



## Importanza del *device* nella terapia inalatoria dell'asma e della BPCO

Nell'asma bronchiale un'adeguata terapia consente di raggiungere nel lungo termine obiettivi sostanziali per il paziente. In particolare il controllo dei sintomi, lo svolgimento di normali livelli di attività quotidiane, la diminuzione del rischio di sviluppare una limitazione fissa al flusso aereo, la riduzione al minimo delle eventuali riacutizzazioni e degli effetti avversi dei farmaci.

Nella BPCO vi sono ampie dimostrazioni che una terapia farmacologica razionale e regolarmente assunta è in grado di migliorare la funzione respiratoria e la tolleranza all'esercizio fisico. Inoltre un corretto trattamento riesce a rallentare il declino funzionale respiratorio e a diminuire la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni nonché il numero delle conseguenti ospedalizzazioni.

I farmaci inalatori, broncodilatatori e antinfiammatori, sono diventati a partire dalla metà del secolo scorso parte integrante del trattamento dell'asma bronchiale e della BPCO, sia per il controllo dei sintomi che della condizione infiammatoria associata. La somministrazione mediante questa particolare modalità, rilasciando il farmaco direttamente all'interno dell'organo bersaglio, ne riduce l'effetto di primo passaggio epatico e quindi il suo catabolismo, consentendo, pur con l'utilizzo di una minor quantità di farmaco, un più rapido inizio d'azione, una maggior efficacia terapeutica e una minor probabilità di effetti avversi rispetto alla somministrazione per via sistemica.

Le linee guida costituiscono da sempre un importante ausilio per i medici, esse derivano dalle evidenze scaturite per quanto possibile da ampi studi clinici randomizzati oppure, in mancanza di questi, si basano sull'opinione di esperti. Le linee guida per l'asma e la BPCO indicano chiaramente quando e come i broncodilatatori e gli antinfiammatori vadano prescritti ed eventualmente quando sia utile associarli ad altri farmaci per raggiungere migliori risultati terapeutici<sup>1,2</sup>. Tuttavia, malgrado la disponibilità di tali autorevoli e referenziati supporti professionali, ancora oggi purtroppo il controllo delle patologie ostruttive croniche respiratorie è decisamente lontano dall'essere raggiunto<sup>3</sup>. Molti pazienti asmatici non hanno un sufficiente controllo dei sintomi, non riescono a svolgere una normale vita lavorativa o fare sport e devono talora ricorrere al pronto soccorso per l'insorgenza di attacchi gravi<sup>4</sup>. Può verificarsi che questi pazienti siano in tali condizioni anche per non avere ricevuto cure adeguate al proprio stadio di malattia o per non avere assunto i farmaci prescritti nel modo corretto<sup>5</sup>. Anche per quanto riguarda la BPCO i dati indicano che la prevalenza nota di malattia è circa la metà di quella attesa dalla letteratura, che molti di questi pazienti non hanno avuto un inquadramento funzionale a conferma della diagnosi, non ricevono con regolarità la prescrizione di farmaci e che questi spesso vengono assunti in modo irregolare o solo al bisogno<sup>6</sup>. Del resto, per quanto attiene

al trattamento farmacologico, le linee guida non affrontano il problema dell'esistenza sul mercato di numerose e diverse tipologie di *devices* e non forniscono in genere indicazioni che tengano conto sia delle caratteristiche individuali che delle preferenze dei pazienti nel loro utilizzo.

Nonostante il concetto di terapia topica possa apparire piuttosto semplice, in realtà la sua applicazione pratica ha comportato la progettazione e la costruzione di strumenti estremamente complessi e sofisticati, ancora oggi in continua evoluzione. Nel rispetto delle caratteristiche specifiche di ogni farmaco (meccanismo d'azione, farmacocinetica e farmacodinamica) gli erogatori devono infatti garantire l'emissione di dosi predefinite costanti nel tempo. Sotto questo profilo il tipo di sostanza che deve essere ad esempio nebulizzata rappresenta un fattore chiave. La sua idrosolubilità in particolare è determinante per ottenere una buona diluizione e quindi l'erogazione di particelle realmente respirabili. In queste condizioni il farmaco si trova infatti omogeneamente distribuito, è più facilmente solubile nel secreto bronchiale e quindi più prontamente disponibile per essere assorbito dall'albero bronchiale.

