

## RUOLO DEL DEVICE: IL PARERE DEL CLINICO

Fabiano Di Marco

Professore Associato Dipartimento di Scienze della Salute,  
Università degli Studi di Milano, Pneumologia, Ospedale San Paolo, Milano

L'inalatore è parte integrante, insieme alle molecole, dell'approccio terapeutico per le patologie respiratorie. Infatti, la terapia inalatoria ha il grande vantaggio di avere, rispetto agli approcci sistemici, un alto rapporto tra la biodisponibilità del farmaco a livello topico rispetto a quella sistemica, facendo sì che l'efficacia a livello locale sia associata ad una bassa esposizione ad effetti collaterali sistemici. Negli ultimi 20 anni si è assistito ad un costante miglioramento degli inalatori, sia pressurizzati pre-dosati (*metered dose inhalers*, MDIs) che quelli per polveri secche (*dry powder inhalers*, DPIs).

A questa evoluzione si è affiancato un sistema totalmente nuovo: il soft mist™ inhaler (SMI™) mediante il sistema Respimat®. In questo breve capitolo verranno descritti pro e contro dei diversi sistemi di inalazione e verrà proposta, alla luce dei dati di letteratura, una scelta ragionata del tipo di device, in base alle specifiche caratteristiche del paziente.

### GLI INALATORI DI POLVERE SECCA (DPIS)

Gli inalatori di polvere secca sono stati introdotti nella pratica medica per primi. Negli anni 60-70 lo sviluppo di questi inalatori ha perso slancio, per riacquistarlo negli anni 80-90 per la consapevolezza di alcuni limiti degli MDIs, tra i quali la necessità di propellenti dannosi per l'ambiente come il CFC e la difficoltà di alcuni pazienti nel coordinarsi in modo efficace durante l'inalazione (coordinazione mano-bocca). I DPIs in un primo momento sono apparsi come la risposta a tutti i problemi manifestati dagli MDIs; in realtà ci si è presto resi conto che, soprattutto i pazienti anziani, potevano avere difficoltà nel generare i flussi inspiratori necessari alla corretta inalazione del farmaco (1,2), motivo per il quale, nella discussione generale ci si è concentrati soprattutto sulla resistenza interna di questi inalatori; a parità di forza del diaframma e pervietà delle vie aeree, infatti, il paziente sarà in grado di esprimere flussi inspiratori maggiori con un device a bassa resistenza come il Diskus® o il Breezhaler®, rispetto a ciò che avviene con un device ad alta resistenza come il Turbohaler® (3).

La principale complessità dei DPIs consiste nel comprendere il meccanismo di disaggregazione del farmaco dalla molecola carrier; per generare la disaggregazione è infatti necessario esprimere una energia di tipo turbolento che dipende dal prodotto tra la resistenza del device ed il flusso ( $\sqrt{\text{Pressione}=\text{Resistenza}\cdot\text{Flusso}}$ ). Nel caso in cui si utilizzi un DPI ad alta resistenza interna sarà quindi necessario esprimere un flusso inspiratorio più basso per ottenere la disaggregazione, mentre con un DPI a bassa resistenza interna sarà necessario esprimere un flusso più alto (4). Non è quindi detto che un device ad alta resistenza sia necessariamente peggiore di un DPI a bassa resistenza interna che richiederà flussi inspiratori più alti. Un altro grado di complessità per giudicare un DPI è che i diversi inalatori hanno tutti caratteristiche diverse.

Ad esempio ci sono inalatori per i quali la percentuale di particelle fini è flusso inspiratorio dipendente (e.g. il Turbohaler®) mentre per altri un aumento dei flussi inspiratori non si associa ad una maggiore micronizzazione di particelle fini (e.g. il Diskus®). Infine, anche il profilo del flusso inspiratorio necessario per una corretta disaggregazione del farmaco è diverso a seconda che si usi un DPI con capsula rispetto a quelli con dose contenuta in un reservoir o un blister

