

Obstruktive Lungenerkrankungen Update

Martin Flicker

Lungenabteilung Leoben/Eisenerz

Financial disclosure

- Für dieses Referat wird von Mundipharma ein Honorar gewährt
- Auf den Inhalt nimmt Mundipharma keinen Einfluss
- Sonstige Beziehungen zu Mundipharma bestehen nicht
- Beratung, Vorträge und Studien werden von folgenden Firmen honoriert:
Astra – Zeneca, Boehringer – Ingelheim, Glaxo, Mundipharma, Novartis,
Roche

COPD

- Definition
- Einteilung
- Ursachen
- Komorbidität
- Diagnostik
- Therapie der stabilen Erkrankung
- Exacerbation

Was bedeutet Qualität bei obstruktiver Ventilationsstörung

- Entdecken
- Klassifizieren - Beschreiben
 - Asthma
 - COPD
 - andere
- Behandlung optimieren
 - Ziele
 - Was tun?
 - Wie?
 - wie lange? wie konsequent?

Asthma und COPD

Differentialdiagnosen

- Andere Ursachen von Obstruktion
 - Sarkoidose
 - Post Tbc
 - Vocal-Cord-Dysfunktion
- Andere Lungenerkrankungen
 - Pulmonalarterienembolie
 - Interstitielle Lungenerkrankungen
 - Tumore
 - Stenose der zentralen Luftwege
 - Pleuraerkrankungen
- (Links) - Herzinsuffizienz
- Anämie
- Psychogen

Asthma oder COPD

- Macht die Unterscheidung Sinn?
- Ja, (noch)
- Behandlung ist unterschiedlich

Wozu DD: Asthma / COPD ? Therapie

COPD

- Schädigende Einflüsse beseitigen
 - Rauch(en)
- Basistherapie
 - Langwirksame Bronchodilatoren
 - LAMA
 - LABA
- Kurzwirksame Betaagonisten (SABA) bei Bedarf
- Entzündungshemmung
 - Cortison
 - >2 Exacerbationen/Jahr
 - Roflumilast

Asthma

- Schädigende Einflüsse beseitigen
 - Allergen
 - Karenz
 - Hyposensibilisierung
 - Arzneimittel
 - ASS
 - Betablocker
 - Luftschadstoffe
- Basistherapie
 - Cortison
 - Leukotrienantagonisten - LTRA
- Kurzwirksame Betaagonisten (SABA) bei Bedarf
- Langwirksame Betaagonisten (LABA)
 - bei nächtlichen Beschwerden
 - > 3 x SABA/ 24 Std
- Moderne Medikamente
 - Anti-IgE
 - Anti-Interleukine

Unterscheide Asthma/COPD

Asthma GINA 2017

- Definition
 - Heterogene Erkrankung
 - Obstruktive Funktionsstörung
 - Variabel (Reversibel)
 - Bronchospasmus, Mucus, Wandverbreiterung
 - Symptome variabel
 - Husten, Giemen, Atemnot,...
 - Chronische Entzündung der Atemwege (Hyperreagibilität)
- Verschlechterung
 - Infekte, Allergene
 - Körperliche Belastung, Stress
 - Rauch,...
- Therapie
 - Corticoide
 - LABA nur mit ICS

COPD Gold 2017

- Definition
 - Symptome persistierend
 - Funktionsstörung
 - Irreversibel
 - Zerstörung von Lungengewebe – Bronchialkollaps
 - Obstruktive Bronchiolitis
 - Progredient
 - Ursache
 - systemische? Entzündung
 - Schadstoffe
 - Rauchen
 - Umwelt
 - Arbeitsplatz
 - Schweißen, Dieselabgase
 - Landwirtschaft
 - Indoor
- Therapie
 - Bronchodilatoren
 - SABA mehrmals täglich

Definition Asthma

- Chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege
 - Heterogene Erkrankung, Phänotypen
- Überempfindlichkeit: typische Entzündung
 - Mastzellen
 - eosinophile Granulozyten
 - Mediatoren
- Atemflussbehinderung
 - in großen und kleinen Bronchien
 - Variabel (reversibel)
 - Hyperämie und Ödem
 - Kontraktion der glatten Muskulatur
 - Dyskrinie
 - Irreversibel
 - Remodelling: struktureller Umbau
- Symptome: Husten, Giemen, anfallsartige Atemnot

