

Aderenza alla terapia nella BPCO

L'aderenza del paziente alle prescrizioni mediche è una delle condizioni critiche per il successo terapeutico nella gestione delle malattie croniche, come diabete, ipertensione, cardiopatie, ed in particolare nella BPCO e nell'asma.

Una terapia sub-ottimale non riesce a trasferire al paziente i suoi potenziali effetti positivi e comporta quindi conseguenze per l'individuo, in termini di perdita di opportunità di salute e aumento di mortalità e morbilità, e conseguenze per la società, in termini di risorse sprecate, di maggiori carichi per i servizi sanitari, e maggior numero di ricoveri ospedalieri (NICE 2003; Simpson SH, *BMJ* 2006; Horne R, NIHR 2013).

Solo il 50% dei pazienti in terapia per malattie croniche segue le prescrizioni (*WHO, 2003*), mentre nell'asma e nella BPCO le percentuali variano dal 22% al 78% (Cerveri I, et al. *Eur Respir J* 1999; Bender BG, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2006; Krigsman K, et al. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007).

Anche la mancata aderenza del medico prescrittore alle linee guida influenza il raggiungimento degli obiettivi terapeutici, attraverso una gestione soggettiva e non ottimale.

L'uso appropriato dei farmaci può essere ulteriormente influenzato dalla scelta di una terapia inalatoria, attraverso la non corretta aderenza ed una non corretta tecnica. Infatti la presenza di dispositivi inalatori, di recente introduzione nel simbolismo terapeutico del paziente, rende la somministrazione di farmaci in qualche modo meno intuitiva, e perciò a maggior rischio di inappropriata o mancata assunzione, e quindi di insuccesso nella gestione della malattia, vanificando quindi la disponibilità di corrette linee guida ed appropriate indicazioni terapeutiche e di buoni farmaci.

Il paziente può anche avere problemi pratici legati alla complessità degli schemi terapeutici (più farmaci con più inalatori, magari anche di diverso tipo e tecnica inalatoria) e alla generica difficoltà nell'uso corretto degli inalatori (mancata aderenza non intenzionale).

L'aderenza ottimale si può ottenere tenendo conto delle convinzioni del paziente, soprattutto riguardo all'efficacia ed agli effetti collaterali dei farmaci, che possono ostacolare l'adesione alla terapia (mancata aderenza intenzionale, una sorta di scelta informata). Nella mancata aderenza intenzionale è consigliabile assumere un stile di comunicazione collaborativa, non paternalistica, discutendo cioè con il paziente le varie possibilità, e coinvolgendolo nelle scelte terapeutiche.

Una sostanziale differenza tecnica nell'erogazione tra MDI (*Metered Dose Inhalers*) e DPI (*Dry Powder Inhalers*) non è stata dimostrata con certezza nei vari studi di confronto. Il paziente può avere però delle preferenze, anche apparentemente poco importanti per il prescrittore, che possono essere la presenza di un contatore delle dosi e la facile portabilità, e quindi l'aderenza può essere influenzata da numerosi fattori legati al *device* (Sheth K, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003). Un recente studio indica una migliore aderenza con i DPI nell'asma, anche se non associata ad una migliore tecnica inalatoria (Roy A, et al. *Prim Care Respir J* 2011).

Un altro fattore che influenza l'aderenza è il tipo di farmaco contenuto nel dispositivo: l'effetto della presenza del broncodilatatore nei farmaci di associazione produce un percepibile e spesso immediato beneficio, ingenerando nel paziente un rinforzo positivo che può far preferire i preparati di combinazione. Peraltro l'utilizzo di farmaci in combinazione è tipico nelle forme più gravi di ostruzione bronchiale, e quindi usato di solito in pazienti più esperti e più motivati a seguire con precisione le prescrizioni terapeutiche.

Importanza dell'inalatore e della tecnica di inalazione

La terapia inalatoria è il cardine della terapia della BPCO e dell'asma: i principi attivi raggiungono direttamente il lume delle vie aeree ed i siti terapeutici. Perciò i dosaggi sono inferiori e l'effetto molto più rapido e prolungato rispetto alla somministrazione orale o endovenosa degli stessi principi attivi (Laube BL, et al. *Eur Respir J* 2011).

