

**HUMANITAS**  
SAN PIO X

**LE PRINCIPALI PATOLOGIE CRONICHE  
DELL'APPARATO RESPIRATORIO, PRIME FRA TUTTE  
L'ASMA E LA BPCO: INQUADRAMENTO, FATTORI DI  
RISCHIO E INDICATORI DI CONTROLLO**



***ELENA VOLPINI***  
**Specialista in Malattie dell'Apparato Respiratorio**  
**Servizio Pneumologia**  
**HUMANITAS SAN PIO X MILANO**

MILANO  
14 OTTOBRE  
2019

## What are the GINA guidelines?

---

**The Global Initiative for Asthma (GINA)** is a network of people, organizations and public health authorities whose purpose is: <sup>1</sup>

- Disseminate information on the care of patients with asthma<sup>1</sup>
- Translating scientific evidence into better care for asthma<sup>1</sup>

**GINA was created in 1993 following a working group organized by the National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) in collaboration with the World Health Organization (WHO)**, which led to the preparation of the first report: “*Global Strategy for Asthma Management and Prevention*”.<sup>1</sup>

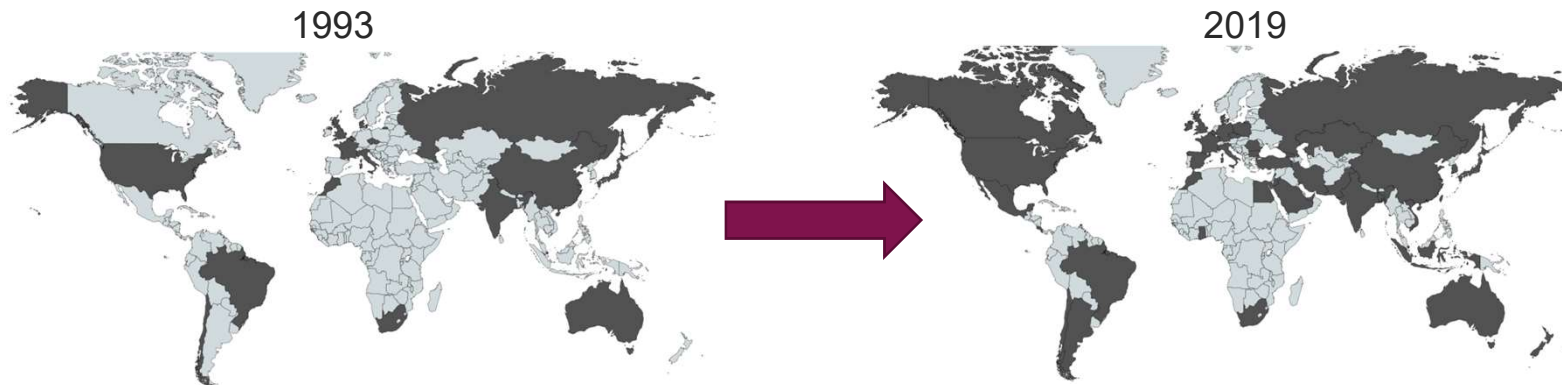
GINA regularly publishes reports containing the most up-to-date recommendations on the care of patients affected by asthma **and encourages health leaders to ensure accessibility to medications and effective programs for the management of asthma are implemented and evaluated.**<sup>1</sup>

## Countries involved

---

**The first workshop** that led to the creation of GINA consisted of 21 participants from **17 countries**.<sup>1</sup>

**Today** the Scientific Committee and the GINA Assembly involve experts from more than **40 different countries**.<sup>2</sup>



1. GINA report 1995; 2. GINA website <https://ginasthma.org>

# Evolution of Global Initiative for Asthma (GINA)

---

## PROBLEM

1. Asthma is an inflammatory disease with recurring flare-ups of inflammation (cause) and symptoms (consequence).<sup>1,2</sup>

## POSSIBLE SOLUTION

2. Create a Global Initiative for Asthma for treatment in the same way the patients

## EVOLUTION OF POSSIBLE SOLUTION

3. How the GINA are evolving and which are the data that made this possible

GINA = Global Initiative for Asthma;

1. Pavord ID et al. *Lancet*. 2018;391:350-400; 2. O'Byrne PM et al. *Eur Respir J*. 2017;50:1701103. <https://doi.org/10.1183/13993993.01103-23017>. Accessed June 11, 2018

# ASPETTI CLINICI

- L'asma determina **ostruzione delle vie respiratorie** in risposta a determinati stimoli.
- Alla base dell'asma c'è **l'infiammazione delle vie respiratorie**, che provoca **iperreattività bronchiale** verso vari stimoli.

## Fattori che scatenano l'asma<sup>1</sup>

Pollini  
Animali domestici  
Fumo di sigaretta  
Fumi di scarico delle macchine  
Prodotti chimici industriali  
Profumi  
Aria fredda  
Infezioni virali  
Beta bloccanti e FANS  
Esercizio fisico

1. Kumar P. *Clinical Medicine* (ed. 6). Elsevier Limited; 2005

## DIAGNOSI DI ASMA

- La diagnosi di asma dovrebbe basarsi su:
  - **storia di sintomi caratteristici**
  - **evidenza di limitazione variabile del flusso aereo**, derivata dal test di broncodilatazione farmacologica o da altri esami
- **La diagnosi** dovrebbe essere posta preferibilmente prima di iniziare il trattamento
- L'asma è solitamente caratterizzata da **infiammazione e iperreattività** delle vie aeree, ma questi elementi non sono necessari o sufficienti per effettuare la diagnosi di asma

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2017.

