

# Inhalációs eszköz innováció az adherencia és a perzisztencia javítására

Dr. Rónai Zoltán

Arany Kehely Egészségcentrum, Pécs

**A**z inhalációs gyógyszerbevitel az asztma és a krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) kezelésének legelterjedtebb módja. Mindkét kórkép esetén hatékony gyógyszerek állnak rendelkezésünkre, azonban a rossz terápiás adherencia és az elégtelen perzisztencia miatt a betegek tünetei az elvárhatónál súlyosabbak, életminőségük rosszabb, gyakoribbak az exacerbációik, gyakrabban kerülnek kórházba és magasabb a mortalitásuk, összességében pedig betegségük jelentős többletköltséggel jár az egyén és az egészségügyi ellátórendszer számára egyaránt<sup>1-4</sup>.

## Terápiás adherencia és perzisztencia

Az adherencia és a perzisztencia egymással összefüggő, mégis különböző fogalmak.

Az **adherencia** annak a mértéke, mennyire felel meg a beteg az orvos által előírtaknak a gyógyszeresedés időzítése és a bevitt adagok tekintetében. A rossz adherencia két formában jelentkezhet. Egyrészt előfordulhat, hogy a beteg kiváltja, de *nem rendszeresen* vagy *nem az előírt adagban* használja a gyógyszert, másrészt pedig megtörténhet az is, hogy a beteg kiváltja és rendszeresen használja az inhalációs gyógyszert, azonban *rossz technikával*. A szárazporbelégzők használata sokkal egyszerűbb, mint az adagolás aeroszoloké, mégis több vizsgálatban beszámoltak arról, hogy az inhaláció során előfordul – a hatóanyag bejutását jelentős mértékben rontó és akár a kezelés kudarcához vezető – kritikus hibák gyakorisága akár 50% is lehet még akkor is, ha előtte a betegeket szakszerűen tájékoztatták az eszköz helyes használatáról<sup>5-8</sup>.

A **perzisztencia** a terápia megkezdése és a beteg által történő felfüggesztése közötti időtartam, a betegek hosszú távú viselkedésének jó indikátora<sup>5</sup>. Az elégtelen terápiás perzisztencia azt jelenti, hogy a beteg egy idő után *nem váltja ki a gyógyszert*. Több tanulmányban is

beszámoltak a krónikus betegségek kezelése során tapasztalható elégtelen perzisztenciáról<sup>7,8</sup>. Ismert, hogy az asztma és a COPD inhalációs kezelésére adott gyógyszerek használatát sok beteg még jóval azelőtt abbahagyja, hogy a kezelés várható előnyös hatásai kialakulhatnának<sup>7</sup>. Egy vizsgálatban az asztmás betegeknek a fenntartó kezelést felfüggesztők aránya 43% volt<sup>7</sup>. Egy másik vizsgálatban több mint 5000 olyan beteg közül, akik kiváltották a szalmeterol/flutikazon fix kombinációt, 59%-uk a vizsgálat egy éve alatt többször már nem váltotta ki a gyógyszert, a gyógyszert kiváltó betegek száma az idő előrehaladtával folyamatosan csökkent, és az év végére csupán 9%-uk maradt gyógyszerhasználó<sup>8</sup>.

A korábbi retrospektív vizsgálatok igazolták, hogy asztma és COPD esetén a terápiás perzisztencia messze nem optimális<sup>9-11</sup>. Egy kohorsz vizsgálatban COPD-s betegeknek figyelték a hosszú hatású muszkarinerg antagonisták, a hosszú hatású béta-adrenerg szerek (LABA) és a LABA + inhalációs kortikoszteroid fix kombinációk esetén a gyógyszerhasználatot, és az egy éves megfigyelési időszak végén már csak a betegek 21–27%-a folytatta az eredetileg megkezdett kezelést<sup>10</sup>. Hasonlóan alacsony, 5–20%-os egy éves perzisztenciát tapasztaltak kanadai COPD-s betegeknek<sup>12</sup>.

