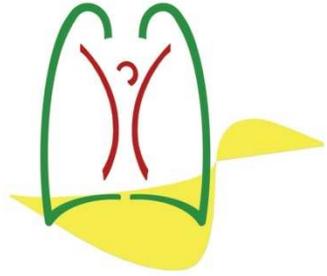


Exogen allergisches Asthma bronchiale

Neues zu Diagnostik und Therapie

Vortrag 11. Juni 2015

Dr. Gerlinde Fasching



Ich habe bisher Vorträge gehalten für ...

GSK

Novartis

AstraZeneca

Menarini

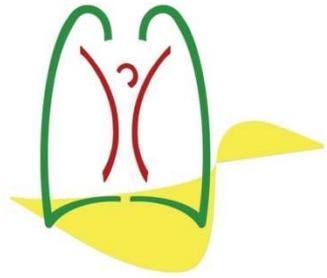
Boehringer Ingelheim

Linde

Takeda

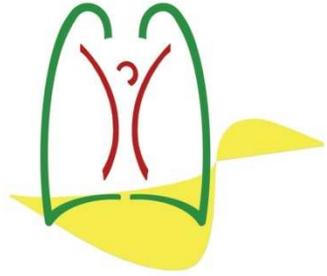
Stallergenes

Für die Präsentation heute erhalte ich ein Honorar von GSK.



Epidemiologische Daten

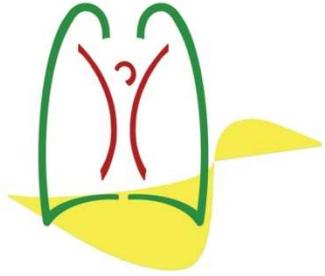
- Weltweit dzt. ca. 300 Millionen Asthmatiker
- + 100 Mio. bis 2025
- Zs.hang mit zunehmenden Allergien
- westlicher Lebensstil fördert Asthma
- direkte und indirekte wirtschaftliche Kosten steigen
- verantwortlich für 1 von 250 Todesfällen
- **15 Millionen DALYs** (verlorene gesunde Lebensjahre) pro Jahr