# VALUTAZIONE DELLA GRAVITÀ DELL'ASMA

- **Come?**

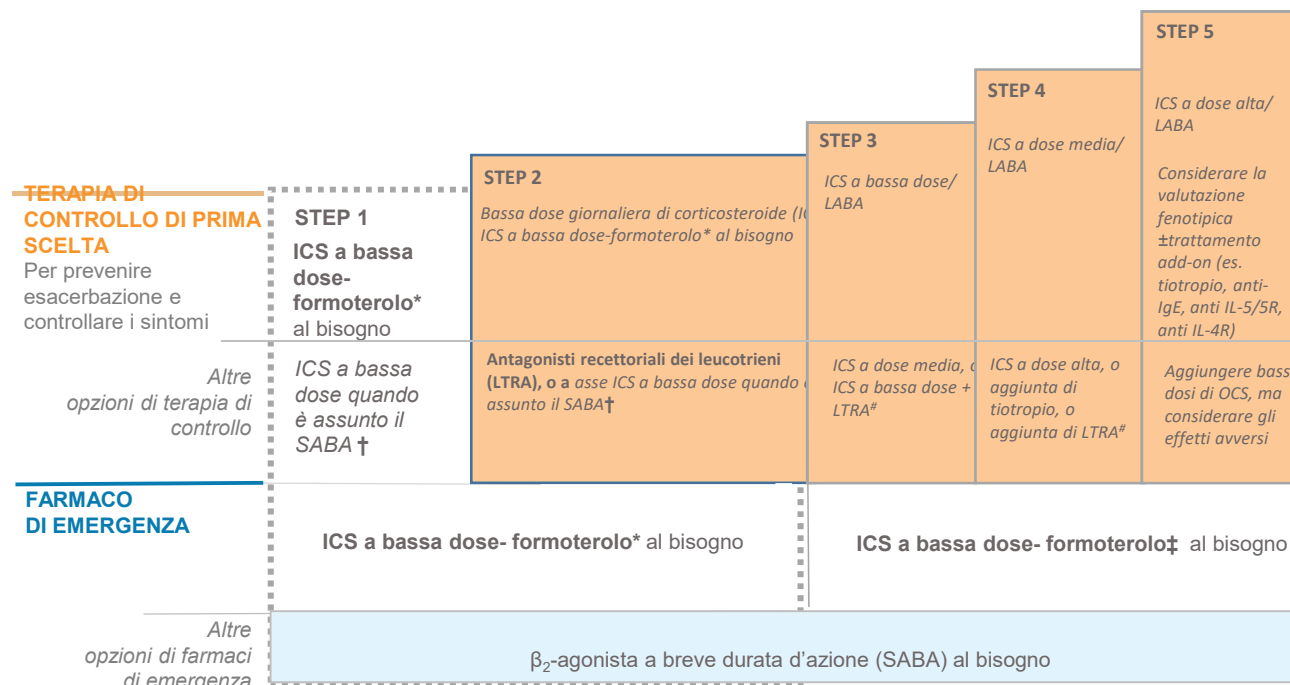
- La gravità dell'asma viene valutata retrospettivamente attraverso il grado di trattamento richiesto per controllare i sintomi e le riacutizzazioni

- **Quando?**

- Valutare la gravità dell'asma dopo che il paziente è stato sottoposto per alcuni mesi a trattamento di controllo
- La gravità non è statica – può cambiare nei mesi o negli anni

- **Asma lieve**: ben controllato mediante gli step 1 o 2 (basse dosi di ICS + SABA)
- **Asma moderato**: ben controllato mediante lo step 3 (basse dosi di ICS/LABA)
- **Asma grave**: richiede gli step 4/5 (moderate o alte dosi di ICS/LABA ± terapie aggiuntive), oppure rimane non controllato nonostante il trattamento

# APPROCCIO TERAPEUTICO



\* Off label; dati solo con budesonide-formoterolo (budeform)

† Off label; inalatori separati o combinati di ICS e SABA

‡ Nei pazienti in terapia di mantenimento e al bisogno bude/form o BDP/form, il trattamento al bisogno è rappresentato da bassa dose di ICS/form

# Considerare aggiunta SLIT in adulti HDM-sensibili con rinite allergica che hanno FEV<sub>1</sub> >70% teorico

Per i bambini di 6-11 anni, il trattamento suggerito per lo Step 3 è una bassa dose di ICS-LABA o dose media di ICS

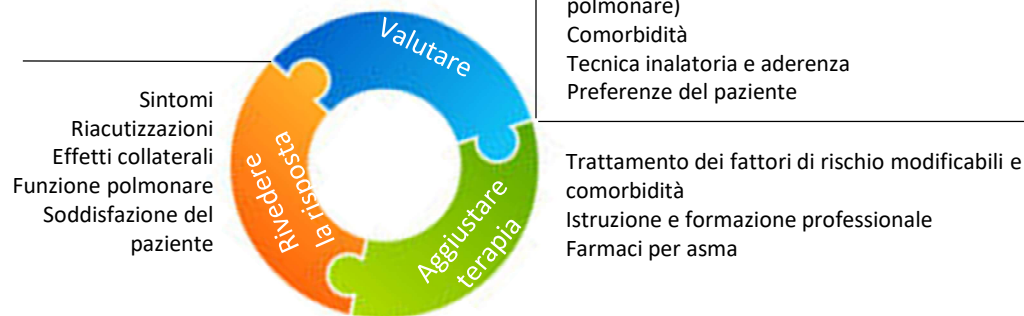
1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2019.



# CICLO DI GESTIONE DELL'ASMA BASATO SUL CONTROLLO

## GESTIONE PERSONALIZZATA DELL' ASMA:

Valutare, aggiustare la terapia, rivedere la risposta



# VALUTARE LA RISPOSTA TERAPEUTICA E AGGIUSTARE IL TRATTAMENTO

## Ogni quanto dovrebbe essere valutata l'asma?

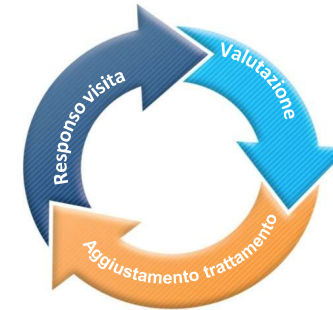
- 1-3 mesi dopo l'inizio della terapia, dopodiché ogni 3-12 mesi
- Durante la gravidanza, ogni 4-6 settimane
- Dopo una riacutizzazione, entro 1 settimana

## Step-up terapeutico nell'asma

- *Step-up prolungato*, per almeno 2-3 mesi se l'asma è scarsamente controllata
  - Importante: prima verificare la presenza di cause comuni (sintomi non causati da asma, tecnica inalatoria sbagliata, scarsa aderenza terapeutica)
- *Step-up a breve termine*, per 1-2 settimane, per esempio nelle infezioni virali o in caso di allergia
  - Può essere iniziato da un paziente con un piano terapeutico scritto
- *Aggiustamento terapeutico day by day*
  - In pazienti in terapia di mantenimento e al bisogno con ICS a basse dosi/formoterolo\*

## Step-down terapeutico nell'asma

- Considerare lo *step-down* dopo un buon controllo terapeutico per almeno 3 mesi
- Trovare la dose minima efficace per ogni paziente, che sia in grado di controllare sia i sintomi che le riacutizzazioni