Az új szárazporbelégzők tervezése és fejlesztése során a betegekkel szorosan együttműködve keresnek megoldásokat ezekre a problémákra.

## Forspiro® – Hogyan készítsünk inhalációs eszközt a betegekkel közösen?

Elsőként 2003-ban, a British Thoracic Society asztmate-rápiás útmutatójában szerepelt az inhalációs eszköz legfontosabb ismérvei között a *patient preference*, azaz hogy a betegek mennyire kedvelik az eszközt<sup>13</sup>. Az új eszközök fejlesztésekor ezért alapvetően fontos és teljesen logikus,

hogyan a leendő felhasználók igényeit már a fejlesztés legkorábbi fázisaitól kezdve felmérjék, és ezekhez igazodva alakítsák az eszköz tulajdonságait. Fontos, hogy a betegeket már a tervezés kezdeti lépéseibe is bevonják, mert az eszközhasználat számos olyan apróbb nehézsége derülhet ki a betegek megkérdezésével, amit a fejlesztők a tervezőasztal mellett esetleg már megoldottnak hisznek<sup>14,15</sup>. A betegek bevonása a formatervezőknek is segít az igények megértésében, és ellenőrizhetik, hogy a tervezett formai megoldások megfelelőek-e, illetve hogy mely pontokon kell még finomítani vagy javítani azokon.

Eason és Dixon leírt egy olyan metodikát, amivel az inhalációs eszközök fejlesztése során a betegek igényeit a munkafolyamat minden fázisában figyelembe lehet venni<sup>16</sup>. Ezt a módszert alkalmazták a Forspiro® formatervezése során is. Az eszközt olyanra tervezték, hogy **a használat egymást követő lépései magától értetődőek legyenek**, azokat a beteg önállóan ki tudja találni. Ehhez már az eredeti tervben is szerepeltek színek, formák és felületi kiképzések, azonban ezeket a fejlesztés alatt végzett tesztelések eredményei alapján több alkalommal is hozzáigazították a betegek igényeihez.

A fejlesztés során az eszköz használhatóságát folyamatosan tesztelték asztmás és COPD-s betegeken. Vizsgálatokat végeztek különböző betegcsoportokban, korábban inhalációs eszközt használóknál és ilyen eszközt korábban még nem használóknál, különböző nemzeti-ségűeknél, előzetes tájékoztatással és tájékoztatás nélkül. Az előzetes tájékoztatás nélküli vizsgálatok jelezték, mennyire magától értetődő az eszköz használata.

A Forspiro®-n a színek használata, a formák, a felületek, a látható és tapintható visszajelzések segítik a beteget abban, hogy elsősorban minden előzetes tájékoztatás nélkül is helyesen tudja használni az eszközt.

Ezek a jelzések a következők: látszik a bliszterszalag mozgása és rajta az adag száma; klikk hang jelzi a védő-

kupak, illetve az adagolókar nyitását és zárását; látszanak az elhasznált, kiürült bliszterek, ami megnyugtatja a beteget, hogy helyesen szippantotta ki a gyógyszert az eszközből (1. ábra).

## Hogyan javíthatja az inhalációs eszköz az adherenciát?

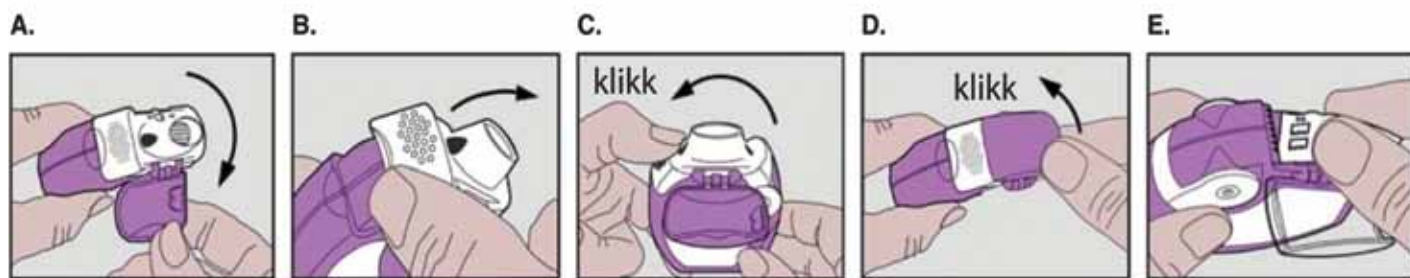
A Forspiro®-t úgy tervezték, hogy használatának betanítása és a mindennapos használata is egyszerű legyen, és ennek köszönhetően 90% feletti pontszámokat ért el az asztmás és COPD-s betegek körében végzett preferencia vizsgálatokban<sup>17</sup>.

