

LA CENTRALITÀ DEL DEVICE NELLA TERAPIA DELLA BPCO

Mauro Novali

UO Endoscopia e Laserterapia dell'Apparato Respiratorio

ASST Spedali Civili di Brescia

La BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) rappresenta oggi una delle principali cause di morbilità e mortalità a livello mondiale e, nelle fasi avanzate della malattia, determina un significativo peggioramento della qualità della vita di chi ne soffre (1).

È ben noto che un ruolo chiave nel trattamento della BPCO è svolto dalla terapia inalatoria, in particolare da b2 agonisti, antimuscarinici e steroidi che sono raccomandati da soli o in combinazione dalle linee guida internazionali in base ai diversi stadi della malattia (2). Certamente la terapia inalatoria presenta molti vantaggi permettendo al principio attivo di raggiungere le vie aeree ed il polmone a dosi efficaci ri-

ducendo al minimo l'esposizione sistemica (3,4). Le molecole a disposizione dello specialista sono numerose ed efficaci ed accanto ad esse la tecnologia dei devices inalatori si è evoluta mettendo a disposizione del clinico e del paziente diversi dispositivi, ognuno con uno specifico set di istruzioni per garantire la corretta erogazione e deposizione di farmaco. Il device gioca un ruolo cruciale come dimostrato da diversi studi che sottolineano come la scelta del dispositivo più adatto alle caratteristiche del paziente sembra essere importante quanto la molecola inalatoria stessa (3).

Attualmente in pneumologia sono disponibili circa

DEVICE	TIPO	VANTAGGI	SVANTAGGI
Pressurised metered dose inhalers (pMDI's)	<ul style="list-style-type: none"> • CFC propellente (obsoleti) • HFA propellente • Atticati dall'inalazione 	<ul style="list-style-type: none"> • Portatile e compatto • Indipendente dal flusso inspiratorio • Dosaggio riproducibile • Non esiste rischio di contaminazione • Facile e veloce da usare • Ampia gamma di molecole disponibili • Basso costo 	<ul style="list-style-type: none"> • L'effetto del propellente CFC - Ozono. • Miglior performance con distanziatori (CFC) • Va agitato prima dell'uso (CFC) • Richiede coordinazione tra attivazione e inalazione (sia per i dispositivi a CFC che per quelli a HFA) • Alta deposizione orofaringea • Cold Freon effect (effetto della differenza di temperatura tra farmaco erogato e vie aeree)
Inalatori a polvere secca (DPI's)	<ul style="list-style-type: none"> • A dose singola • Multi dose • Attivi (Power-assisted) 	<ul style="list-style-type: none"> • Portatile e compatto • Non necessaria la coordinazione tra attuazione e inalazione • Veloci e semplici da usare • Non richiede il distanziatore 	<ul style="list-style-type: none"> • Dipendenza dal flusso inalatorio • Riproducibilità della dose • Influenzato da fattori ambientali (es umidità)
Soft-mist inhaler		<ul style="list-style-type: none"> • Portatile • Aerosol a bassa velocità • Nube di farmaco a lunga durata • Non richiede eccessiva coordinazione • Assenza di propellente • Non richiede distanziatore 	<ul style="list-style-type: none"> • Caricamento della dose nel dispositivo può essere difficoltoso
Nebulizzatori	<ul style="list-style-type: none"> • Jet • A membrana vibrante • Ultrasonico 	<ul style="list-style-type: none"> • Assenza di propellente • Buona aderenza del paziente • Aerosol a bassa velocità 	<ul style="list-style-type: none"> • Dispositivo ingombrante • Utilizzo complesso • Fonte di energia • Richiede pulizia frequente

Tabella 1 - Principali caratteristiche dei device inalatori disponibili (20)



250 prodotti inalatori (4) ma nella pratica clinica l'attenzione maggiore è indirizzata sulle caratteristiche farmacologiche della molecola più che alle caratteristiche del device e all'abilità del paziente di inalarlo correttamente (5).

Si definiscono Aerosol soluzioni contenenti molecole attive e particelle di farmaco sospese in gas. Gli aerosol possono essere somministrati attraverso pMDIs (*Pressurized Metered Dose Inhalers*), DPIs (*Dry Powder inhalers*), soft-mist inhalers e nebulizzatori.