Box 3-5A

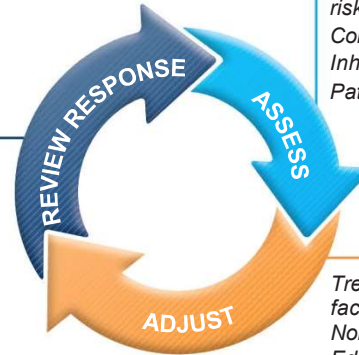
## Adults & adolescents 12+ years



### Personalized asthma management:

Assess, Adjust, Review response

Symptoms  
Exacerbations  
Side-effects  
Lung function  
Patient satisfaction



Confirmation of diagnosis if necessary  
Symptom control & modifiable risk factors (including lung function)  
Comorbidities  
Inhaler technique & adherence  
Patient goals

Treatment of modifiable risk factors & comorbidities  
Non-pharmacological strategies  
Education & skills training  
Asthma medications

### Asthma medication options:

Adjust treatment up and down for individual patient needs

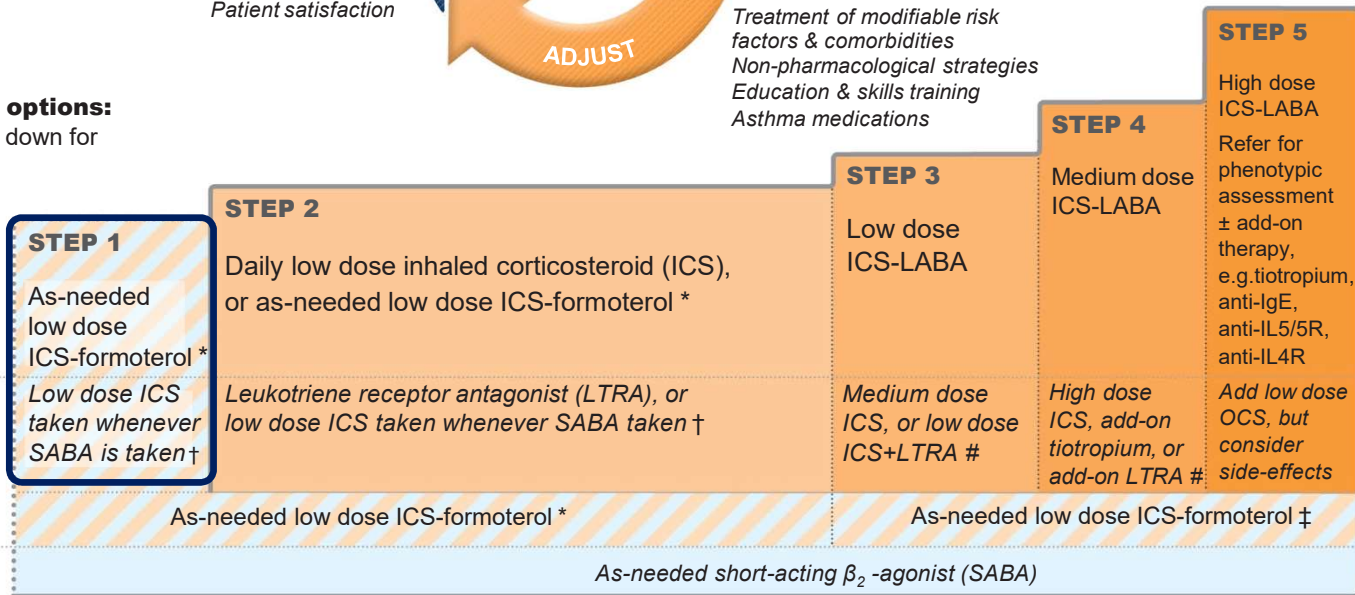
#### PREFERRED CONTROLLER

to prevent exacerbations and control symptoms

Other controller options

#### PREFERRED RELIEVER

Other reliever option



\* Off-label; data only with budesonide-formoterol (bud-form)

† Off-label; separate or combination ICS and SABA inhalers

‡ Low-dose ICS-form is the reliever for patients prescribed bud-form or BDP-form maintenance and reliever therapy

# Consider adding HDM SLIT for sensitized patients with allergic rhinitis and FEV<sub>1</sub> >70% predicted



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

DRUG THERAPY

## Adherence to Medication

Lars Osterberg, M.D., and Terrence Blaschke, M.D.

*Drugs don't work in patients who don't take them.*

— C. Everett Koop, M.D.

**A**DHERENCE TO (OR COMPLIANCE WITH) A MEDICATION REGIMEN IS generally defined as the extent to which patients take medications as prescribed by their health care providers. The word “adherence” is preferred by many health care providers, because “compliance” suggests that the patient is passively following the doctor’s orders and that the treatment plan is not based on a therapeutic alliance or contract established between the patient and the physician. Both terms are imperfect and uninformative descriptions of medication-taking behavior. Unfortunately, applying these terms to patients who do not consume every pill at the desired time can stigmatize these patients in their future relationships with health care providers. The language used to describe how patients take their medications needs to be reassessed, but these terms are still commonly used.<sup>1</sup> Regardless of which word is preferred, it is clear that the full benefit of the many effective medications that are available will be achieved only if patients follow prescribed treatment regimens reasonably closely.

Rates of adherence for individual patients are usually reported as the percentage of the prescribed doses of the medication actually taken by the patient over a specified

From the General Medicine Division, Veterans Affairs Palo Alto Health Care System, Palo Alto (L.O.); and the Division of Clinical Pharmacology, Stanford University Medical Center, Stanford (T.B.) — both in California. Address reprint requests to Dr. Osterberg at the VA Palo Alto Health Care System, 3801 Miranda Ave., Palo Alto, CA 94304, or at [lars@stanford.edu](mailto:lars@stanford.edu).

N Engl J Med 2005;353:487-97.

Copyright © 2005 Massachusetts Medical Society.