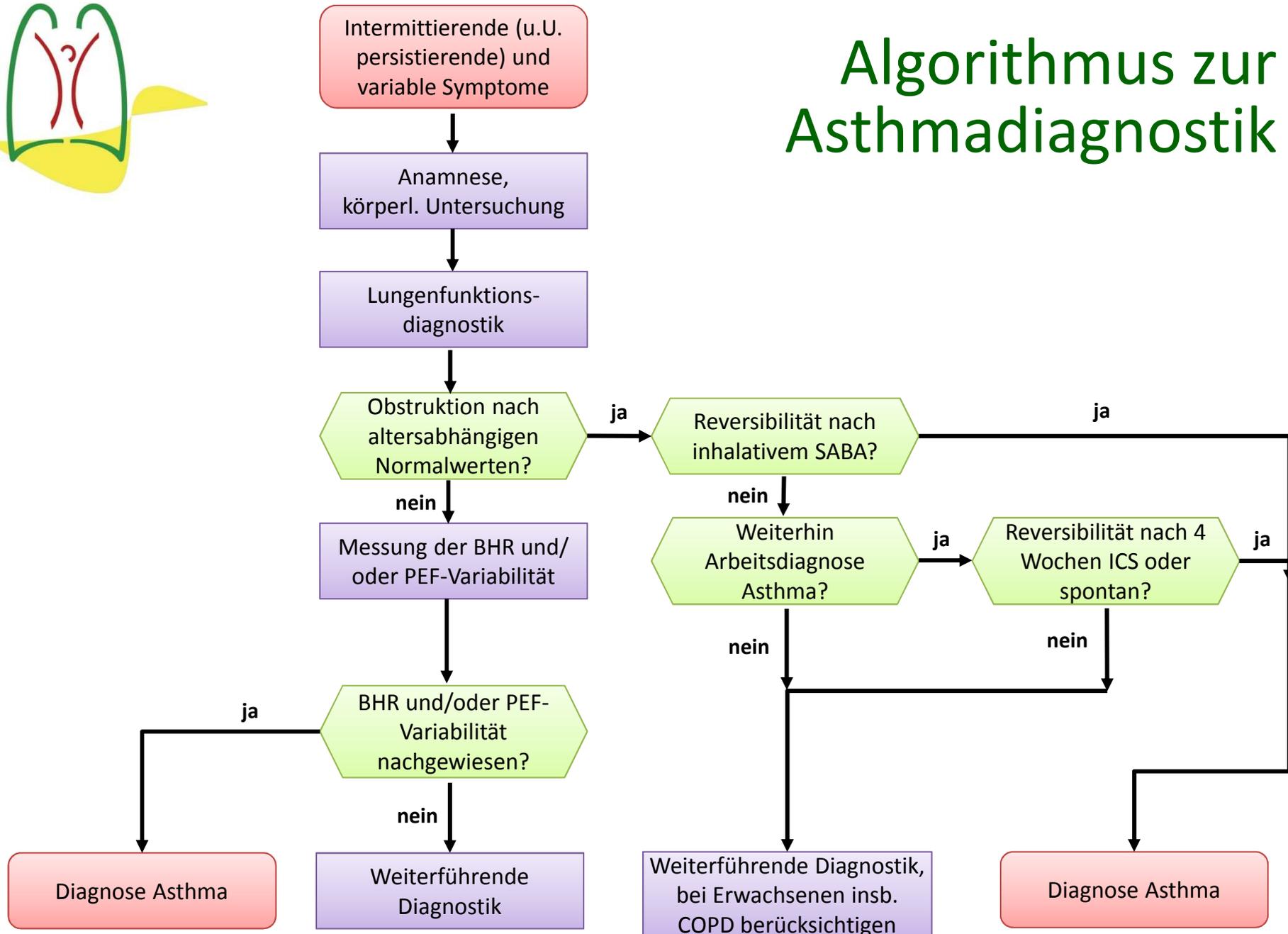
Asthma bronchiale

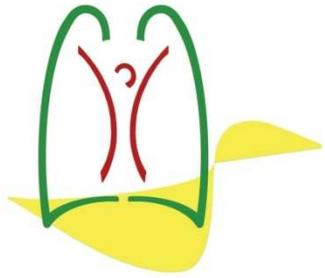
GINA -Leitlinien 2014

- Heterogene Krankheit mit chronischer Atemwegsentszündung
- Symptome wie Husten, Atemnot, Engegefühl variieren und gehen mit Verengung der Atemwege einher
- Schweres Asthma ist nicht ident mit schwierig zu behandelndem Asthma

