

RASSEGNA

Differenze tra i dispositivi per l'inalazione dei farmaci antiasmatici: fattori da considerare nella prescrizione di un inalatore

*Henry Chrystyn^a, David Price^b^a Department of Pharmacy, University of Huddersfield, School of Applied Sciences, Queensgate, Huddersfield, West Yorkshire, UK^b Department of General Practice and Primary Care, University of Aberdeen, Aberdeen, Scotland, UK

Ricevuto il 14 ottobre 2008; versione revisionata ricevuta il 19 gennaio 2009; accettato il 22 febbraio 2009; online dal 9 giugno 2009

Abstract

Le linee guida nazionali e internazionali sull'asma evidenziano la necessità di controllare l'aderenza terapeutica e la tecnica di inalazione adottata dai pazienti prima di apportare variazioni alla loro terapia. Questa rassegna intende affrontare questi temi e mettere in luce le differenze tra gli inalatori in termini di tecnica di inalazione, capacità dei singoli pazienti e facilità d'impiego. Sono presentati vantaggi e svantaggi degli inalatori pre-dosati (MDIs, *metered-dose inhalers*, *N.d.T.*) e degli inalatori a polvere secca (DPIs, *dry powder inhalers*, *N.d.T.*). Si discute inoltre della riformulazione dei MDI a base di beclometasone per la cui prescrizione si è verificata una certa confusione in seguito alla quale le Autorità Regolatorie hanno raccomandato che la prescrizione non sia generica ma indichi il nome commerciale. Questa rassegna si propone come strumento di aggiornamento per gli specialisti, riassumendo le differenze tra i diversi inalatori e offrendo quindi la possibilità di ottimizzare il trattamento inalatorio per il singolo paziente.

© 2009 General Practice Airways Group. Tutti i diritti riservati.
H Chrystyn e D Price. *Prim Care Resp J* 2009; 18(4): 243-249
doi:10.4104/pcrj.2009.00029

Parole chiave: asma, inalatori, tecnica di inalazione, aderenza, MDI senza CFC, DPI

Sommaro

Abstract	1
Introduzione	1
Ottimizzare la scelta dell'inalatore per ciascun paziente	2
Migliorare l'aderenza	2
Tecnica di inalazione e semplicità di utilizzo	3
Fattori farmaceutici	4
Utilità delle particelle ultrafini nella tecnica dei MDI	6
Conclusioni	6

Introduzione

Negli ultimi dieci anni, i numerosi progressi compiuti in campo terapeutico, la comprensione senza precedenti dei meccanismi sottesi alla fisiopatologia e all'immunologia dell'asma e l'elaborazione di linee guida esaustive^{1,2} hanno consentito una migliore gestione dell'asma, una patologia per la quale si registra una riduzione dei trends di prevalenza.³ Tuttavia, nonostante questi miglioramenti, morbilità e mortalità rimangono comunque considerevoli – e spesso potenzialmente evitabili – tra i soggetti asmatici.⁴⁻⁶ Le linee guida sull'asma raccomandano di aumentare il trattamento laddove la sintomatologia

risulti scarsamente controllata e di verificare l'aderenza terapeutica del paziente e la sua tecnica di inalazione prima di effettuare una qualsiasi variazione terapeutica. Pur osservando queste raccomandazioni, è stato stimato che circa il 5% dei casi di asma è difficile da controllare nonostante si ricorra a dosi massimali di farmaci per via inalatoria.⁷

In conformità alle linee guida e a un articolo di recente pubblicazione, espressione della posizione assunta dall'*International Primary Care Respiratory Group* (IPCRG),⁸ sarebbe opportuno, prima di modificare la gestione terapeutica di un paziente asmatico, affrontare e rispondere ad alcune domande chiave:

* Indirizzo per la corrispondenza: Professor Henry Chrystyn, Department of Pharmacy, University of Huddersfield, School of Applied Sciences, Queensgate, Huddersfield, West Yorkshire, HD1 3DH, United Kingdom. Tel: 01484 472783 Fax: 01484 472182 E-mail: h.chrystyn@hud.ac.uk

- Il paziente aderisce al regime terapeutico prescritto?
- L'inalatore prescelto è il più appropriato per quel dato paziente?
- Il paziente è in grado di eseguire la tecnica di inalazione raccomandata dalla ditta produttrice?
- La disassuefazione dal fumo di tabacco è stata suggerita in maniera adeguata? (Laddove applicabile)
- È stata massimizzata la gestione di patologie concomitanti, quale ad esempio la rinite?

In questa rassegna l'attenzione sarà rivolta specificatamente all'aderenza terapeutica e ai dispositivi inalatori, ponendo l'accento in particolare sulla tecnica di inalazione.

Ottimizzare la scelta dell'inalatore per ciascun paziente

Le linee guida BTS/SIGN¹ e GINA² costituiscono il fondamento della gestione dell'asma e "si ritiene siano il miglior mezzo disponibile per coadiuvare i medici generici e i pazienti al fine di ottenere la miglior cura possibile dell'asma".⁹ Tuttavia, le linee guida non possono prevedere né la variabilità soggettiva di risposta al trattamento né le necessità e le preferenze dei singoli pazienti. Inoltre, le linee guida non sono in grado di affrontare il problema di un uso errato dell'inalatore.¹⁰ Servendosi di queste linee guida come punto di partenza, spetta poi agli specialisti costruire su questa base l'ottimizzazione dell'uso dell'inalatore per ogni singolo paziente asmatico.