**Tabella 25. Monitoraggio degli indicatori di appropriatezza d'uso dei medicinali. I dati sono relativi al periodo luglio-giugno 2012-2015**

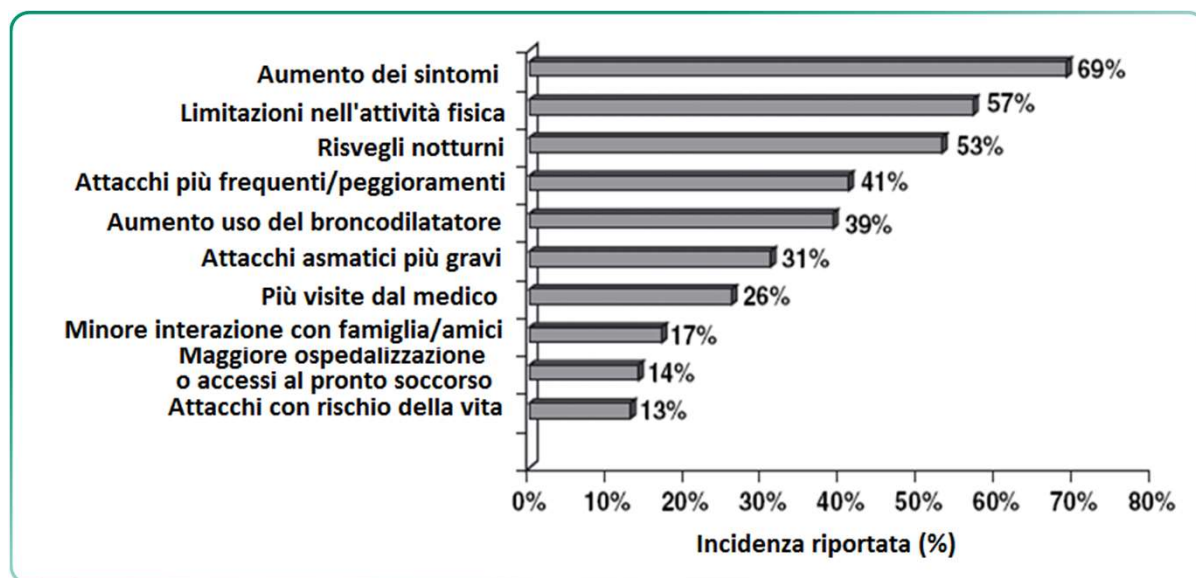
Indicatore	Descrizione dell'indicatore	Lug2014- Giu2015	Lug2013- Giu2014	Lug2012- Giu2013
H-DB 4.4	Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie aderenti al trattamento	13,6	12,9	12,6



Non aderenza ai farmaci prescritti, per condizione cronica

<b>CONDIZIONE CRONICA</b>	<b>% DI PAZIENTI <u>NON</u> ADERENTI ALLA TERAPIA</b>
<b>Asma pediatrica persistente: corticosteroidi per inalazione</b>	<b>42%</b>
<b>Asma adulto persistente: corticosteroidi per inalazione</b>	<b>37%</b>
<b>Insufficienza cardiaca congestizia:</b>	
<b>ACE-inibitori</b>	<b>19%</b>
<b>Beta-bloccanti</b>	<b>25%</b>
<b>Malattia coronarica: ACE-inibitori</b>	<b>15%</b>
<b>Depressione: SSRI o SNRI</b>	<b>26%</b>
<b>Diabete:</b>	
<b>Sulfaniluree</b>	<b>22%</b>
<b>Biguanidi</b>	<b>25%</b>
<b>Tiazolidinedioni</b>	<b>20%</b>
<b>Altri ipoglicemizzanti orali</b>	<b>16%</b>
<b>Iperlipidemia: statine o altre alternative</b>	<b>21%</b>
<b>Ipertensione: qualsiasi terapia accettabile</b>	<b>11%</b>