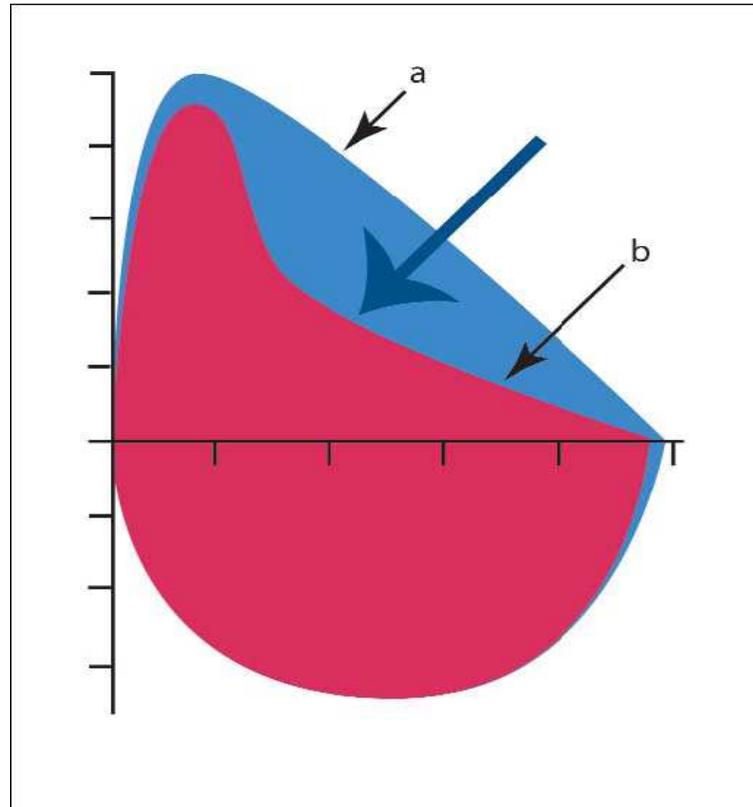


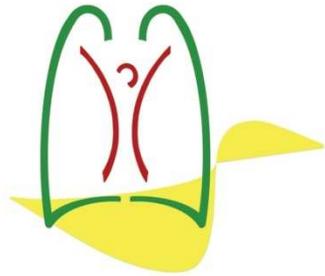
Algorithmus zur Asthmadiagnostik



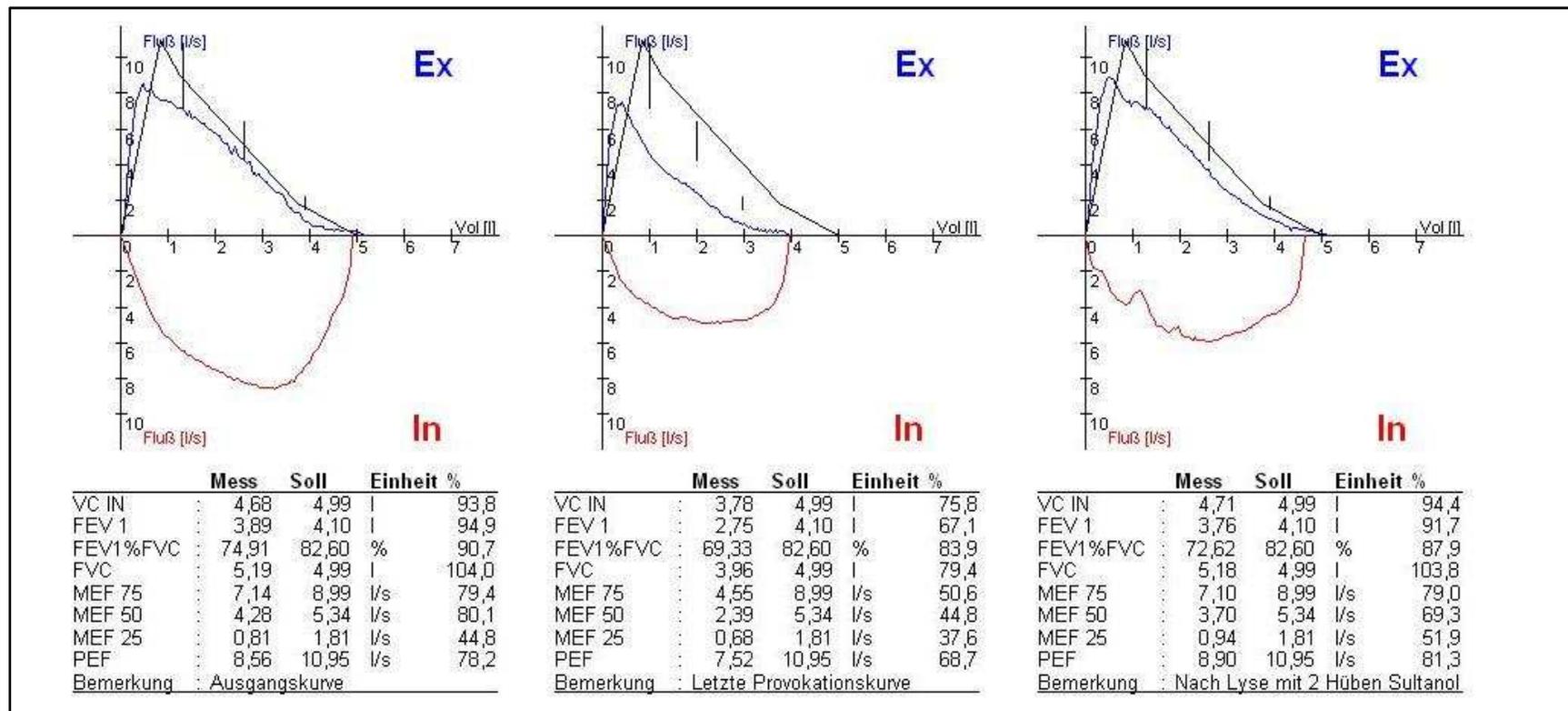


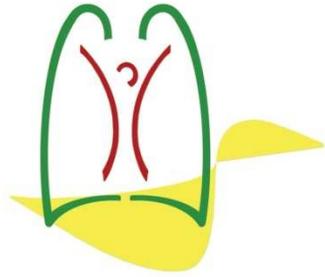
Bronchiale Obstruktion





Hyperreagibilität, nicht mehr zwingend gefordert

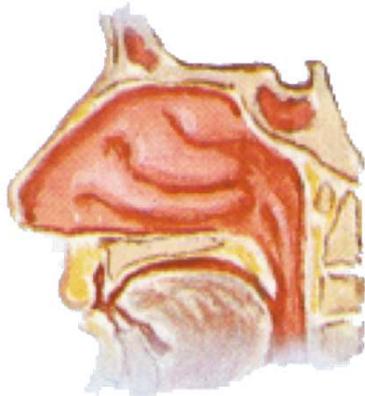




Asthmaformen

- **Extrinsisches Asthma bronchiale** – hohe Prävalenz bei Kindern
 - allerg. Diathese = Bereitschaft zur Produktion von IgE -AK auf Aeroallergene
- **intrinsisches A. br.** – „adult onset“
 - Infekte, Sinusitis, Polyposis nasi
- Mischformen
- Anstrengungsasthma
- Analgetika -Asthma
- saisonales A. br.
- Berufsasthma
- late onset -Asthma
- **ACOS - Asthma COPD Overlap Syndrom**