Alla luce dei risultati degli studi di metanalisi, fintanto che i pazienti utilizzano la tecnica di inalazione corretta, i diversi dispositivi di somministrazione del farmaco utilizzati per il trattamento dell'asma determinano esiti clinici simili.^{11,12} La maggior parte degli studi inclusi in queste metanalisi ha valutato l'uso di un broncodilatatore somministrato per via inalatoria,¹² includendo pazienti molto ben istruiti ad utilizzare ciascun dispositivo e viceversa escludendo i soggetti non in grado di utilizzare la tecnica di inalazione appropriata. Va da sé che tale distinzione non è applicabile alla pratica di routine.

Nella pratica, quando si utilizza un broncodilatatore per via inalatoria, se il sollievo sintomatologico non è quello atteso, i pazienti sono soliti inalare un'altra dose. Questa reazione immediata indica che in quel paziente il controllo dell'asma sta peggiorando o che è necessario valutarne la tecnica di inalazione. I corticosteroidi per via inalatoria (ICS, *inhaled corticosteroids*, *N.d.T.*) non determinano questa reazione e quindi, se la tecnica adottata dal paziente non è quella corretta, il controllo dell'asma peggiorerà nel tempo. Quindi, la reazione all'uso del farmaco sintomatico è un buon indicatore della necessità di controllare la tecnica di inalazione del paziente e di scegliere, se necessario, un inalatore diverso che il paziente possa utilizzare con maggiore facilità.

Al fine di ottimizzare l'uso di un inalatore, è necessario che gli specialisti considerino l'interazione tra inalatore, farmaco e paziente sia quando istituiscono un trattamento (per prevenire problemi), sia quando devono gestire pazienti che presentano sintomi controllati in maniera inadeguata. Poiché tutti i farmaci utilizzati per il trattamento dell'asma sono sicuri ed efficaci, è evidente che gli elementi più importanti di cui tener

conto siano l'aderenza terapeutica, l'inalatore e la tecnica di inalazione. In considerazione delle pari efficacia, accettabilità e sicurezza, gli specialisti dovrebbero prescrivere il prodotto meno costoso e più appropriato per il paziente.¹³

Nelle situazioni cliniche acute, è possibile ricorrere all'uso di nebulizzatori, possibilmente anche con ossigeno. Tuttavia, la maggior parte dei nebulizzatori è rumorosa, voluminosa, necessita di un compressore e di corrente elettrica, e si tratta comunque di metodi che non consentono alla dose somministrata di raggiungere i polmoni. Nelle situazioni cliniche acute, l'uso di spaziatori collegati ad inalatori predosati (MDI, *metered-dose inhalers*, *N.d.T.*) è altrettanto utile,¹⁴ ed è stato dimostrato che cinque dosi separate di salbutamolo risultano equivalenti a 5 mg di salbutamolo nebulizzato.¹⁵ Se non si dispone di uno spaziatore, una tazza o una bottiglia in plastica costituiscono valide alternative.

Migliorare l'aderenza

Una scarsa aderenza terapeutica è frequente nei soggetti affetti da asma. Le percentuali di mancata aderenza oscillano tra il 16% e il 50% ed è evidente come ciò ponga una difficoltà clinica reale.¹³ I risultati scaturiti da alcune rassegne indicano che all'incirca un terzo dei pazienti asmatici riferisce di non assumere il farmaco in profilassi così come prescritto.¹⁶ Altri studi hanno rilevato che la metà dei pazienti utilizza il farmaco antiasmatico in misura inferiore a quanto prescritto,¹⁷ e addirittura il 50% dei soggetti con asma difficile da controllare evidenzia mancata aderenza ai corticosteroidi orali.⁷

Anche alcune stime ottimistiche indicano che una scarsa aderenza al regime terapeutico apporta un importante contributo a morbilità, mortalità e costi associati all'asma. Ogni incremento del 25% del periodo trascorso senza assumere ICS è associato al raddoppio del tasso di ospedalizzazione per asma, e la scarsa aderenza terapeutica sembra contribuire alla mortalità per asma in misura del 61%.¹⁸

Affrontare le problematiche multifattoriali sottese alla scarsa aderenza terapeutica è complesso e a guidare i medici specialisti vi sono solo pochi studi ben disegnati. Nondimeno, diversi approcci possono migliorare l'aderenza, tra cui:

- Comprendere, riconoscere e rispondere alle aspettative dei pazienti concernenti l'asma e il suo trattamento.¹⁹ Un paziente su cinque esprime dubbi sugli ICS o mette in discussione la necessità di utilizzarli. Gli specialisti devono quindi necessariamente adottare un approccio non critico, spiegando in maniera chiara il perché dell'utilizzo degli ICS e affrontando qualsiasi dubbio concernente gli effetti collaterali a lungo termine, la dipendenza e l'uso del farmaco.^{18,19}
- Enfatizzare i benefici della terapia
- Fornire istruzioni semplici e chiare
- Riconoscere le preferenze del paziente e agire di conseguenza – ad es., scegliere una terapia che si accordi alle loro preferenze.

Nel complesso, è stato osservato che educare il paziente migliora l'aderenza terapeutica agli ICS.²⁰ Inoltre, i pazienti asmatici tendono a preferire gli inalatori che si rivelano più facili da utilizzare. In uno studio comparativo di sette inalato-

Tabella 1. Errori compiuti dai pazienti nell'uso dei DPI e dei MDI.

