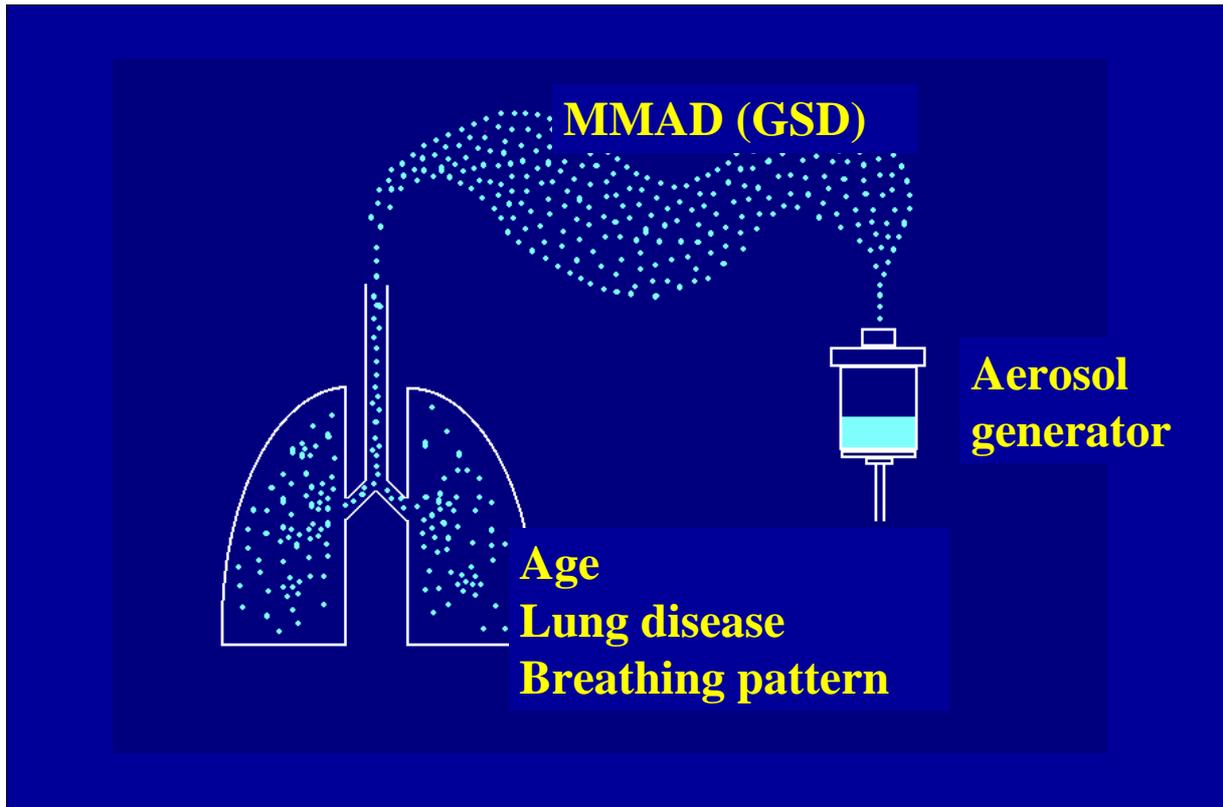


PATIENT-DEPENDENT EFFICACY FACTORS OF AEROSOL THERAPY IN CYSTIC FIBROSIS

C. Braggion
Cystic Fibrosis Center
Azienda Ospedaliera di Verona





2

Tre sono le componenti fondamentali della deposizione polmonare di un aerosol: a) il tipo di strumento che genera l'aerosol (es. nebulizzatore jet o ad ultrasuoni, erogatore pressurizzato e predosato di aerosol, erogatori di polvere secca) e le sue caratteristiche; b) le caratteristiche dell'aerosol ed in particolare il diametro aerodinamico medio della massa d'aerosol e la deviazione standard geometrica; c) le caratteristiche patofisiologiche del polmone, che sono fondamentalmente in rapporto all'età, alla presenza di malattia polmonare ed al pattern del respiro. Questi 3 fattori sono interdipendenti. Per questa presentazione ho esaminato in particolare le variazioni nella deposizione polmonare in rapporto all'età, alla presenza di malattia polmonare ostruttiva ed al pattern del respiro.

MECHANISMS OF AEROSOL DEPOSITION

	Particle diameter (μm)	Characteristics	Airway Generation
Inertial impaction	> 2.5-3	Turbulent flow Flow-dependent	Pharynx Glottis Central airways
Sedimentation	1-3	Laminar flow Time-dependent	Peripheral airways
Diffusion	< 1	Deposition of contaminants	Alveoli

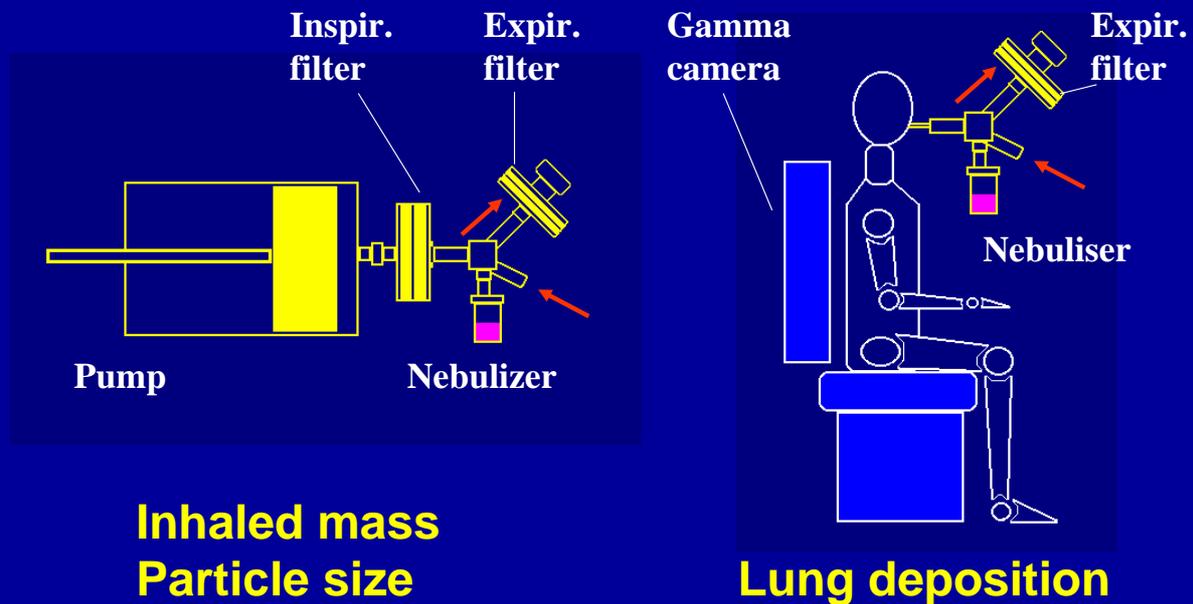
3

La quantità di particelle aerosol con diametro compreso tra 0.5 e 5 micron è definita come “frazione respirabile”, cioè la frazione che penetra nel polmone.

La deposizione ed il trasporto delle particelle nel polmone dipende dal loro diametro aerodinamico e avviene secondo 3 modelli cinetici:

- impatto inerziale per le particelle di diametro maggiore di 2.5-3 micron; è il meccanismo di deposizione in presenza di flussi inspiratori elevati e turbolenti, ad esempio nelle biforcazioni bronchiali o dove le strutture anatomiche presentano ostacoli ed angolature come il faringe, la glottide e le vie aeree centrali;
- la sedimentazione per le particelle di diametro aerodinamico compreso tra 1 e 3 micron; è una deposizione per gravità che si verifica in presenza di un flusso aereo laminare e di un tempo di residenza prolungato; infatti questo meccanismo è favorito da una pausa respiratoria di qualche secondo al termine dell'inspirazione;
- la diffusione per le particelle di diametro < 1 micron; è il meccanismo di deposizione negli alveoli dei contaminanti ambientali e non è rilevante per gli aerosol terapeutici.