Nichtallergisches Asthma endogenes / intrinsisches Asthma



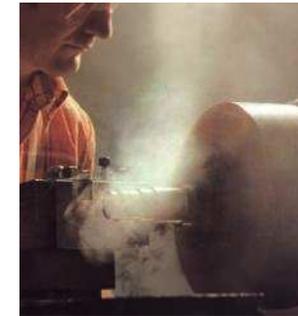
Atemwegs-
infektionen



kalte Luft



warme Luft



Stäube



Psyche



Reizgase



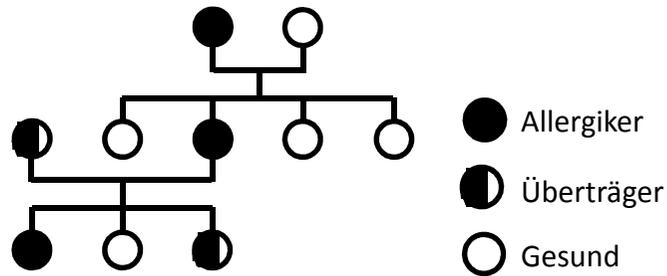
Anstrengung



Nebel

Kein spezifisches Allergen als Auslöser

Allergisches Asthma bronchiale



Familienanamnese
meist positiv



Ekzeme (Milchschorf)
in der Kindheitsanamnese



Hauttest
meist positiv



Haustiere

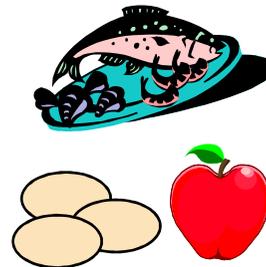
Medikamente



Pollen



Nahrungsmittel

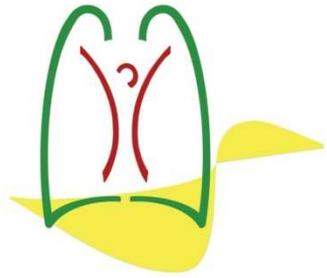


Tierprodukte

Anfälle werden durch ein spezifisches Antigen
ausgelöst



durch Hypo-
sensibilisierung
gut beeinflussbar

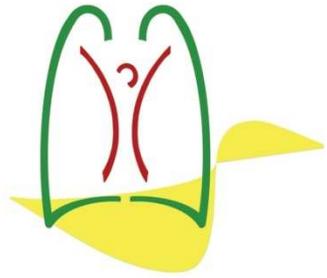


Das allergische Asthma

- Beginn in der Kindheit
- atop. Dermatitis – allergische Rhinokonjunktivitis
- ausgelöst durch Aeroallergene

- IgE getriggerte Frühreaktion
- T-Zell ausgelöste Spätreaktion

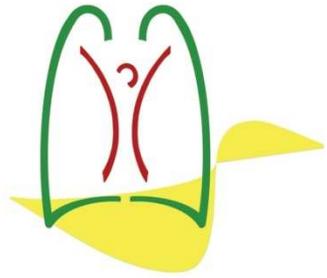
- Haupt- und Nebenallergene
- Komponentendiagnostik ~ Allergenchip



Allergiediagnostik

- Indikation? – nur bei verdächtigen Symptomen
- ab wann? – Säuglingsalter (relative KI)
- Nahrungsmittel – Indoor – Außenluftallergene

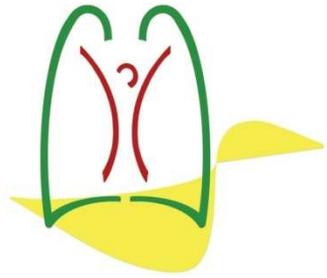
- keine prophetische Diagnostik ohne Symptome
- Kontraindikation für Prick -Test
 - Graviddität
 - St.p. Anaphylaxie



Allergiediagnostik

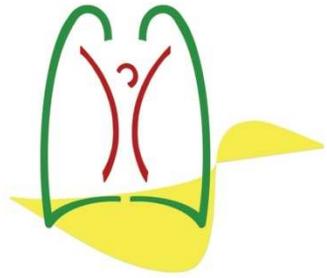
- **Anamnese** + Beschwerdekalendar (Pollen -App)