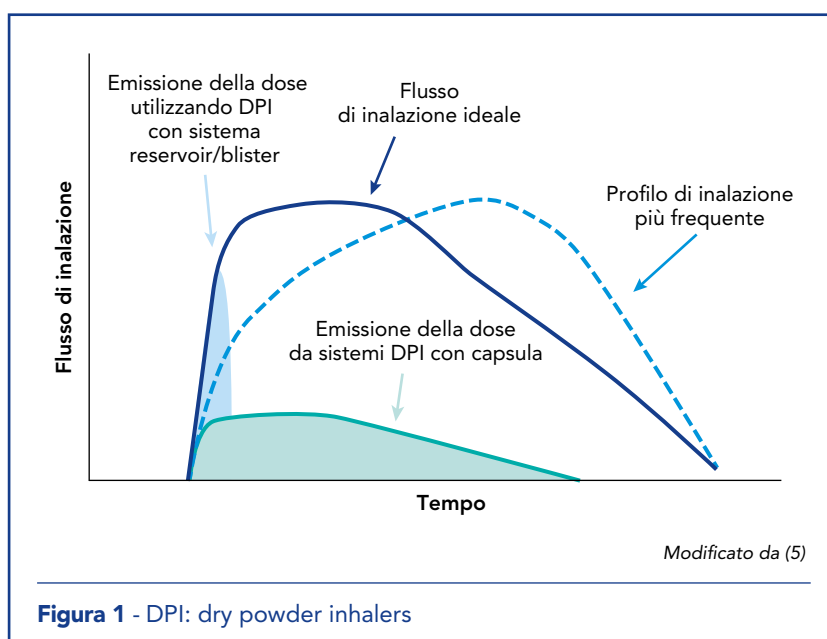


Figura 1 - DPI: dry powder inhalers



(5) (Figura 1). In sintesi, i DPIs sono inalatori molti diversi tra loro, motivo per il quale una scelta corretta da parte del clinico necessita di una profonda conoscenza dei singoli device. Questa eterogeneità è emersa in modo chiaro da uno studio condotto nel nostro Paese che ha valutato gli errori commessi dai pazienti nell'utilizzo dei diversi inalatori.

Questo studio ha infatti confermato come al di là degli errori comuni per tutta la categoria (es. eseguire una inalazione lenta e non rapida e vigorosa fin dall'inizio) vi siano errori specifici di singoli DPI, come ad esempio il meccanismo di caricamento del farmaco (6). La valutazione di questi errori ha portato nel tempo ad un miglioramento degli inalatori di polvere secca; gli ultimi, infatti, necessitano di un numero molto basso di passaggi per caricare il farmaco.

#### GLI INALATORI PRESSURIZZATI PREDOSATI (MDIS)

Gli inalatori pressurizzati predosati (MDIs) sono stati inventati negli anni '50 e sono diventati rapidamente gli inalatori preferiti sia dai pazienti che dai medici. Come precedentemente discusso, questi inalatori pur essendo molto popolari, hanno dei potenziali limiti, tra tutti la necessità di una adeguata coordinazione mano-bocca che consenta una inalazione efficace.

Negli anni, pur essendo gli MDIs rimasti "esternamente" immutati, si è assistito ad un loro significativo sviluppo. Infatti, oggi alle tradizionali sospensioni si sono affiancate le soluzioni che anche senza una adeguata miscelazione (motivo per il quale era consigliato "agitare la bomboletta") sono in grado di erogare dosi costanti di farmaco. È inoltre molto spesso presente un conta-dosi, accessorio apparentemente banale ma nella pratica molto utile per evitare che i pazienti continuino ad utilizzare un device che non può garantire l'erogazione delle dosi nominali di farmaco necessario.

Un altro ambito di sviluppo, è stato da un lato la possibilità di erogare particelle "fini", vale a dire con un diametro di massa tale da garantire l'arrivo a livello

delle piccole vie aeree (i.e. quelle con un diametro interno inferiore ai 2 mm) e dall'altro la possibilità di avere MDIs in grado di erogare "piume" più lente che rendono meno complessa la coordinazione mano-bocca (7). Anche gli MDIs, così come i DPIs, sono associati nella pratica clinica ad un significativo numero di errori da parte dei pazienti, alcuni dei quali sono cosiddetti critici, ovvero pregiudicano del tutto la corretta inalazione del farmaco (6).

Tra gli errori più frequenti vi sono:

- 1) la mancata miscelazione del farmaco prima dell'inalazione mediante l'agitazione del device (questo solo per le sospensioni);
- 2) non espirare profondamente prima dell'inalazione;
- 3) inspirare rapidamente (6).

Un aspetto positivo degli MDIs, a differenza dei DPIs, è che sono in generale simili rispetto alla tecnica di inalazione; quindi un paziente in grado di inalare in modo corretto un MDIs, farà lo stesso con tutti gli inalatori di questa categoria.