## Conseguenze della non aderenza al trattamento



**Peggioramento del controllo dell'asma o degli esiti di BPCO**



## Fattori coinvolti nella non-aderenza

### **Fattori farmaco-correlati**

Paura del farmaco o degli effetti collaterali

Regime terapeutico complicato

Costi

Distanza dalle farmacie

### **Fattori non farmaco-correlati**

Incomprensione, mancanza di informazioni; scarsa comunicazione

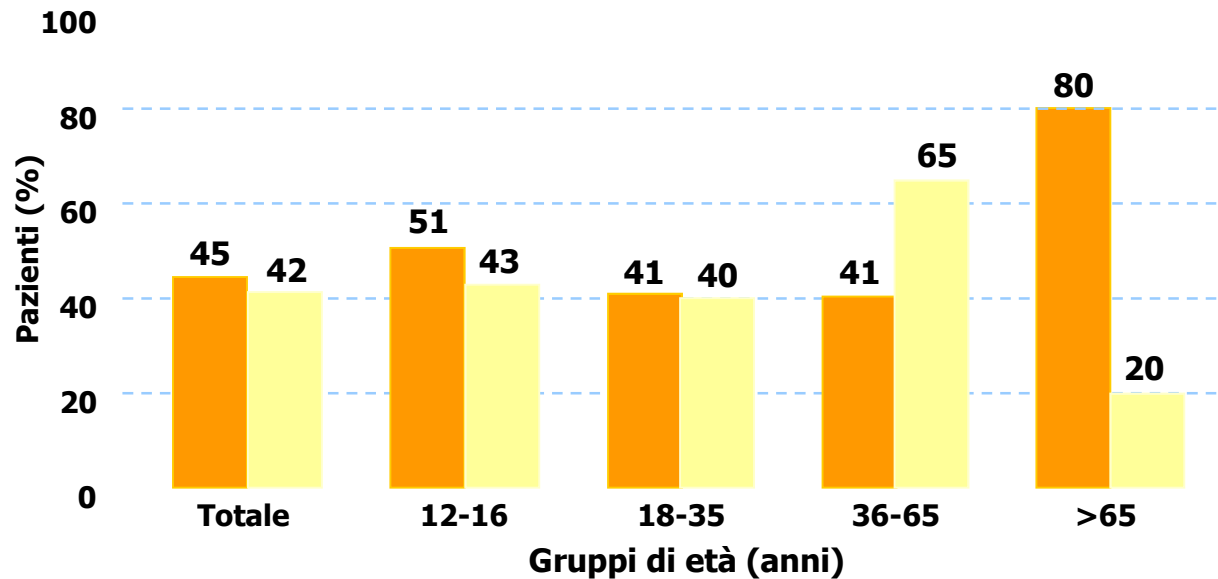
Aspettative inadeguate

Sottostima della gravità della malattia

Fattori culturali



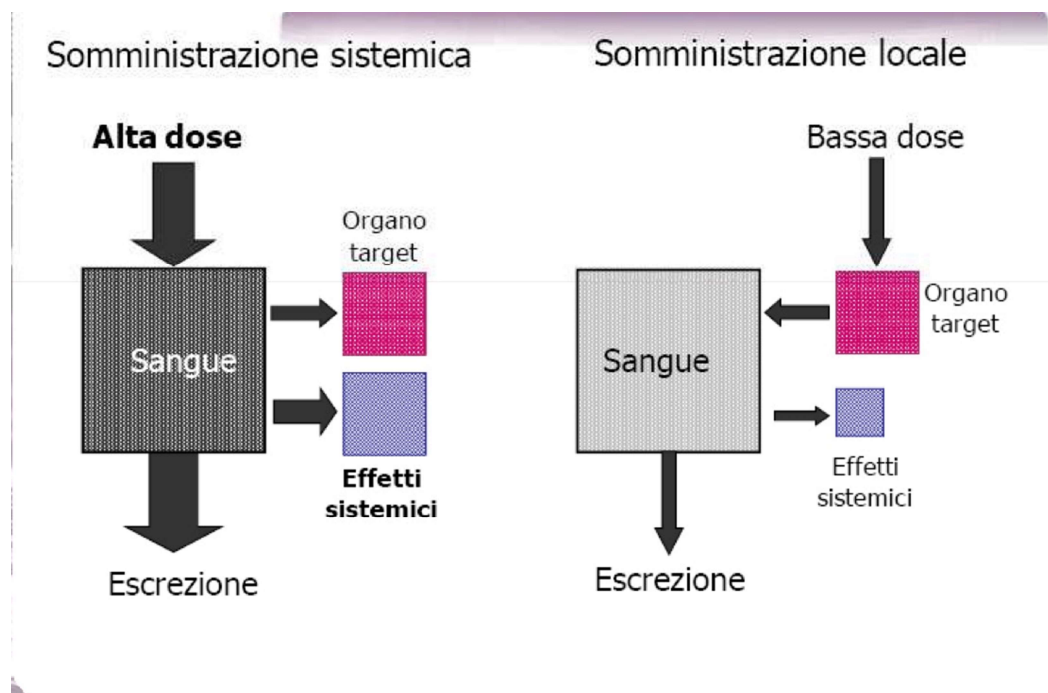
## RAGIONI PER LE QUALI I PAZIENTI NON ASSUMONO LA TERAPIA TUTTI I GIORNI



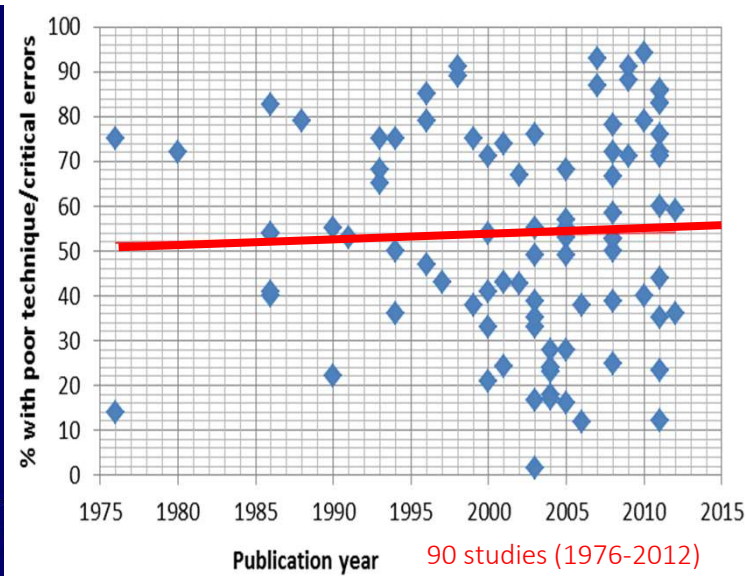
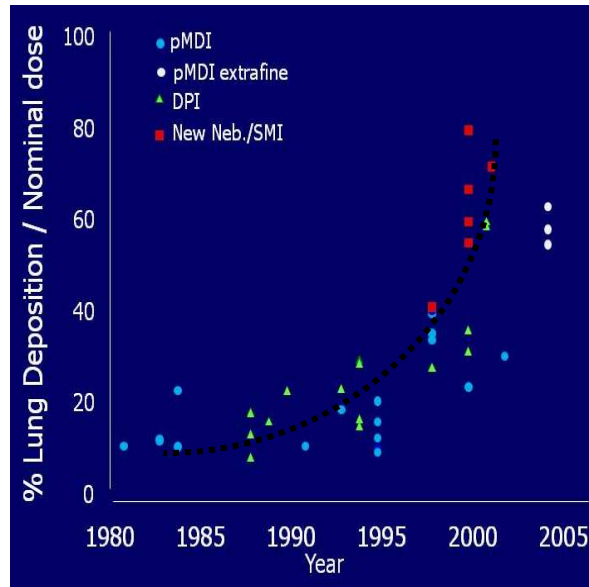
■ Si dimenticano ■ Si sentono sufficientemente bene per saltare la dose

*Ståhl E, Am J Respir Crit Care Med 2002; 165:(8)(suppl):A105*

# Razionale per la via inalatoria



**Quali dispositivi di inalazione (*devices*) abbiamo a disposizione?**



Progressi nell'efficienza dell'inalatore

Nessun miglioramento nella tecnica di inalazione dei pazienti

**Nebulizzatori**



**atic  
nici  
lebilizer**



# Vantaggi e svantaggi dell'impiego dei nebulizzatori

## Vantaggi

- Utili nei soggetti con scarsa coordinazione
- Possono essere somministrate dosi elevate di farmaco
- Si possono utilizzare diversi farmaci assieme

## Svantaggi

- Sono ingombranti e poco pratici
- Sono difficilmente trasportabili
- Necessitano di dosi elevate di farmaco per dispersione nello spazio morto (ampolla...)
- Grande variabilità di efficienza a seconda dei modelli
- Sono costosi e complessi da gestire
- Le ampolle devono essere cambiate regolarmente e lavate regolarmente
- Devono spesso essere controllati i filtri e la potenza del compressore che deve avere un flusso efficace di almeno 6 litri/min

## Indicazioni all'impiego dei nebulizzatori

- Trattamento delle fasi di severa riacutizzazione di asma e BPCO
- Somministrazione di elevate dosi di farmaco, in particolare broncodilatatori nella BPCO severa
- Somministrazione di farmaci in formulazioni non presenti sotto forma di MDI o DPI
- Trattamento inalatorio dei pazienti che non riescono a trattenere il respiro per più 4 secondi