Errore	Percentuale di pazienti	
	MDI	DPI
Mancata coordinazione tra erogazione e inalazione	27	-
Trattenere il respiro in maniera inadeguata, o non trattenerlo affatto, dopo l'inalazione	26	23
Inspirazione troppo rapida/mancata inalazione forzata	19	17
Agitazione/scioglimento inadeguati prima dell'uso	13	-
Effetto freon freddo	6	-
Erogazione alla capacità polmonare totale/ mancata espirazione al volume residuo prima dell'inalazione	4	24
Erogazioni multiple durante una singola inspirazione	3	-
Inalazione attraverso il naso durante l'erogazione	2	-
Espirazione durante l'erogazione/attraverso il boccaglio	1	19
Inserimento dell'estremità errata dell'inalatore in bocca	<1	-
Mantenimento del dispositivo in posizione errata/in maniera non corretta	<1	35
Espirazione nel boccaglio dopo l'inalazione	-	20

ri si è riscontrato che il 30% di bambini asmatici preferisce Easi-Breathe® (un MDI attivato dall'atto inspiratorio). Questo stesso studio ha rilevato come uno spaziatore collegato a un MDI fosse il metodo di inalazione meno preferito.²¹

Tecnica di inalazione e facilità di utilizzo

Molti pazienti incontrano difficoltà a utilizzare correttamente i dispositivi per l'inalazione. Un MDI dovrebbe essere utilizzato con un'inalazione lenta e profonda mentre l'uso di un inalatore a polvere secca (DPI, *dry powder inhaler*, *N.d.T.*) dovrebbe prevedere una inalazione quanto più possibile forte e profonda. Tuttavia, non è chiaro come pazienti e specialisti interpretino o percepiscano queste norme generali. Nella maggior parte dei casi il flusso di inalazione dei pazienti attraverso un MDI è più veloce rispetto a quanto avviene con un DPI.²² L'utilizzo di un qualsiasi inalatore prevede di effettuare correttamente, e nella giusta sequenza, una serie di passaggi e i pazienti commettono spesso degli errori. Altrettanto spesso accade che siano gli stessi specialisti a non essere in grado di utilizzare gli inalatori in maniera efficace.²³

Una tecnica inalatoria inadeguata può ridurre marcatamente la quota di farmaco che raggiunge il polmone. Uno studio di ampie dimensioni, condotto in 3955 pazienti, ha evidenziato che il 70% dei soggetti utilizzava erroneamente i MDI, e in circa la metà dei casi, il motivo era la scarsa coordinazione.²⁴ Altri studi hanno osservato che una percentuale di pazienti variabile tra il 32% e il 96% commette errori nell'uso dei MDI, e il 28-68% di

essi non utilizza il proprio MDI o DPI in maniera adeguata a trarre benefici dal farmaco.²⁵ La Tabella 1 riassume i vari problemi che i pazienti incontrano nell'utilizzo di questi inalatori.²⁵⁻²⁸

(a) Inalatori predosati

Un recente articolo ha riscontrato che nella pratica quotidiana solo il 7,6% dei soggetti asmatici era in grado di utilizzare un MDI con un'inalazione lenta e profonda e buona coordinazione.²⁹ Una scarsa coordinazione tra erogazione e inalazione – uno degli errori compiuto con maggiore frequenza nell'uso dei MDI – riduce la deposizione polmonare al 7,2%. Questo dato va paragonato ai valori del 22,8% e del 20,8% rilevati nei pazienti istruiti all'uso corretto del MDI e di Autohaler (un MDI attivato dall'atto inspiratorio), rispettivamente.³⁰

L'errore più comune compiuto dai pazienti che utilizzano un MDI consiste in una inalazione troppo rapida.²⁹ In uno studio condotto in pazienti asmatici utilizzatori di un MDI, i soggetti che inalavano lentamente (30 L/min) e che trattenevano il respiro per 10 secondi hanno evidenziato la maggiore deposizione di farmaco nel polmone, incluse le regioni tracheo-bronchiale e alveolare. Ritardare l'erogazione della dose finché non iniziava l'inalazione non aveva ripercussioni sulla deposizione polmonare del farmaco.³¹ Dunque, quando si compie una inalazione lenta non è essenziale coordinare il rilascio della dose da un MDI con l'inizio della inalazione fin quando l'inalazione è lenta e inizia prima dell'erogazione della dose. L'inalazione lenta e profonda si traduce in una lenta manovra di capacità inspiratoria vitale. Poiché questo volume corrisponde, in condizioni normali, a circa 2,5 litri, se la manovra impiega cinque secondi, il flusso di inalazione sarà pari a 30 L/min. Quindi, può essere utile insegnare ai pazienti ad inalare per cinque secondi quando utilizzano un MDI.

Nel complesso, la questione del corretto utilizzo dell'inalatore riveste un'importanza cruciale per il mantenimento di un controllo ottimale dell'asma poiché i pazienti che utilizzano scorrettamente i MDI tendono ad avere un'asma meno stabile rispetto a quanti, viceversa, utilizzano il dispositivo in maniera corretta.²⁴ Gli specialisti possono consigliare e istruire i pazienti, aiutandoli a migliorare la tecnica inalatoria in vari contesti.^{32,33} Una ricerca recente ha anche suggerito che strumenti educazionali ausiliari, quale il 2Tone Trainer® (Canday Medical, UK) può migliorare la tecnica di utilizzo del MDI garantendo che venga compiuta una inalazione lenta. Quando ai pazienti è stato fornito un 2Tone trainer, l'effetto complessivo osservato è stato un aumento clinicamente significativo della qualità di vita.²⁹

Scegliere un dispositivo al quale i pazienti accordano la propria preferenza (per la semplicità d'uso) può essere utile per ottimizzare un concreto controllo della malattia. Ad esempio, i pazienti che utilizzavano il dispositivo da essi preferito, Easibreathe, hanno raggiunto un controllo dell'asma migliore rispetto a quanto realizzato con un MDI determinando, in tal modo, un minor numero di visite, motivate dall'asma, presso il medico di famiglia.³⁴ In una importante analisi del database anglosassone DIN-LINK concernente la pratica clinica in Medicina Generale, che ha confrontato gli esiti clinici di 7412 pazienti che utilizzavano MDI tradizionali o attivati dall'atto inspiratorio per la somministrazione di ICS, è emerso che i MDI attivati dal-