Le recenti innovazioni nell'ingegneria degli inalatori hanno significativamente migliorato l'efficacia di ogni categoria di inalatore e sono stati quindi sviluppati numerosi dispositivi inalatori (tabella 1).

Le più recenti generazioni di device inalatori raggiungono frazioni di deposizione polmonare del 40-50% della dose nominale, un risultato considerevolmente migliore rispetto al 10-15% ottenuto dai vecchi inalatori (6,7). I nebulizzatori ad aria compressa erano i principali dispositivi disponibili per l'erogazione di terapia inalatoria fino al 1956 quando sono stati sviluppati i primi pMDI: dispositivi portatili e multidose di terapia broncodilatatrice. Tale sistema è divenuto rapidamente popolare per l'economicità e la praticità ma l'utilizzo corretto richiede un alto grado di coordinazione tra l'inizio dell'inalazione da parte del paziente e l'azionamento del dispositivo. La mancanza di coordinazione determina una scarsa deposizione polmonare di farmaco (8), tanto che spesso per ovviare a questo problema si ricorre a distanziatori (Figura 1) (9).

Da qualche anno sono disponibili dei dispositivi attivati dall'inalazione (BA-pMDI, *breath activated pMDI*) che si compongono di un sistema attivato dal flusso inspiratorio del paziente (10). Tale sistema eroga la dose durante l'inalazione attiva del paziente, rendendolo automaticamente coordinato. In questo modo aumenta la deposizione polmonare di farmaco come dimostrato da diversi lavori (11,12). Tali dispositivi consentono anche di monitorare la terapia del paziente (10).

Nel 1971 Bell e collaboratori hanno presentato il primo device a polvere secca (DPI) per la terapia della BPCO (13). Da allora tali dispositivi si sono moltiplicati e ad oggi se ne riconoscono principalmente tre categorie: DPI a dose singola (prima generazione), DPI a dose multipla (seconda generazione) (Figura 2) e "power assisted" DPIs (terza generazione).

I DPI non richiedono un'attivazione coordinata con l'inspirio del paziente ma bensì è il flusso inalatorio attraverso il dispositivo che influenza la deposizione polmonare del farmaco (14).

I dispositivi più recenti, grazie ad un ulteriore miglioramento nel design del flusso



Figura 1 - Esempio di device MDI con distanziatore

aereo e nella formulazione delle molecole di farmaco, riescono ad ottenere una buona deposizione polmonare (>40%) (15,16) anche con bassi flussi inspiratori da parte del paziente.

Nell'ultimo decennio è arrivato sul mercato un device unico che unisce le proprietà di un nebulizzatore (assenza di propellente) e di un pMDI (maneggevole e compatto) permettendo un aerosol a bassa velocità di uscita ed è chiamato "soft-mist inhaler" (Figura 3). Questo dispositivo atomizza la soluzione del farmaco producendo una "nebbia" a bassa velocità. Tali caratteristiche consentono una grande deposizione polmonare (>50%) (17-19).

L'efficacia del farmaco è strettamente correlata al corretto utilizzo del dispositivo inalatorio: una non corretta tecnica di inalazione determina una riduzione del controllo della malattia.



Accuhaler®



Turbuhaler®



Genuair®



Easyhaler®



Twisthaler®



Nexthaler®

Figura 2 - Diversi MDI multidose



Figura 3 - Esempio di device Soft Mist Inhaler

Nella pianificazione dell'iter terapeutico dei pazienti affetti da BPCO va sempre verificato che il paziente sia in grado di utilizzare correttamente il dispositivo prescritto come giustamente enfatizzato dalle linee guida.

Sono numerosi gli studi che hanno riportato errori nell'utilizzo dei dispositivi inalatori: una tecnica inalatoria non corretta è stata riscontrata fino al 94% dei pazienti (21-26).

Età, sesso, scolarità, gravità dell'ostruzione sono tutti parametri associati ad un errato utilizzo del device mentre un importante fattore che determina la corretta inalazione è il tipo di device utilizzato. (26-31)

In questo contesto si deve inserire, ad ogni visita in ambulatorio, una rivalutazione della tecnica inalatoria del paziente per sensibilizzarlo sull'importanza del corretto utilizzo del device. La dimostrazione di utilizzo "faccia a faccia" del dispositivo è stata dimostrata essere efficace nel ridurre le dosi non correttamente inalate.