- **PRICK** -Hauttest:
 - Standardlösungen in oberste Hautschicht eingeritzt
 - nach 15 bis 20 Min. abzulesen
 - bei „kleinen Pollen“
 - pos. und neg. Gegenprobe (≥ 3 mm ist positiv)
 - Cave: Hauttyp



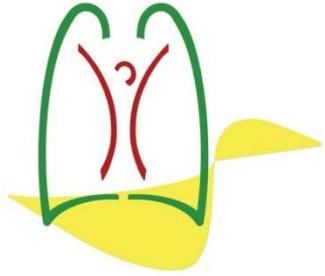
Allergiediagnostik

- **Serologie:**
 - Ges IgE
 - spezif. IgE mittels **RAST-** oder **CAP** -Klasse
 - Tryptase
 - Basophilen Aktivierungstest
 - ECP
- spezif. **Provokation** (nasal, konjunktival)



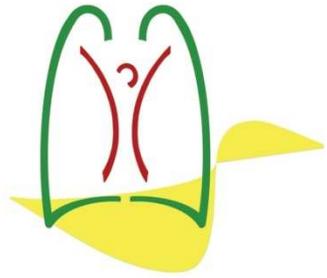
Komponentendiagnostik

- Bei Polysensibilisierung relevante Allergene abgrenzbar
- speziesspezif. – unspez. Panallergene
- **Major**- und **Minor**allergene
- Allergen -Chiptest von unklarem Nutzen
- soll Therapieauswahl ermöglichen
- klin. Relevanz für NM -(Kreuz)Allergien



IgE

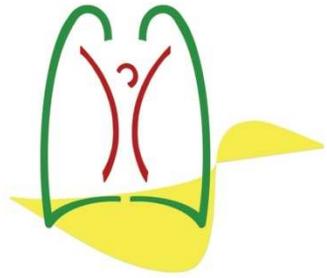
- Bei allergischem (extrinsischen) Asthma bronchiale
- wird auch ohne Entzündung produziert
- Serum -IgE ist altersvariabel
- Spitze zw. 10. und 14. Lebensjahr
- bindet am $Fc\epsilon RI$ -Rezeptor der Mastzellen



Asthma -Therapie nach Phänotypisierung

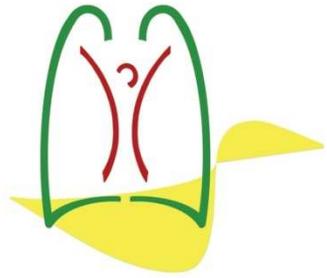
- BB inkl. Diff. – Neutrophile, Eosinophile
- Sputum auf Eosinophile
- IgE -Antikörper

- neue diagnost. Biomarker
- Treg Zellen: können Allergien aktiv verhindern
- Zytokine (Interleukine)
- FeNO2
- BMI
- Entwicklung neuer antiinflammatorischer Therapien



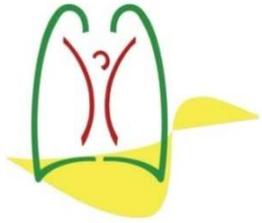
Kontrolliertes Asthma bronchiale

- Symptome tagsüber < 2 x / Woche
- keine Aktivitätseinschränkung
- keine nächtl. Beschwerden
- Bedarfstherapie < 2 x / Woche
- Lungenfunktion: normal
- Exazerbationen: 0



Allergietherapie

- **1. Karenz**
 - allgem. Maßnahmen, Entfernung des Allergens, Encasing
- **2. symptomatische Therapie**
 - system. Antihistaminika p.o.
 - lokale Therapie nach Stufenplan
 - system. antientzündlich = Montelukast
- **3. spezif. Immuntherapie**
 - kausaler Therapieansatz: früh beginnen



Asthma -Stufentherapie nach GINA 2014

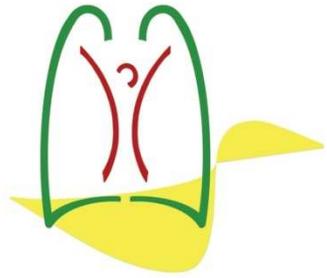
	Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	Stufe 4	Stufe 5
Bevorzugter Controller		niedrig dosiertes ICS	niedrig dosiertes ICS/LABA	mittel/hoch dosiertes ICS/LABA	+ Anti IgE (allerg. Asthma br., Evidence A)
Andere Controller - Optionen	niedrig dosiertes ICS	Leukotrien-rezeptor-Antagonist niedrig dosiertes Theophyllin	niedrig/hochdos. ICS niedrigdos. ICS + LTRA (oder + Theophyllin)	hochdos. ICS + LTRA (oder + Theophyllin)	+ niedrig dosiertes orales Cortison, Evidence D)