Gli **erogatori pressurizzati predosati**, i primi ad essere introdotti, hanno utilizzato come gas propellente i clorofluorocarburi. In seguito, essendo tali gas riconosciuti responsabili delle alterazioni atmosferiche dello strato di ozono, in tutto il mondo sono

stati sostituiti da altri composti, in particolare dagli idrofluoroalcani <sup>7</sup>. Da questo tipo di erogatori il farmaco viene emesso a una velocità molto elevata, circa 100 km/h, per cui è indispensabile che il *device* al momento dell'erogazione venga tenuto a una certa distanza dalla bocca, pena il rischio che le molecole impattino e si depositino prevalentemente nel cavo orale e nell'ipofaringe, non raggiungendo in dosi adeguate le vie aeree inferiori. Gli errori più comuni rilevati nei pazienti che utilizzano questo tipo di *devices* comprendono la mancata coordinazione tra l'erogazione e l'inalazione e l'effettuazione di più erogazioni nel corso della stessa inalazione <sup>8,9</sup>.

Sulla scorta di queste osservazioni, per cercare di ovviare a tali inconvenienti, più recentemente si è provveduto alla modifica delle molecole, rendendole più adatte alla modalità di erogazione del farmaco, con conseguente miglioramento della sua efficacia. In particolare sono stati realizzati composti erogabili in soluzione piuttosto che in sospensione. Tali miglioramenti consentono una velocità di fuoriuscita dello spray più ridotta, con conseguente diminuzione della forza d'impatto nell'orofaringe e permettono al paziente una più facile coordinazione al momento dell'inalazione. Quest'ultimo aspetto acquista particolare rilevanza soprattutto nei bambini e negli anziani.

Proprio per andare incontro alle esigenze dei pazienti nei primi anni di vita e degli anziani le cui particolari condizioni talvolta non consentono in alcun modo l'utilizzo degli spray, sono stati proposti i **distanziatori**, o camere di nebulizzazione, che permettono l'inalazione del farmaco anche senza la necessità di sincronismo tra l'erogazione e l'inspirazione. All'interno di questi sistemi la velocità delle particelle emesse dal *device* viene notevolmente ridotta, con la conseguenza di una minor deposizione del farmaco in orofaringe e quindi minor frequenza di effetti avversi, come ad esempio la candidosi in caso di utilizzo di steroidi, o di effetti sistemici indotti dal rapido assorbimento di  $\beta$ 2-stimolanti attraverso la mucosa orale <sup>10</sup>. Il distanziatore, inoltre, consentendo l'evaporazione del gas propellente al suo interno, rende possibile una maggiore penetrazione delle particelle

aerosolizzate nelle vie aeree sottolaringee. Questi strumenti tuttavia presentano alcuni problemi legati alla formazione di cariche elettrostatiche sulle loro pareti che tendono a trattenere parte delle molecole su tali superfici. Per questo motivo essi devono essere regolarmente lavati.

