stacking“ kann die Hyperinflation noch weiter aggravieren und – falls nicht anders beherrschbar – eine Muskelrelaxation notwendig machen [2, 3, 9].

Fallberichte und Fallserien weisen darauf hin, dass inhalative Anästhetika (wie Halotan, Isofluran) aufgrund ihrer bronchodilatatorischen Wirkung bei der schweren refraktären Asthmaexazerbation hilfreich sein können [7, 22, 25, 52, 57]. Die Anwendung auf der Intensivstation setzt spezielle Erfahrungen

voraus. Je nach verwendetem System zur Applikation des Narkosegases muss das u. U. große zusätzliche Totraumvolumen in Betracht gezogen werden.

Bei schlechtem Ansprechen auf die bisher genannten Therapiekonzepte und bei persistierenden Beatmungsproblemen kann eine vorübergehende Muskelrelaxation mit geeigneten nichtdepolarisierenden Substanzen, wie z. B. Rocuroniumbromid (Cave: Bronchospasmus durch Atracurium), die Beatmungssituation verbessern und den Sauerstoffverbrauch sowie die CO₂-Produktion senken [42].

Pathophysiologisch interessant ist der Einsatz von Heliox, einem Mischgas aus Helium und Sauerstoff, das eine deutlich geringere physikalische Dichte ausweist als normale Raumluft. Damit ist der Strömungswiderstand in den Atemwegen vermindert und die Oxygenierung kann sich verbessern [49]. Die Therapie mit Heliox setzt neben den notwendigen technischen Vorkehrungen spezielle Erfahrungen voraus. Neuere Studien zeigen leider keine wesentliche Verbesserung der Beatmung durch den Einsatz von Heliox [34].

In Situationen, in denen die bislang dargestellten therapeutischen Maßnahmen nicht ausreichend sind, kann eine extrakorporale Membranoxygenierung (vvECMO) sinnvoll sein. Die Verwendung einer vvECMO bei einer lebensbedrohlichen Asthmaexazerbation geht im Vergleich zu anderen vvECMO-Indikationen mit sehr hohen Überlebensraten einher, so dass die Kontaktaufnahme mit einem entsprechenden Zentrum ggf. frühzeitig erfolgen sollte [50].

Rezidivprophylaxe

Wenn ein schwerer lebensbedrohlicher Asthmaanfall überlebt wurde, muss es ein vordringliches Ziel sein, weitere schwere Asthmaexazerbationen zu verhindern. Dazu gehören in erster Linie Schulungsmaßnahmen. Der Patient soll damit in die Lage versetzt werden, drohende Exazerbationen möglichst frühzeitig zu erkennen, selbst in adäquater Weise zu reagieren bzw. kompetente Hilfe zu suchen. Dazu gehört die Prüfung und Optimie-

rung der Inhalationstechnik und die Benutzung eines Peak-flow-Protokolls.

» Auslösemechanismen für künftige schwere Exazerbationen müssen identifiziert und vermieden werden

Darüber hinaus ist es Aufgabe der betreuenden Ärzte, mögliche Auslösemechanismen künftiger schwerer Exazerbationen zu identifizieren und zu eliminieren. Neben einer allergologischen Analyse der Lebensumstände und einer entsprechenden Beratung zur Allergenkarrenz, sollen kontraindizierte Medikamente (z. B. Betablocker) abgesetzt werden. Relevante Komorbiditäten wie chronische Sinusitiden oder eine Refluxkrankheit sollen adäquat behandelt werden [6].

Fazit für die Praxis

- Sprechdyspnoe, Zeichen der atem-muskulären Erschöpfung, Hypoxämie, Zyanose oder Agitation bzw. Erschöpfung sind Alarmzeichen.
- Wichtig ist eine frühzeitige und konsequente hochdosierte inhalative Therapie mit Beta-2-Agonisten und Anticholinergika, ggf. mit Spacer oder Düsenvernebler.
- Die Gabe von 50–100 mg Prednisolon muss ebenfalls frühzeitig erfolgen.
- Theophyllin wird nicht für die Therapie der Asthmaexazerbation empfohlen.
- Ergänzend kann die Gabe von 2 g Magnesiumsulfat i.v. über 20 min bronchodilatatorisch wirken.
- Eine pulsoximetrisch kontrollierte Sauerstofftherapie sollte eine Ziel-SaO₂ von 93–95 % erreichen.
- Bei Beatmungsindikation sollte eine NIV versucht werden, ggf. therapeutische Hypoventilation bis hin zur permissiven Hyperkapnie.
- Bei therapierefraktären Asthmaanfällen mit hoher Beatmungsintensität sollte die frühzeitige Kontaktaufnahme mit einem ECMO-Zentrum erfolgen.