Va ricordato che la prevalenza della BPCO aumenta costantemente con l'età e, in questo particolare sotto-

gruppo di pazienti, problemi come artrosi, debolezza muscolare, ridotta destrezza manuale, calo del visus, rendono ancora più difficile l'utilizzo di device inalatori. Bisogna inoltre considerare che molti degli studi effettuati per confrontare i diversi device inalatori sono stati condotti su popolazioni di giovani adulti asmatici, che hanno caratteristiche di manualità ben più efficaci dei loro corrispettivi anziani (32). Un altro fattore coinvolto nella corretta assunzione di un farmaco inalatorio è la capacità inspiratoria e, direttamente correlato ad essa, il picco di flusso inspiratorio che il paziente riesce a generare per assumere il farmaco. I DPI infatti utilizzano come forza propellente per l'erogazione del farmaco il flusso aereo generato dal paziente che, attraversando il circuito del dispositivo genera un flusso turbolento che permette di mobilizzare il farmaco dal dispositivo alle vie aeree.

Ogni dispositivo presenta diversi range di flusso inspiratorio che garantiscono un adeguato rilascio e deposizione di farmaco e dipendono sia dalle caratteristiche del dispositivo (resistenza intrinseca e caduta di pressione) che da quelle della molecola di farmaco. È per questo che la scelta del dispositivo deve essere calibrata sulle caratteristiche, anche funzionali, del paziente. Device a bassa resistenza richiedono alti flussi che spesso il paziente molto ostruito ed iperinflato non è in grado di generare per la sua bassa capacità inspiratoria. Al contrario, pazienti con ridotta performance muscolare faticano a vincere l'alta resistenza di altri dispositivi.

In questo contesto si inseriscono i dispositivi *soft-mist inhalers* che rilasciano la dose di farmaco indipendentemente dal flusso inspiratorio generato.

Pertanto è sempre più evidente che non bisogna esclusivamente garantire una molecola adeguata ma anche un device adatto a consentire al farmaco di depositarsi laddove è più efficace.

Bibliografia

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Lond Engl.* 2012;380(9859):2095-2128. doi:10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
2. Dolovich MB, Dhand R. Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use. *Lancet Lond Engl.* 2011;377(9770):1032-1045. doi:10.1016/S0140-6736(10)60926-9.
3. Lavorini F, Usmani OS. Correct inhalation technique is critical in achieving good asthma control. *Prim Care Respir J J Gen Pract Airw Group.* 2013;22(4):385-386. doi:10.4104/pcrj.2013.00097.
4. Capstick TGD, Clifton IJ. Inhaler technique and training in people with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Expert Rev Respir Med.* 2012;6(1):91-101-103. doi:10.1586/ers.11.89.
5. Smaildone G, Berkland C, Gonda I, Mitchell J, Usmani OS, Clark A. Ask the experts: the benefits and challenges of pulmonary drug delivery. *Ther Deliv.* 2013;4(8):905-913. doi:10.4155/tde.13.76.
6. Labiris NR, Dolovich MB. Pulmonary drug delivery. Part I: physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;56(6):588-599.