Una modalità molto diffusa per l'assunzione di farmaci inalatori è quella mediante **nebulizzatori**. Tale utilizzo è comune a tutte le età sia in occasione di eventi acuti a carico delle alte e basse vie aeree, che in caso di esacerbazione di patologie respiratorie croniche. Questa preferenza può dipendere da vari fattori. Ad esempio è possibile che da parte del paziente una tradizionale seduta di aerosolterapia venga apprezzata come un intervento terapeutico più consistente e quindi più efficace, rispetto alla "semplice" inalazione di una dose da un erogatore pre-dosato, specie se il farmaco si presenta incolore, inodore e insapore. I medici che consigliano ai loro pazienti di effettuare terapie mediante nebulizzatori dovrebbero conoscere le caratteristiche ottimali che rendono realmente efficaci le terapie con tali apparecchi, le modalità di utilizzo e di manutenzione, le caratteristiche dei farmaci erogabili con questi sistemi. In commercio esistono nebulizzatori pneumatici ad aria compressa o a ossigeno compresso e nebulizzatori a ultrasuoni. Questi ultimi tuttavia emettono particelle di dimensioni non omogenee e pertanto dovrebbero essere consigliati solo quando è necessaria una somministrazione, singola o ripetuta, di volumi consistenti di liquido in tempi brevi. È importante garantire che le particelle di farmaco erogate siano di dimensioni idonee a raggiungere le diramazioni bronchiali di calibro adeguato, quelle contenenti i recettori mediante i quali si esercita l'effetto farmacologico. Tali dimensioni devono essere comprese tra 1 e 5 micron, ciò in quanto le particelle di calibro superiore tendono ad arrestarsi nelle alte vie aeree, mentre quelle di calibro inferiore a 0,1 micron possono finire con l'essere eliminate nell'esprio. I nebulizzatori offrono per altro il vantaggio di poter facilmente associare più farmaci contemporaneamente, quali mucolitici, steroidi (in soluzione o sospensione),  $\beta$ 2-stimolanti, anticolinergici.

Dispositivi più recenti, a partire dalla fine degli anni Sessanta, sono stati realizzati per

contenere i farmaci sottoforma di **polvere secca**. Questi vengono inalati dal paziente mediante un singolo atto inspiratorio. In questi *devices* non vi sono gas propellenti e soprattutto non è necessaria la coordinazione tra l'erogazione e l'inalazione. Il farmaco viene liberato mediante il flusso generato dal paziente stesso, cui è richiesto uno sforzo esclusivamente proporzionato alla resistenza opposta dal *device*. Mentre la prima generazione di questi *devices* richiedeva la ricarica di ogni singola dose individuale dopo l'assunzione, gli apparecchi più recenti operano più comodamente mediante sistemi multidose precaricati.

In alcuni di questi sistemi la dose va caricata immediatamente prima di essere inalata e l'assunzione va ripetuta fino a quando la capsula contenente il farmaco si svuota. In questo caso, se il paziente non è scrupoloso e non controlla il *device*, espone al rischio di variazioni in più o in meno della dose assunta. Altri sistemi necessitano non solo di una pulizia frequente, ma la quantità di farmaco liberato può essere condizionata dal tasso di umidità, potendo diminuire quando questo è più elevato. Non sempre le dosi liberate corrispondono esattamente allo standard previsto e la dimensione delle particelle prodotte può dipendere dal flusso inspiratorio generato. Alcuni pazienti in condizioni respiratorie particolarmente compromesse possono avere difficoltà a produrre un flusso efficace, sufficiente a liberare la dose e a inalarla. La velocità di tale flusso condiziona la concentrazione di farmaco che giunge a depositarsi nel polmone (Tab. I).

Con i *devices* che erogano polvere secca sono stati fatti notevoli progressi nella semplicità d'uso a tutto vantaggio dei pazienti. Uno studio del 2013 <sup>11</sup> ha indagato la facilità di utilizzo e il grado di soddisfazione con l'inalatore di polvere secca **Easyhaler®**. Nello studio, condotto in *real life*, sono stati arruolati 1016 pazienti con asma e BPCO, adulti di età compresa tra 18 e 88 anni e giovani tra 4 e 17 anni. Tutti i pazienti venivano istruiti al corretto utilizzo del *device*, per il quale sono sufficienti tre semplici mosse. Dopo una sola dimostrazione, infatti, il 92-98% degli adulti già sapeva utilizzare correttamente il *device* (minimo e massimo delle singole mosse), leggermente meno gli

**TABELLA I.**

Fattori in grado di influenzare gli outcome della terapia inalatoria (da Thorsson et al., 2005, mod.)<sup>13</sup>.