– Nach erfolgreicher Notfall-/Intensivtherapie ist eine konsequente Rezidivprophylaxe obligat.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. J. H. Ficker

Medizinische Klinik 3 (Pneumologie), Klinikum Nürnberg, Universitätsklinik der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität Nürnberg Prof.-Ernst-Nathan-Str. 1, 90419 Nürnberg, Deutschland
ficker@klinikum-nuernberg.de

Danksagung. Die Autoren danken Fr. Felicitas Wening, M.Sc. sehr herzlich für ihre Unterstützung.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. G.-S. Haarmeyer, D. Muschner und J. H. Ficker geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Afessa B, Morales I, Cury JD (2001) Clinical course and outcome of patients admitted to an ICU for status asthmaticus. *Chest* 120:1616–1621
2. Akoumianaki E, Lyazidi A, Rey N et al (2013) Mechanical ventilation-induced reverse-triggered breaths: a frequently unrecognized form of neuromechanical coupling. *Chest* 143:927–938
3. Beitler JR, Sands SA, Loring SH et al (2016) Quantifying unintended exposure to high tidal volumes from breath stacking dyssynchrony in ARDS: the BREATHE criteria. *Intensive Care Med* 42:1427–1436
4. Brenner B, Corbridge T, Kazzi A (2009) Intubation and mechanical ventilation of the asthmatic patient in respiratory failure. *J Allergy Clin Immunol* 124:S19–S28
5. Brochard L (2002) Intrinsic (or auto-) positive end-expiratory pressure during spontaneous or assisted ventilation. *Intensive Care Med* 28:1552–1554
6. Buhl R, Bals R, Baur X et al (2017) Guideline for the diagnosis and treatment of asthma – guideline of the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in cooperation with the Paediatric Respiratory Society and the Austrian Society of Pneumology. *Pneumologie* 71:849–919
7. Carrie S, Anderson TA (2015) Volatile anesthetics for status asthmaticus in pediatric patients: a comprehensive review and case series. *Paediatr Anaesth* 25:460–467
8. Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH (2013) Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000052>
9. Chanques G, Kress JP, Pohlman A et al (2013) Impact of ventilator adjustment and sedation-analgesia practices on severe asynchrony in

patients ventilated in assist-control mode. *Crit Care Med* 41:2177–2187

10. Chien JW, Ciufo R, Novak R et al (2000) Uncontrolled oxygen administration and respiratory failure in acute asthma. *Chest* 117:728–733
11. Corbridge TC, Hall JB (1995) The assessment and management of adults with status asthmaticus. *Am J Respir Crit Care Med* 151:1296–1316
12. Davidson C, Banham S, Elliott M et al (2016) British Thoracic Society/Intensive Care Society guideline for the ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults. *BMJ Open Respir Res* 3:e133
13. Doorduyn J, Nollet JL, Vugts MP et al (2016) Assessment of dead-space ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome: a prospective observational study. *Crit Care (Lond)* 20:121
14. Ebmeier S, Thayabaran D, Braithwaite I et al (2017) Trends in international asthma mortality: analysis of data from the WHO mortality database from 46 countries (1993–2012). *Lancet* 390:935–945
15. Edmonds ML, Milan SJ, Camargo CA Jr. et al (2012) Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.cd002308.pub2>
16. Emerman CL, Cydulka RK (1995) A randomized comparison of 100-mg vs 500-mg dose of methylprednisolone in the treatment of acute asthma. *Chest* 107:1559–1563
17. Feihl F, Perret C (1994) Permissive hypercapnia. How permissive should we be? *Am J Respir Crit Care Med* 150:1722–1737
18. Ganesh A, Shenoy S, Doshi V et al (2015) Use of noninvasive ventilation in adult patients with acute asthma exacerbation. *Am J Ther* 22:431–434
19. Gleeson JG, Green S, Price JF (1988) Air or oxygen as driving gas for nebulised salbutamol. *Arch Dis Child* 63:900–904
20. Global Initiative for Asthma (2017) Global strategy for asthma management and prevention (update 2017)
21. Goyal S, Agrawal A (2013) Ketamine in status asthmaticus: a review. *Indian J Crit Care Med* 17:154–161
22. Hemming A, Mackenzie I, Finfer S (1994) Response to ketamine in status asthmaticus resistant to maximal medical treatment. *Thorax* 49:90–91
23. Hernandez G, Roca O, Colinas L (2017) High-flow nasal cannula support therapy: new insights and improving performance. *Crit Care (Lond)* 21:62
24. Hernandez G, Vaquero C, Gonzalez P et al (2016) Effect of postextubation high-flow nasal cannula vs conventional oxygen therapy on reintubation in low-risk patients: a randomized clinical trial. *JAMA* 315:1354–1361
25. Johnston RG, Noseworthy TW, Friesen EG et al (1990) Isoflurane therapy for status asthmaticus in children and adults. *Chest* 97:698–701
26. Jones PG, Kamona S, Doran O et al (2016) Randomized controlled trial of humidified high-flow nasal oxygen for acute respiratory distress in the emergency department: the HOT-ER study. *Respir Care* 61:291–299
27. Kew KM, Kirtchuk L, Michell CI (2014) Intravenous magnesium sulfate for treating adults with acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010909.pub2>
28. Kirkland SW, Vandenbergh C, Voaklander B et al (2017) Combined inhaled beta-agonist and anticholinergic agents for emergency management in adults with asthma. *Cochrane Database*