Asthmaaufklärung

Reliever

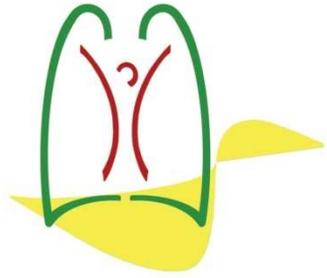
Stufe 1 und 2: Bedarfstherapie = kurzwirksamer β_2 -Agonist (SABA)

Stufe 3 – 5: Bedarfstherapie = SABA/ICS oder LABA/niedrig dosiertes ICS



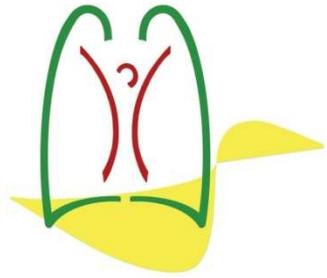
Spezifische Immuntherapie

- Kausale Therapie bei Typ 1 -Allergie
- bei allerg. Rhinokonjunktivitis
- bei leichten Formen des allerg. Asthmas (FEV1 > 70%)
- bei pos. Reaktion auf Majorallergene
- wichtig ist frühzeitige Therapie
- ab dem 5. Lebensjahr
- PAT -Studie
- reduziert inhalative Cortisondosis



Sublinguale spezifische Immuntherapie

- SLIT ist kritisch zu betrachten
- Complianceproblem
- hohe Therapieabbruchrate
- „Tropfenkur“ vs. subling. Hochdosispräparat
- Gräsertabletten (Oralair^R und Grazax^R)
- Hochdosismilbentablette
 - Reduktion des Steroidverbrauchs bei A. br.
 - Verminderung der Exazerbationsrate

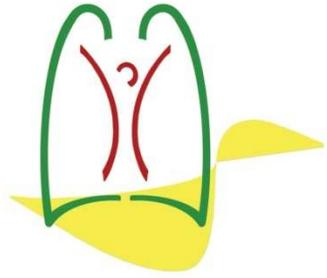


Oralair^R

praktische Durchführung

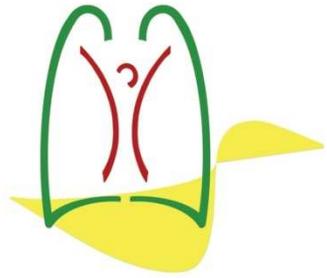
- Prä- und saisonales Therapiekonzept
- Therapiedauer: 3 Jahre
- Anwendung und Dosierung:
 - Beginn mit 1 Tablette 100 IR in der Früh auf leeren Magen sublingual
 - 2. Tag 2 Tabletten 100 IR gleichzeitig , ab dem 3. Tag 1 Tablette 300 IR

- Cave: abs. und rel. Kontraindikationen!!



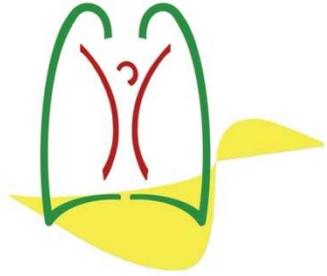
Subcutane spezifische Immuntherapie

- Wenn Allergenkarenz nicht möglich
- Alter: ≥ 5 Jahre
- gute Therapieerfolge durch Kontrolle
- Dauer: 3 Jahre
- wässrige Lösung - Trägermoleküle - Allergoide
- Impfstelle: OA
- Cave: Notfallset für Anaphylaxie griffbereit ?



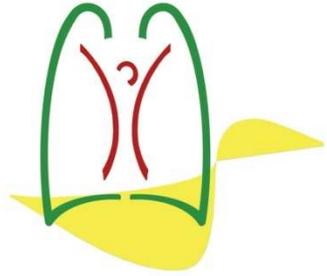
Anti IgE -Therapie = Xolair^R

- Bei schwerem, persistierendem Asthma br.
- bei IgE vermittelter ganzjähriger Allergie auf Aeroallergene
- unabhängig von Bluteosinophilie
- ab Stufe 5 bei Erwachsenen und Kindern über 6 a
- Therapie durch den FA oder in Zentren