L'atto inspiratorio sembravano determinare esiti clinici migliori. Per i pazienti che utilizzavano tali MDI le prescrizioni di β_2 -agonisti a breve durata, di steroidi orali e di antibiotici erano inferiori in misura del 25%, 64% e 44% rispettivamente, rispetto ai loro omologhi che per contro utilizzavano MDI tradizionali.³⁴ Se i pazienti non sono in grado di utilizzare correttamente un MDI anche dopo aver ricevuto le istruzioni e l'educazione appropriate, sarebbe opportuno optare per un diverso dispositivo. Se si rivelano soddisfatti di un MDI, uno di quelli attivati dall'atto inspiratorio rappresenta senz'altro la scelta più opportuna.

Gli spaziatori utilizzati in associazione ai MDI compensano i problemi di coordinazione e riducono l'incidenza di qualsiasi effetto locale nel cavo orale causato dall'impatto orofaringeo del farmaco durante l'inalazione. Gli spaziatori possono migliorare anche la deposizione polmonare. Per la possibile generazione di cariche elettrostatiche, per ciascuna inalazione dovrebbe essere usata una sola dose ed è necessario che questi dispositivi siano lavati con soluzione detergente e lasciati asciugare. Tuttavia, i distanziatori non sono facilmente trasportabili e sono quelli che i pazienti preferiscono meno.²⁰ In linea generale, vi è poca differenza tra distanziatori di piccole e grandi dimensioni.²⁵

(b) Inalatori a polvere secca

L'inalazione attraverso un DPI dovrebbe avvenire mediante una aspirazione veloce, quanto più possibile forte e profonda. Il flusso inalatorio del paziente interagisce con la resistenza all'interno del DPI per creare un'energia turbolenta che disgrega la formulazione e consente di erogare una dose contenente particelle che possono depositarsi nel polmone.³⁶ L'inalazione veloce dovrebbe essere eseguita non appena la dose viene rilasciata all'interno del DPI, durante i primi pochi millisecondi della manovra di inalazione. Una mancata rapida inalazione iniziale determina l'emissione di particelle troppo grandi perché possano depositarsi nei polmoni cosicché si depositano solo nel cavo orale.³⁷ Molti pazienti sono inconsapevoli di dover iniziare immediatamente una inalazione rapida; i pazienti che accelerano gradualmente il flusso inalatorio dovrebbero essere nuovamente istruiti. Tutti i DPI sono caratterizzati da una diversa resistenza interna³⁶ che riduce il flusso di inalazione praticato dal paziente. Poiché l'energia turbolenta impiegata è il prodotto del flusso e della resistenza dell'inalatore, ne consegue che per un dato livello di energia il flusso richiesto per un DPI a bassa resistenza sarà più veloce rispetto a quello necessario per un DPI a elevata resistenza. Quanto più veloce è il flusso inalatorio attraverso un DPI, tanto maggiore sarà l'energia di turbolenza. Quindi, per tutti i DPI l'erogazione della dose è flusso-dipendente, anche se per alcuni questa caratteristica è più spiccata rispetto ad altri.³⁶ Tuttavia, la rilevanza clinica di questo dato non è stata ancora confermata. In linea generale, si può affermare che i DPI caratterizzati da elevata resistenza offrono una deposizione polmonare maggiore rispetto a quelli a bassa resistenza.³⁸

Esiste una soglia minima richiesta di energia alla quale la disgregazione è sufficiente a fornire una dose in grado di produrre particelle della dimensione desiderata. È opinione condivisa che questa soglia minima di energia sia equivalente a un flusso inalatorio iniziale di 30 L/min attraverso un DPI. Quanto

maggiore è la resistenza, tanto minore sarà il flusso minimo e viceversa, come dimostrato dagli studi condotti su Turbuhaler. Valori simili potrebbero dunque essere applicati a DPI caratterizzati da un valore di resistenza simile a quello di Turbuhaler, quale ad esempio Clickhaler. I DPI con resistenza maggiore (Easyhaler) richiederebbero un flusso di minore entità mentre quelli con resistenza minore (Accuhaler e Novolizer) richiederebbero un flusso di inalazione più veloce.

Alcuni studi hanno rilevato che alcuni pazienti incontrano difficoltà a raggiungere una rapida velocità di inalazione durante l'uso routinario di un DPI.^{36,39-42} Questi studi hanno riscontrato che la probabilità di incontrare problemi nel praticare un flusso veloce di inalazione è maggiore per i bambini e i soggetti con grave ostruzione delle vie aeree. Poiché i DPI sono estremamente dipendenti dal raggiungimento di una determinata velocità di flusso inspiratorio, c'è il rischio di una ridotta efficacia durante gli episodi acuti o in pazienti con funzione polmonare ridotta.^{41,42} In linea generale, i DPI con bassa resistenza tendono a manifestare questa riduzione in misura maggiore rispetto a quelli con resistenza elevata.⁴³