Faktoren, die die Entwicklung und Ausprägung von Asthma beeinflussen

Host Faktoren

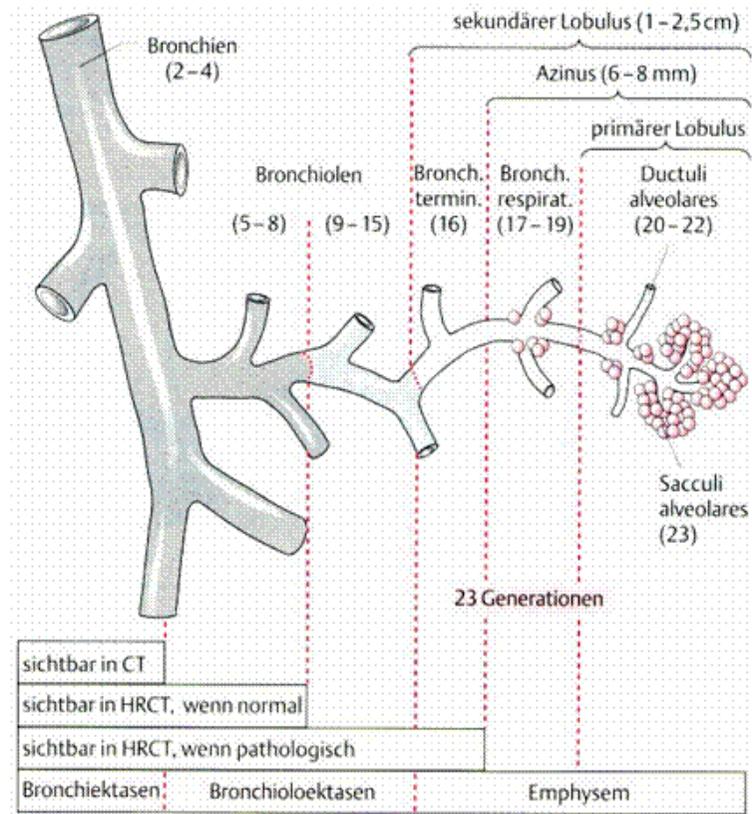
- Genetisch
 - Atopie
 - Hyperreagibilität der Atemwege
- Geschlecht
- Adipositas
- Alter

Umweltfaktoren

- Indoor Allergene
- Outdoor Allergene
- berufliche Exposition
- Zigarettenrauch
- Luftverschmutzung
- Infektionen der Atemwege
- Ernährung



Bronchialbaum



Charakteristika der Bronchialabschnitte

| | Große AW | Kleine AW | Alveolarraum |
|--|-------------------------------------|---------------------------------------|---|
| Kaliber | > 2mm | < 2mm | |
| | | bei Teilung gleiches Kaliber | |
| Querschnitt | $1,8 - 2,9 \cdot 10^2 \text{ cm}^2$ | $1,4 \cdot 10^6 \text{ cm}^2$ | |
| Generation | bis 7. – 8. | ab 7. – 8. | bis 25 |
| Wand | Knorpel | Kein Knorpel | |
| | | Starke Muskulatur | Kein Flimmerepithel Keine Becherzellen |
| Widerstand, Gesunder | | 10 – 20 % des Gesamt- Widerstandes | |
| Widerstand, COPD | | 4 – 40 mal so hoch | |
| Erreichbarkeit, particulate matter - PM | 3 - 5 μm | 1 μm | |

Diagnose von Funktion und Pathologie der small airways

| Method | Eignung |
|-----------------------------|-----------------------------------|
| Spirometrie | Große AW |
| Bodyplethysmographie | RV, FRC (Closing Volume) |
| Impuls-Oszillometrie | + |
| N ₂ Auswaschtest | + |
| HR-CT | Bronchiolen >2,5mm Überblähung |
| Inhalationsszintigramm | + |
| Histologie | + |