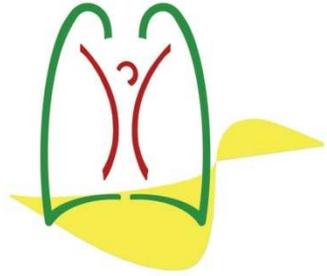
ICATA

- Studie bei Kindern/Jugendl. mit epidemischem Asthma im September
- schweres allergisches Asthma
- Infekttriggerung
- Schule als Inkubator
- präventive Gabe von **Xolair^R** = Omalizumab
- weniger Exazerbationen im Herbst
- besserer outcome als durch OCS



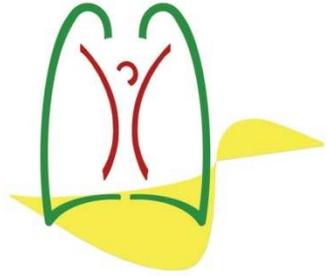
Gesamt IgE und freies IgE

- Freies IgE sinkt nach Xolair^R -Gabe innerhalb 1 Stunde dosisabhängig
- freies IgE nimmt über 90% ab
- HWZ für freies IgE im Serum: 2 bis 3 Tage
- HWZ für komplexgebundenes IgE: 22 bis 25 Tage
- anhaltender Effekt bzgl. Abfall des freien IgE nach Absetzen des Medikamentes
- Ges.IgE nimmt zu --- keine Messungen während der Therapie!!!!



Schweres (hyper)eosinophiles Asthma bronchiale

- ~ 20% der unter ICS und LABA unkontrollierten Patienten
- später Erkrankungsbeginn
- Symptomatik +, Exazerbationen
- Hypereosinophilie: $\geq 400/\mu\text{l}$ Eos abs.
- keine relevante Allergie
- **Zytokin -Antagonisten als neue Therapieoption**
(anti IL -5 AK)



Personalisierte Asthmathherapie

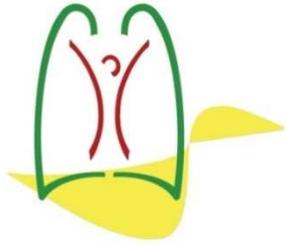
➤ Therapie nach Phänotypisierung

schweres eosinophiles Asthma: **Biomarker:** Eosinophile

schweres TH2-induziertes Asthma: **Biomarker:** Periostin

➤ **Therapie mit Biologika**

- anti IL -5 AK: Reslizumab und Benralizumab
- IL -4 Blocker: Dupilumab
- IL -13 Blocker: Lebrikizumab, Tralokinumab
- Secukinumab: anti IL -17 AK
- Ligelizumab (QGE031): neuer anti IgE -AK



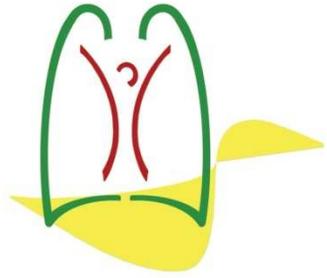
Schwierig zu behandelndes ≠ schweres Asthma

Difficult to treat -Asthma

- schlechte Compliance
- psycholog. Faktoren
- permanente Exposition gegenüber Triggern und Allergenen
- unbehandelte Comorbiditäten

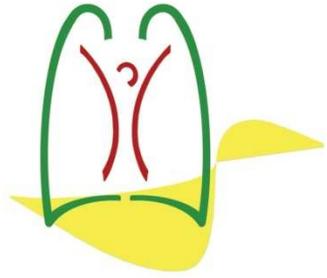
Severe Asthma

- 5 (-10)% der Asthmatiker
- vorhandene therapeut. Möglichkeiten voll ausgeschöpft
- Beeinträchtigung der LQ und Arbeitsfähigkeit
- gute Compliance
- an Steroidresistenz denken!!!



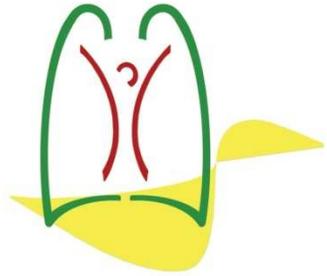
Asthmakontrolle durch 24h -Wirksamkeit mit Relvar^R

- **Vilanterol** wirkt schneller als Salmeterol (nach 5 - 15 Min.)
- wirkt länger als Salmeterol
- verbessert Compliance bei 1 x tgl. Inhalation
- Einsparung der Cortisondosis
- Phase III Wirksamkeitsdaten von Relvar^R vs. FF und FP alleine
 - anhaltend verbesserte Lungenfunktion
 - niedrigere Exazerbationsrate
 - mehr beschwerdefreie Tage