Il diametro aerodinamico è il fattore determinante per la deposizione delle particelle; quelle maggiori di 5 micron, a causa della loro massa, non riescono a seguire il flusso inspiratorio verso le vie aeree inferiori, ed impattano prevalentemente sull'oro-faringe e poi vengono ingoiate. Le particelle di diametro inferiore a 5 micron hanno la maggiore possibilità di depositarsi nei polmoni, superando le vie aeree superiori. Le particelle più piccole, sospese nella corrente aerea, raggiungono la periferia del polmone, dove il flusso è molto basso, e si depositano per sedimentazione. Per questo motivo mantenere l'apnea dopo l'inalazione facilita la deposizione nelle vie aeree distali delle particelle, che altrimenti verrebbero espirate di nuovo.

Nelle vie aeree distali, come in tutto il restante albero bronchiale, sono distribuiti i recettori per i glucocorticoidi ed è presente l'infiammazione. I recettori per i broncodilatatori sono anch'essi presenti in tutto l'albero bronchiale, ma l'effetto maggiore si ha nelle vie aeree di conduzione (Carstairs JR, et al. *Am Rev Respir Dis* 1985; Mak J, Barnes PJ. *Am Rev Respir Dis* 1990; Adcock IM, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; Hogg JC, et al. *N Eng J Med* 2004).

La tecnica di inalazione e la scelta di un inalatore congeniale al paziente influenzano quindi grandemente l'efficacia della terapia consentendo alle molecole di farmaco il raggiungimento dei siti terapeutici.

I problemi principali connessi alla tecnica di somministrazione con inalatori sono prevalentemente la difficoltà di coordinare l'inalazione per l'eccessiva velocità dell'erogazione e quindi l'incompleta inalazione; in questi casi la deposizione oro-faringea sulla lingua e sul retrobocca rende inefficiente l'erogazione del farmaco (solo il 10% riesce a raggiungere il polmone, a seconda del *device* e della preparazione farmacologica) e produce effetti indesiderati, se si utilizzano corticosteroidi inalatori, come disfonia e candidosi orale.

Questi ostacoli possono essere superati con l'insegnamento di una buona tecnica di inalazione, la scelta del dispositivo inalatorio più congeniale al paziente e l'eventuale utilizzo di spaziatori, con i quali la deposizione oro-faringea può ridursi grandemente e, per alcune molecole (beclometasone), si può ridurre dall'80 al 20% (Leach CL, Colice GL. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010).

Inoltre trattenere il respiro dopo l'inalazione per 5-10 secondi migliora la deposizione polmonare fino al 16%, indipendentemente dal dispositivo utilizzato (Leach CL, Colice GL. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010).

Gli inalatori disponibili e più diffusi sono oggi prevalentemente di tre tipi:

- MDI (aerosol-dosato pressurizzato), costituito da una bomboletta contenente una miscela di principio attivo, aromi, conservanti ed un gas a pressione, l'HFA (Hydrofluoralkane) propellente senza CFC (clorofluorocarbonio, bandito dal protocollo di Montreal per l'effetto sull'ozono); esiste anche la versione in cui l'innesco è dato dal flusso inspiratorio del paziente (MDIs); l'uso di HFA inoltre può diminuire la deposizione oro-faringea ed aumentare la dose erogata nei polmoni rispetto al propellente con CFC per alcune molecole (Cheng YS, et al. *J Aerosol Med* 2001; Leach CL. *Respir Care* 2005; Nave R, et al. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; Newman S, et al. *Respir Med* 2006).
- DPI (inalatore a polvere), può essere multidose (*turbobaler, twisthaler, genuair, diskus*) ed a dose singola (*HandiHaler, aerosolizer, neobaler*) l'inspirazione aziona il meccanismo che dissaggrega le particelle del diametro inferiore a 5 micron, di solito aggregate con particelle *carrier* di dimensioni maggiori (lattosio o glucosio) e le "aerosolizza". Il flusso inspiratorio necessario per azionare questi dispositivi va dai 30 ai 90 l/min, a seconda del tipo; alcuni inalatori danno un *feedback* visivo-acustico al paziente consentendogli il conteggio delle dosi e la verifica dell'avvenuta erogazione del farmaco (Broeders ME, et al. *Eur Respir J* 2001; Newman SP, et al. *Respir Med* 2002; Islam N, Gladki E. *Int J Pharm* 2008; Chrystyn H, Niederlander C. *Int J Clin Pract* 2012).
- SMI (*soft-mist inhaler - respimat*): il farmaco viene rilasciato in uno *spray* lento, che dura circa 6 volte più del convenzionale aerosol dosato con HFA, ed è senza propellente, utilizzando l'energia meccanica di una molla; circa il 75% delle particelle hanno un diametro < 5.8 micron, ed il 3-5% meno di 1 micron, e queste ultime tendono ad essere esalate, senza impattare le vie aeree. La minore velocità riduce la deposizione oro-faringea e migliora la qualità dell'inalazione, riducendo i problemi di coordinazione (Dalby R, et al. *Int J Pharm* 2004; Panos RJ. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013).

