

Quale apporto per la Medicina Generale dalle Linee Guida GINA 2024?

What does the GINA 2024 Guidelines do for General Medicine?

Francesco Paolo Lombardo, Marzio Uberti, Maria Teresa Zedda

SIMG Macroarea Cronicità



Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article:

Quale apporto per la Medicina Generale dalle Linee Guida GINA 2024? Rivista SIMG 2024; 31(04):14-18.

© Copyright by Società Italiana dei Medici di Medicina Generale e delle Cure Primarie.



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Ancora oggi l'asma nel mondo causa 1000 morti al giorno di cui il 96% nei paesi a basso reddito. Nel 1993 comparve la prima edizione delle raccomandazioni GINA: *Global Initiative for Asthma*. In questi trent'anni il documento è stato aggiornato con cadenza annuale in risposta alle nuove evidenze scientifiche, dalla stadiazione in asma lieve intermittente, persistente lieve, moderata e grave, con l'indicazione negli stadi iniziali ad assumere al bisogno un beta₂ *short-acting* alla più recente classificazione in step 1-5 con la proposta di due percorsi terapeutici (**Track 1 e 2**) che prevedono comunque l'utilizzo fin dalle prime fasi di malattia dell'ICS insieme al formoterolo (**Track 1**) o allo *short-acting* (**Track 2**). Le GINA più recenti hanno suggerito di abbandonare anche il concetto di asma lieve, proponendo il termine "*apparent mild*" per indicare che, anche nell'asma lieve esiste un rischio elevato di riacutizzazioni gravi e di morte. Le ultime due versioni (2023 e la recentissima 2024)¹ presentano novità significative che meritano d'essere analizzate anche per la importante ricaduta sulla pratica della Medicina Generale.

La prima considerazione riguarda lo stesso concetto di asma, considerata una malattia eterogenea in cui si distinguono fenotipi dipendenti da differenti meccanismi fisiopatologici (endotipi), che, se hanno un significato limitato negli stadi meno avanzati, implicano trattamenti differenti in quelli più severi in cui entrano in gioco i farmaci biologici. Il secondo aspetto che permea tutto il documento è l'attenzione ai bisogni percepiti e presentati dal paziente. Il trattamento dell'asma persegue due obiettivi tra di loro disgiunti ma non per questo di diversa importanza: in primis il controllo dei sintomi, in secondo luogo, la riduzione del rischio di riacutizzazioni e del rimodellamento non percepito dai pazienti come importante.

Si tratta di un percorso virtuoso che a partire dal 2017 con il lavoro sui paradossi dell'asma² ha rivoluzionato l'approccio terapeutico; ricevendo conferme anche in una serie di trial pubblicati negli anni immediatamente successivi.³⁻⁶ Il concetto fondamentale consiste nel ricercare approcci che migliorino l'aderenza e la condivisione degli obiettivi tra paziente e medico a parità di efficacia terapeutica. La strategia MART (*Mainte-*

nance And Reliever Therapy)⁷ a partire dallo step 3 delle GINA e l'utilizzo fin da subito dello steroide inalatorio insieme al broncodilatatore hanno ricevuto conferma di efficacia in vari studi,³⁻⁶ mentre da tempo altri studi suggerivano negli stadi più avanzati di malattia una terapia di mantenimento e al bisogno con ICS-formoterolo con lo stesso erogatore (MART). Analizziamo le singole novità dell'ultima versione di GINA.

Terminologia

Nel documento è messo in discussione il termine asma lieve che potrebbe essere interpretato come "scevro da rischi", mentre è acclarato che crisi acute anche mortali possono verificarsi in pazienti con sintomatologia limitata. Quindi in attesa di migliore definizione, GINA propone che il termine "asma lieve" non debba essere usato, o in alternativa sempre accompagnato dalla precisazione sul rischio di riacutizzazioni gravi e sulla necessità di trattamento con ICS, al bisogno insieme al broncodilatatore.