“In vivo” gamma camera studies of lung deposition



4

Ho considerato in particolare i risultati degli studi “in vivo” con gamma camera di aerosol marcati con radioisotopi, poichè offrono il vantaggio di considerare tutti i fattori in gioco nella deposizione polmonare di un farmaco.

Questi studi prevedono una parte “in vitro” (sulla sinistra), finalizzata a verificare che il diametro delle particelle con il radiocomposto sia uguale a quello dell’aerosol terapeutico ed a valutare la massa di aerosol inalata, quella cioè intrappolata nel filtro inspiratorio.

La radioattività polmonare viene rilevata e quantificata dalla gamma camera (sulla destra) e corretta per diversi fattori, come il decadimento naturale del radioisotopo e la sua attenuazione da parte dei tessuti corporei. Il filtro espiratorio quantifica la parte di radioattività non inalata durante l’espiazione e quella esalata dal paziente.

La metodologia in questi studi “in vivo” con gamma camera è complessa e diversi metodi vengono utilizzati. Un metodo è quello dell’equilibrio di massa, in cui si determinano la massa inalata, la massa esalata e la frazione di deposizione. Altri metodi calibrano la radioattività polmonare rilevata dalla gamma camera rispetto a quella posta nel nebulizzatore utilizzando un “phantom” (phantom method) o una fonte radioattiva ed il soggetto interposto per tener conto della attenuazione dei tessuti corporei (tissue attenuation method).

“In vivo” gamma camera studies of lung deposition

ADVANTAGES

- **Lung dose (% of nominal dose or inhaled dose or nebuliser output)**
- **Extrathoracic deposition (mouth, pharynx, stomach)**
- **Deposition pattern (central : peripheral)**
- **Rate of clearance**

LIMITATIONS

- **Radioactivity exposure**
- **Different methods**
- **Small samples of subjects**

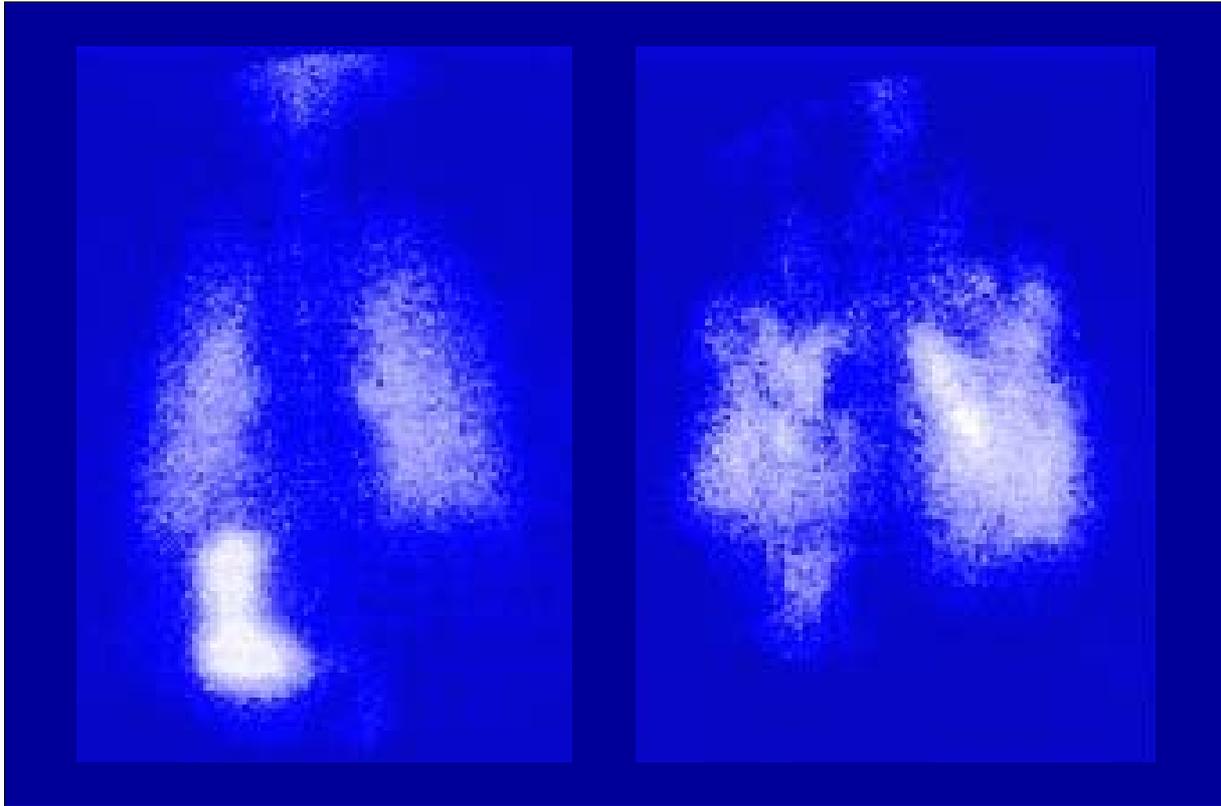
5

I vantaggi degli studi con radioaerosol sono:

- quantificare la dose polmonare di un farmaco, esprimendolo come percentuale della dose nominale, cioè della dose contenuta nel nebulizzatore; gli studi “in vitro” o “in vivo” con filtro inspiratorio quantificano invece solo la dose inalata, quindi quella che arriva alla bocca;
- quantificare la deposizione nelle strutture extratoraciche, come bocca, faringe e stomaco; questa quantità può essere responsabile degli effetti collaterali locali o sistemici di un farmaco; la deposizione extratoracica può essere rilevante e non è quantificata negli studi di farmacodinamica;
- quantificare il pattern di deposizione intrapolmonare, distinguendo la quantità di un farmaco che si localizza nelle vie aeree più centrali o nella periferia polmonare, che comprende alveoli e bronchioli;
- di quantificare la clearance di un farmaco ed i suoi meccanismi, come la tosse o il movimento ciliare o la clearance alveolare.

Le principali limitazioni di questi studi sono:

- l'esposizione alla radioattività, che è comunque limitata ad un'esposizione pari alla radioattività di background per 2-3 settimane o a quella di una radiografia;
- la diversa metodologia utilizzata rende difficile la comparazione tra studi diversi;
- piccoli campioni di pazienti vengono esaminati con questi studi.



6

Questa è una immagine di deposizione di un radioaerosol terapeutico.

L'immagine di sx si riferisce ad un bambino di 8 anni: la deposizione polmonare è abbastanza omogenea in entrambi polmoni; si osserva molta radioattività concentrata nello stomaco.

L'immagine di dx si riferisce ad un adulto: la deposizione intrapolmonare è più irregolare e disomogenea; poca radioattività si concentra nello stomaco.

In questo studio la radioattività nello stomaco rappresenta la deposizione extratoracica, poichè il paziente beveva dell'acqua e sciacquava la bocca dopo lo studio deglutendo nello stomaco la radioattività depositata nella bocca e nel faringe.