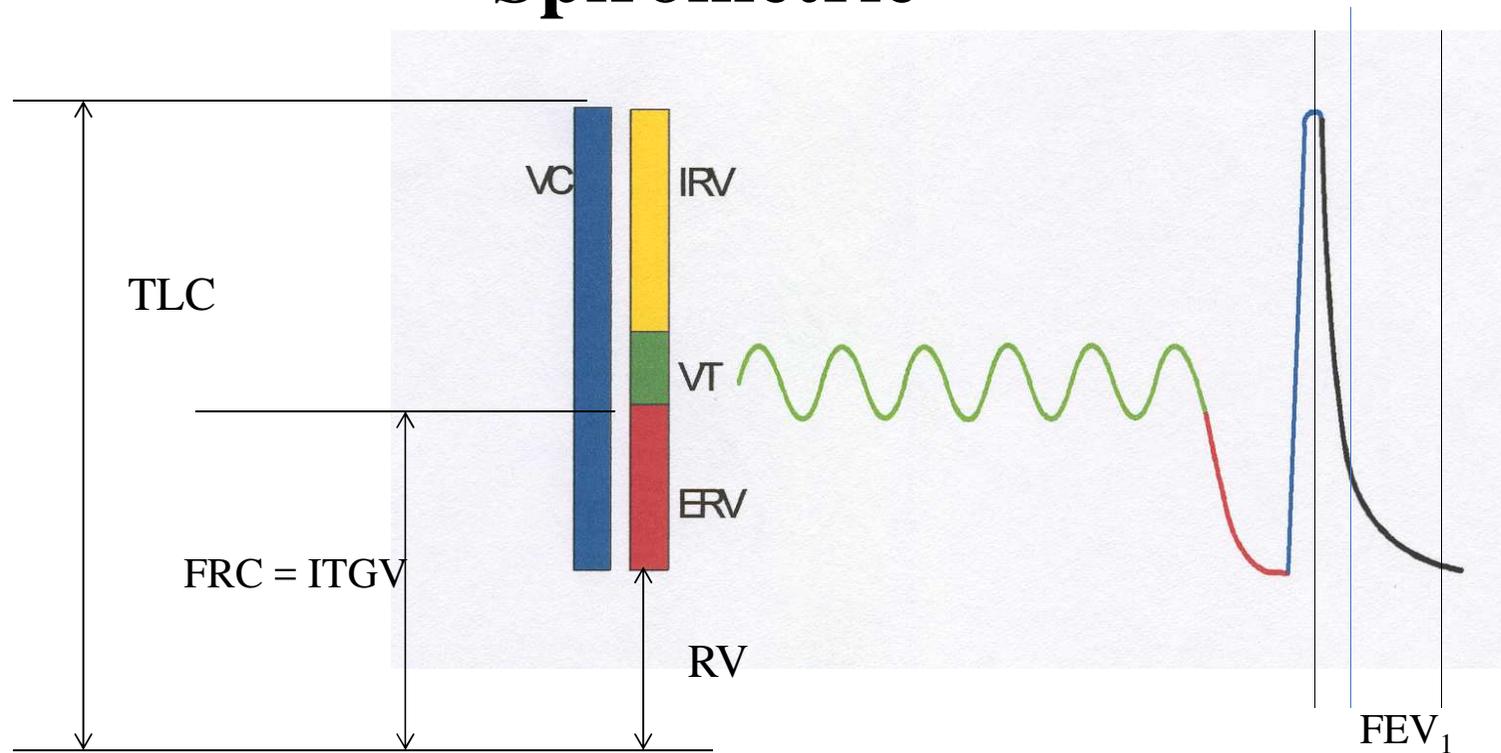
Diagnostik

Lungenfunktion

relativer FEV_1 % VC < 70%

Lungenvolumina

Spirometrie



Lungenfunktionsparameter

- **Spirometrie**

- VC = Vitalkapazität
- FVC = forcierte (expiratorische) VC
- FEV₁ (L/sec) = forciertes expiratorisches Volumen der 1. Sekunde, synonym: Tiffeneau- Wert, Einsekundenkapazität
- FEV₁%VC = relatives FEV₁

Lufu bei COPD: wann

- Beschwerden
- Risikofaktoren
- Kein Screening falls nicht eines der beiden vorhanden

Lufu bei COPD Problematik postbronchodilator Cutoff 70%

- Alte Menschen: Ausmaß der Erkrankung überschätzt
- Junge < 45Jahre: Ausmaß der Erkrankung unterschätzt
- Lower limit of normal
 - Welche Normwerte, verwenden die Bronchodilatatoren
 - Keine Validierung in Longitudinalstudien
 - Keine Studien in Populationen, wo Rauchen nicht die Hauptursache für COPD ist
- Neue Bezugswerte Global Lung Initiative
 - Fixed ratio schätzt fälschlich als krank ein