Riferendosi all'asma grave, viene ulteriormente ripresa e precisata la distinzione tra "asma non trattato", "asma difficile da trattare" e "asma grave". Tale impostazione è peraltro ripresa dal documento della task force ATS/ERS.⁸ L'asma difficile da trattare è quella condizione in cui l'asma non è controllata da dosi medio o alte di ICS associate ad un altro farmaco della classe dei controller, solitamente un LABA. L'asma grave è quella che può essere così definita retrospettivamente quando i sintomi restino incontrollati dopo aver ottimizzato la terapia con buona aderenza, verificato il corretto utilizzo degli erogatori e affrontate le possibili comorbidità interferenti o in cui il controllo viene meno appena ridotta la terapia. Dal punto di vista farmacologico è inserita, a fianco ai farmaci di fondo (*controller*), la terapia al bisogno (*anti-inflammatory reliever*, AIR), cioè, farmaci che presentano sia basse dosi di ICS che un broncodilatatore a rapida azione (**Tabella 1**).

Fenotipi

Un fenotipo che riveste una particolare importanza per la MG è la cosiddetta *Cough Variant Asthma* (CVA). Consiste in un quadro clinico caratterizzato essenzialmente da tosse stizzosa e persistente a volte difficile da

distinguere da altre forme di tosse. Spesso si associa ad un quadro spirometrico normale e può essere meglio dimostrato col test alla metacolina. Si tratta di un quadro che può essere prodromico alla comparsa di sibili e ostruzione bronchiale e diventare responsivo ai broncodilatatori. Il suo trattamento è uguale a quello dell'asma in generale e può ripresentarsi in caso di sospensione della terapia con steroidi inalatori.

Valutazione funzionale alla base della diagnosi

Pur ribadendo l'insostituibilità della spirometria con test di broncodilatazione nella diagnosi, GINA 2024 riprende e amplifica il ruolo della misurazione del Picco di Flusso Espiratorio (PEF) utilizzabile in sostituzione della spirometria in caso di impossibilità momentanea ad effettuarla e con il vincolo dell'effettuazione appena possibile. Inoltre, si precisa che i valori spirometrici servono a controllare nel tempo il declino della funzione respiratoria associata alla patologia e non ad impostare il trattamento farmacologico. In relazione alla conferma diagnostica funzionale, è definita la strategia da seguire in un paziente che non sia in terapia per asma, e in cui è più facile con la spirometria o col monitoraggio del PEF evidenziare una ostruzione bronchiale reversibile al test di broncodilatazione, e in chi già assuma ICS prima dell'esecuzione della spirometria. In questo secondo caso in cui la spirometria è frequentemente normale, è importante la variabilità nel tempo della funzione polmonare. La variabilità giornaliera del "personal best" del PEF significativa per asma è stata portata a >10% negli adulti e >13% nei bambini (precedentemente era 20%). GINA precisa inoltre che, in attesa di nuovi riscontri, non adotta i criteri di positività alla broncodilatazione raccomandati dall'ATS/ERS Technical Standard Committee⁹ che identificano la reversibilità positiva come un miglioramento >10% del FEV₁ (e/o della FVC) indipendentemente dal valore assoluto di

almeno 200 ml post broncodilatatore, preferendo mantenere il precedente criterio del 12% e 200 ml del FEV₁ post broncodilatatore. Per la prima volta è indicata la periodicità del controllo spirometrico, opportuno ogni 1-2 anni nei pazienti controllati e con maggiore periodicità nei pazienti di difficile controllo.

Diagnosi differenziale

Nella **Tabella 2** sono analizzati in termini di diagnosi differenziale i sintomi abitualmente correlati con l'asma.

Obiettivi del trattamento

Molto spazio è dedicato alla descrizione del doppio obiettivo terapeutico che passa dal solo "controllo" alla considerazione anche del profilo di rischio del paziente (riacutizzazioni e rimodellamento). In merito al controllo della malattia, GINA precisa che sarebbe opportuno estendere il periodo di osservazione oltre le attuali 4 settimane, rilevando almeno le riacutizzazioni, per delineare meglio la storia naturale della malattia; precisa però che ad oggi (ACT, ACQ, ecc.) sono strumenti validati solo per le ultime 4 settimane.