- Syst Rev. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001284.pub2>
29. Kohlenberg A, Schwab F, Behnke M et al (2010) Pneumonia associated with invasive and noninvasive ventilation: an analysis of the German nosocomial infection surveillance system database. *Intensive Care Med* 36:971–978
 30. Kraut JA, Madias NE (2016) Lactic acidosis: current treatments and future directions. *Am J Kidney Dis*. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.04.020>
 31. Lazarus SC (2010) Clinical practice. Emergency treatment of asthma. *N Engl J Med* 363:755–764
 32. Leatherman J (2015) Mechanical ventilation for severe asthma. *Chest* 147:1671–1680
 33. Leatherman JW, Ravenscraft SA (1996) Low measured auto-positive end-expiratory pressure during mechanical ventilation of patients with severe asthma: hidden auto-positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med* 24:541–546
 34. Leatherman JW, Romero RS, Shapiro RS (2017) Lack of benefit of Heliox during mechanical ventilation of subjects with severe air-flow obstruction. *Respir Care*. <https://doi.org/10.4187/respcare.05893>
 35. Lessard MR, Lofaso F, Brochard L (1995) Expiratory muscle activity increases intrinsic positive end-expiratory pressure independently of dynamic hyperinflation in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 151:562–569
 36. Maggiore SM, Idrone FA, Vaschetto R et al (2014) Nasal high-flow versus venturi mask oxygen therapy after extubation. Effects on oxygenation, comfort, and clinical outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 190:282–288
 37. Mannam P, Siegel MD (2010) Analytic review: management of life-threatening asthma in adults. *J Intensive Care Med* 25:3–15
 38. Manser R, Reid D, Abramson M (2001) Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001740>
 39. McFadden ER Jr, Kiser R, Degroot WJ (1973) Acute bronchial asthma. Relations between clinical and physiologic manifestations. *N Engl J Med* 288:221–225
 40. Nair P, Milan SJ, Rowe BH (2012) Addition of intravenous aminophylline to inhaled beta(2)-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd002742.pub2>
 41. National Heart Lung, And Blood Institute (2007) Guidelines for the diagnosis and management of asthma (EPR-3)
 42. Papiris SA, Manali ED, Kolilekas L et al (2009) Acute severe asthma: new approaches to assessment and treatment. *Drugs* 69:2363–2391
 43. Perrin K, Wijesinghe M, Healy B et al (2011) Randomised controlled trial of high concentration versus titrated oxygen therapy in severe exacerbations of asthma. *Thorax* 66:937–941
 44. Ring J, Beyer K, Biedermann T et al (2014) Leitlinie zu Akuttherapie und Management der Anaphylaxie. *Allergo J Int* 23:96–112
 45. Rittayamai N, Tscheikuna J, Praphruetkit N et al (2015) Use of high-flow nasal cannula for acute dyspnea and hypoxemia in the emergency department. *Respir Care* 60:1377–1382
 46. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA (2005) Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax* 60:740–746
 47. Rosengarten PL, Tuxen DV, Dziukas L et al (1991) Circulatory arrest induced by intermittent positive pressure ventilation in a patient with severe asthma. *Anaesth Intensive Care* 19:118–121
 48. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM et al (2001) Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd002178>
 49. Schaeffer EM, Pohlman A, Morgan S et al (1999) Oxygenation in status asthmaticus improves during ventilation with helium-oxygen. *Crit Care Med* 27:2666–2670
 50. Schmidt M, Bailey M, Sheldrake J et al (2014) Predicting survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure. The Respiratory Extracorporeal membrane oxygenation Survival Prediction (RESP) score. *Am J Respir Crit Care Med* 189:1374–1382
 51. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2016) British guideline on the management of asthma
 52. Shankar V, Churchwell KB, Deshpande JK (2006) Isoflurane therapy for severe refractory status asthmaticus in children. *Intensive Care Med* 32:927–933
 53. Shlamovitz GZ, Hawthorne T (2011) Intravenous ketamine in a dissociating dose as a temporizing measure to avoid mechanical ventilation in adult patient with severe asthma exacerbation. *J Emerg Med* 41:492–494
 54. Silverman RA, Osborn H, Runge J et al (2002) IV magnesium sulfate in the treatment of acute severe asthma: a multicenter randomized controlled trial. *Chest* 122:489–497
 55. Skobeloff EM, Spivey WH, Mcnamara RM et al (1989) Intravenous magnesium sulfate for the treatment of acute asthma in the emergency department. *JAMA* 262:1210–1213
 56. Stefan MS, Nathanson BH, Lagu T et al (2016) Outcomes of noninvasive and invasive ventilation in patients hospitalized with asthma exacerbation. *Ann Am Thorac Soc* 13:1096–1104
 57. Tobias JD (2009) Inhalational anesthesia: basic pharmacology, end organ effects, and applications in the treatment of status asthmaticus. *J Intensive Care Med* 24:361–371
 58. Weber T, Tschernich H, Sitzwohl C et al (2000) Tromethamine buffer modifies the depressant effect of permissive hypercapnia on myocardial contractility in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 162:1361–1365
 59. Williams TJ, Tuxen DV, Scheinkestel CD et al (1992) Risk factors for morbidity in mechanically ventilated patients with acute severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 146:607–615