Spaziatori

L'utilizzo di uno spaziatore insieme ad uno dispositivo MDI consente la riduzione della velocità delle particelle prima di raggiungere la bocca, consentendo al paziente di inalare facilmente in maniera sincronizzata una nuvola di aerosol quasi ferma; inoltre gli spaziatori di volume tra 100 e 700 ml fanno espandere la nuvola di aerosol, facilitando l'evaporazione del propellente, e di conseguenza le dimensioni delle particelle si riducono, diminuendo ulteriormente la deposizione oro-faringea. Lo spaziatore può quindi aumentare la biodisponibilità del farmaco inalato e ridurre le conseguenze della deposizione oro-faringea (NAEPP Expert Panel Report III, 2007; Dempsey OJ, et al. *Chest* 1999).

L'utilizzo dello spaziatore è quindi particolarmente consigliato per la prescrizione di corticosteroidi inalatori a medio ed alto dosaggio e nei pazienti che, a causa del basso flusso inspiratorio, sono poco adatti all'inalatore DPI, ma hanno scarsa capacità di coordinazione con l'inalatore MDI.

Lo spaziatore munito di valvole unidirezionali permette una ancora più facile coordinazione: evita infatti che il paziente espiri nella camera, in questo modo diluirebbe il farmaco riducendone la dose, ed inoltre permette una seconda inalazione "di sicurezza".

La corretta tecnica di inalazione con lo spaziatore deve essere sempre e comunque insegnata ed applicata. In linea di massima sono da preferire gli spaziatori di maggior volume, anche se non sono portatili (Barry PW, O' Callaghan C. *Thorax* 1996).

Un problema degli spaziatori è la possibile riduzione della dose inalata in maniera poco prevedibile per l'attrazione elettrostatica delle pareti di plastica verso le particelle, fenomeno che viene neutralizzato in gran parte con il regolare lavaggio dello spaziatore secondo le istruzioni personalizzate del produttore.

I problemi pratici della terapia inalatoria

L'aderenza del paziente alla terapia è legata anche alla sua efficacia percepita ed alla semplicità di somministrazione, e quindi i problemi e gli errori nella tecnica inalatoria, molto comuni nella pratica clinica corrente, la cosiddetta "real life", debbono essere compresi ed affrontati con convinzione e costanza.

Nell'utilizzo del broncodilatatore *short-acting*, l'errata tecnica viene immediatamente percepita dal paziente come mancato o ridotto effetto, ed il paziente sopperisce a questo con l'aumento delle dosi. Questa immediata autoregolazione non è possibile con le altre terapie inalatorie.

I possibili errori possono essere indipendenti dal *device* (mancanza di espirazione prima dell'inspirazione di farmaco, o inspirazione dal naso, soprattutto per i DPI), oppure dipendenti dal *device* (errata preparazione dell'inalatore o flusso inspiratorio inadeguato).

I punti critici riguardano soprattutto la scarsa coordinazione paziente-dispositivo (soprattutto con gli MDI, mentre nei DPI l'erogazione è comandata dall'inspirazione del paziente) e la deposizione oro-faringea; meno comune l'insufficiente apnea dopo l'inalazione, che, una volta spiegata, viene osservata facilmente dal paziente.

Il miglior inalatore è comunque quello che il paziente sa maneggiare correttamente, che sa usare ed usa, poiché il successo nel controllo della malattia poggia pesantemente sulla sua aderenza (Jones C, et al. *J Asthma* 2003).

È difficile spiegare una procedura pratica: è molto più semplice una dimostrazione diretta del funzionamento. Purtroppo sono poche le aziende farmaceutiche che producono *device* didattici con placebo mono-paziente.

La corretta tecnica inalatoria è simile per i vari inalatori: una completa espirazione fin in fondo, a CFR (capacità funzionale residua), seguita da una profonda inspirazione, fino in fondo, a CPT (capacità polmonare totale), seguita da una breve apnea.