Schemi di trattamento per adulti e ragazzi dai 6 agli 11 anni

È conservato l'approccio con i due percorsi già presenti nelle ultime versioni delle GINA ma con alcune precisazioni (**Tabella 3**). Per quanto riguarda le decisioni a livello di popolazione le evidenze di letteratura rendono preferenziale Track 1, mentre per i singoli pazienti la scelta ricade sulla base delle caratteristiche del paziente, del suo fenotipo, del rischio di riacutizzazione, della sua risposta al trattamento e degli aspetti pratici, di convinzione e contestuali del paziente, consentendo di combinare questi aspetti con le evidenze scientifiche. Rispetto alle precedenti versioni, Track 1 unifica gli step 1 e 2 trattati con ICS-formoterolo al bisogno; introduce la tera-

Tabella 1 - Terminologia dei farmaci usati nell'asma

TERMINE	DEFINIZIONE	NOTE
Terapia di mantenimento	Trattamento prescritto per l'uso giornaliero o su base programmata	Destinati ad un uso continuativo anche in assenza di sintomi. Es: ICS, ICS/LABA, ICS/LABA/LAMA, LTRA+, farmaci biologici
Farmaci di controllo	Farmaci mirati ad entrambi i domini del controllo dell'asma	Farmaci che contenendo ICS (con o senza LABA sono utilizzati nella terapia di fondo dell'asma
Farmaci al bisogno	Farmaci inalatori da assumere al bisogno per rapido sollievo dai sintomi	Denominati anche farmaci di soccorso, possono essere utilizzati anche prima dell'esercizio fisico per prevenire i sintomi dell'asma scatenati dall'esercizio. Es: SABA, ICS-formoterolo, ICS-SABA. Le preparazioni contenenti SABA non devono essere utilizzate nel mantenimento
Antinfiammatori al bisogno (AIR)	Inalatori che contengono ICS a basso dosaggio e broncodilatatore ad azione rapida	Combinazione ICS/formoterolo.(contenendo un LABA a rapida insorgenza d'azione possono essere utilizzati anche al bisogno) ICS-LABA non formoterolo non possono essere utilizzati.
Terapia di mantenimento e al bisogno (MART)	Regime a base di inalatore con ICS-formoterolo ogni giorno (mantenimento) e da usare anche al bisogno (dose di sollievo)	Può essere utilizzata solo come combinata ICS-formoterolo. ICS-SABA o ICS-LABA non formoterolo non possono essere utilizzati

Modificata da GINA 2024

pia continuativa sempre con ICS-formoterolo a basse dosi a partire dallo step 3, a dosi medie nello step 4 e l'invio a specialista nel 5. Negli stadi 3, 4 e 5 propone l'approccio MART (ICS-formoterolo nel mantenimento e al bisogno). Inoltre, basandosi sui dati di sicurezza degli studi con formoterolo/budesonide, viene proposto di elevare a 12 il livello massimo di inalazioni al bisogno (72 mcg di formoterolo

= 54mcg di dose erogata) anche per formoterolo/beclometasone (da considerare ad oggi off-label: in scheda tecnica è per ora riportato un massimo di 8 inalazioni).

In Track 2 rimane la classica divisione delle GINA in step 1 e 2 in cui utilizza l'approccio tradizionale con broncodilatatore a rapida azione associato a ICS al bisogno nello step 1, ICS da solo a basse dosi

Tabella 2 - Diagnosi differenziale dell'asma negli adulti, adolescenti e bambini

ETÀ	PRESENZA DI SINTOMI O SEGNI	CONDIZIONE
6-11 anni	Starnuti, prurito, naso chiuso, gola libera	Sindrome da tosse cronica delle vie aeree sup.
	Insorgenza improvvisa dei sintomi, respiro affannoso unilaterale	Corpo estraneo inalato
	Infezioni ricorrenti, tosse produttiva	Bronchiectasie
	Infezioni ricorrenti, tosse produttiva, sinusite	Discinesia ciliare primitiva
	Soffi cardiaci	Cardiopatie congenite
	Parto pre-termine, sintomi dalla nascita	Displasia bronco-polmonare
12-39 anni	Starnuti, prurito, naso chiuso, gola libera	Sindrome da tosse cronica delle vie aeree sup.
	Dispnea, stridore inspiratorio	Ostruzione laringea inducibile
	Vertigine, parestesie, sospiri	Iperventilazione, respirazione disfunzionale
	Infezioni ricorrenti, tosse produttiva	Bronchiectasie
	Infezioni ricorrenti, tosse produttiva, sinusite	Fibrosi cistica
	Soffi cardiaci	Cardiopatia congenita
	Respiro affannoso, storia familiare di enfisema precoce	Carenza di alfa-1-antitripsina
	Insorgenza improvvisa dei sintomi	Corpo estraneo inalato
40 + anni	Dispnea, affanno inspiratorio (stridore)	Ostruzione laringea inducibile
	Vertigini, parestesie, sospiri	Iperventilazione, respirazione disfunzionale
	Tosse, espettorato, dispnea da sforzo, fumo o esposizione a sostanze nocive	BPCO
	Infezioni ricorrenti, tosse produttiva	Bronchiectasie
	Dispnea da sforzo, sintomi notturni, edema delle caviglie	Insufficienza cardiaca
	Trattamento con ACE-inibitore	Tosse correlata a farmaci
	Dispnea da sforzo, tosse non produttiva, dita a bacchetta di tamburo	Malattia polmonare parenchimale
	Insorgenza improvvisa di dispnea, dolore toracico	Embolia polmonare
	Dispnea che non risponde ai broncodilatatori	Ostruzione delle vie aeree centrali
Tutte le età	Tosse cronica, emottisi, dispnea, febbre, sudorazione, anoressia, perdita di peso	Tubercolosi
	Parossismi prolungati di tosse, a volte stridore	Pertosse