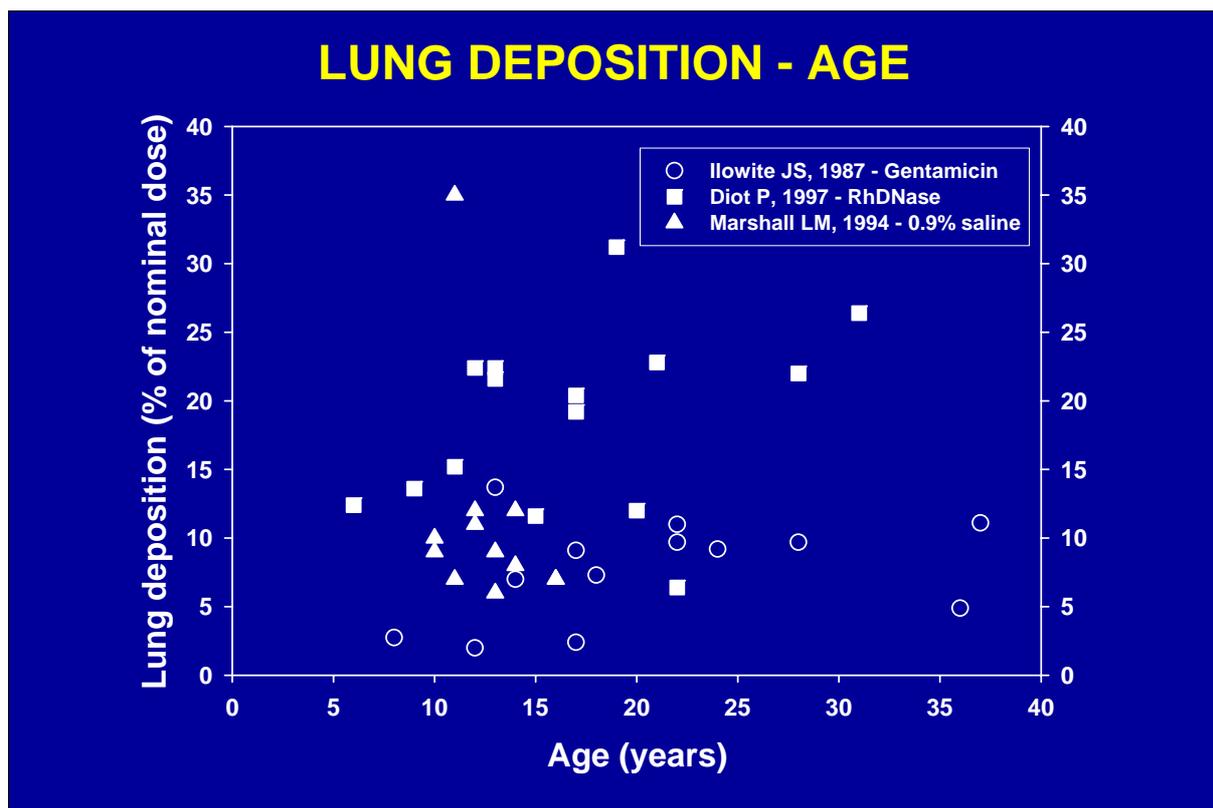
LUNG DEPOSITION IN CYSTIC FIBROSIS

<u>Jet Nebuliser</u>				Lung dose (% nominal dose) [#]	CV [¶] (%)
	Medication	No.	Age (yrs)		
Howite JS, 1987	Gentamicin 160 mg	13	8-37	7.7 (3.7)	48
Newman SP, 1988	Carbenicillin 1 gr	6	22-48	1.6 (0.2)	10
Thomas SHL, 1991	Amiloride 1 mg	8	> 18	10.3 (5.3)	51
Mukhopadhyay S, 1994	Tobramycin 120 mg	27	4-23	6.7 (4.3)	64
Diot P, 1997	RhDNase 2.5 mg	15	6-31	18.6 (6.6)	35
Marshall LM, 1994	0.9% Saline	12	10-16	11.1 (7.8)	70
Faroux B, 2000	0.9% Saline	18	6-21	2.4 (1.5)	63

#: data are mean with SD in parentheses; ¶: coefficient of variation

7

Nella diapositiva sono indicati alcuni studi di deposizione polmonare di farmaci, come antibiotici (gentamicina, carbenicillina, tobramicina), l'amiloride, l'RhDNase e la soluzione salina, in pazienti con fibrosi cistica. Vengono utilizzati nebulizzatori jet con diverse caratteristiche. L'età dei pazienti è in genere superiore ai 6 anni. La deposizione polmonare, qui indicata come percentuale della dose nel nebulizzatore varia dall'1-2% a circa il 19%. Sulla destra è indicato il coefficiente di variazione inter-individuale della deposizione polmonare, che varia dal 10 al 70%. La grande variabilità inter-individuale in ciascun studio dipende dai fattori paziente-dipendenti, come l'età, il pattern respiratorio, la gravità della broncoostruzione.



8

Esaminiamo uno di questi fattori: l'età.

Nella diapositiva sono riportati i dati individuali di 3 studi considerati nella tabella precedente.

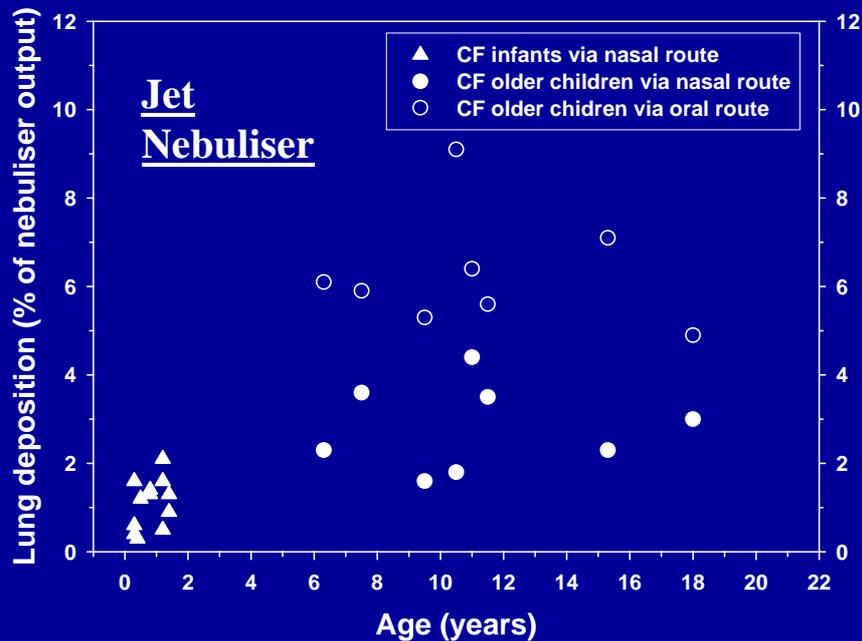
I pazienti hanno un'età superiore ai 6 anni ed inalano farmaci con un nebulizzatore jet.

La deposizione polmonare, espressa come percentuale rispetto alla dose posta nel nebulizzatore, non sembra aumentare con l'età, sia considerando il pool dei dati sia i dati dei singoli studi.

Ciò significa che in un bambino di 6 anni si deposita nel polmone la stessa dose di farmaco di un adulto e quindi una dose maggiore per kg di peso corporeo. Ciò potrebbe determinare maggiori effetti collaterali nel bambino di 6 anni, specialmente se un farmaco ha un range terapeutico molto ristretto.

Lo stesso trend rispetto all'età dei pazienti è stato dimostrato in bambini che inalavano pentamidina.

LUNG DEPOSITION - AGE



(Chua HL et al., Eur Respir J 1994; 7:2185 - CF - saline aerosol)

9

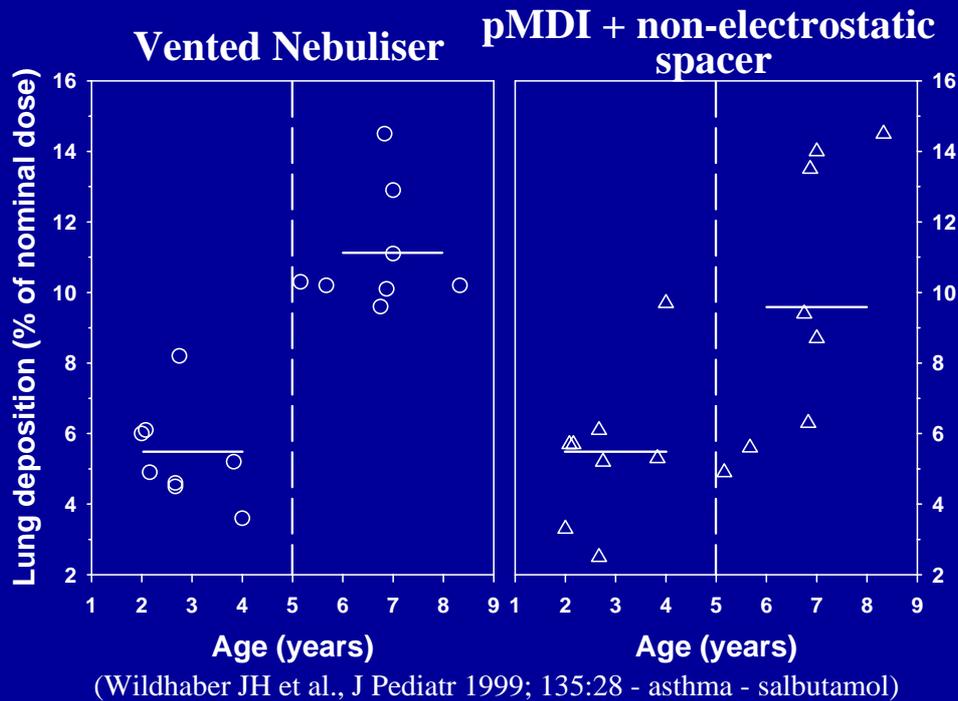
Questo studio esamina l'influenza dell'età sulla deposizione polmonare di soluzione salina in pazienti con fibrosi cistica. La deposizione polmonare è espressa come percentuale dell'output del nebulizzatore, cioè della quantità erogata dal nebulizzatore jet. Ne risulta perciò una percentuale maggiore rispetto a quella espressa rispetto alla dose nominale.