Fattori relativi al farmaco e alle formulazioni	Fattori relativi al device	Fattori relativi al paziente e alla malattia
Potenza e selettività per le vie aeree Farmacocinetica Biodisponibilità Deposizione locale Viscosità e tensione superficiale della soluzione nebulizzata	Tipo di deposizione polmonare Dimensioni delle particelle erogate Facilità di utilizzo Precisione del dosaggio Distribuzione extratoracica Tipo di gas propellente Tipo di maschera facciale o boccaglio	Capacità di flusso inspiratorio Anatomia vie aeree superiori Ostruzione vie aeree inferiori Capacità di un uso efficace del device Preferenze del paziente Aderenza del paziente Manutenzione del device Pattern respiratorio (nebulizzatori)

**TABELLA II.**

Azioni per assicurare una tecnica inalatoria efficace.

Scegliere il device (aerosol pressurizzato o inalatore di polvere) più appropriato per il paziente, considerando i seguenti aspetti: farmaco, età del paziente, eventuale uso del distanziatore.

Controllare la tecnica inalatoria, chiedendo al paziente di mostrare come esegue la somministrazione del farmaco (eventualmente mediante uso del distanziatore)

Correggere la tecnica inalatoria, facendo eseguire una dimostrazione pratica per correggere gli errori.

Assicurare di avere una checklist per il corretto uso di ogni inalatore prescritto e poter mostrare il corretto utilizzo

anziani con un 81-96%, mentre negli adolescenti si è registrato un range di 83-99% e nei bambini un 81-96%. Una ripetizione delle istruzioni si è resa necessaria solo nel 26% dei casi. L'87% dei ricercatori ha trovato molto semplice l'insegnamento dell'utilizzo di Easyhaler® e i pazienti l'hanno trovato facile da imparare e da usare. Tra i pazienti (e i loro famigliari) il grado di soddisfazione relativo alla facilità d'uso del device è risultato molto elevato. Ciò si è tradotto nella rilevazione di un miglioramento dei parametri funzionali respiratori al termine dello studio (FEV1, volume espiratorio forzato/sec – CVF, capacità vitale forzata – PEF, picco di flusso espiratorio) a testimonianza della buona competenza raggiunta nell'uso dell'inalatore e dell'aderenza alla terapia. In questo caso anche il fatto di utilizzare un sistema con un reservoir multi dose, a differenza di altri erogatori a polvere secca, si è dimostrato chiaramente vantaggioso. Ciò dimostra ulteriormente che la mancanza di istruzioni a un appropriato utilizzo e di conseguenza una tecnica scorretta di inalazione sono tra le principali cause di mancato o scarso controllo delle malattie, compromettendo sia la quantità

del farmaco che raggiunge il polmone, che la compliance alla terapia. Ciò può pregiudicare indifferentemente sia l'efficacia dei farmaci broncodilatatori che quella dei farmaci antinfiammatori.

Sfortunatamente vi sono studi che evidenziano come anche i paziente che hanno ricevuto adeguate istruzioni all'uso di questi devices, col tempo tendono di nuovo a commettere errori<sup>12</sup>. Inoltre vi sono evidenze che, anche con una corretta tecnica di inalazione, nel polmone a volte si rende disponibile meno di un terzo della dose rilasciata dall'aerosol dosato, in confronto con i devices dei farmaci in polvere secca. Certamente l'utilizzo di un distanziatore può ovviare a molti dei problemi descritti, ma la maggior parte di questi strumenti sono decisamente ingombranti e alla fine piuttosto scomodi, specialmente se devono essere trasportati, con inevitabili conseguenze sull'aderenza al trattamento. Infine, a differenza di altri sistemi di erogazione, i devices degli aerosol dosati non hanno un contatore delle dosi rilasciate e i gas propellenti che contengono possono indurre tosse, irritazione alla gola e, paradossalmente, talora broncocostrizione. Queste osservazioni por-

tano a ritenere che i devices con aerosol dosati non siano in realtà i più pratici da utilizzare, potendo pregiudicare i benefici terapeutici nei pazienti cui vengono prescritti. L'istruzione del paziente ne può migliorare certo l'utilizzo, ma tale training deve essere periodicamente reiterato, soprattutto con coloro che devono effettuare terapie a lungo termine.