Asthma oder COPD

klinische Unterscheidung

Asthma

- Beginn: Kindheit
- Beschwerden:
 - Anfälle
 - nachts, Belastung, Temperaturwechsel
- Schadstoffbelastung
 - Allergie: häufig
- Hyperreagibilität: häufig
- Reversibilität: gut
- Verlauf: variabel

COPD

- Beginn: >40 Jahre
- Beschwerden:
 - Tagsüber
 - Belastungsdyspnoe
- Schadstoffbelastung
 - Allergie: selten
 - Verbrennungsprodukte
 - Rauchen häufig
- Hyperreagibilität: selten
- Reversibilität: gering
- Verlauf: progredient

Asthma oder COPD

| | Asthma | COPD |
|-----------------------|--|-------------------------------------|
| Pathogenese | Überempfindlichkeit: Eosinophile, Mastzellen, Mediatoren, z.B. Leukotriene | neutrophile |
| Ursachen | vielfältig | Verbrennungsprodukte - Oxidation |
| Folgen | Remodelling | Zerstörung der Alveolarwände |
| Obstruktion | Reversibel zu Beginn | Irreversibel |
| Symptome Peak-flow | Schwanken von Tag zu Tag | progredient |

Diagnostik

- Anamnese und klinische Untersuchung
- Lungenfunktion
 - Spirometrie mit Broncholyse
 - Bodyplethysmographie
 - Blutgasanalyse
 - Provokation (Histamin, Metacholin), Peak-Flow-Metrie
 - Spiroergometrie
- Allergieteste, Blutbild – eosinophile Granulozyten
- Thoraxröntgen in 2 Ebenen
- weiterführende US
 - EKG
 - Echo-Cor
 - Szintigraphie
 - Schilddrüse
 - HNO
 - GER
 - Polysomnographie

Test:

Reversibilität unter Cortison

- systemisches Cortison z.B. Prednisolon
- 50mg
- 2 Wochen
- Verbesserung des FEV1 um >15%
- inhalatives Cortison
- 6-8 Wochen
- Verbesserung des FEV1 um >15%

Asthma und COPD

Gemeinsamkeiten

- Obstruktive Ventilationsstörung
- „Remodelling“
- Symptome
 - Dyspnoe
 - Husten
 - Expektorat
 - Keine!!!

Asthma und COPD

Differentialdiagnostik3-Lufu Labor

| | Asthma | COPD |
|---|-------------------------|----------------------------------|
| Spirometrie | Obstruktion, normal | Obstruktion |
| Reversibilität (ev.mit Cortisontest) | >12-15% | <12-15% |
| Peakflow-Variabilität | >10-20% | keine bei stabiler Erkrankung |
| Hyperreagibilität | Voraussetzung | fehlt? |
| Bodyplethysmographie | Resistance ↑ ↑ IGV ↑ | Resistance ↑ IGV ↑↑ |

Asthma und COPD

Differentialdiagnostik1

- Anamnese
- klinische Untersuchung
- Lungenfunktion
- Thoraxröntgen
- Blutbild
- weiterführende US
 - EKG, Szintigraphie, Echo-Cor, TSH, HNO, GER,
 - BGA, inhalative Provokation, Bodyplethysmographie, Polysomnographie, Allergieteste, ...
 - Spiroegometrie