La deposizione in 12 lattanti addormentati con cloralio idrato, che inalavano attraverso il naso con una maschera facciale, era molto bassa e non variava nel range d'età copreso tra 3-4 mesi e 18 mesi. Simili risultati sono stati ottenuti in altri studi con lattanti con fibrosi cistica che inalavano da svegli attraverso una maschera facciale ed in lattanti con displasia broncopolmonare.

In età superiore ai 6 anni la deposizione era maggiore e non variava con il crescere dell'età. In questo ultimo gruppo la deposizione era maggiore inalando attraverso il boccaglio.

Questi risultati non confermano quanto è suggerito da modelli teorici sulla diluizione della massa d'aerosol. Secondo questi modelli un lattante, che ha un flusso inspiratorio inferiore a quello del nebulizzatore, dovrebbero inalare una massa di aerosol maggiore a parità di peso corporeo rispetto ad un bambino e ad un adulto. L'effetto filtro del naso sull'aerosol inalato risulta invece evidente negli studi con aerosol marcati e rappresenta un fattore limitante la deposizione polmonare nei lattanti.

LUNG DEPOSITION - AGE



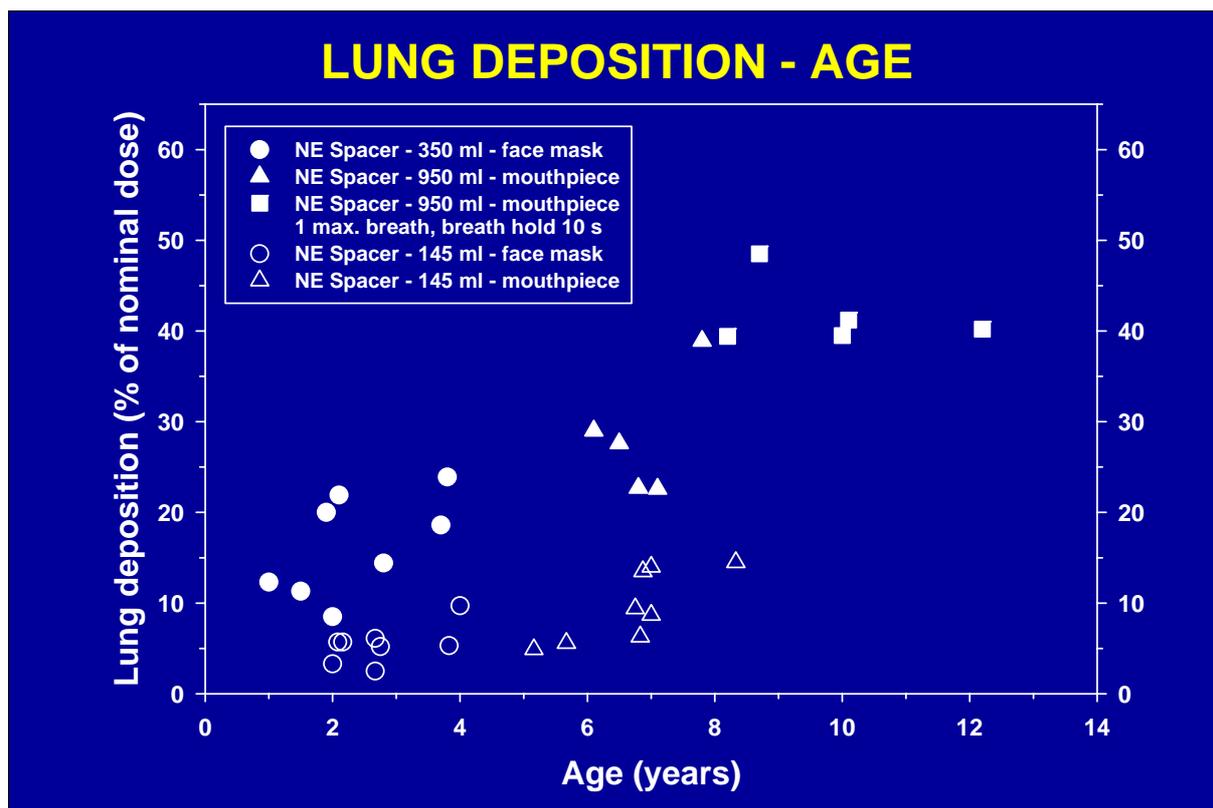
10

I nebulizzatori cosiddetti “vented” o “breath enhanced” hanno una efficienza maggiore rispetto a quelli convenzionali: funzionano in modo che quando il paziente inala, aria entra nel nebulizzatore aumentando l’output di aerosol e quindi di farmaco. E’ stato inoltre dimostrato in studi “in vitro” ed “in vivo” che la deposizione polmonare aumentava significativamente se si eliminava la carica elettrostatica delle camere di riserva utilizzate in combinazione con erogatori pressurizzati e predosati.

Questo studio confronta questi due diversi sistemi di erogazione di aerosol in bambini asmatici, che inalano salbutamolo.

La deposizione polmonare per entrambi gli strumenti era inferiore nei bambini di età inferiore ai 5 anni, che inalavano attraverso una maschera facciale rispetto all’inalazione attraverso il boccaglio di bambini di età compresa tra i 5 e 9 anni. Ciò conferma che l’inalazione attraverso il naso riduce della metà la deposizione polmonare.

Non vi erano differenze nella deposizione polmonare tra il nebulizzatore ed il pMDI in entrambi gruppi di età. Poichè nel nebulizzatore era posta una quantità maggiore di salbutamolo ed il nebulizzatore erogava salbutamolo per un tempo maggiore, la deposizione di farmaco in quantità assoluta e per unità di tempo era maggiore con questo strumento rispetto al pMDI con spacer.



10bis

Questa diapositiva mostra i dati raccolti dal gruppo di Perth: i simboli aperti sono quelli della diapositiva precedente; i simboli chiusi si riferiscono ad uno studio successivo (Pediatr Pulmonol 2000; 29:389) ed indicano la deposizione polmonare di salbutamolo ottenuta in bambini asmatici con uno spacer non elettrostatico di volume maggiore (350 e 950 ml rispetto a 145 e 145 ml). Si osserva, in modo simile alla diapositiva precedente, una influenza dell'età sulla deposizione polmonare di salbutamolo. Inoltre sia tra 1 e 4 anni che tra 6 ed 8 anni la deposizione polmonare è superiore rispetto allo studio precedente, probabilmente in rapporto ad un volume maggiore dello spacer. Cinque bambini asmatici di età compresa tra gli 8 e 12 anni (quadrato) inalavano dallo spacer con un unico respiro massimale e lento, con una pausa respiratoria di 10 secondi dopo l'inspirazione: la deposizione polmonare era di circa il 40% con questa variazione del pattern respiratorio. Vedremo più avanti l'importanza di questo aspetto.