Una qualsiasi delle cause sopra elencate può contribuire ai sintomi respiratori nei pazienti con asma conclamata. Modificata da GINA 2024

Tabella 3 - Gestione dell'asma in adolescenti ed adulti per controllare i sintomi e minimizzare i rischi

	Step 1-2	Step 2	Step 3	Step 4	Step 5
Track 1 (preferita) Farmaco di controllo ed al bisogno	Basse dosi ICS-formoterolo al bisogno		Basse dosi ICS-formoterolo di mantenimento	Medie dosi ICS-formoterolo al bisogno	Alte dosi ICS-formoterolo. Aggiungere LAMA. Inviare da specialista per fenotipizzazione
	Al bisogno ICS-formoterolo a basse dosi				
Track 2 (alternativa) Farmaco di controllo ed al bisogno	Assumere ICS ogni volta che si prende il SABA	Basse dosi ICS di mantenimento	Basse dosi ICS-LABA di mantenimento	Medio-alte dosi ICS-LABA di mantenimento	Alte dosi ICS-formoterolo. Aggiungere LAMA. Inviare da specialista per fenotipizzazione
	Al bisogno ICS-SABA o SABA				
Altre opzioni di controllo	Basse dosi ICS ogni volta che si assume SABA o LTRA giornaliero o aggiungere HSM SLIT		Medie dosi ICS o LTRA giornaliero o aggiungere HSM SLIT	Aggiungere LAMA o LTRA o HSM SLIT o alta dose ICS	Aggiungere azitromicina (adulti) o LTRA o bassa dose OCS

come terapia di fondo nello step 2, l'associazione ICS-LABA a basse dosi nello step 3, ICS a medie/alte dosi nello step 4, sia per Track 1 che 2 allo step 5 che identifica il paziente con sospetta Asma Grave le GINA consigliano l'invio allo specialista. In tutti i casi il farmaco al bisogno consiste nell'associazione preconstituita o estemporanea di ICS-SABA o SABA (se buona aderenza e in trattamento con ICS) over 12 anni.

In ogni caso ICS-formoterolo non deve essere usata come terapia al bisogno nelle crisi acute in presenza di una terapia di fondo con un ICS-LABA in cui il LABA sia diverso dal formoterolo.¹⁰

Altro elemento di estremo interesse è il suggerimento dell'approccio iniziale laddove precedentemente si affrontava esclusivamente il ciclo continuo di verifica e adattamento terapeutico (Figura 1).

È consentito (allo step 4, come terapia alternativa e mai senza ICS) l'uso di LAMA nelle forme di difficile controllo.

Si segnala come, ad oggi, l'unico LAMA autorizzato da AIFA in associazione estemporanea a ICS-LABA è il tiotropio nella formulazione soft mixt inhaler.

Nei pazienti over 18 anni, nello step 5 i LAMA diversi dal Tiotropio respimat sono ammessi nelle GINA, ed è possibile anche l'utilizzo della triplice preconstituita con beclometasone-formoterolo-glicopirronio oppure fluticasone furoato-vilanterolo-umeclidinio (quest'ultima off-label in Italia per asma) è proposta nei pazienti non controllati nonostante la terapia ICS-LABA ad alto medio dosaggio. L'aggiunta del LAMA a ICS-LABA consente un modesto miglioramento della funzione polmonare, una riduzione del 17% delle ricattizzazioni gravi richiedenti l'uso degli OCS in assenza di significativo miglioramento clinico dei sintomi e della qualità della vita. Gli antileucotrieni mantengono il warning della FDA relativo al rischio di importanti eventi neuropsichiatrici tra cui suicidi in adulti e adolescenti e incubi e disturbi del comportamento nei bambini.