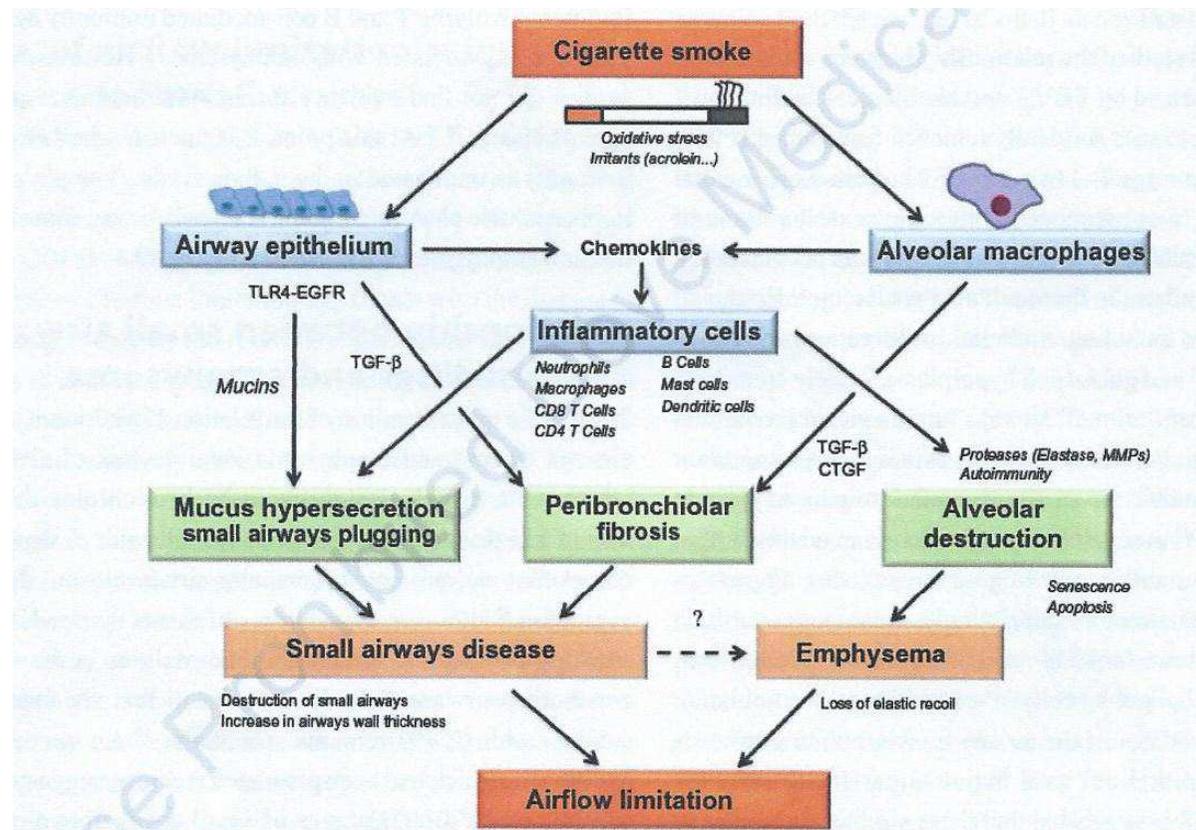
COPD, Diagnostik 1

- Lungenfunktion
 - Spirometrie
 - Im Verlauf zur DD zu chron.Asthma bronchiale
 - Bodyplethysmographie
 - BGA
 - Ruhe
 - Belastung
 - $\frac{1}{2}$ Watt/ kg KG, 6 min lang
 - Spiroergometrie
- Radiologie
 - C+P, pa & stl
 - Ausschluss anderer Erkrankungen
 - CT
 - Quantifizieren

COPD, Diagnostik 2

- RIST/ RAST ?
 - Ausschluss von chron.Asthma
- Komorbiditäten
 - Osteodensitometrie
 - Herz
 - Echo
 - Polysomnographie
 - Diabetes (HBA1C, Tagesprofil)