Il ruolo del volume degli spacers è dubbio ma sembrerebbe evidente in questa diapositiva: occorre peraltro considerare che gli studi di deposizione polmonare "in vivo" con gamma camera sono poco confrontabili tra di loro per le possibili differenze metodologiche.

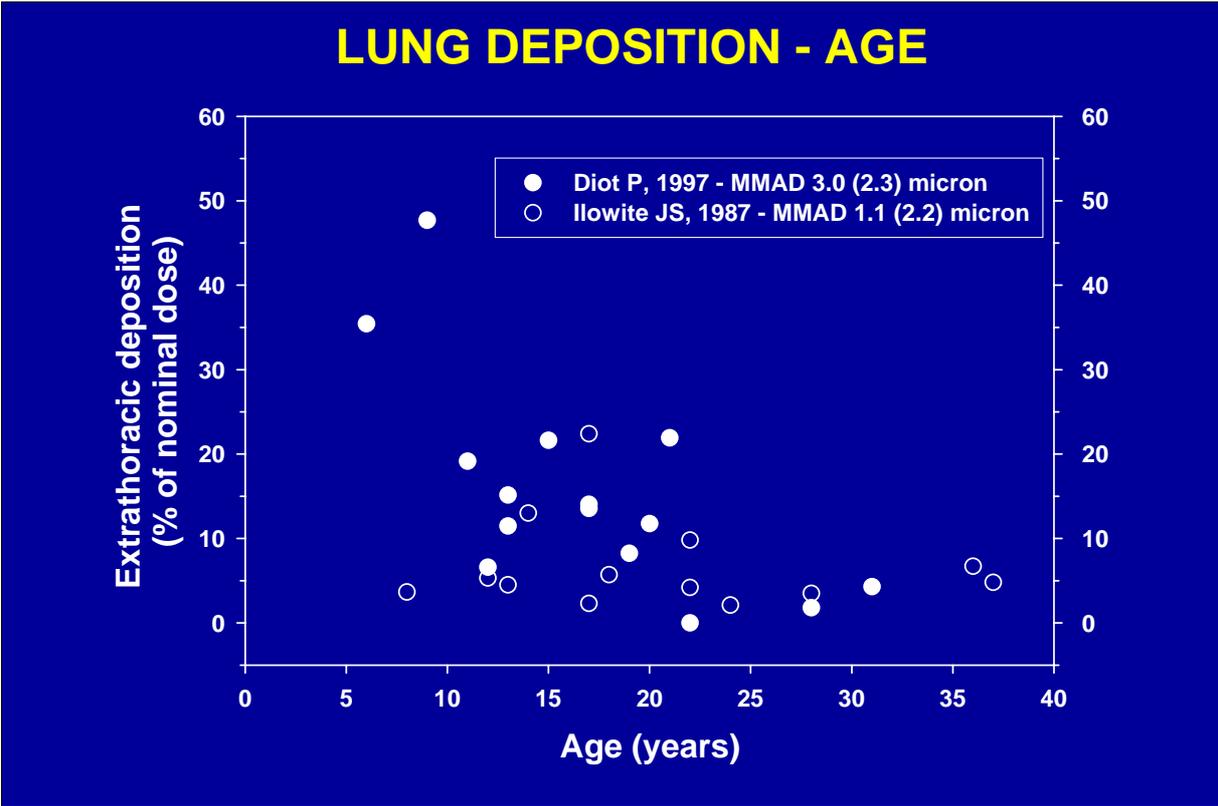
LUNG DEPOSITION - AGE

	Age (yrs)	Therapeutic index [#]
Chua HL, 1994	0.3 - 1.4	0.02
Mallol J, 1996	0.2 - 2	0.13
	0.2 - 2	0.83
Wildhaber JH, 1999	2 - 4	0.56
	5.2 - 8.3	0.88
Mukhopadhyay, 1994	4 - 23	1.40
Howite JS, 1987	8 - 36	1.81
Diot P, 1997	6 - 31	2.82

[#]: lung deposition/extrathoracic deposition ratio

11

L'indice terapeutico è il rapporto tra deposizione polmonare e deposizione extratoracica di un farmaco. Questo rapporto è molto basso nei lattanti e cresce fino ad essere maggiore di 1 ad età superiori ai 6-8 anni.



12

Nella diapositiva sono considerati i risultati di due studi con gamma camera del gruppo di New York, eseguiti perciò con la stessa metodologia. I pazienti CF inalavano attraverso un boccaglio. La frazione di deposizione extratoracica si riduce progressivamente dai 5 ai 20 anni di età. Ciò suggerisce che anche variazioni anatomiche del faringe e laringe legate all'età possono modificare la deposizione extratoracica e polmonare.

LUNG DEPOSITION - AGE

No. of subjects	65	33
Mean age (yrs)	2.5	7.6
Inhalation modality	mask	mouthpiece
BAL RhDNase ($\mu\text{g/ml}$ ELF)[#]	1916 (764-3954)	1379 (675-3667)

[#]: data are median and interquartile range from 25th to 75th centile

(Wagener JS et al., J Pediatr 1998; 133:486 - CF)

13

Questo studio del gruppo di Denver, del Prof. Accurso, ha valutato la deposizione polmonare di DNase, misurando il farmaco nel liquido di broncolavaggio prelevato con broncoscopia in due gruppi di pazienti con CF di età media di 2.5 e 7.6 anni, rispettivamente. Si osserva una grande variabilità nella deposizione polmonare di farmaco in ciascuno dei due gruppi di pazienti. Non vi era differenza significativa nella deposizione polmonare alle diverse età utilizzando questo metodo di valutazione della deposizione polmonare di un farmaco inalato.

LUNG DEPOSITION - AGE

DPI - Budesonide

Age group (yrs)	Pts No.	% of delivered dose [#]	% of nominal dose [#]	µg/inhalation [#]	µg/kg [#]
3-5	2	13 (2)	6 (5)	12 (9)	0.66 (0.5)
6-8	6	30 (9)	16 (7)	33 (13)	1.61 (0.68)
9-12	6	24 (5)	16 (5)	33 (9)	1.23 (0.31)
13-16	6	35 (8)	29 (9)	58 (18)	1.14 (0.47)

[#]: data are mean with SD in parentheses

(Devadson SG et al., Eur Respir J 1997; 10:2023 - CF)

14

La diapositiva mostra i risultati di uno studio di deposizione polmonare di budesonide, inalato da un erogatore a polvere secca in pazienti con fibrosi cistica di diversa età. La deposizione polmonare aumentava con l'età e vi era una relazione direttamente proporzionale tra deposizione polmonare e picco di flusso inspiratorio con questo sistema di erogazione di aerosol. Quando il picco di flusso inspiratorio era inferiore ai 30 L/m, come nei 2 pazienti di età inferiore ai 5 anni, la deposizione era scarsa ed aumentava a circa il 30% della dose nominale negli adolescenti. Se si considerava la dose polmonare di budesonide per kg di peso corporeo, questa non variava con l'età.

LUNG DEPOSITION - AGE

Considering gamma camera studies, the effect of age on lung deposition of medications is different for different devices:

Nebuliser and pMDI/spacers

Lung dose is markedly reduced with nasal inhalation through a face mask in infants and to a lesser extent in young children. The “filter effect” of upper airways can contribute to local and systemic side effects of drugs. Lung deposition does not increase after the age of about 6-8 years.

DPI

Above the age of 5-6 years, there is a positive relationship between lung deposition and both peak inspiratory flow and age. When the lung dose is corrected for body weight, there are no significant changes from childhood to adult age. Under 5 years of age DPI is not recommended.