Schulte és munkatársai hét szárazporbelégzőt vizsgálva rögzítették az eszközhasználat során elkövetett kritikus hibák gyakoriságát és a betegek eszköz-preferenciáját<sup>18</sup>. Kiderült, hogy a legkevesebb hibát azoknál az eszközöknél követték el, amelyeket a legjobban szerettek a betegek, azaz **ha a beteg szívesen szippant gyógyszert az eszközből, akkor annak a használata kevesebb hibával jár, és az adherencia is javul**<sup>18</sup>. Az eszköz helyes használatának vizsgálata mellett azt is figyelték, milyen hibás eszközhasználati módok fordulhatnak elő, és azt is elemezték, hogy az eszköz formatervének mely részletei okoznak olyan zavart, ami ilyen hibákhoz vezethet.

Ha a betegekkel együttműködve az ő igényeiket és preferenciáikat már a tervezés korai fázisától beépítjük az eszköz formatervébe, akkor biztosak lehetünk abban, hogy a kész eszköz meg fog felelni a betegek elvárásainak, és nem fogunk váratlan problémákba ütközni a használat során<sup>14</sup>.

## Majdnem ideális gyógyszerbelégző

Az ideális gyógyszerbelégző kifejlesztése komoly kihívás, amit jól mutat az, hány különböző formájú és működési elvű eszköz van a piacon. Az inhalációs eszköz kulcsfon-



**1. ábra:** A Forspiro® magától értetődő használatát segítő jelek és visszajelzések. **A.** Színek és formák segítik a szájrész és a védőkupak megkülönböztetését. A szájrész akkor válik láthatóvá, ha a kupakot felnyitják. A még felhasználható gyógyszeradagok száma rá van írva a bliszterszalagra. A szám állása jelzi, milyen irányban kell tartani az eszközt. **B.** Redőzött hüvelykujjtámaszték jelzi, hogy az adagolókart hol kell megemelni. A beteg a kar emelése közben látja, ahogyan a következő bliszter a helyére csúszik, és a bliszterszalagra írt adagszám eggyel csökken. **C.** Jól hallható klikk hang jelzi, amikor az adagolókar visszazárása megtörtént. **D.** A védőkupak visszazárását egy finomabb hang jelzi. **E.** A használt bliszterek megtekintésével a lyukasztási mintázat alapján megnyugatóan ellenőrizhető, hogy az eszköz rendesen működik. Az eszközre nyomtatott fűrészfogazat és a bliszterszalagon lévő szaggatott vonal utal arra, hogy az elhasznált blisztereket le kell tépni.<sup>17</sup>

tosságú szerepe a hatékony kezelésben és a használata közben elkövethető hibák nagy száma számos szerzőt inspirált arra, hogy meghatározza az ideális gyógyszerbelégző tulajdonságait<sup>19-27</sup>. Ennek során felhasználták asztmás és COPD-s betegek körében e témakörben végzett felmérések eredményeit is<sup>22</sup>. Az ideális gyógyszerbelégzőnek a következő tulajdonságokkal kellene rendelkeznie:

- könnyen használható<sup>19-26</sup>
- visszajelzést ad a betegnek arról, hogy a gyógyszeradagot sikeresen bejuttatta<sup>19-23,25,26</sup>
- pontos és megbízható a dózisbevitel<sup>19-21,23-26</sup>
- könnyen megtanítható és könnyen megtanulható a használata<sup>20-23,26</sup>
- szeretik a betegek<sup>19,20,22,24,26</sup>
- mutatja a betegnek, hogy még hány gyógyszeradag maradt az eszközben<sup>19,20,22,23,26</sup>
- kisméretű, diszkrét és hordozható<sup>20,22,23,25,26</sup>
- újratölthető<sup>19,20,22,26</sup>
- védi a hatóanyagot a környezeti nedvességtől<sup>22,23,25</sup>
- többféle hatóanyaggal is használható<sup>20,24,26</sup>
- nem szennyezi a környezetet<sup>19,22</sup>

A Forspiro® fejlesztése során törekedtek arra, hogy ezeknek a szempontoknak a lehető legjobban megfeleljenek, ami egy kivétellel (nem újratölthető) sikerült is.

### Könnyen használható eszköz

A betegek az inhalációs eszköz legfontosabb tulajdonságának a könnyű kezelhetőséget tartják, és az egyszerűen használható eszközöket jobban szeretik. Az egyszerűség önmagában azonban nem elegendő, mert még a legegyszerűbben kivitelezhető művelet is kihívást jelenthet, ha nem kapunk megfelelő tájékoztatást arról, hogyan kell végrehajtanunk.

Ezért ma már sokan azt javasolják, hogy az eszköz használata legyen magától értetődő, az egymást követő lépések sorrendjét a beteg – az eszközt kézbe véve – magától is ki tudja találni még akkor is, ha előzőleg nem mutatta be neki senki<sup>28,29</sup>. Fontos azért szem előtt tartani azt, hogy ami magától értetődő az egyik betegnek, az nem biztos, hogy a másoknak is az. Ezt a kérdést eddig még sehol nem tették klinikai vizsgálat tárgyává, mindenesetre a „magától értetődőség” megfelelő tesztje lehet az, hogy a beteg képes-e hatékonyan használni az eszközt úgy, hogy előtte semmilyen tájékoztatást nem kapott.

Egy könnyen használható eszköz esetén a betegnek

- **nem kell erőlködni**, mert az eszköz használatához szükséges lépések száma és összetettsége minimális, és ezeket nem kell időben összehangolnia sem egymással, sem a beléggzéssel;
- **nem kell gondolkodnia**, mert az eszköz használatá-

hoz szükséges lépések egymás utáni sorrendje és az eszköz működési elve egyértelmű;

- **nem kell aggódnia**, mert az eszköz visszajelzést ad arról, hogy a működtetéshez szükséges lépések megtörténtek, és az eszköz megfelelően működik.

Számos vizsgálatban igazolták a helyes inhalációs technika betanításának, rendszeres ellenőrzésének és ismételt betanításának fontosságát és előnyeit<sup>26,30,31</sup>. Egy magától értetődően használható inhalációs eszköz esetén a használat megértése a betegről kisebb erőfeszítést igényel, könnyebben megtanulható, az eszköz hosszú távú használata könnyebben elfogadható, és mindez hozzájárulhat a jobb adherenciához és a kezelés hosszú távú hatékonyságához.

### A beteg képességeihez igazodó eszköz

Fontos, hogy az inhalációs eszközt tudja használni az a betegcsoport, amelyiknek szánták, ezért tekintettel kell lenni az idősebb betegek fizikai teljesítményére és képességeire. Különös figyelmet kell fordítani

- az eszköz áramlási ellenállására – az eszköz széles áramlási tartományban legyen képes áramlástól független hatóanyag bevitelre;
- a csökkent fizikai képességekkel bíró betegekre – az eszközt rossz látás, remegő kéz és ízületi fájdalom esetén is lehessen használni.