Entstehung von COPD

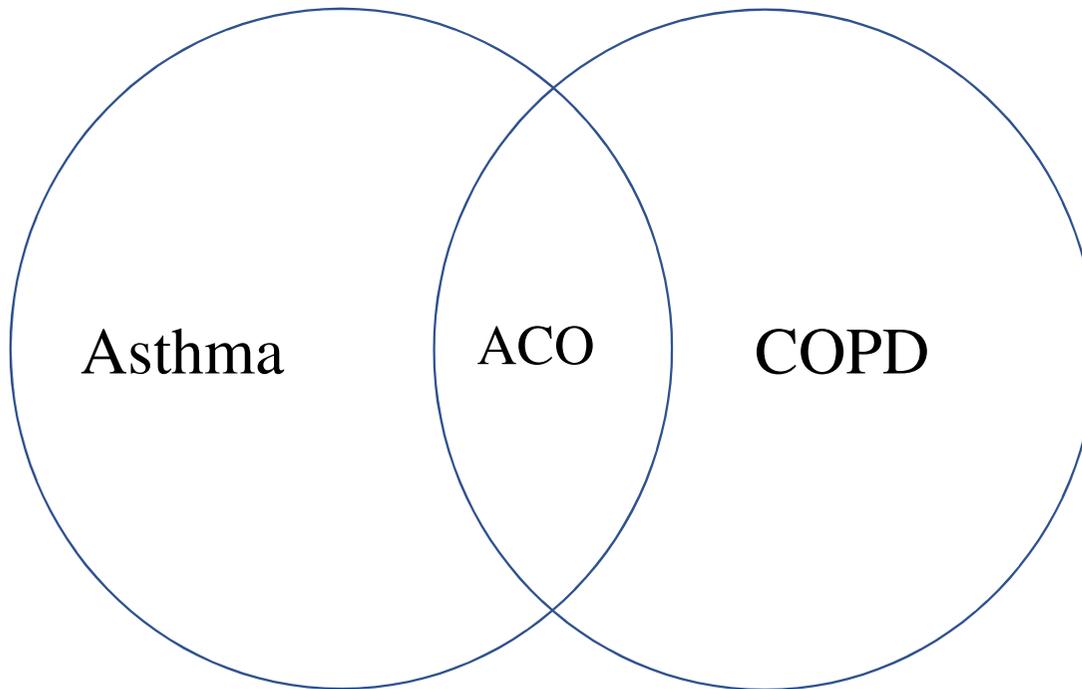


Martin et al, International Journal of COPD 2013;8 7-13

Phaenotypen von COPD

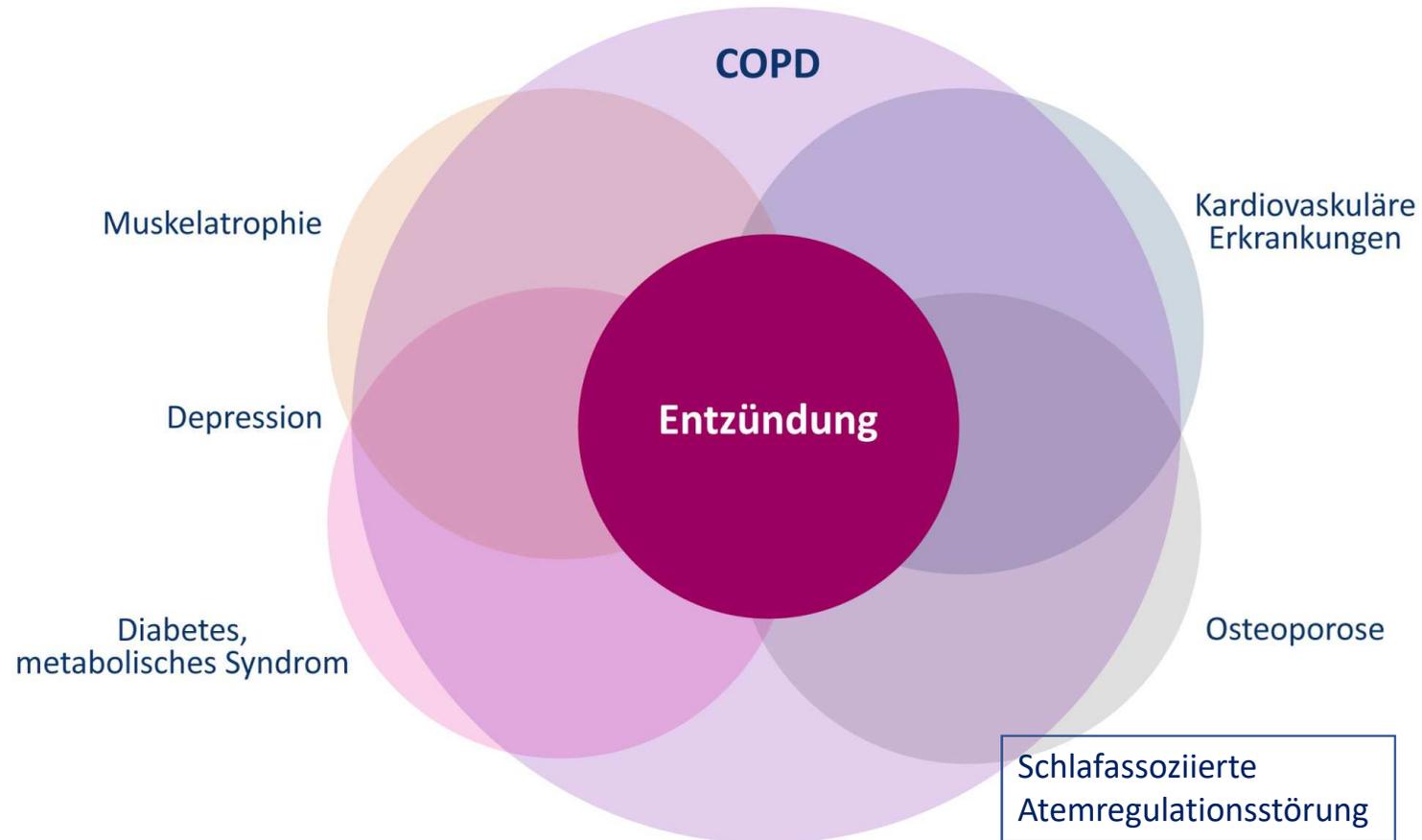
- Chronische Bronchitis
- Emphysem
- Häufige Exacerbationen
- ACOS – **A**sthma **C**OPD **O**verlap **S**yndrom