Auch Online-Zugang zu allen Beiträgen Ihres Zeitschriftenabonnements

Wussten Sie, dass Sie als Abonnent dieser Zeitschrift automatisch Online-Zugriffsrechte auf das gesamte Beitragsarchiv und die CME-Kurse haben?

Der Zugang zu Ihrer Online-Bibliothek und den CME-Kursen ist im Abonnement Ihrer Zeitschrift inbegriffen. Für den Zugang müssen Sie sich lediglich einmal über www.springermedizin.de/register registrieren.



Über diesen QR-Code schnell und einfach registrieren

Bitte nutzen Sie für die Registrierung **Vor- und Nachname** und **Lieferadresse** wie beim Abonnement der Zeitschrift (s. Adressaufkleber auf Ihrem Heft). So kann im System die Zugehörigkeit zu Ihrer Zeitschrift sichergestellt werden.

Aufgrund des Heilmittelwerbegesetzes dürfen die Inhalte der Website nur medizinischen Fachkreisen zur Verfügung gestellt werden. Bei der Anmeldung bitten wir Sie deshalb, einen **Berufsnachweis** vorzulegen.

Bei Medizinern mit Mitgliedschaft in der deutschen Ärztekammer reicht die **einheitliche Fortbildungsnummer** (EFN). Alternativ schicken Sie eine Bestätigung des Arbeitgebers, Studiennachweis oder andere Zeugnisse ganz unkompliziert an kundenservice@springermedizin.de.

Mit Benutzernamen und Passwort haben Sie außerdem Zugang zu den freien Inhalten auf den Seiten von:

www.springermedizin.de
www.aerztezeitung.de

Sollten Fragen oder Probleme auftauchen, wenden Sie sich einfach an Ihren Kundenservice:

kundenservice@springermedizin.de