### Hogyan javíthatja az inhalációs eszköz a perzisztenciát?

A perzisztencia hiánya inhalációs gyógyszerek esetén jelentős probléma, asztma és COPD esetén a kezelés eredményességét komolyan rontja. A korábbi vizsgálatokban elsősorban az adherenciát befolyásoló tényezőket kutatták, újabban azonban egyre inkább a kezelést abbahagyó betegek felé fordul a figyelem, mert a terápia perzisztencia még az adherenciánál is fontosabb a kezelés hosszú távú sikeréhez. A rossz adherencia javítását célzó stratégiák eltérhetnek az elégtelen perzisztencia esetén alkalmazandó módszerektől, ezért alapvetően fontos, hogy mielőbb feltárjuk a perzisztenciát meghatározó tényezőket. Még viszonylag kevés ilyen vizsgálat történt a jelenleg használt asztma és COPD gyógyszerek vonatkozásában<sup>7,8</sup>, holott nagy szükség lenne az összefüggések szélesebb feltárására.

Az asztmás és COPD-s betegek perzisztenciáját befolyásolhatja a tünetek hiánya, a gyógyszer használatával kapcsolatos információk hiánya vagy az inhalációs eszköz használatával összefüggő nehézségek. Sokféle inhalációs eszközt használnak asztma és COPD kezelésére, és ezek

helyes használata mind más és más technikát igényelhet. A dizájn, az inhalációs eszköz formája, a már elsőre könnyű használat, a magától értetődően következő használati lépések, melyek segítenek abban, hogy az inhalációs technika hosszú távon is megfelelő maradjon, mind befolyásolhatják a perzisztenciát.

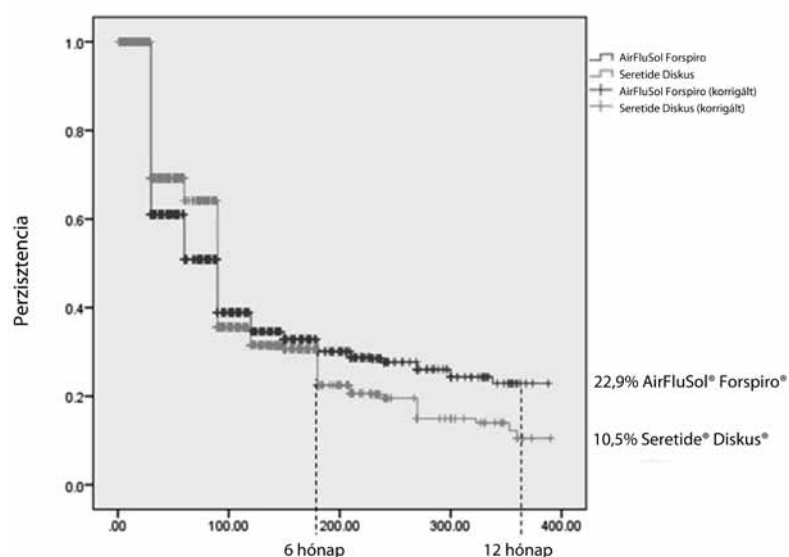
Korábban több vizsgálatban elemezték, milyen stratégiákkal lehet javítani a betegek terápiás adherenciáját inhalációs gyógyszerbevitel esetén<sup>3</sup>, a hosszú távú terápiás perzisztenciát azonban más faktorok határozzák meg és javítása is más megközelítést kíván.

A látszólag könnyen használható inhalációs eszközök esetén is fontos, hogy az orvos és a szakdolgozó érthetően és részletesen bemutassa az eszköz helyes használatát, és ismert tény, hogy az inhalációs technika az idő előrehaladtával még ebben az esetben is romlani fog<sup>32</sup>. Az olyan dizájn, ami segíti az eszköz magától értedő használatát, hozzájárulhat a jó terápiás perzisztenciához.

A Forspiro<sup>®</sup> esetén a specifikus dizájn elemeknek köszönhetően a használat egyes lépései magától értetődően következnek egymás után, ami hozzájárul az eszköz hosszú időn keresztül történő helyes használatához<sup>17</sup>.