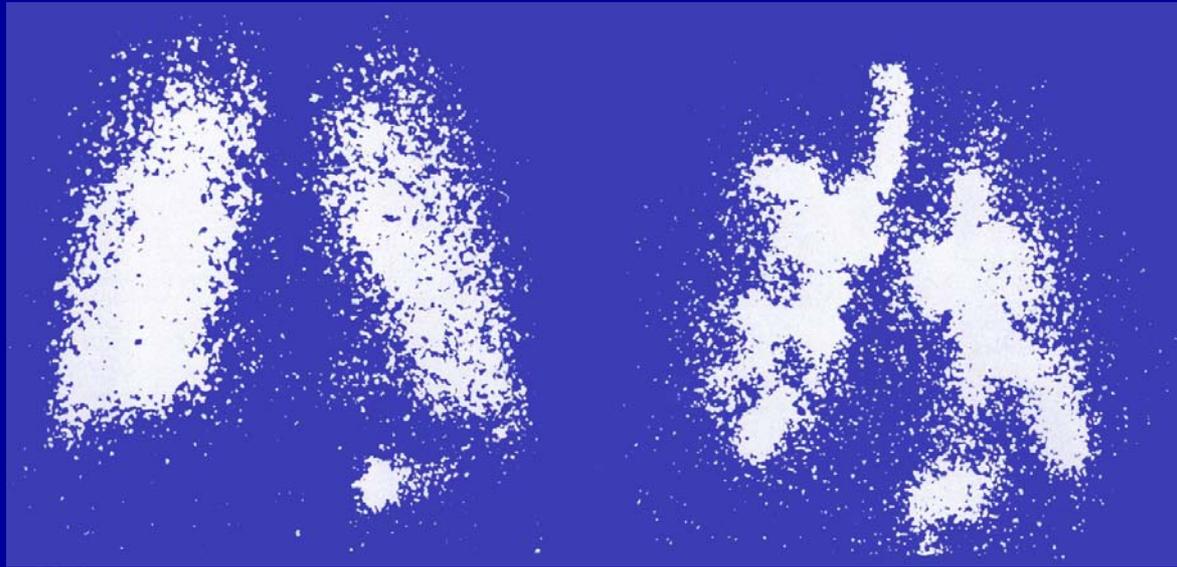
15

Per riassumere, gli studi di deposizione polmonare con gamma camera evidenziano un effetto dell'età che però è diverso per i diversi strumenti.

Nel caso di nebulizzatori jet e pMDI con spacers la dose polmonare di farmaci è marcatamente ridotta quando l'inhalazione avviene attraverso il naso nei lattanti e ridotta in minor misura nei bambini tra i 2 e i 6 anni. L'effetto filtro delle vie aeree superiori può contribuire agli effetti collaterali locali e sistemici. Dopo l'età di circa 6-8 anni non sembra esservi un aumento della deposizione polmonare legato all'età.

Nel caso degli erogatori a polvere secca vi è una relazione positiva tra dose polmonare di farmaco e picco di flusso inspiratorio e perciò l'età. Se la dose polmonare è corretta per il peso corporeo, non vi sono differenze tra adulti e bambini di età superiore ai 5-6 anni. Il DPI non è raccomandabile ad età inferiore ai 5 anni.

LUNG DEPOSITION - AIRWAY OBSTRUCTION



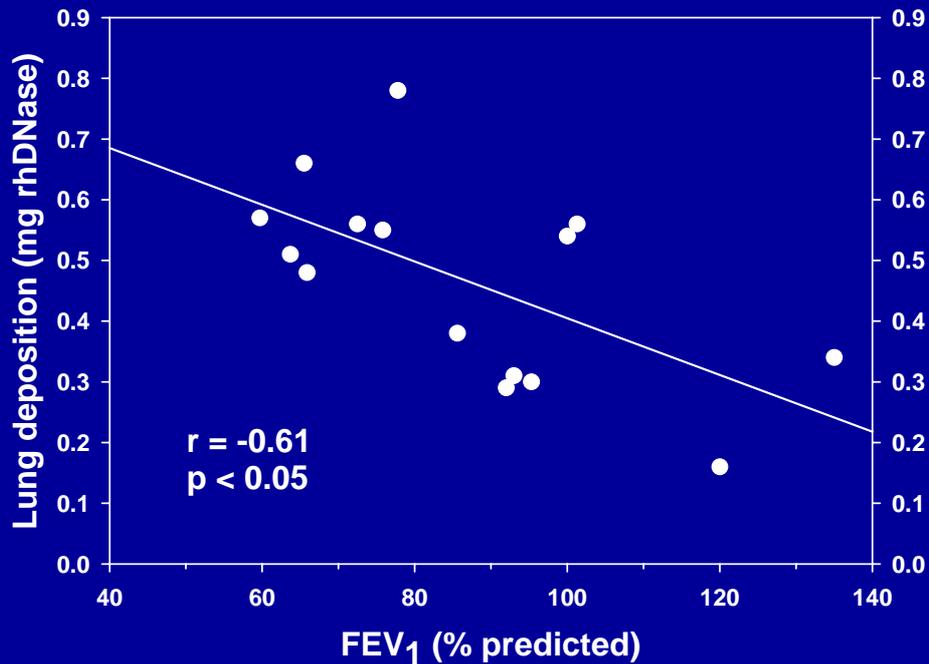
FEV₁ 83 % pred.

FEV₁ 36 % pred.

16

In questa diapositiva sono evidenti le differenze nella deposizione polmonare in due pazienti con asma. A sx, un paziente con funzione polmonare normale, la deposizione polmonare è omogenea anche alla periferia polmonare. A dx, in presenza di broncoostruzione severa, il radiocomposto si concentra nelle vie aeree centrali con poca penetrazione nella periferia polmonare.

LUNG DEPOSITION - AIRWAY OBSTRUCTION

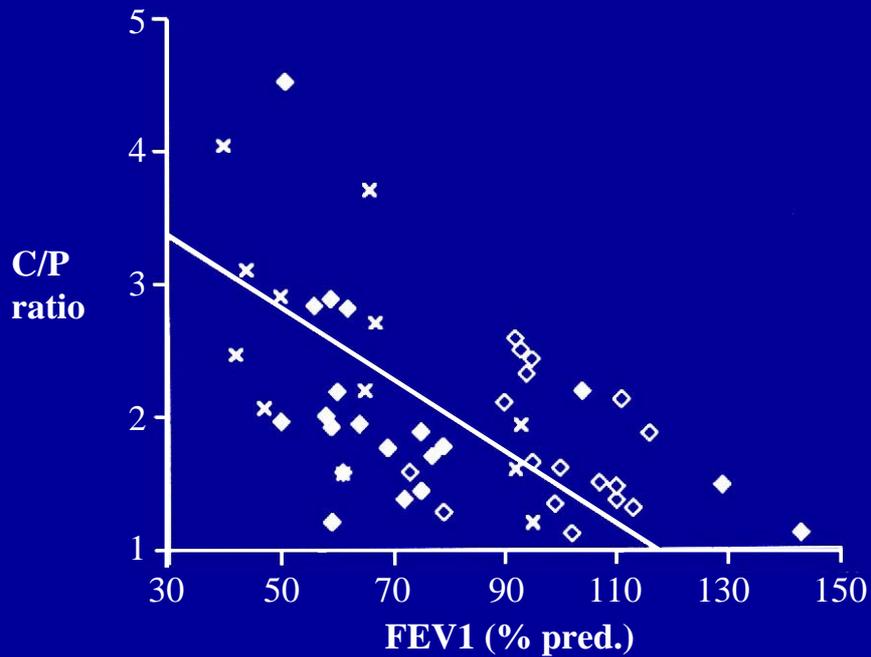


(Diot P et al., Am J Respir Crit Care Med 1997; 156:1662)

17

Nella diapositiva sono indicati i valori di deposizione polmonare di RhDNase in pazienti con CF: i pazienti con broncoostruzione moderata hanno una deposizione polmonare totale di farmaco maggiore rispetto ai pazienti con funzione polmonare normale. Questi dati confermerebbero quanto è suggerito dai modelli teorici di deposizione polmonare: la broncoostruzione agirebbe come un “filtro” sull’aerosol, intrappolando per impatto inerziale più particelle di aerosol nel polmone, rispetto a soggetti con normale funzione polmonare.