Infine, si fa riferimento all'immunoterapia specifica (nelle sue due forme: sottocutanea SCIT e sublinguale SLIT) come terapia aggiuntiva in caso di sensibilizzazione specifica ad aeroallergeni in soggetti con coesistente rinite. Nelle GINA 2024 la possibilità dell'utilizzo

dell'immunoterapia specifica viene esteso anche all'asma grave ma solo dopo l'ottenimento di un buon livello di controllo con la terapia e che il FEV₁ sia > al 70% del predetto.

Nel ribadire l'importanza delle vaccinazioni contro influenza, pneumococcico, pertosse e COVID-19, si propone con forza la vaccinazione anti-RSV^{11,12}. che tuttavia ad oggi in Italia non è ancora stata inserita nel PNPV e non è rimborsata dal SSN.

Grande spazio è riservato agli interventi non farmacologici: sospensione abitudine tabagica e sigaretta elettronica, adeguata attività fisica, controllo dell'obesità, riabilitazione polmonare fin dagli stadi iniziali, attenzione all'igiene ambientale inclusi gli aeroallergeni, gli irritanti e l'esposizione professionale, attenzione all'uso di farmaci che possano esacerbare l'asma (beta bloccanti non selettivi, FANS).

Altre considerazioni

Un intero capitolo è dedicato agli strumenti per ottenere l'aderenza terapeutica. Come in tutte le patologie croniche gli asmatici devono avere una buona conoscenza della propria malattia ed essere in grado di gestire al meglio l'utilizzo del proprio erogatore, possedere un piano scritto che permetta loro di riconoscere il peggioramento dei sintomi.

Questo determina aderenza, soddisfazione, conoscenza ed efficace utilizzo della terapia. Il capitolo risente molto dello stampo anglosassone in cui i piani scritti sono essenziali per ottenere collaborazione. In questo capitolo compaiono anche aperture ad aspetti non strettamente clinici quali la valutazione dell'impatto ambientale delle terapie inalatorie all'interno dei processi decisionali.

Infine fra gli argomenti rilevanti delle GINA viene segnalato che la terapia con ICS anche ad alto dosaggio non andrebbe continuata per un tempo prolungato a causa dei possibili effetti collaterali (cataratta, osteoporosi ecc..) e che questo rischio può aumentare col contemporaneo uso di farmaci inibenti l'attività del citocromo P450; infine l'utilizzo dell'azitromicina a basse dosi proposto in alcune condizioni di asma grave sarebbe ovviamente off label secondo la nostra normativa.