## Hogyan vizsgálható a terápiás perzisztencia?

A gyógyszerfelírási és gyógyszerkiadási adatbázisokból nyert információk segítségével betekintést nyerhetünk a kezelés kapcsán mutató perzisztenciába<sup>9</sup>. Az Egyesült Államokban és Kanadában már a 80-as évek óta használnak ilyen adatokat kutatási célokra, Európában azonban csak a 90-es évek végén indultak hasonló farmakoepidemiológiai vizsgálatok, elsősorban háziorsvosi adatbázisok felhasználásával<sup>33,34</sup>. Az adatok segítségével meghatározható a kezelés időtartama, illetve meghatározható a gyógyszereszedés intenzitása is, ha összehasonlítjuk a két gyógyszerkiváltás közötti időintervallumot a kiváltott gyógyszeradaggal az előírt gyógyszereszedési ütem mellett lefedett napok számával<sup>6</sup>.



**2. ábra:** A két inhalációs készítmény esetén tapasztalt perzisztencia Kaplan-Meier görbéje. A 12 hónapos folyamatos kezelés valószínűsége AirFluSol<sup>®</sup> Forspiro<sup>®</sup> esetén  $0,229 \pm 0,02$ , Seretide<sup>®</sup> Diskus<sup>®</sup> esetén  $0,105 \pm 0,025$  volt<sup>37</sup>.

A gyógyszerkiváltási adatbázisok elemzése elfogadott módszer, de vannak jól ismert korlátai. A gyógyszerkiváltásra vonatkozó adatok nem adnak felvilágosítást arról, mikor és hogyan használta a beteg a kiváltott gyógyszert, mindössze annyi biztos, hogy elhozta a patikából<sup>8</sup>. A többféle indikációval rendelhető készítmények esetén az sem mindig egyértelmű, hogy a beteg milyen betegsége (asztmára vagy COPD-re) kapta a gyógyszert.

Korábban számos vizsgálatban kimutatták, hogy a rossz adherencia asztma és COPD esetén rontja a prognózist<sup>35,36</sup>, anonimizált adatok esetén azonban nem kereshető vissza, milyen hatással volt a szuboptimális perzisztencia a beteg állapotának alakulására.

## Terápiás perzisztencia Forspiro<sup>®</sup> esetén

Egy 2016. évi vizsgálatban német gyógyszerügyi adatbázisból nyert anonimizált adatok elemzésével 12 évesnél idősebb asztmás és COPD-s betegeknél szalmeterol/flutikazon fix kombinációval végzett kezelés során hasonlították össze a terápiás perzisztenciát két készítmény, az AirFluSol<sup>®</sup> Forspiro<sup>®</sup> és a Seretide<sup>®</sup> Diskus<sup>®</sup> esetén illesztett betegpárok elemzésével<sup>37</sup>.

AirFluSol<sup>®</sup> Forspiro<sup>®</sup> recepttel ellátott férfi és nőbetegeket véletlenszerűen párosítottak Seretide<sup>®</sup> Diskus<sup>®</sup> recepttel ellátott férfi és nőbetegekkel a kezelés kezdetének hónapja, életkor és nem szerint. Összesen közel 12 000 betegnél hasonlították össze a terápiás perzisztenciát.

A vizsgálat során a perzisztenciát a terápia megkezdése és felfüggesztése közötti időtartamként értelmezték. A kezelést folyamatban lévőnek tekintették, ha az előző receptkiváltás után legkésőbb 30 nappal kiváltották a következő receptet. Ha ez nem történt meg, azt a kezelés megszakításaként értelmezték. Ha a beteg más gyógyszerre váltott, a vizsgálatban az is a terápia megszakításának számított.

Ebben a nagy beteganyagban végzett retrospektív vizsgálatban a 12 hónapos megfigyelési időszak alatt az AirFluSol<sup>®</sup> Forspiro<sup>®</sup>-t használó betegek terápiás perzisztenciája több mint a kétszerese volt a Seretide<sup>®</sup> Diskus<sup>®</sup>-szal kezelt betegekének ( $0,229$  vs.  $0,105 - 2.$  ábra)<sup>37</sup>.

Az adatok kiindulási alapként szolgálhatnak a további kutatásokhoz, melyek révén jobban megérthetjük az elégtelen perzisztencia hátterét.