I farmaci disponibili oggi per la cura dell'asma e della BPCO sono molto efficaci e in grado di modificare in modo sostanziale la storia clinica del paziente. Questi deve essere coinvolto all'interno di un processo di educazione terapeutica volto a migliorare l'efficacia delle terapie per la sua condizione patologica cronica, attraverso la partecipazione attiva e responsabile al programma di cura. Tale intervento educativo, in primo luogo, dovrebbe essere di competenza dei medici di famiglia e degli infermieri, secondo ben definiti programmi comuni standardizzati (Tab. II). In particolare il medico di famiglia può sfruttare i frequenti contatti con i suoi pazienti, favoriti anche da motivi diversi, per verificare i sintomi della malattia, l'aderenza alla terapia e il corretto utilizzo del device. Egli deve costrui-

re nel tempo un'alleanza terapeutica con il paziente, aiutandolo a comprendere la reale natura della sua malattia e gli scopi della terapia, che andrà semplificata il più possibile nelle modalità di assunzione e nel numero delle dosi. Il paziente adeguatamente informato ed educato può essere così indirizzato al **self management** della propria patologia, passaggio essenziale per il controllo dell'evoluzione clinica e la prevenzione delle esacerbazioni <sup>14</sup>.

### Bibliografia

- <sup>1</sup> <http://ginasthma.org/>.
- <sup>2</sup> <http://goldcopd.org/>.
- <sup>3</sup> Chapman KR, Boulet LP, Rea RM, et al. *Suboptimal asthma control: prevalence, detection and consequences in general practice*. Eur Respir J 2008;31:320-5.
- <sup>4</sup> Rabe KF, Adachi M, Lai CK, et al. *Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys*. J Allergy Clin Immunol 2004;114:40-7.
- <sup>5</sup> Inhaler Error Steering Committee, Price D, Bosnic-Anticevich S, et al. *Inhaler competence in asthma: common errors, barriers to use and recommended solutions*. Respir Med 2013;107:37-46.
- <sup>6</sup> Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. *Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections*. Eur Respir J 2006;27:397-412.
- <sup>7</sup> *Montreal Protocol on Substances that Deplete the Ozone Layer*. Treaty Document 100-10. 100th Congress.
- <sup>8</sup> Lindgren S, Bake B, Larsson S. *Clinical consequences of inadequate inhalation technique in asthma therapy*. Eur Respir Dis 1987;70:93-8.
- <sup>9</sup> Newman S, Weisz AW, Talaei N, et al. *Improvement of drug delivery with a breathactivated aerosol for patients with poor inhaler technique*. Thorax 1991;46:712-6.
- <sup>10</sup> Buhl R. *Local oropharyngeal side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma*. Allergy 2006;61:518-26.
- <sup>11</sup> Gálffy G, Mezei G, Németh G, et al. *Inhaler competence and patient satisfaction with Easyhaler®: results of two real-life multicentre studies in asthma and COPD*. Drugs RD 2013;13:215-22.
- <sup>12</sup> Patterson I, Crompton G. *Use of pressurised aerosols by asthmatic patients*. Br Med J 1976;1:76-7.
- <sup>13</sup> Thorsson L, Geller D. *Factors guiding the choice of delivery device for inhaled corticosteroids in the long-term management of stable asthma and COPD: focus on budesonide*. Respir Med 2005;99:836-49.
- <sup>14</sup> Pagano F. *Therapeutic compliance in elderly patients with COPD*. JGG 2016;64:147-51.