Fattori farmaceutici

L'industria farmaceutica ha risposto all'esigenza di riformulare gli inalatori a base di ICS a causa del ritiro dal commercio dei propellenti a base di clorofluorocarburi (CFC) utilizzati nei MDI. La maggior parte dei nuovi prodotti è stata quindi formulata con propellenti a base di idrofluoroalcani (HFA), benché sia ancora disponibile in commercio un esiguo numero di MDI equivalenti a base di beclometasone che ancora utilizzano i CFC. Tradizionalmente, i MDI a base di corticosteroidi con CFC erano costituiti da una sospensione di particelle, ma per superare le difficoltà di stabilità tra le particelle (in special modo per beclometasone) alcune formulazioni di ICS e HFA sono state formulate come soluzioni aerosol, ricorrendo a due diversi approcci. Alcune formulazioni offrono un prodotto che eroga particelle ultrafini da una soluzione aerosol. Questo migliora la deposizione polmonare e la conseguente maggiore efficacia consente di dimezzare la dose di farmaco.^{44,45} La percentuale di dose che raggiunge la sede polmonare in seguito a somministrazione mediante MDI quali Qvar® (beclometasone ultrafine, Teva) e ciclesonide (Alvesco®, Nycomed) è dell'ordine del 50–60%.^{46,47} Più recentemente, è stato introdotto sul mercato un MDI a base di un'associazione preconstituita di beclometasone e formoterolo. Questo MDI, denominato Fostair® (Trinity Chiesi), emette anche particelle ultrafini di beclometasone, con una deposizione polmonare elevata rispetto ai MDI tradizionali.⁴⁸ Gli altri vantaggi associati alle particelle ultrasottili consistono in una distribuzione del farmaco attraverso l'intero albero respiratorio, con una buona penetrazione del corticosteroide anche nelle vie aeree di calibro minore⁴⁶, e in una deposizione polmonare che risente in misura minore di qualsiasi variabilità del flusso di inalazione praticato dal paziente.⁴⁹ Inoltre, alla deposizione polmonare elevata fa riscontro un deposito minore nella cavità orofaringea. In altri casi, le formulazioni delle soluzioni per aerosol sono state modificate per ridurre la qualità della dose erogata cosicché le particelle emesse sono simili a quelle delle formulazioni contenenti CFC. Il risultato è una

Tabella 2. Vantaggi e svantaggi dei dispositivi per inalazione nel trattamento dell'asma

Tipo	Vantaggi	Svantaggi
MDI tradizionale	Portatile e poco ingombrante Breve durata del trattamento Nessuna preparazione Nessun rischio di contaminazione Elevata riproducibilità di ogni erogazione (farmaco rilasciato a dosi costanti)	Necessità di coordinazione tra respirazione ed erogazione La maggior parte dei pazienti inala troppo rapidamente Deposizione polmonare insufficiente Solo un tipo possiede un contatore di dose Può essere difficile stabilire il numero di dosi residue Importante agitare prima dell'uso Numero limitato di MDI attivati dall'atto inspiratorio Periodo di validità breve per il MDI a base di formoterolo
MDI erogatore di particelle ultrafini	Elevata deposizione polmonare Minore deposizione orofaringea Adatto per l'inalazione di corticosteroidi Minore importanza di una tecnica di inalazione ottimale Ridotta necessità di utilizzare spaziatori Ridotta necessità di utilizzare MDI attivati dall'atto inspiratorio (tuttavia, ne è disponibile un tipo che potrebbe rivelarsi utile in caso di totale mancanza di coordinazione del paziente)	Disponibili solo due prodotti a base di corticosteroidi (Qvar e Alvesco) Disponibile solo un prodotto di associazione (Fostair) – breve periodo di validità per la presenza di formoterolo Mancanza di un contatore di dose L'inalazione di particelle ultrafine rappresenta ancora un concetto nuovo Possibile necessità di spaziatori se insorgono effetti collaterali a livello orale Dimezzare la dose di corticosteroide in caso di pazienti che già utilizzavano altri dispositivi MDI tradizionali a base di corticosteroidi
Spaziatori	Minore necessità di coordinazione rispetto a un MDI Ridotta deposizione orofaringea quando paragonati a un MDI Migliorano la deposizione polmonare, se insufficiente Validi durante le esacerbazioni acute Possono usare il volume respiratorio corrente (<i>tidal breathing</i>) se lo spaziatore è dotato di valvola (ad esempio, Volumatic e Aerochamber) Aerochamber diventa rumoroso se il flusso di inalazione è troppo veloce	Alcuni pazienti riscontrano che l'inalazione sia più complessa e la dose può essere inferiore a quella desiderata se non usati correttamente Più costosi e meno portatili rispetto al solo MDI Tendenza a generare cariche elettrostatiche Istruzioni di lavaggio speciale Prima di un'inalazione, i pazienti devono immettere nella camera un'unica dose I pazienti non li preferiscono
DPI	E' attivato dall'atto inspiratorio e quindi al paziente non è richiesta nessuna coordinazione Assenza di propellente La maggior parte di essi possiede contatori di dose Breve durata del trattamento Piccole dimensioni e portatile	Alcuni di essi sono a dose singola Alcuni richiedono di essere agitati prima dell'uso L'erogazione della dose dipende dalla velocità del flusso Necessità di una accelerazione veloce all'inizio dell'inalazione Dose erogata in scarsa quantità (o nessuna dose erogata) se il flusso di inalazione è troppo lento Indeterminatezza dell'erogazione della dose durante le esacerbazioni acute Può determinare elevata deposizione orofaringea Deve essere mantenuto in posizione verticale quando si prepara la dose da inalare. Per l'inalazione, va tenuto in posizione verticale o ruotato orizzontalmente Più costoso rispetto ai MDI Necessità di conservazione in luogo fresco e asciutto

deposizione polmonare altrettanto inefficiente quanto quella degli altri MDI con CFC e un deposito orofaringeo elevato – ma la prescrizione avviene con transizione di dosaggio.