Linee guida: GOLD, NICE, BTS, CMAJ, Statement terapia inalatoria Chest 2005

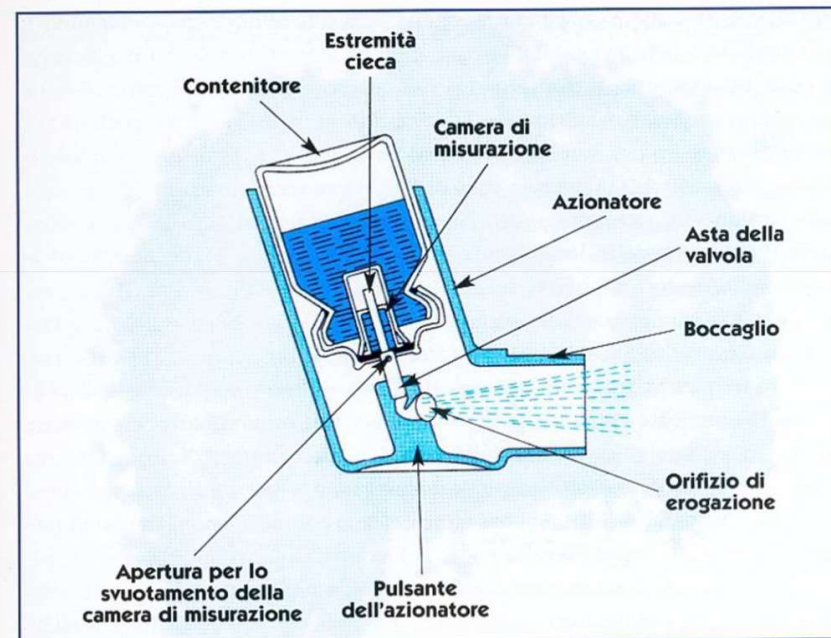
# pMDI

Pressurized Metered Dose Inhaler





# aerosol predosati



Rappresentazione schematica dei componenti di uno spray aerosol-dosato (spray AD).



**Il punto più importante per effettuare  
una corretta inalazione con  
un pMDI**



**Azionare il dispositivo mentre si inspira  
lentamente  
(circa 30 l/min) e profondamente attraverso la  
bocca**

Adapted from ERS/ISAM Taskforce *Eur Respir J* 2011

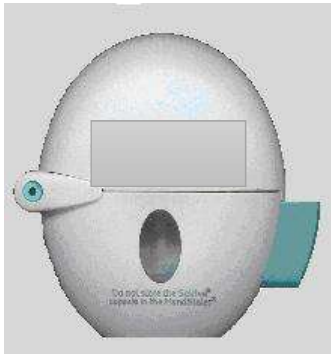
---

# **I M P O R T A N T E**

**Il fumo inattiva l'efficacia di farmaci spray e in polvere per l'asma e la bronchite cronica.**

**I fumatori dovrebbero quindi assumere la terapia non fumando almeno 20 minuti prima e 20 minuti dopo.**

**Questa raccomandazione vale anche per i non fumatori che frequentano ambienti fumosi.**



handihaler



Turbohaler



Diskus



Ellipta

## DPI

Dry Powder Inhaler



Genuair



Twisthaler



Nexhaler



Breezhaler

# D P I

Il limite maggiore dei DPI, dopo l' **igroscopicità** della polvere, è la **dipendenza della dose emessa** dal flusso inspiratorio applicato.