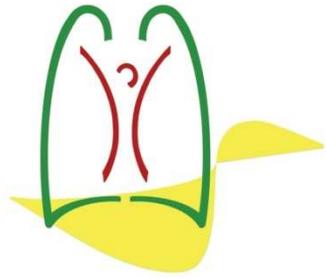
Asthmakontrolle durch 24h -Wirksamkeit mit Relvar^R

- **Fluticasonfuroat** hat hohe lokale Wirksamkeit
- wenig systemische Auswirkungen
- hohe Affinität zu Glucocorticoidrezeptor
- aktivierter GR deaktiviert inflammator. Gene
- hohe zelluläre Akkumulation
- niedriger zellulärer Efflux
- Wirkdauer \geq 24 Stunden
- Betarezeptoren werden hochreguliert



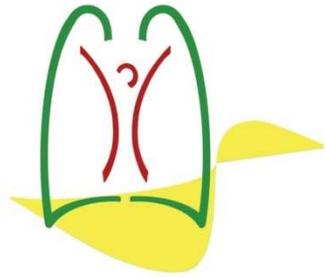
Der Asthmaanfall

- Leicht - mittelschwer - schwer - lebensbedrohlich
- O_2
- wiederholt Betamimetikum per inhalationem
- frühzeitig system. Cortison
- atemerleichternde Körperstellung
- i.v. Magnesiumsulfat
- Spacer - Vernebler
- Krankenhauseinweisung in Intubationsbereitschaft



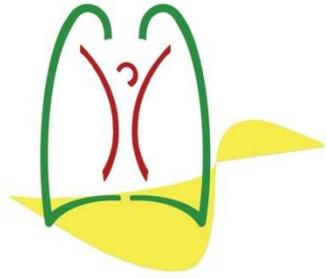
Asthma in der Schwangerschaft

- Beta 2 -Mimetika wie gewohnt
- ICS wie gewohnt (Budesonid: FDA -Rating B)
- Leukotrienrezeptorantagonist ? absetzen
- SIT nicht beginnen bzw. ggf. absetzen
- Antihistaminika 2. Generation: Cetirizin bevorzugt
- kein Theophyllin!!
- Cave: system. Cortison Präeklampsie (m)-
Hypoglykämie (f)
- Omalizumab nicht empfohlen



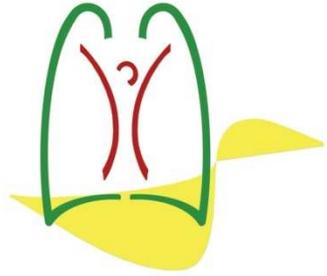
Das kindliche Asthma bronchiale

- Familiäre Atopie
- atopische Dermatitis
- Episoden mit Wheezing
- nächtl. Husten ohne Infektzeichen
- Schlafstörung wegen Atemnot
- Husten beim Laufen
- saisonale Betonung der Beschwerden



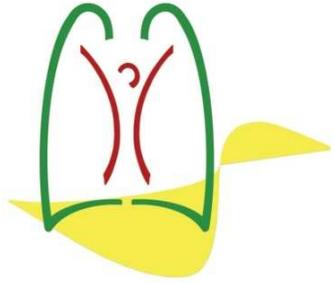
Schweres Asthma jenseits der Leitlinien

- Tiotropium
- Roflumilast = **Daxas^R**
- Methotrexat
- Antimykotika
- Makrolide
- bronchiale Thermoplastie
- inhalatives Interferon β
- ICAM-1 Rezeptor AK (Anti IgG)



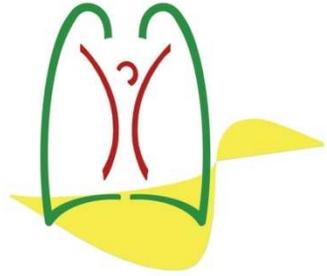
Asthmakontrolle

- Nikotinkarenz
- Compliance
- regelm. ärztl. Kontrolle
- Atemschule – Selbstkontrolle (Peakflowmetrie)
- Kur und Reha für Asthmatiker
- Patientenschulung
 - Inhalationstechnik
 - Notfallplan



Trockenpulverinhalation

System	minimaler inspir. Fluss	optimaler inspir. Fluss
Genuair	30 l/min	≥ 45 l/min
Nexthaler	30 l/min	≥ 35 l/min
Turbohaler	30 l/min	≥ 60 l/min
Discus	30 l/min	≥ 50 l/min
Breezhaler	30 l/min	≥ 50 l/min
Ellipta	30 l/min	≥ 40 l/min
Novolizer	30 l/min	≥ 40 l/min
Handihaler	30 l/min	30-60 l/min



Danke
für
Ihre
Aufmerksamkeit