Attualmente, sono disponibili due differenti MDI a base di beclometasone contenenti HFA. Qvar® è la formulazione che emette particelle ultrafini e quindi ha evidenziato una deposi-

zione polmonare efficiente, con efficacia simile a quella del tradizionale MDI a base di beclometasone e CFC ma con dimezzamento della dose. Per contro, Clenil® (Chiesi) è stato formulato per mimare le caratteristiche di erogazione della dose possedute dalla formulazione tradizionale del MDI a base di beclometasone e CFC, e poichè la deposizione pol-

monare di quest'ultimo è bassa, la deposizione polmonare di Clenil non è altrettanto efficace quanto quella di Qvar®. Pertanto, Qvar® offrirà la stessa efficacia, con un identico profilo di sicurezza, di Clenil ma consentirà di dimezzare la dose. Conseguentemente, la *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) ha richiesto ai medici di specificare il nome commerciale, piuttosto che prescrivere, genericamente, un MDI a base di beclometasone e privo di CFC.

All'incirca un paziente su dieci smetterà di inalare o di respirare attraverso il naso a causa della sensazione di freddo provocata dai CFC a livello laringeo, con il rischio di ridurre ulteriormente la deposizione polmonare del farmaco.²⁶ Questo fenomeno è noto come "effetto freon freddo". Rispetto a un MDI con CFC, un MDI con HFA rilascia un aerosol più caldo a minore velocità,⁵⁰ requisiti utili a prevenire l'effetto freon freddo sperimentato da alcuni pazienti.

Utilità delle particelle ultrafini per la tecnica MDI

Nella pratica, accade che alla dimissione dall'ospedale molti pazienti ritornino a utilizzare il MDI secondo la solita tecnica errata.⁵¹ Uno studio di recente pubblicazione ha evidenziato che le particelle ultrafini, oltre a migliorare la deposizione polmonare, garantiscono una deposizione polmonare simile anche quando inalate con un diverso flusso di inalazione, lento o veloce.⁴⁹ Il problema dei pazienti che al termine del programma di educazione tornano a praticare un flusso di inalazione più veloce con un MDI⁵¹ può quindi essere risolto ricorrendo all'uso di un MDI che eroga particelle ultrafini. Inoltre, le particelle di minori dimensioni contribuiscono a una migliore deposizione polmonare con una buona penetrazione lungo tutto l'albero respiratorio,⁴⁹ massimizzando in tal modo una efficace soppressione dell'infiammazione che si verifica nelle piccole vie aeree.⁵²

Infine, l'utilizzo di un prodotto che emette particelle ultrafini (quali i MDI Qvar® e ciclesonide) determina un impatto orofaringeo notevolmente inferiore. Si è riscontrato, inoltre, che nell'uso di un MDI che emette particelle ultrafini per frazione di secondo la coordinazione non è importante; in uno studio⁴⁶ è stato osservato che la deposizione polmonare conseguente all'erogazione avvenuta prima (0,5 secondi prima) e dopo (1,5 secondi dopo) l'inizio dell'inalazione era pari al 37% e al 50%, rispettivamente, vs. il 60% rilevato in presenza di una buona coordinazione. In genere, la deposizione polmonare che si osserva con altri MDI a base di corticosteroidi è solitamente inferiore al 15%.⁵³ Quindi, la tecnica di inalazione e la coordinazione orofaringea non rivestono tanta importanza per i dispositivi che emettono particelle ultrafini quanta, piuttosto, per altri MDI.

Conclusioni

La Tabella 2 presenta uno schema riepilogativo dei vantaggi e degli svantaggi associati ai dispositivi per inalazione. Scegliere con la massima attenzione l'inalatore più appropriato può massimizzare la gestione terapeutica dell'asma e ottimizzare gli esiti clinici complessivi. Gli specialisti dovrebbero considerare tali aspetti prima di modificare la dose di ICS o di aggiungere altri trattamenti al regime terapeutico di pazienti che evidenziano

uno scarso controllo ad una qualsiasi delle fasi previste dalle linee guida. Si dovrebbe riservare maggiore considerazione agli inalatori che risentono in minor misura del metodo di inalazione impiegato dal paziente e a quelli caratterizzati da una deposizione polmonare più efficiente, con ridotto impatto orofaringeo. I MDI che emettono particelle ultrafini di corticosteroidi offrono una deposizione polmonare efficace e regolare, unitamente ad una minore deposizione orofaringea e senza necessità di uno spaziatore; con questo tipo di inalatori, utilizzare una tecnica di inalazione ottimale è meno importante di quanto non lo sia quando si utilizza un MDI tradizionale.

Conflitto di interesse

Henry Chrystyn non possiede azioni di nessuna azienda farmaceutica; ha ricevuto sponsorizzazioni per la conduzione di studi clinici, unitamente ad onorari per consulenze e relazioni scientifiche congressuali da diverse compagnie farmaceutiche che commercializzano prodotti destinati alla terapia per via inalatoria. Tra queste aziende figurano AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Innovata Biomed, Meda, Napp Pharmaceuticals, Teva, Trinity Chiesi, Truddell e UCB. Fonni di ricerca sono stati ricevuti da alcuni enti finanziatori (EPSRC e MRC).

David Price svolge attività di consulenza per Aerocrine, Boehringer Ingelheim, Dey Pharmaceuticals, GlaxoSmithKline, Merck, Sharpe and Dohme, Novartis, Schering-Plough e Teva. Il dr. Price, o il suo gruppo di ricerca, hanno ricevuto borse di studio e finanziamenti per ricerche compiute nel campo delle malattie respiratorie dalle organizzazioni elencate di seguito: UK National Health Service, Aerocrine, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Merck, Sharpe and Dohme, Novartis, Pfizer, Schering Plough e Teva. Il dr. Price ha tenuto conferenze per Boehringer.