LUNG DEPOSITION - AIRWAY OBSTRUCTION



(Regnis JA et al., Experim Lung Research 2000; 26:149)

18

Questa diapositiva mostra che vi è una relazione inversa tra severità della broncoostruzione e l'indice C/P, cioè il rapporto tra deposizione centrale e periferica. Quando il FEV1 è inferiore al 70 % predetto, come in pazienti con fibrosi cistica o dismotilità ciliare, questo rapporto è superiore a 2, indicando una prevalente deposizione nelle vie centrali. Soggetti con funzione polmonare normale avevano un valore del rapporto C/P compreso tra 1 e 2, indicando una deposizione anche nella periferia polmonare.

LUNG DEPOSITION - AIRWAY OBSTRUCTION

Airway obstruction affects both total and regional lung deposition. Airway obstruction acts as a “filter” of inhaled medications, extracting aerosol particles in central airway by impaction mechanisms and preventing distribution of drugs into the lung periphery.

19

Possiamo concludere affermando che l'ostruzione bronchiale altera sia la deposizione polmonare totale che la deposizione regionale. L'ostruzione bronchiale agisce con un effetto di “filtro” sui farmaci inalati, estraendo ed intrappolando le particelle di aerosol nelle vie aeree centrali per meccanismo di impatto inerziale ed impedendo la loro distribuzione nella periferia polmonare.

LUNG DEPOSITION - BREATHING PATTERN

MMAD (GSD), μm	3 (1.6)	1.5 (1.4)
Tidal volume, L	1	max. (IC)
Insp. flow, mL/s	1000	370
Breathholding, s	no	20
Peripheral zone, %	10-14	26-38
Histamine		
PD₂₀ FEV₁, μg	13	180

(Ruffin RE et al., Am Rev Respir Dis 1978; 117:485 - Asthma)

20

Sin dagli anni 80 diversi studi hanno esaminato il ruolo del pattern respiratorio sulla deposizione polmonare. In questo studio l'inalazione di istamina era eseguita con due nebulizzatori ultrasonici, che producevano un diametro aerodinamico delle particelle rispettivamente di circa 3 e 1.5 micron. Con particelle di aerosol più piccole ed un pattern respiratorio caratterizzato da una unica inspirazione massima e lenta, con una pausa post-inspiratoria di 20 secondi, si otteneva una penetrazione periferica dell'istamina marcata del 30-40% rispetto ad un valore del 10-14% ottenuto con 5 respiri di 1 litro realizzati con flusso inspiratorio maggiore. La curva dose-risposta dell'istamina era molto diversa: una riduzione del FEV1 del 20% era ottenuta ad una dose di 13 microgrammi quando la deposizione di farmaco era centrale e ad una dose di 180 microgrammi quando la deposizione di farmaco era più periferica. Questi risultati e l'effetto prevalente dell'istamina sulle vie aeree centrali sono stati confermati da altri studi.

LUNG DEPOSITION - BREATHING PATTERN

pMDI

No.	7			7			5		
Insp. flow, mL/s	500	500	500	500	500	500	1500	1500	1500
Breathholding, s	4	4	4	10	10	10	10	10	10
Lung volume of actuation, % VC	20	50	80	20	50	80	20	50	80
Lung deposition, % of nominal dose [#]	12 (2)	7 (1)	7 (1)	14 (2)	14 (2)	14 (2)	9 (2)	7 (1)	6 (1)

#: data are mean with SEM in parentheses

(Newman SP et al., Eur J Respir Dis 1982; 63(Suppl 119):57 - Asthma - salbutamol)

21

In questo altro studio alcuni pazienti asmatici inalavano il salbutamolo con un erogatore pressurizzato e predosato. La deposizione polmonare totale era maggiore quando il flusso inspiratorio era basso (500 mL/s) e vi era una pausa di 10 secondi dopo l'inspirazione. Riducendo la pausa post-inspiratoria a 4 secondi, solo erogando l'aerosol a basso volume, cioè al 20% di CV si ottenevano valori di deposizione totale sovrapponibili. Nei pazienti che inalavano più rapidamente (flusso inspiratorio di 1500 mL/s) la deposizione polmonare totale era di circa la metà.

Un basso flusso inspiratorio avrebbe lo scopo di evitare l'impatto inerziale delle particelle di aerosol nelle vie centrali e di facilitare la sedimentazione nella periferia. La pausa post-inspiratoria avrebbe lo scopo di favorire la deposizione polmonare con il meccanismo di sedimentazione, che è tempo dipendente.

LUNG DEPOSITION - BREATHING PATTERN

MMAD (GDS), μm	3.7 (3.0)		1.0 (2.6)	
Insp. flow, mL/s [#]	200 (35)	517 (85)	300 (85)	635 (135)
Respir. rate, bpm	17	15	19	17
Lung deposition, % of the inhaled dose [#]	53 (18)	41 (16) [¶]	63 (17)	53 (14) [¶]
C:P ratio [#]	2.3 (1.5)	2.5 (1.5)	2.1 (1.0)	3.2 (2.0) [¶]
Skew [#]	1.7 (0.7)	1.6 (0.7)	1.5 (0.5)	1.7 (0.6) [¶]

[#]: data are mean with SD in parentheses; [¶]: p<0.05 for differences with slow insp. flow (Laube BL et al., Chest 2000; 118:1069 - CF)

22

I dati di questo studio si riferiscono a 9 pazienti adulti con CF, che avevano un valore medio di FEV1 del 65% predetto ed un range che variava dal 25 al 124% predetto. Lo studio era randomizzato e cross-over. Si confrontavano due nebulizzatori che erogavano particelle di diametro aerodinamico rispettivamente di 3.7 e 1 micron. Per ciascun nebulizzatore si confrontavano un respiro a volume corrente ad un flusso inspiratorio di 200 o 300 mL/s rispetto ad un flusso inspiratorio maggiore e pari a 500-600 mL/s.

Si otteneva una deposizione polmonare maggiore con particelle più piccole (63 e 54% della dose inalata). Inoltre si ottenevano una deposizione più periferica (rapporto C:P inferiore) ed una deposizione più omogenea (valore di skew inferiore) con un diametro aerodinamico delle particelle di 1 micron, quando il flusso inspiratorio era inferiore e pari a circa la metà di quello del respiro corrente di un adulto.

I risultati di questo studio andrebbero confermati.

LUNG DEPOSITION - BREATHING PATTERN

Jet Nebuliser

Particle size of about 1 μ and a slow inspiratory flow rate are two major determinants for targeting aerosolised medications to small, peripheral airways in patients with CF.

pMDI + non-electrostatic spacer

A slow inspiratory flow rate decreases the oropharyngeal deposition. Breathholding at the end of inhalation enhances the residence time of aerosol and so increases deposition by sedimentation.

DPI

The dose delivered to the lung is correlated to the peak inspiratory flow (maximal and sustained inspiratory effort). Mouth-washing may reduce oral deposition.

23

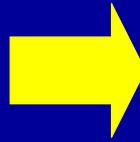
Si può concludere nel caso del nebulizzatore che il diametro di particelle di circa 1 micron ed un basso flusso inspiratorio sono i due principali fattori che consentono di erogare un farmaco inalato in misura maggiore alla periferia polmonare.

Utilizzando un pMDI un basso flusso inspiratorio riduce la deposizione orofaringea per impatto inerziale. Una pausa post-inspiratoria aumenta il tempo di residenza nelle vie aeree ed il meccanismo di sedimentazione delle particelle aerosol.

Utilizzando i dispositivi a polvere secca la dose polmonare è positivamente correlata con il picco di flusso inspiratorio ed uno sforzo inspiratorio massimale e sostenuto è raccomandabile. Con questi erogatori vi è una deposizione nella bocca elevata ed il lavaggio, il risciaquo della bocca riduce la deposizione in queste sedi.