Asthma und COPD



Asthma COPD Overlap

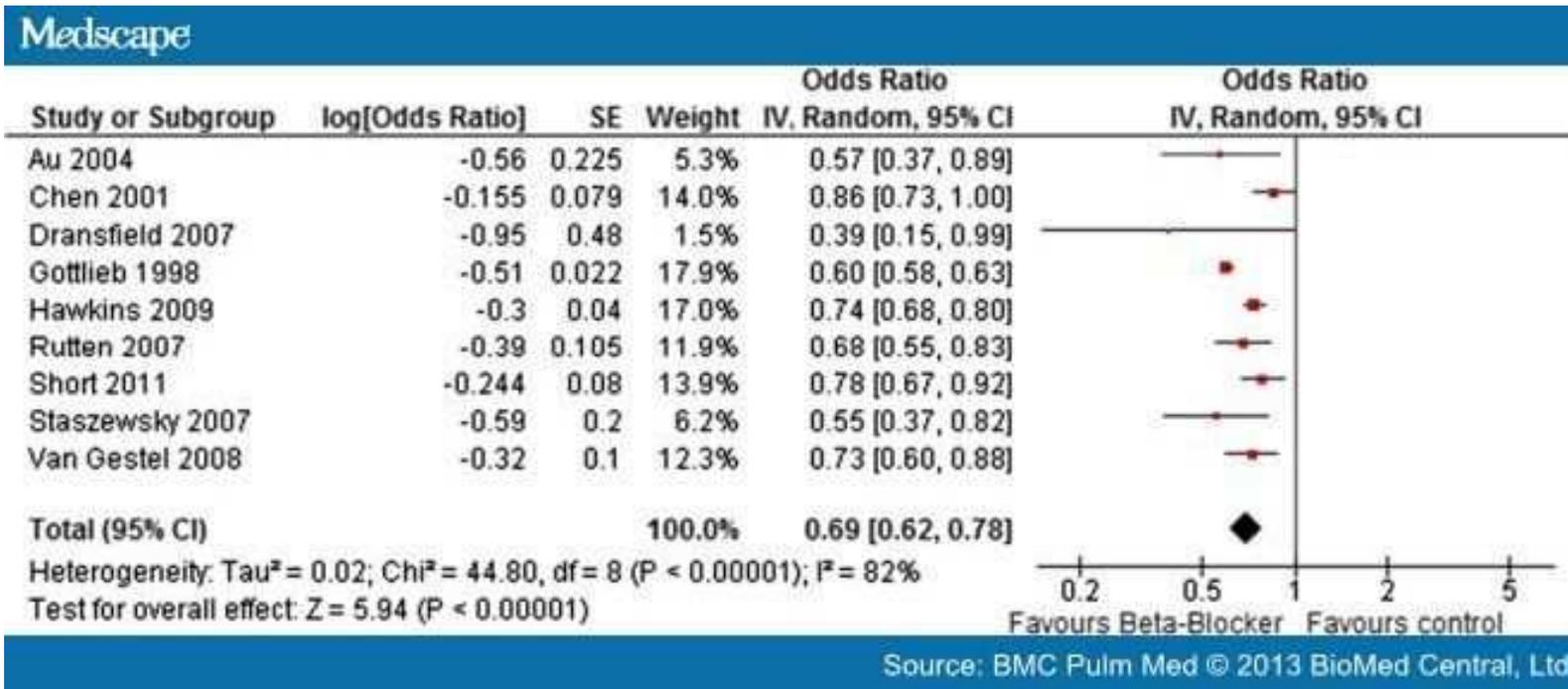
Systemische Entzündung und Komorbiditäten



Begleiterkrankungen ↔ chron. Entzündung??