#### LA NOVITÀ TECNOLOGICA AL SERVIZIO DEL PAZIENTE: IL SOFT MIST™ INHALER (SMI™) MEDIANTE IL SISTEMA RESPIMAT®

Il sistema Respimat® utilizza un meccanismo di aerosolizzazione dei farmaci del tutto nuovo, che non rientra né nella categoria degli MDI né in quella dei DPI, motivo per il quale è stato coniato il termine soft mist™ inhaler (SMI™) (8,9). La propulsione della soluzione liquida che contiene il o i principi attivi non richiede propellente ma si ottiene attraverso l'energia di una molla caricata dal paziente mediante la rotazione dell'inalatore.

La aerosolizzazione delle particelle avviene attraverso un sistema che prende il nome di Uniblock, il cuore dell'inalatore, che fa sì che si scontrino nello stesso punto i getti provenienti da diversi canali; questo permette al sistema Respimat® di generare una grande quantità di particelle fini (10). La piuma di nebulizzazione ha poi una durata di 1.2 secondi, molto più lenta di quella generata dagli MDI, anche quelli di ultima generazione (8,9).

Come discusso in precedenza, una piuma più lenta facilita la coordinazione mano-bocca del paziente. Tutto questo si traduce in una deposizione polmonare del farmaco di oltre il 50%, valore di gran lunga superiore a quello di altri device sia MDIs che DPIs e, di conseguenza in una bassa deposizione oro-faringea (10,11) (Tabella 1).

La maggiore biodisponibilità a livello periferico del farmaco inalato mediante il sistema Respimat® ha permesso nel caso del tiotropio di ridurre del 70% la dose, passando dai 18 mcg erogati me-

Deposizione del farmaco	Respimat® (30 L/min)	Turbohaler® (60 L/min)	Turbohaler® (30 L/min)
Deposizione polmonare (%)	51.6	28.5	17.8
Deposizione oro-faringea (%)	19.3	49.3	40.5

Tabella 1 - Modificato da (18)



dianche l'inalatore di polvere secca HandiHaler ai 5 mcg mediante RespiMat, con risultati funzionalmente sovrapponibili (12).

In sintesi l'inalatore RespiMat® costituisce quindi una via di mezzo tra gli MDIs ed un nebulizzatore; non è dotato di resistenza interna come i DPIs, genera una piuma lenta e micronizza una alta quota di particelle fini e questo lo rende efficace anche in pazienti anziani che non sono in grado di generare alti flussi inspiratori come i pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) (13).

### LA SCELTA DEL DEVICE NELLA PRATICA CLINICA

Una interessante review pubblicata da Dekhuijzen et al. nel 2013 si è data l'ambizioso obiettivo di fornire ai clinici una linea guida razionale per la scelta se non dello specifico inalatore almeno della categoria di inalatori più adeguata per i pazienti affetti dalle due più importanti malattie croniche delle vie aeree, come l'asma e la BPCO (14).

Come riportato in Figura 2, gli Autori hanno individuato tre importanti spartiacque per la scelta dell'inalatore: il livello di collaborazione/coscienza, la capacità di generare un flusso inspiratorio alto o basso ed, infine, la buona capacità di coordinarsi o meno.

Nei pazienti incoscienti o non in grado di collaborare, come capita nei neonati, gli autori consigliano l'utilizzo degli MDIs mediante distanziatore oppure i più tradizionali nebulizzatori. In realtà questa ultima categoria mal si adatta ad un utilizzo in cronico delle terapie inalatorie per la laboriosità della preparazione del farmaco, per i problemi di igiene delle ampolle, per la scarsa disponibilità di molecole nebulizzabili ed, infine, per la durata della nebulizzazione stessa.