CYSTIC FIBROSIS

**fraction and pattern
of lung deposition**

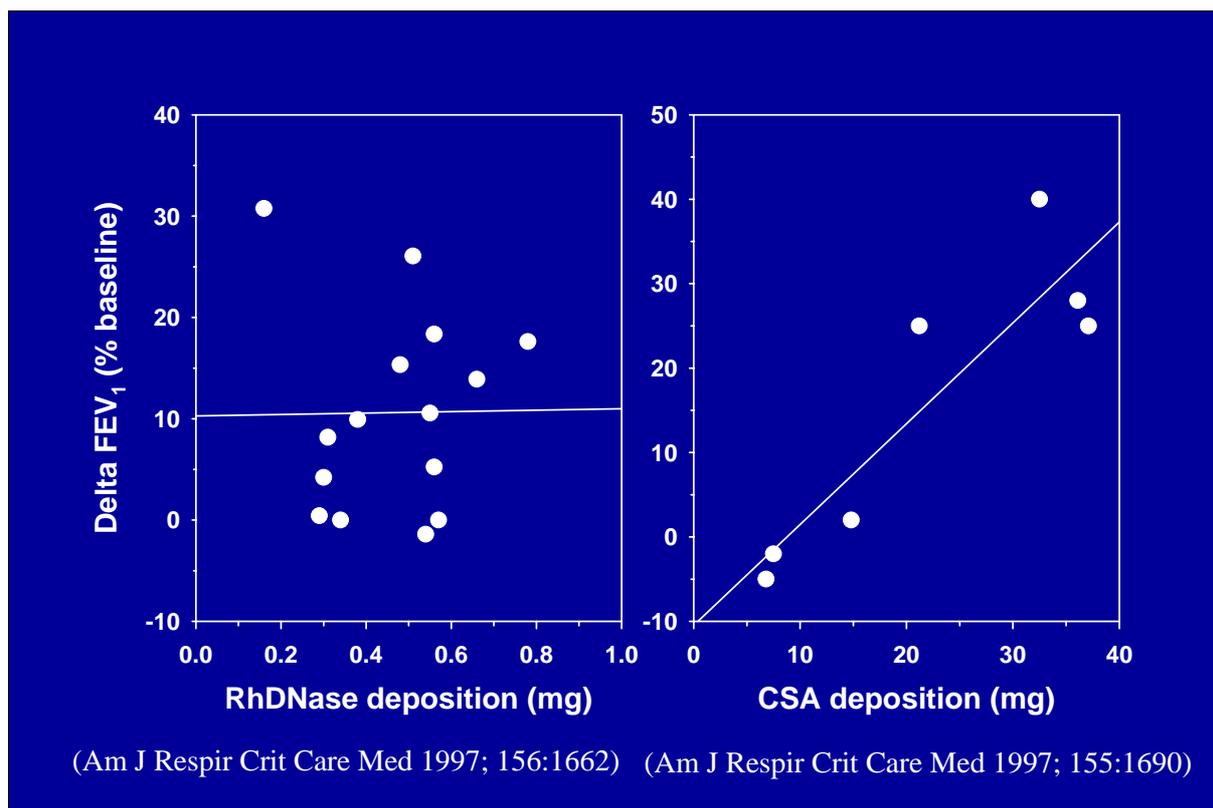


**clinical efficacy
of aerosolised
medications**



24

La ricerca nei prossimi anni, utilizzando anche studi “in vivo” con gamma camera, dovrebbe essere rivolta ad identificare la relazione tra l’entità della deposizione ed il pattern di deposizione e l’efficacia clinica di un farmaco inalato. Ciò permetterebbe di ottimizzare ed individualizzare il trattamento aerosolico con farmaci.



25

Alcuni risultati preliminari sono indicati in questa diapositiva.

Sulla sinistra è mostrata l'assenza di relazione tra deposizione polmonare di RhDNase e la perdita di funzione polmonare alla sospensione del farmaco per 2 settimane. Per questo farmaco non sono ancora noti i meccanismi per i quali la funzione polmonare migliora.

Sulla destra si osserva invece una buona relazione tra deposizione polmonare di ciclosporina somministrata per via aerosolica ed il guadagno di funzione in pazienti trapiantati con rigetto.

PEAK SPUTUM CONCENTRATION OF ANTIBIOTICS

	Aerosolised antibiotic	No.	Mean FEV ₁ (% pred.)	Peak Sputum Concentration# (µg/g)
Ilowite JS, 1987	Gentamicin 160 mg	8	65	377 (62-810)
Mukhopadhyay S, 1994	Tobramycin 120 mg	9	60	401 (105-710)
Eisenberg J, 1997	Tobramycin 300 mg	60	60	393 (57-1998)¶ 452 (47-3724)¶

#: data are median with range in parentheses; ¶: no relationship with age and FEV₁% pred.

26

Il picco di concentrazione di antibiotico nello sputo potrebbe rappresentare una misura surrogato di deposizione polmonare di antibiotico. Si osserva nella diapositiva l'ampia variabilità di concentrazione di antibiotico nello sputo nei pazienti con CF. Le limitazioni di questa misura surrogato sono fondamentalmente due: la concentrazione nello sputo può riflettere una deposizione nelle vie centrali; inoltre nello studio più recente che ha utilizzato 300 mg di tobramicina non era stata trovata relazione tra concentrazione nello sputo ed età o severità della broncoostruzione.

Mentre diversi studi clinici hanno dimostrato una efficacia clinica degli antibiotici somministrati per via aerosolica, non conosciamo la relazione tra deposizione polmonare di antibiotico o concentrazione di antibiotico nello sputo e l'efficacia clinica.

CONCLUSIONS - 1

- **Lung dose** of aerosolised medications is the dose that determines clinical efficacy and risk of side-effects.
- Lung deposition of drugs is related to the **delivery device**. Therefore the device should be considered an integral part of the prescription.
- Effective components of the lung dose are also changes in **airway geometry and lung physiology** during childhood, the severity of **lung disease** and the **breathing pattern**.
- To provide **optimal inhalation therapy** more information is needed about the relationship between age and lung dose, the rate of clearance of drug from the airway and the site of action of drugs.
- **Radioaerosol studies** are important, since they are performed under conditions that combine all the factors that determine aerosol deposition and pattern of distribution, including the effect of disease.

27

Concludendo:

- La dose polmonare di farmaci somministrati per via aerosolica è la dose che determina l'efficacia clinica ed il rischio di effetti collaterali.
- La deposizione polmonare di farmaci è correlata allo strumento erogatore. Perciò lo strumento dovrebbe essere considerato parte integrante della prescrizione.
- Componenti determinanti della dose polmonare di farmaci sono anche le variazioni di geometria delle vie aeree e nella fisiologia polmonare che si verificano durante l'infanzia in rapporto alla crescita corporea, la severità della malattia polmonare ed il pattern respiratorio applicato durante la terapia inalatoria.
- Per arrivare ad una terapia inalatoria ottimale vi è necessità di più informazioni sulla relazione tra deposizione polmonare ed età, la clearance dei farmaci inalati ed il sito di azione dei farmaci stessi.
- Gli studi con aerosol marcati sono importanti, poichè sono eseguiti nelle condizioni che combinano tutti i fattori che entrano in gioco a determinare la deposizione polmonare ed il pattern di distribuzione, compresa la presenza di malattia polmonare.

CONCLUSIONS - 2

The **compliance of the patient** to the inhalation therapy is probably at least relevant to drug delivery as any other aspect of aerosol science.

To improve the compliance, health care providers should verify regularly:

- the efficacy of aerosolised medications;
- the acceptability and preference of delivery devices;
- the employment of proper inhalation technique;
- the delivery time;
- the timing and sequence of different aerosolised medications and their relationship with chest physiotherapy.

28

La compliance del paziente alla terapia inalatoria è probabilmente rilevante quanto tutti gli altri fattori considerati.

Per migliorare la compliance, gli operatori sanitari devono verificare regolarmente:

- l'efficacia dei farmaci somministrati per via aerosolica, nel tentativo di ottimizzare ed individualizzare il trattamento;
- l'accettabilità e la preferenza degli strumenti e poter proporre delle alternative, quando è possibile;
- l'uso di una tecnica inalatoria appropriata;
- la durata dell'erogazione di farmaci, preferendo, dove possibile, tempi inferiori di erogazione;
- il timing e la sequenza nella inalazione di diversi farmaci e la loro relazione con la fisioterapia respiratoria.