## Összefoglalás

A Forspiro® innovatív, Red Dot díjas szárazporbelégző<sup>38</sup>, ami az asztmás és a COPD-s betegek kezeléséhez egyhavi gyógyszeradagot tartalmaz. Egyszerű, jól áttekinthető dizájn és ergonómikus kialakítás jellemzi. Az alkalmazott színekontrasztok és ívek lendületessé teszik a formanyelvét. A tapintható felületeket és a kezelési módot a betegekkel szoros együttműködésben fejlesztették ki, és gondosan tesztelték a magától értetődő használhatóságot. Az eszközben innovatív megoldásnak számít a számozott bliszterszalag, amit a beteg számára látható módon mozgat előre egy finoman billenthető adagolókar. Az adagolókar lezárásakor a bliszter fedőfóliájának átszúrása egyértelműen hallható és érezhető. További vizuális kontrollt jelent az átlátszó oldalkamra, ami biztonságosan tárolja az elhasznált blisztereket, amíg azokat a beteg le nem tépi. Az eszköz környezetbarát, minimális anyagfelhasználással készült, és az utolsó dózis beszipantása után a bliszterszalag és a műanyag eszköztést jól szétválasztható és szelektív hulladékgyűjtőbe tehető.

Az eszközök formájának és használatának eltérései hatással lehetnek a betegek magatartására. A Forspiro® tervezése és fejlesztése során a könnyű használat mellett az egyes használati lépések magától értetődősége is lényeges szempont volt, annak érdekében, hogy az eszközt a betegek hosszú időn keresztül helyesen tudják használni<sup>17</sup>. Elérhető áron juthatnak hozzá a betegek, és ezzel is hatékony megoldást kínál a tartós gyógyszerhasználat során gyakori perzisztencia-problémák megoldására. ■