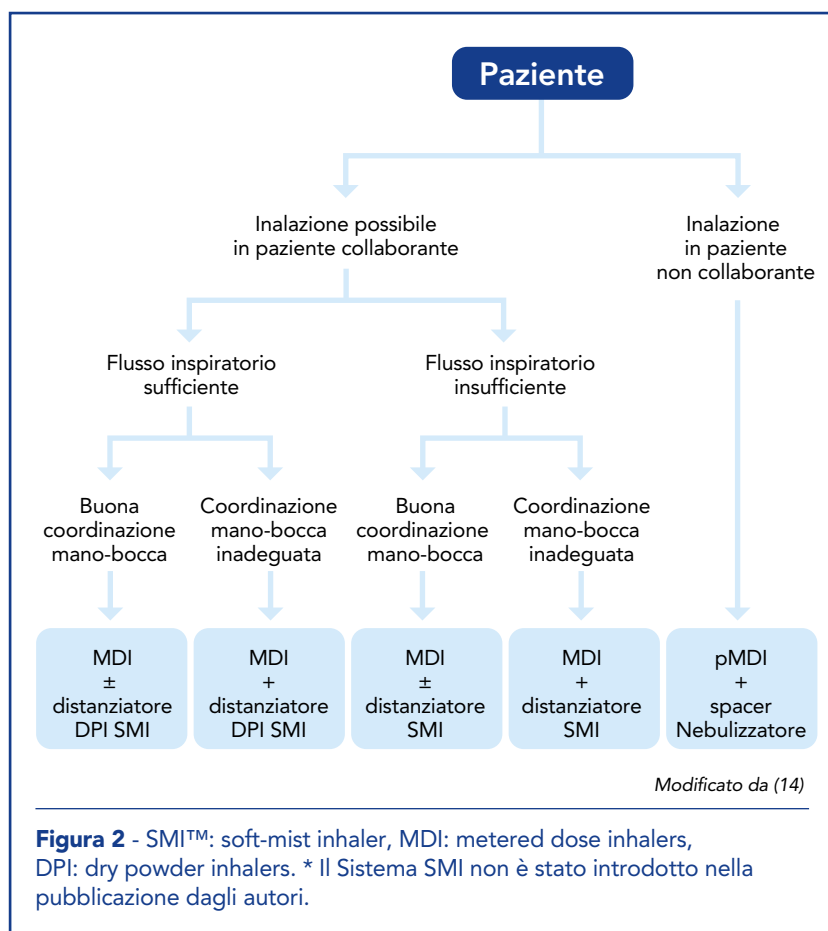
Va poi aggiunto che in questa categoria di pazienti non è stato consigliato l'uso del SMI cosa che appare però poco giustificabile dal momento che questo sistema, così come gli MDIs, è collegabile a specifiche interfacce o distanziatori che lo rendono utilizzabile anche in pazienti non collaboranti (15,16), motivo per il quale abbiamo modificato la originaria flow-chart proposta da Dekhuijzen et al., aggiungendo il sistema SMI anche in questa categoria di pazienti. Sempre dalla Figura 2 emerge come i DPIs, oggi molto utilizzati soprattutto in pazienti anziani, non siano gli inalatori di scelta nel caso in cui il paziente non sia in grado di generare un flusso inspiratorio sufficiente.

Purtroppo è già stato ampiamente dimostrato come i pazienti affetti da BPCO, sia per l'età che per l'ostruzione al flusso non siano in grado spesso di generare alti flussi inspiratori (1). Infine, gli MDIs richiedono una buona coordinazione mano-bocca, motivo per il quale non sono indicati in chi non garantisca una buona capacità in tal senso. Va poi sottolineato come, seppur i nuovi inalatori siano più intuitivi, l'istruzione del paziente per migliorare gli esiti del trattamento rimanga sempre fondamentale (17).

Questo aspetto è stato confermato anche per il sistema RespiMat®. Come mostrato in Figura 3, infatti, in pazienti non istruiti la deposizione polmonare è più alta utilizzando questo inalatore rispetto a quanto avvenga con un tradizionale MDI. Ciononostante, in seguito ad una adeguata istruzione del paziente, la deposizione polmonare aumenta significativamente (8).

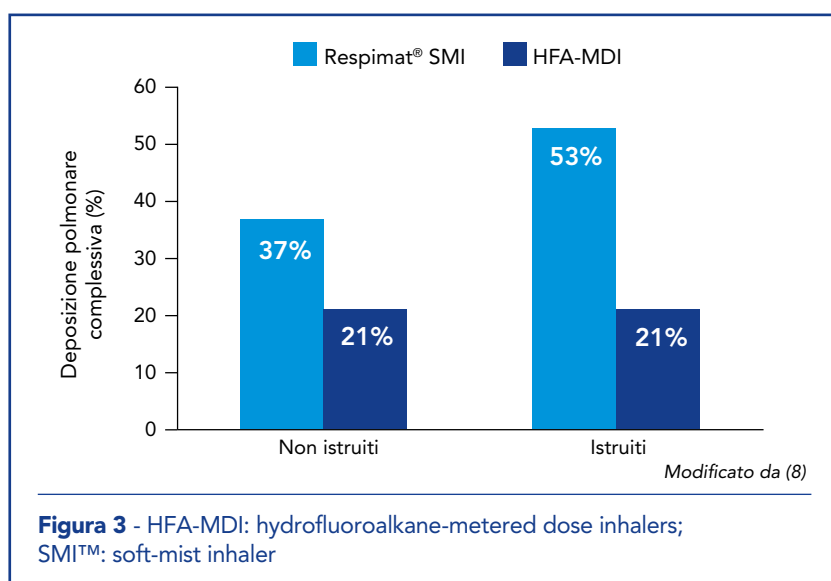
### CONCLUSIONI

Negli ultimi anni si è assistito ad un costante miglioramento dei sistemi inalatori già presenti, come i DPIs e gli MDI. A questo sviluppo si è affiancata la disponibilità di un sistema di inalazione completamente nuovo, per il quale è stato necessario intro-



**Figura 2** - SMI™: soft-mist inhaler, MDI: metered dose inhalers, DPI: dry powder inhalers. \* Il Sistema SMI non è stato introdotto nella pubblicazione dagli autori.





dure una nuova modalità di inalazione: il soft-mist inhaler (SMI™).