Vi sono però alcune differenze legate alle caratteristiche del *device*: nello *spray*-dosato (MDI) il flusso inalatorio deve essere basso e l'inspirazione prolungata (5-6 secondi nell'adulto), mentre negli inalatori di polvere (DPI) l'inalazione deve essere veloce e protratta, per disgregare le particelle dal *carrier* ed avviarle verso l'albero bronchiale.

La deposizione viene influenzata dal volume inalato, dal volume di inizio inspirazione, dalla durata dell'apnea.

L'analisi di queste componenti e l'applicabilità nel singolo paziente può influenzare il giudizio del medico prescrittore nella scelta del farmaco in base all'inalatore che sembra più adatto al caso.

Il paziente con ostruzione severa o molto anziano potrebbe non riuscire a inalare una polvere con la giusta accelerazione inspiratoria necessaria, mentre l'uso del MDI può risultare al contrario troppo brusco, per cui il paziente non si coordina a sufficienza e di conseguenza aumenta

la deposizione oro-faringea, prevalentemente sulla lingua e sul retrobocca, riducendo la dose di farmaco efficace penetrato nelle vie aeree.

In questi casi la soluzione può essere l'uso di uno spaziatore (però non fornito dal SSN), oppure di un MDI innescato automaticamente dallo sforzo inspiratorio del paziente (ma non disponibile per tutti i principi attivi).

Il primo passo nella scelta della terapia inalatoria è sicuramente la scelta del farmaco, ma subito dopo vengono la scelta dell'inalatore e le istruzioni da dare al paziente, mostrandogli in pratica l'uso e la tecnica di assunzione.

Tutto questo, insieme alla periodica verifica del mantenimento nel tempo della corretta tecnica inalatoria, fa parte integrante della terapia, che non può limitarsi soltanto alla prescrizione di un buon farmaco. Se per necessità sopravvenute si dovesse cambiare il tipo di inalatore, il suo funzionamento e i suoi punti critici debbono essere illustrati al paziente, anche se esperto.

In pratica

- Il medico prescrittore deve mostrare al paziente tutti i passaggi della tecnica inalatoria con il dispositivo scelto;
- Il paziente deve eseguire tutti i passaggi in presenza del medico, per correggere eventuali errori;
- La tecnica inalatoria deve essere verificata periodicamente;
- Gli *spray* MDI debbono essere energicamente agitati per 5 secondi prima dell'erogazione;
- Il tappo di protezione deve essere rimosso;
- I dispositivi DPI debbono essere preparati per la carica e caricati secondo le istruzioni specifiche per quel modello;
- Prima di inspirare dai dispositivi il paziente deve espirare completamente, e per il DPI ricordarsi di farlo lontano dall'erogatore, per non inumidire la polvere o disperdere la dose già caricata;
- L'inspirazione deve essere decisa e protratta con i DPI, mentre per gli MDI deve essere a flusso costante, meno veloce ma prolungato, e con molta concentrazione sulla sincronia tra inspirazione ed azionamento del dispositivo;

- Dopo l'inspirazione il paziente deve trattenere il respiro per 5-10 secondi in entrambi i *device*;
- Se ci sono più dosi o più erogatori distanziarli almeno di 30-40 secondi;
- Dopo l'inalazione risciacquare la bocca e la gola, procedura indispensabile se sono stati inalati glucocorticoidi;
- Anche il dispositivo va pulito periodicamente secondo le istruzioni del produttore.

In conclusione, se gli studi di metanalisi riportano la stessa efficacia per tutti i *device*, seguendo le istruzioni del produttore, anche se a dosaggi differenti (Brocklebank D, et al. *Health Technol Assess* 2001; Dolovich MB, et al. *Chest* 2005), è necessario però che i pazienti davvero seguano le istruzioni e che davvero siano istruiti a seguirle, migliorando e verificando costantemente le tecniche di inalazione e l'aderenza alle terapie, nel rispetto di una corretta *partnership* medico-paziente, indispensabile per garantire la migliore assistenza al paziente con patologia respiratoria cronica.

La necessità di regolari e continue istruzioni e verifiche delle tecniche e dell'appropriata autogestione del paziente potrebbe coinvolgere con un ruolo sostanziale anche altre figure professionali sanitarie, come infermieri e farmacisti.