## Irodalom

- Bryant J, McDonald VM, Boyes A, et al. Improving medication adherence in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Respir Res* 2013; 14: 109.
- Thomas M. Why aren't we doing better in asthma: time for personalised medicine? *NPJ Prim Care Respir Med* 2015; 25: 15004.
- Mäkelä MJ, Backer V, Hedegaard M, Larsson K. Adherence to inhaled therapies, health outcomes and costs in patients with asthma and COPD. *Respir Med* 2013; 107: 1481-90.
- Levy ML, Hardwell A, McKnight E, Holmes J. Asthma patients' inability to use a pressurised metered-dose inhaler (pMDI) correctly correlates with poor asthma control as defined by the Global Initiative for Asthma (GINA) strategy: a retrospective analysis. *Prim Care Respir J* 2013; 22: 406-11.
- Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008; 11: 44-7.
- Caetano PA, Lam JM, Morgan SG. Toward a standard definition and measurement of persistence with drug therapy: examples from research on statin and antihypertensive utilization. *Clin Ther* 2006; 28: 1411-24.
- Vanelli M, Pedan A, Liu N, et al. The role of patient inexperience in medication discontinuation: a retrospective analysis of medication nonpersistence in seven chronic illnesses. *Clin Ther* 2009; 31: 2628-52.
- Bender BG, Pedan A, Varasteh LT. Adherence and persistence with fluticasone propionate/salmeterol combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 899-904.
- Hasford J, Uricher J, Tauscher M, et al. Persistence with asthma treatment is low in Germany especially for controller medication – a population based study of 483 051 patients. *Allergy* 2010; 65: 347-54.
- Penning-van Beest F, Van Herk-Sukel M, Gale R, et al. Three-year dispensing patterns with long-acting inhaled drugs in COPD: a database analysis. *Respir Med* 2011; 105: 259-65.
- Barnes CB, Ulrik CS. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives. *Respir Care* 2015; 60: 455-68.
- Cramer JA, Bradley-Kennedy C, Scalera A. Treatment persistence and compliance with medications for chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J* 2007; 14: 25-9.
- British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. *Thorax* 2003; 58(Suppl 1): i1-94
- American National Standards Institute/ Association for the Advancement of Medical Instrumentation. HE75:2009 Human factors engineering – Design of medical devices. Arlington, VA, USA; 2009
- Kaye R, Crowley J. Medical device use-safety: incorporating human factors engineering into risk management. FDA Center for Devices and Radiological Health, Silver Spring, MD, USA; 2000
- Eason S, Dixon J. Human factors and the design of inhalation devices. IPAC-RS Conference; 29 -- 31 March 2011; Rockville, MD. Article outlining an approach for incorporating the needs and preferences of patients into the design of inhaler devices.
- Virchow JC, Weuthen T, Harmer QJ, Jones S. Identifying the features of an easy-to-use and intuitive dry powder inhaler for asthma and chronic obstructive pulmonary disease therapy: results from a 28-day device handling study, and an airflow resistance study. *Expert Opin Drug Deliv* 2014; 11: 1849-57.
- Schulte M, Osseiran K, Betz R, et al. Handling of and preferences for available dry powder inhaler systems by patients with asthma and COPD. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2008; 21: 321-8.
- Virchow JC, Crompton GK, Dal Negro R, et al. Importance of inhaler devices in the management of airway disease. *Respir Med* 2008; 102: 10-19.
- Crompton GK, Barnes PJ, Broeders M, et al. The need to improve inhalation technique in Europe: a report from the Aerosol Drug Management Improvement Team. *Respir Med* 2006; 100: 1479-94.
- O'Connor BJ. The ideal inhaler: design and characteristics to improve outcomes. *Respir Med* 2004; 98(Suppl A): S10-16.
- Serra-Battles J, Plaza V, Badiola C, Morejon E; Inhalation Devices Study Group. Patient perception and acceptability of multidose dry powder inhalers: a randomized crossover comparison of Diskus/Accuhaler with Turbuhaler. *J Aerosol Med* 2002; 15: 59-64.
- Newman SP, Busse WW. Evolution of dry powder inhaler design, formulation, and performance. *Respir Med* 2002; 96: 293-30.
- Chrystyn H. The Diskus: a review of its position among dry powder inhaler devices. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 1022-36.
- Pavkov R, Mueller S, Fiebich K, et al. Characteristics of a capsule based dry powder inhaler for the delivery of indacaterol. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 2527-33.
- Blais MS. Part II: inhaler technique and adherence to therapy. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(Suppl 3): S13-20.
- Chapman KR, Fogarty CM, Peckitt C, et al. Delivery characteristics and patients' handling of two single-dose dry-powder inhalers used in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; 6: 353-63.
- Mitchell J, Nagel M, Morton R. Developing patient-friendly devices for inhalation therapy. Presented at: Respiratory Drug Delivery Europe; 3 – 6 May 2011; Berlin, Germany
- Svedater H, Dale P, Garrill K, et al. Qualitative assessment of attributes and ease of use of the ELLIPTA dry powder inhaler for delivery of maintenance therapy for asthma and COPD. *BMC Pulm Med* 2013; 13: 72.
- Lavorini F, Magnan A, Dubus JC, et al. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. *Respir Med* 2008; 102: 593-60.
- Van Der Palen J, Eijsvogel MM, Kuipers BF, et al. Comparison of the Diskus inhaler and the Handihaler regarding preference and ease of use. *J Aerosol Med* 2007; 20: 38-44.
- Lavorini F. Inhaled drug delivery in the hands of the patient. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2014; 27: 414-8.
- Kreis K, Neubauer S, Klor M, Lange A, Zeidler J. Status and perspectives of claims data analyses in Germany – a systematic review. *Health Policy* 2016; 120: 213-26.
- García Rodríguez LA, Pérez Gutthann S. Use of the UK General Practice Research Database for pharmacoepidemiology. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 419-25.
- Bender BG. Advancing the science of adherence measurement: implications for the clinician. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1: 92-3.
- Antoniou SA. Adherence to inhaled therapy in COPD: effects on survival and exacerbations. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2010; 10: 115-7.
- Bender BG, Vecino RAH, McGrath K, Jones S. Comparative analysis of persistence to treatment among patients with asthma or COPD receiving AirFluSal Forspiro or Seretide Diskus salmeterol/fluticasone propionate combination therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4(5): 884-888.
- <http://red-dot.de/pd/online-exhibition/work/?lang=en&code=2011-14-3170>