7. Heyder J. Deposition of inhaled particles in the human respiratory tract and consequences for regional targeting in respiratory drug delivery. *Proc Am Thorac Soc.* 2004;1(4):315-320. doi:10.1513/pats.200409-046TA.
8. Giraud V, Roche N. Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. *Eur Respir J.* 2002;19(2):246-251.
9. Johal B, Howald M, Fischer M, Marshall J, Venthoye G. Fine Particle Profile of Fluticasone Propionate/Formoterol Fumarate Versus Other Combination Products: the DIFFUSE Study. *Comb Prod Ther.* 2013;3(1-2):39-51. doi:10.1007/s13556-013-0003-9.
10. Newman S. Improving inhaler technique, adherence to therapy and the precision of dosing: major challenges for pulmonary drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv.* 2014;11(3):365-378. doi:10.1517/17425247.2014.873402.
11. Price DB, Pearce L, Powell SR, Shirley J, Sayers MK. Handling and acceptability of the Easi-Breathe device compared with a conventional metered dose inhaler by patients and practice nurses. *Int J Clin Pract.* 1999;53(1):31-36.
12. Hampson NB, Mueller MP. Reduction in patient timing errors using a breath-activated metered dose inhaler. *Chest.* 1994;106(2):462-465.
13. Bell JH, Hartley PS, Cox JS. Dry powder aerosols. I. A new powder inhalation device. *J Pharm Sci.* 1971;60(10):1559-1564.
14. Thorsson L, Edsbäcker S, Källén A, Löfdahl C-G. Pharmacokinetics and systemic activity of fluticasone via Diskus® and pMDI, and of budesonide via Turbuhaler®. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;52(5):529-538. doi:10.1046/j.0306-5251.2001.01493.x.
15. Colthorpe P, Voshaar T, Kieckbusch T, Cuoghi E, Jauernig J. Delivery characteristics of a low-resistance dry-powder inhaler used to deliver the long-acting muscarinic antagonist glycopyrronium. *J Drug Assess.* 2013;2(1):11-16. doi:10.3109/21556660.2013.766197.
16. Corradi M, Chrystyn H, Cosio BG, et al. NEXThaler, an innovative dry powder inhaler delivering an extrafine fixed combination of beclometasone and formoterol to treat large and small airways in asthma. *Expert Opin Drug Deliv.* 2014;11(9):1497-1506. doi:10.1517/17425247.2014.928282.
17. Dhand R. Aerosol plumes: slow and steady wins the race. *J Aerosol Med Off J Int Soc Aerosols Med.* 2005;18(3):261-263. doi:10.1089/jam.2005.18.261.
18. Eicher J, Eicher J, Zierenberg B, Dalby R. Development of Respimat®; Soft Mist®; Inhaler and its clinical utility in respiratory disorders. *Med Devices Evid Res.* September 2011:145. doi:10.2147/MDER.S7409.
19. Brand P, Hederer B, Austen G, Dewberry H, Meyer T. Higher lung deposition with Respimat Soft Mist inhaler than HFA-MDI in COPD patients with poor technique. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2008;3(4):763-770.
20. Bonini M, Usmani OS. The importance of inhaler devices in the treatment of COPD. *COPD Res Pract.* 2015;1:9. doi:10.1186/s40749-015-0011-0.
21. Brocklebank D, Ram F, Wright J, et al. Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airways disease: a systematic review of the literature. *Health Technol Assess.* 2001;5:1-149.
22. Lavorini F, Magnan A, Dubus JC, et al. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. *Respir Med.* 2008;102:593-604.
23. Nimmo CJ, Chen DN, Martinusen SM, Ustad TL, Ostrow DN. Assessment of patient acceptance and inhalation technique of a pressurized aerosol inhaler and two breath-actuated devices. *Ann Pharmacother.* 1993;27:922-927.
24. Arora P, Kumar L, Vohra V, et al. Evaluating the technique of using inhalation device in COPD and bronchial asthma patients. *Respir Med.* 2014;108:992-998.
25. Ganguly A, Das AK, Roy A, Adhikari A, Banerjee J, Sen S. Study of proper use of inhalational devices by bronchial asthma or COPD patients attending a tertiary care hospital. *J Clin Diagn Res.* 2014;8:HC04-7.
26. Rootmensen GN, van Keimpema AR, Jansen HM, de Haan RJ. Predictors of incorrect inhalation technique in patients with asthma or COPD: a study using a validated videotaped scoring method. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2010;23:323-328.
27. Goodman DE, Israel E, Rosenberg M, Johnston R, Weiss ST, Drazen JM. The influence of age, diagnosis, and gender on proper use of metered-dose inhalers. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(Pt 1):1256-1261.
28. van Beerendonk I, Mesters I, Mudde AN, Tan TD. Assessment of the inhalation technique in outpatients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease using a metered-dose inhaler or dry powder device. *J Asthma.* 1998;35:273-279.
29. Wieshammer S, Dreyhaupt J. Dry powder inhalers: which factors determine the frequency of handling errors? *Respiration.* 2008;75:18-25.
30. Diggory P, Fernandez C, Humphrey A, Jones V, Murphy M. Comparison of elderly people's technique in using two dry powder inhalers to deliver zanamivir: randomized controlled trial. *BMJ.* 2001;322:577-579.
31. Jarvis S, Ind PW, Shiner RJ. Inhaled therapy in elderly COPD patients; time for re-evaluation? *Age Ageing.* 2007;36:213-218.
32. Molimard M, Raheison C, Lignot S, DePont F, Aboulefath A, Moore N. Assessment of handling of inhaler devices in real life: an observational study in 3811 patients in primary care. *J Aerosol Med* 2003;16:249-54.