# Vantaggi e limiti polveri

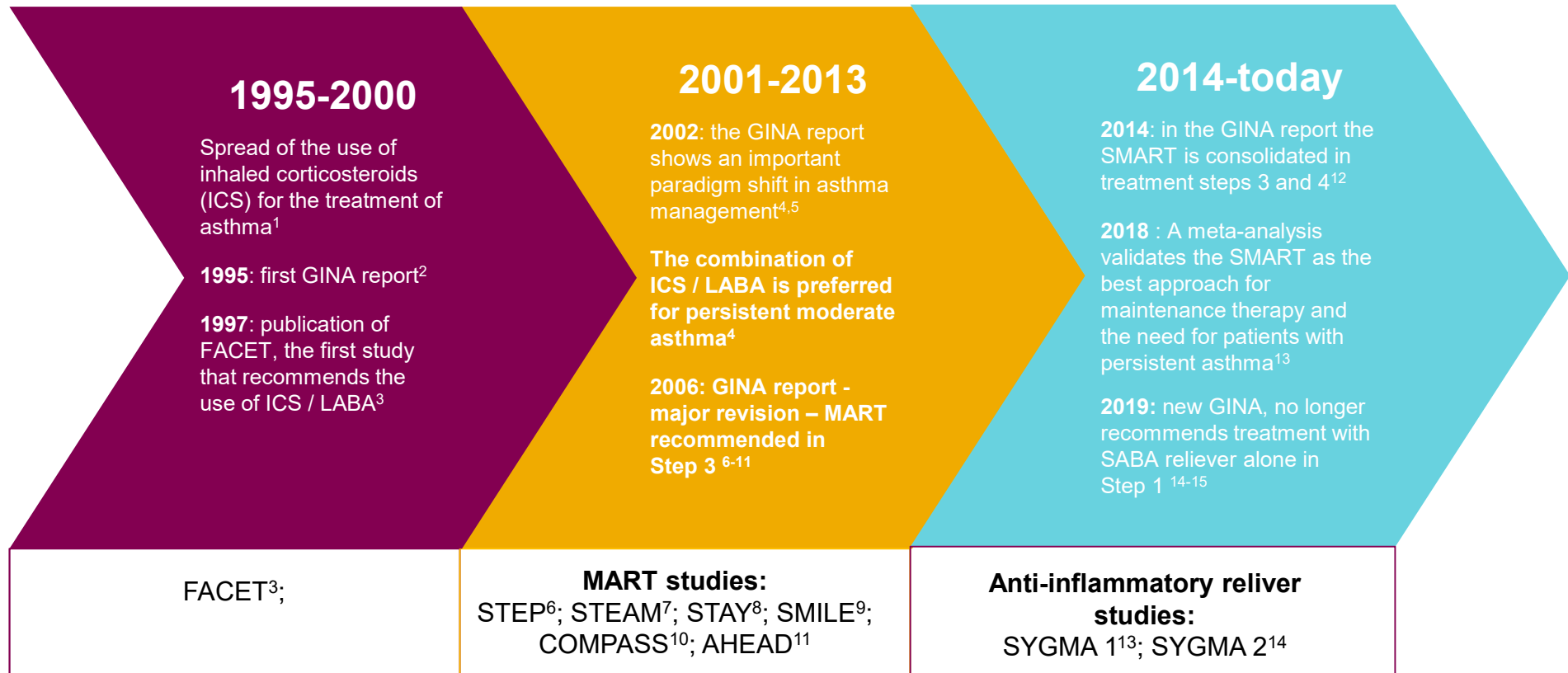
## **PRO**

- Non necessita coordinazione mano-respiro

## **CONTRO**

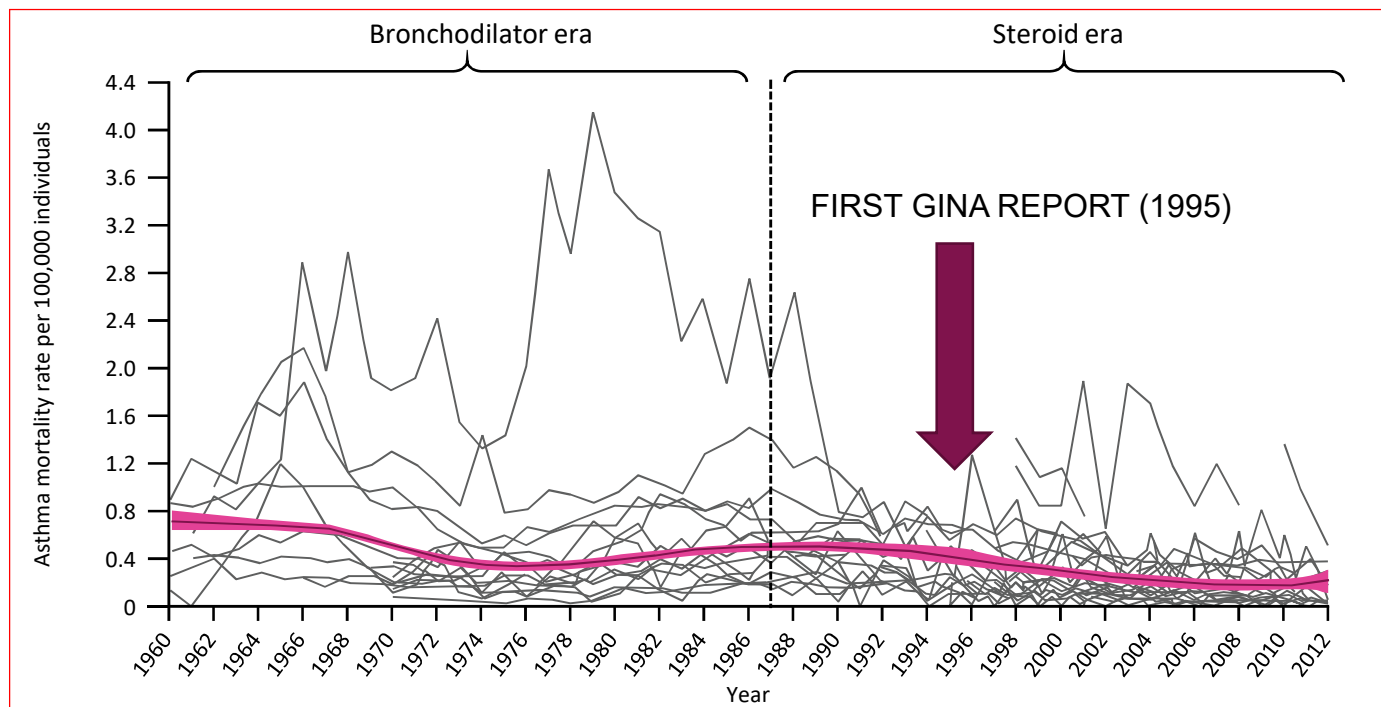
- Necessita elevato flusso inspiratorio
- Possibile non disaggregazione della polvere se flusso non sufficiente
- Difficoltà alla conservazione in ambiente umido (polvere igroscopica)

Increasing evidence base of RCT and meta-analyses



1. Tanaka A. J Gen Fam Med 2015; 16(3): 158-69; 2. GINA report 1995; 3. Pauwels RA et al. New Engl J Med 1997; 337(20): 1405-11; 4. GINA report 2002; 5. Kroegel C. Expert Rev Clin Immunol 2009; 5(3): 239-49; 6. Scicchitano R et al. Curr Med Res Opin 2004; 20(9): 1403-18; 7. Vogelmeier C et al. Eu Respir J 2005; 26: 819-28; 8. O'Byrne PM et al. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 129-36; 9 Rabe KF et al. Lancet 2006; 368: 744-53; 10. Rabe KT et al. Chest 129(2): 246-56; 11. Kuna P et al. Int J Clin Pract 2007; 61(5): 725-36; 12. GINA report 2014; 13. Sobieraj DM et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting b-agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma a systematic review and meta-analysis. JAMA 2018; 319(14):1485-1496 14. O'Byrne PM et al. New Eng J Med 2018; 378(20): 1865-76; 15. Bateman ED et al. New Eng J Med 2018; 378(20): 1877-87

# Patients are still at risk of preventable asthma attacks and global mortality rates due to asthma are still high, despite improved treatment options<sup>1,2</sup>



Age-standardised country-specific asthma mortality rates in the 5-34 year age group from the online WHO Mortality Database for 46 countries (36 high-income and 10 middle-income).

There was no appreciable change in global asthma mortality rates from 2006 (0.19 deaths per 100 000 people (0.18-0.21) through to 2012 (also 0.19 deaths per 100 000 people (0.16-0.21)).<sup>3</sup>

Crude asthma mortality rates between 1960 and 2012 for individuals aged 5–34 years in 46 countries during the bronchodilator and inflammation eras of asthma management. The association between the anti-inflammatory era and improved outcomes, and the flat-line with regard to further improvements between 2005 and today, is evident. The red lines indicate the locally weighted scatter plot rates after scatterplot smoothing with 90% confidence intervals, weighted by country population. The grey lines represent the rates of individual countries. Reproduced from Ebmeier et al.<sup>3</sup>