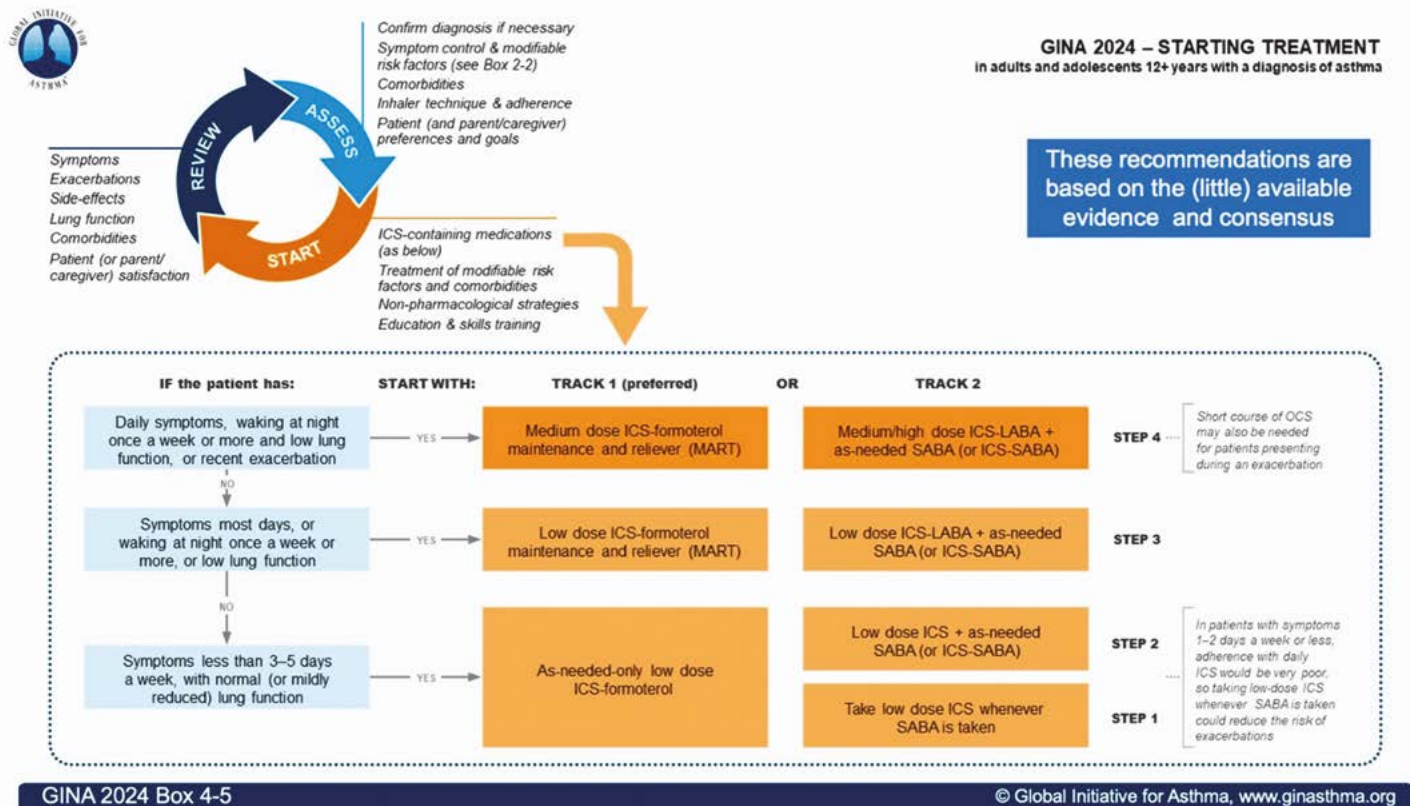


Figura 1 - Diagramma di flusso per la scelta del trattamento iniziale in adulti e adolescenti con diagnosi di asma. Riprodotto da¹

Conclusioni

Cercando di fare una valutazione dal punto di vista del MMG si può apprezzare in questa ultima versione delle GINA una consapevolezza delle condizioni presenti nella real life sia nella esplicita affermazione che la grande maggioranza dei casi di asma bronchiale non complicati e non gravi sono di competenza del MMG, sia in particolari più specifici quali l'uso del misuratore di picco di flusso.

Viene indicata e ribadita la necessità della collaborazione MMG-specialista nel monitoraggio e più in generale nella gestione del paziente con asma grave.

Complessivamente riteniamo che vi siano significativi elementi di soddisfazione per l'impostazione del documento e rilevanti elementi clinici da metter in pratica nel setting della Medicina Generale.

Bibliografia

- 2024 Global Initiative for Asthma (GINA). https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf
- O'Byrne PM, et al. The paradox of asthma management: time for a new approach? *Eur Resp J* 2017;50:1701103
- O'Byrne PM, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1865-76
- Bateman ED, et al. As needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma *N Engl J Med* 2018;378:1877-87
- Beasley R, et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as

- needed for mild asthma. *N Engl J Med* 2019;380:2020-30
- Hardy J, et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *Lancet* 2019;394:919-28.
- Rabe KF, et al., Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet* 2006;368:744-53.
- Reddel HK, et al. An official american thoracic society/european respiratory society statement: asthma control and exacerbation: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Critic Care Med* 2009;180:59-99
- Stanojevic S, et al. ERS/ATS technical standard on interpretative strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J* 2022;60:2101499
- Reddel HK, et al. Safety and effectiveness of as needed formoterol in asthma patients taking inhaled corticosteroids (ICS)-formoterol or ICS-salmeterol maintenance therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023;11:2104-14.
- Papi A, et al. Respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2023;388:595-608
- Sobieraj DM, et al. Association of inhaled corticosteroids and long acting antimuscarinic antagonist with asthma control in patients with uncontrolled, persistent asthma : a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018 ; 319 : 1473-1484.