Bibliografia

1. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/3/index.html>. Accessed 6th January 2009.
2. <http://www.ginasthma.com/GuidelinesResources.asp?l1=2&l2=0> Accessed 6th January 2009.
3. Anderson HR, Gupta R, Strachan DP, Limb ES. 50 years of asthma: UK trends from 1955 to 2004. *Thorax* 2007;**62**:85-90. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2006.066407>
4. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J* 2000;**16**:802-07.
5. Watson L, Turk F, James P, Holgate ST. Factors associated with mortality after an asthma admission: A national United Kingdom database analysis *Respir Med*. 2007; 101: 1659-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2007.03.006>
6. Office for National Statistics Mortality Statistics series DH2 no.32 London 2006.
7. Strek ME. Difficult asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2006;**3**:116-23. <http://dx.doi.org/10.1513/pats.200510-115JH>
8. Haughney J, Price D, Kaplan A, et al. Achieving asthma control in practice: Understanding the reasons for poor control. *Respir Med* 2008;**102**:1681-93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2008.08.003>
9. Bousquet J, Clark TJ, Hurd S, et al. GINA guidelines on asthma and beyond. *Allergy* 2007;**62**:102-112. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01305.x>
10. Price D, Thomas M. Breaking new ground: challenging existing asthma guidelines. *BMC Pulm Med* 2006;**6**(Suppl 1):S6. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-6-S1-S6>
11. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest* 2005; **127**:335-71. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.127.1.335>
12. Brocklebank D, Ram F, Wright J, et al. Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airway disease: a systematic review of the literature. *Health Technology Assessment* 2001;**5**(20):1-149.
13. Hoskins G, McCowan C, Neville RG, Thomas GE, Smith B, Silverman S. Risk factors and costs associated with an asthma attack. *Thorax* 2000;**55**:19-24. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.55.1.19>

14. Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane database Syst Rev* 2006, 2. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000052.pub2>
15. Mazhar SHR, Ismail NE, Newton DAG, Chrystyn H. Relative lung deposition of salbutamol following inhalation from a spacer and a Sidestream jet nebulizer following an acute exacerbation. *Brit J Clin Pharmacol* 2008;**65**:334-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.03036.x>
16. McCowan C, Neville RG, Hoskins G. An academic, pharmaceutical and practice collaboration to implement asthma guidelines. *Prim Care Resp J* 2005;**14**:106-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcrj.2004.10.008>
17. Guest JF, Davie AM, Ruiz FJ, Greener MJ. Switching asthma patients to a once-daily inhaled steroid improves compliance and reduces healthcare costs. *Prim Care Resp J* 2005;**14**:88-98. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcrj.2005.01.002>
18. Rau JL. Determinants of patient adherence to an aerosol regimen. *Respir Care* 2005;**50**:1346-56.
19. Horne R. Compliance, adherence, and concordance: implications for asthma treatment. *Chest* 2006;**130**(1 Suppl):655-72S. http://dx.doi.org/10.1378/chest.130.1_suppl.655
20. Onyirimba F, Apter A, Reisine S, et al. Direct clinician-to-patient feedback discussion of inhaled steroid use: its effect on adherence. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;**90**:411-15.
21. Lenney J, Innes JA, Crompton GK. Inappropriate inhaler use: assessment of use and patient preference of seven inhalation devices. *Respir Med* 2000;**94**:496-500. <http://dx.doi.org/10.1053/rmed.1999.0767>
22. Chrystyn H, Corrado OJ, Brownlee K, et al. Inhalation rates of asthmatic children (CHILD) and adults and of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients through inhalers. *Am J Resp Crit Care Med* 2002;**165**(8):A190, 2002.
23. Hanania NA, Wittman R, Kesten S, Chapman KR. Medical personnel's knowledge of and ability to use inhaling devices. Metered-dose inhalers, spacing chambers, and breath-actuated dry powder inhalers. *Chest* 1994;**105**:111-16.
24. Giraud V and Roche N. Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. *Eur Resp J* 2002;**19**:246-51.
25. Rau JL. Practical problems with aerosol therapy in COPD. *Respir Care* 2006;**51**:158-72.
26. Rau JL. The Inhalation of Drugs: Advantages and Problems. *Respir Care* 2005;**50**:367-82.
27. Crompton GK. Problems patients have using pressurized aerosol inhalers. *Eur J Respir Dis Suppl* 1982;**119**:101-04.
28. Rönmark E, Jögi R, Lindqvist A, et al. Correct use of three powder inhalers: comparison between Diskus, Turbuhaler, and Easyhaler. *J Asthma* 2005;**42**:173-8. <http://dx.doi.org/10.1081/JAS-200054629>
29. Al-Showair RAM, Pearson SB, Chrystyn H. The potential of a 2tone trainer to help patients use their metered-dose inhalers. *Chest* 2007;**131**:1776-82. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.06-2765>
30. Newman SP, Weisz AW, Talae N, Clarke SW. Improvement of drug delivery with a breath actuated pressurised aerosol for patients with poor inhaler technique. *Thorax* 1991;**46**:712-16. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.46.10.712>
31. Newman SP, Pavia D, Garland N, Clarke SW. Effects of various inhalation modes on the deposition of radioactive pressurized aerosols. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1982;**119**:57-65.
32. Slader CA, Reddel HK, Spencer LM, et al. Double blind randomised controlled trial of two different breathing techniques in the management of asthma. *Thorax* 2006;**61**(8):651-6. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2005.054767>
33. Minai BA, Martin JE, Cohn RC. Results of a physician and respiratory therapist collaborative effort to improve long-term metered-dose inhaler technique in a pediatric asthma clinic. *Respir Care* 2004;**49**:600-05.
34. Price D, Thomas M, Mitchell G, Niziol C, Featherstone R. Improvement of asthma control with a breath-actuated pressurized metered dose inhaler (BAI): a prescribing claims study of 5556 patients using a traditional pressurized metred dose inhaler (MDI) or a breath-actuated device. *Respir Med* 2003;**97**:12-19. <http://dx.doi.org/10.1053/rmed.2002.1426>
35. Mazhar SHRA, Chrystyn H. Salbutamol relative lung and systemic bioavailability of large and small spacers. *J Pharm Pharmacol* 2008;**60**:1609-13. <http://dx.doi.org/10.1211/jpp/60.12.0006>
36. Chrystyn H. Is inhalation rate important for dry powder inhalers? Using the In-Check Dial to identify these rates. *Resp Med* 2003;**97**:181-7. <http://dx.doi.org/10.1053/rmed.2003.1351>
37. Everard ML, Devadason SG, Le Souef PN. Flow early in the inspiratory manoeuvre affects the aerosol particle size distribution from a Turbuhaler. *Respir Med* 1997;**91**(10):624-28. [http://dx.doi.org/10.1016/S0954-6111\(97\)90009-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0954-6111(97)90009-3)
38. Svartengren K, Lindestad P, Svartengren M, Philipson, Bylin G and Camner P. Added external resistance reduces oropharyngeal deposition and increases lung deposition of aerosol particles in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;**152**:32-7.
39. Pedersen S, Steffensen G. Fenoterol powder inhaler technique in children: influence of respiratory flow rate and breath-holding. *Eur J Respir Dis* 1986;**68**:207-14.
40. Pedersen S, Frost L, Arnfred T. Errors in inhalation techniques and efficiency in inhaler use in asthmatic children. *Allergy* 1986;**41**:118-24. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.1986.tb00287.x>
41. Pedersen S. Inhaler use in children with asthma. *Dan Med Bull* 1987;**34**:234-49.
42. Broeders ME, Molema J, Vermue NA, Folgering HTM. Peak inspiratory flow rate and slope of the inhalation profiles in dry powder inhalers. *Eur Respir J* 2001;**18**:780-3.
43. Clark A. Effect of powder inhaler resistance upon inspiratory profiles in health and disease. *Respiratory Drug Delivery IV* 1994;117-23.
44. Vanden Burgt JA, Busse WW, Martin RJ, Szeffler SJ, Donnell D. Efficacy and safety overview of a new inhaled corticosteroid, QVAR (hydrofluoroalkane-beclomethasone extrafine inhalation aerosol) in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;**106**(6):1209-26. <http://dx.doi.org/10.1067/mai.2000.111582>
45. Busse WW, Brazinsky S, Jacobson K, et al. Efficacy response of inhaled beclomethasone dipropionate in asthma is proportional to dose and is improved by formulation with a new propellant. *J Allergy Clin Immunol* 1999;**104**(6):1215-22. [http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749\(99\)70016-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749(99)70016-3)
46. Leach CL, Davidson PJ, Hasselquist BE, Boudreau RJ. Influence of particle size and patient dosing technique on lung deposition of HFA-beclomethasone from a metered dose inhaler. *J Aerosol Med* 2005;**18**:379-85. <http://dx.doi.org/10.1089/jam.2005.18.379>
47. Leach CL, Bethke TD, Boudreau RJ, et al. Two-dimensional and three-dimensional imaging show ciclesonide has high lung deposition and peripheral distribution: a nonrandomized study in healthy volunteers. *J Aerosol Med* 2006;**19**:117-26. <http://dx.doi.org/10.1089/jam.2006.19.117>
48. Fabbri LM, Nicolini G, Oliveri D, Papi D. Inhaled beclomethasone dipropionate/formoterol extra-fine fixed combination in the treatment of asthma: evidence and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother* 2008;**9**:479-90. <http://dx.doi.org/10.1517/14656566.9.3.479>
49. Usmani OS, Biddiscombe MF, Barnes PJ. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta-2 agonist particle size. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;**172**:1497-504. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200410-1414OC>
50. Gabrio BJ, Stein SW, Velsaquez DJ. A new method to evaluate plume characteristics of hydrofluoroalkane and chlorofluorocarbon metered dose inhalers. *Int J Pharm* 1999;**186**:3-12. [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5173\(99\)00133-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5173(99)00133-7)
51. Shim C, Williams MH. The adequacy of inhalation of aerosol from canister nebulizers. *Am J Med* 1980;**69**:891-4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(80\)80016-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(80)80016-7)
52. Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC, et al. Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997;**100**:44-51. [http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749\(97\)70193-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749(97)70193-3)
53. Leach CL, Davidson PJ, Hasselquist E, Boudreau RJ. Lung deposition of hydrofluoroalkane-134a beclomethasone is greater than that of chlorofluorocarbon fluticasone and chlorofluorocarbon beclomethasone. *Chest* 2002;**122**:510-16. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.122.2.510>

Disponibile online su <http://www.thepcrj.org>



Via Reno, 21
00198 ROMA
Tel: (+39) 06 60 200 526 - Fax: (+39) 06 85 305 358
admin.italia@contentednet.com

“Not all asthma inhalers are the same: factors to consider when prescribing an inhaler”
Henry Chrystyn and David Price
Prim Care Resp J 2009; 18(4): 243-249

© 2009 General Practice Airways Group

Copyright della traduzione in italiano © 2010 Content'Ed Net Communications S.r.l.

Anche se nella compilazione del contenuto di questa pubblicazione si è posta la massima cura, la casa editrice e il suo organico declina qualsiasi responsabilità sull'attualità di questa informazione o per qualsiasi errore, omissione o imprecisione dell'originale o della traduzione e sulle conseguenze che da ciò possono derivare.

IT-GEPIAG-NO-05010-MN