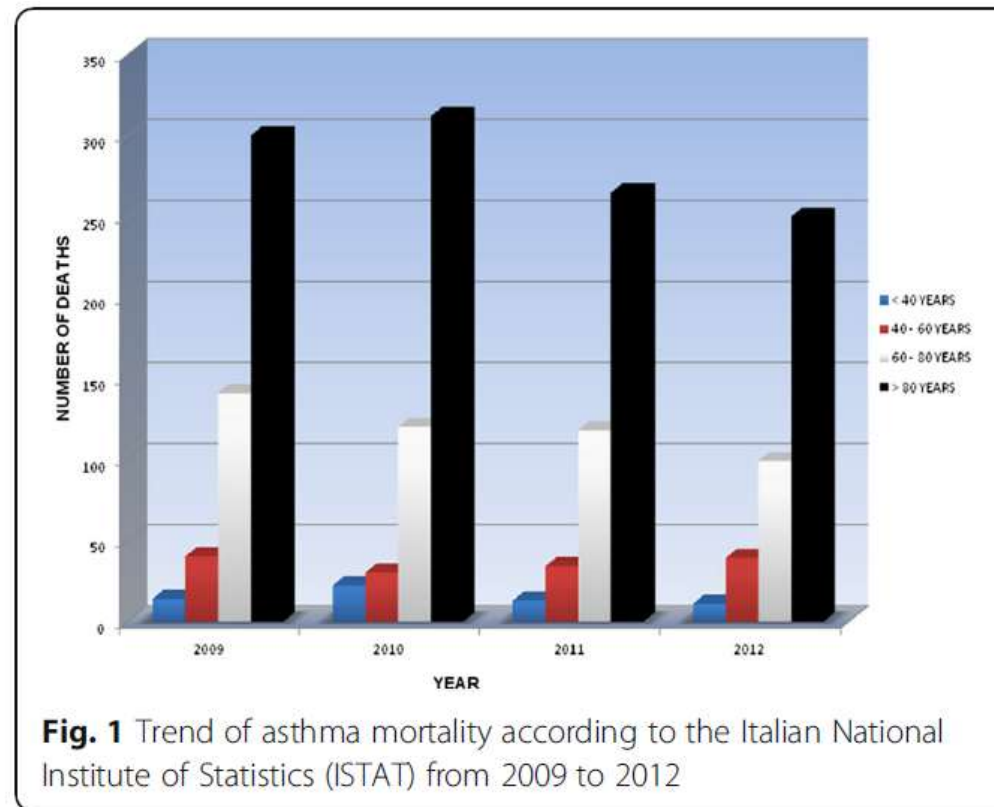
1. The Global Asthma Report 2014. Available from [http://globalasthmareport.org/resources/Global\\_Asthma\\_Report\\_2014.pdf](http://globalasthmareport.org/resources/Global_Asthma_Report_2014.pdf)

2. Pavord I et al. Lancet 2018; 391(10118):350–400.; 3. Ebmeier S et al. Lancet 2017; 390(10098):935-45.



## Fatal asthma; is it still an epidemic?

Andrea Vianello<sup>1</sup>, Marco Caminati<sup>2\*</sup>, Mariangiola Crivellaro<sup>3</sup>, Rafi El Mazloum<sup>4</sup>, Rossella Snenghi<sup>4</sup>, Michele Schiappoli<sup>2</sup>, Annarita Dama<sup>2</sup>, Andrea Rossi<sup>2</sup>, Giuliana Festi<sup>2</sup>, Maria Rita Marchi<sup>1</sup>, Chiara Bovo<sup>5</sup>, Giorgio Walter Canonica<sup>6</sup> and Gianenrico Senna<sup>2</sup>



# Fatal asthma; is it still an epidemic?

Andrea Vianello<sup>1</sup>, Marco Caminati<sup>2\*</sup>, Mariangiola Crivellaro<sup>3</sup>, Rafi El Mazloum<sup>4</sup>, Rossella Snenghi<sup>4</sup>, Michele Schiappoli<sup>2</sup>, Annarita Dama<sup>2</sup>, Andrea Rossi<sup>2</sup>, Giuliana Festi<sup>2</sup>, Maria Rita Marchi<sup>1</sup>, Chiara Bovo<sup>5</sup>, Giorgio Walter Canonica<sup>6</sup> and Gianenrico Senna<sup>2</sup>

17 pz

**Table 1** Demographic data of patients and place and time of fatal events

Patient's initials	Place (county)	Age	Gender	Nationality	Time of death	Occupation	Place of death	Day of the week
GP	Padua	18	M	Italy	1 AM	student	Outdoor	FRI
JV	Padua	16	M	Italy	8 PM	student	At home	WED
LM	Treviso	22	M	Italy	3 AM	mechanic	Hospital	THU
SM	Venice	22	M	Italy	10 PM	chef	Hospital	FRI
RB	Verona	10	M	Italy	5 PM	student	Hospital	MON
ST	Padua	15	M	Italy	8 PM	student	At home	FRI
AR	Verona	34	M	Italy	2 AM	employee	At home	SAT
SH	Padua	26	M	Morocco	10 PM	unemployeed	At home	SAT
MP	Padua	33	F	Italy	8.30 PM	painter	Outdoor	MON
AV	Vicenza	11	M	Italy	11.30 PM	student	At home	FRI
KS	Treviso	21	M	Romania	4 AM	employee	At home	WED
EA	Padua	42	F	Philippines	7 AM	unemployeed	At home	FRI
KK	Venice	54	M	Russia	7 PM	employee	Train station	SUN
RT	Padua	18	M	Italy	11 PM	student	At home	SAT
MA	Padua	30	M	Italy	9 PM	student	At home	FRI
OZ	Padua	41	M	Morocco	3 AM	unemployeed	Outdoor	SAT
AB	Padua	31	F	Italy	3 AM	journalist	At home	WED

# GINA 2019 Summary: Most significant changes in 30 years

- 1 **For safety reasons, GINA no longer recommends treatment with SABA reliever alone in Step 1**
- 2 **As-needed low dose ICS-formoterol now the preferred controller/reliever at Step 1**  
Regular ICS maintenance is also no longer recommended at Step 1.
- 3 **As-needed low dose ICS-formoterol now 'joint preferred controller' & preferred reliever at Step 2**  
Daily low dose ICS is now a joint preferred controller option.
- 4 **As-needed low dose ICS-formoterol now the preferred reliever at all GINA Steps (1-5), displacing as needed SABA to 'other reliever'.**  
This change *effectively* now makes ICS-formoterol\* maintenance and reliever therapy the preferred treatment strategy for all patients in Steps 3-5
- 5 **Step 4 now excludes high dose ICS-LABA.**  
High dose ICS-LABA is included at Step 5 with clear new recommendation to refer the patient for phenotypic assessment by a specialist.
- 6 **ICS-formoterol controller + reliever before stepping up to add-on therapy in STEP 5**  
Patients with uncontrolled symptoms and/or exacerbations despite STEP 4 treatment move to high dose ICS based maintenance and reliever therapy\* before stepping up to other add-on treatments.
- 7 **New restriction on use of low dose OCS therapy at Step 5** and a statement to 'consider side effects.'
- 8 **Extra-fine particles:** "There is currently insufficient good quality evidence to support extra-fine particle ICS aerosols over others."
- 9

**WHO Essential medicines list:** Budesonide-formoterol is now on the WHO essential medicines list; the changes in mild asthma treatment may provide a feasible solution to reduce the risk of severe exacerbations with very low dose treatment.

\*BUD-formoterol and BPD-formoterol maintenance and reliever clinical data noted in Steps 3-5

Global Initiative for Asthma 2019. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>