Questa specifica modalità di inalazione mediante il device Respimat® permette una più facile inalazione mediante una piuma di inalazione lenta e garantisce una maggiore deposizione polmonare attraverso la micronizzazione di particelle fini, motivo per il quale è possibile ridurre di molto la dose dei farmaci inalatori.

Seppur questo sistema sia intuitivo e garantisca una alta deposizione polmonare anche in pazienti non istruiti, il ruolo dell'istruzione rimane centrale, permettendo, anche in questo caso, di migliorare l'efficacia del device.

## Bibliografia

- Janssens W, VandenBrande P, Hardeman E, De Langhe E, Philips T, et al. (2008) Inspiratory flow rates at different levels of resistance in elderly COPD patients. *Eur Respir J* 31: 78-83.
- Wieshammer S, Dreyhaupt J (2008) Dry powder inhalers: which factors determine the frequency of handling errors? *Respiration* 75: 18-25.
- Broeders ME, Molema J, Vermue NA, Folgering HT (2001) Peak inspiratory flow rate and slope of the inhalation profiles in dry powder inhalers. *Eur Respir J* 18: 780-783.
- Azouz W, Chrystyn H (2012) Clarifying the dilemmas about inhalation techniques for dry powder inhalers: integrating science with clinical practice. *Prim Care Respir J* 21: 208-213.
- Haughney J, Price D, Barnes NC, Virchow JC, Roche N, et al. (2010) Choosing inhaler devices for people with asthma: current knowledge and outstanding research needs. *Respir Med* 104: 1237-1245.
- Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, Cinti C, Lodi M, et al. (2011) Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med* 105: 930-938.
- Fabbri LM, Nicolini G, Olivieri D, Papi A (2008) Inhaled beclometasone dipropionate/formoterol extra-fine fixed combination in the treatment of asthma: evidence and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother* 9: 479-490.
- Dalby RN, Eicher J, Zierenberg B (2011) Development of Respimat((R)) Soft Mist Inhaler and its clinical utility in respiratory disorders. *Med Devices (Auckl)* 4: 145-155.
- Keating GM (2014) Tiotropium Respimat((R)) Soft Mist inhaler: a review of its use in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 74: 1801-1816.
- Zierenberg B (1999) Optimizing the in vitro performance of Respimat. *J Aerosol Med* 12 Suppl 1: S19-24.
- Brand P, Hederer B, Austen G, Dewberry H, Meyer T (2008) Higher lung deposition with Respimat Soft Mist inhaler than HFA-MDI in COPD patients with poor technique. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 3: 763-770.
- Wise RA, Anzueto A, Cotton D, Dahl R, Devins T, et al. (2013) Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 369: 1491-1501.
- Anderson P (2006) Use of Respimat Soft Mist inhaler in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 1: 251-259.
- Dekhuijzen PN, Vincken W, Virchow JC, Roche N, Agusti A, et al. (2013) Prescription of inhalers in asthma and COPD: towards a rational, rapid and effective approach. *Respir Med* 107: 1817-1821.
- Amirav I, Newhouse MT, Luder A, Halamish A, Omar H, et al. (2014) Feasibility of aerosol drug delivery to sleeping infants: a prospective observational study. *BMJ Open* 4: e004124.
- Dellweg D, Wachtel H, Hohn E, Pieper MP, Barchfeld T, et al. (2011) In vitro validation of a Respimat(R) adapter for delivery of inhaled bronchodilators during mechanical ventilation. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 24: 285-292.
- Sestini P, Cappiello V, Aliani M, Martucci P, Sena A, et al. (2006) Prescription bias and factors associated with improper use of inhalers. *J Aerosol Med* 19: 127-136.
- Pitcairn G, Reader S, Pavia D, Newman S (2005) Deposition of corticosteroid aerosol in the human lung by Respimat Soft Mist inhaler compared to deposition by metered dose inhaler or by Turbuhaler dry powder inhaler. *J Aerosol Med* 18: 264-272.