- Links-Herz-Erkrankungen
 - Betablocker
- Schlafassoziierte Atemregulationsstörungen
 - Nichtinvasive Beatmung
- Metabolisches Syndrom
- Kachexie
- Osteoporose
- Depression
- Angststörungen

Beta-Blocker und COPD



COPD: Definition GOLD 2012

- Chronische Lungenerkrankung
 - Mit Atemwegsobstruktion
 - Progredient
 - Nicht vollständig reversibel
 - überschießender Entzündung
 - Small-airway disease (obstructive bronchiolitis)
 - Parenchymzerstörung (Emphysem)
- Extrapulmonale Morbidität
- Entstehung
 - Genetische Faktoren
 - Umwelteinflüsse

Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD,
Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2013.

Available from: <http://www.goldcopd.org/>.

Definitionen

- Emphysem: irreversible Erweiterung (durch Zerstörung der Alveolarwände) der Lufträume distal der terminalen Bronchiolen
 - Exobronchiale Obstruktion
 - Kollaps
- Chronische Bronchitis: Husten und Auswurf über 3 Monate in 2 aufeinander folgenden Jahren
 - Endobronchiale Obstruktion
 - Verdickung der Bronchialwände durch Hyperplasie und Hypertrophie der Schleimdrüsen
 - Obstruktion durch vagale Reflexe
 - Neutrophil-granulozytäre Entzündung

Lungenemphysem

Zentroazinär/zentrolobulär

- Zerstörung der Bronchiolen
 - 90% terminaler Bronchiolen
- Entzündung stark
- Parenchym erhalten

Panazinär/panlobulär

- Geringer
 - 75%
- Schwach
- Gleichmäßige Zerstörung der Alveolarwände
- Compliance hoch

**Verlust von Pulmonalarterien und Kapillaren –
pulmonalarterielle Hypertonie**

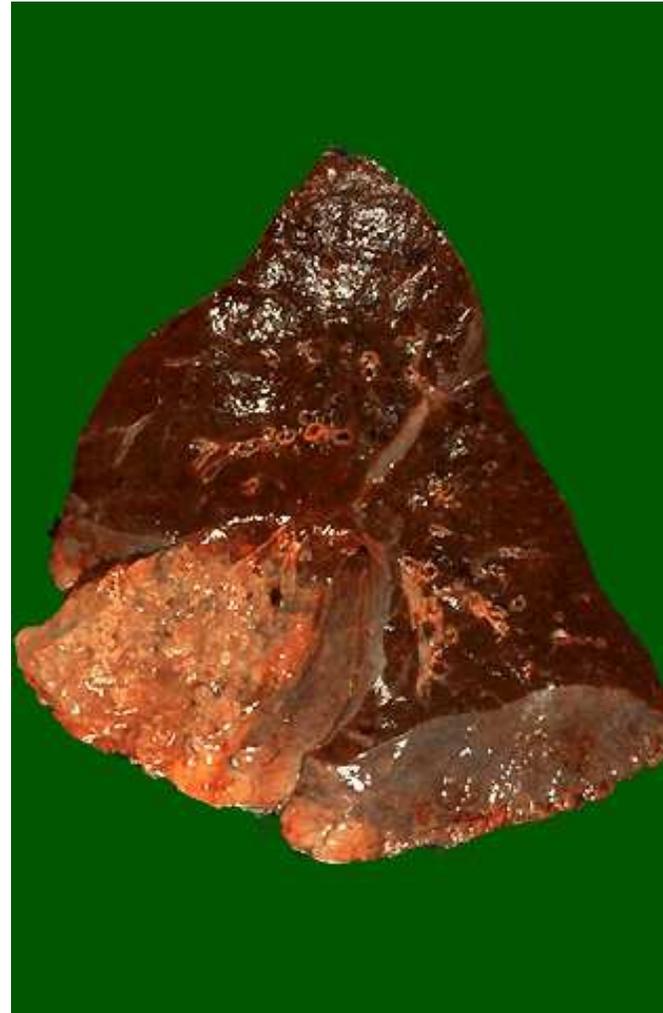
Atemwege 1

- Entzündung
 - T- Lymphozyten, Makrophagen
 - Anzahl steigt mit Schweregrad
 - Autoimmunprozess??
 - Neutrophile Granulozyten
- Dicke der Wand der Bronchiolen nimmt zu
 - Schleimhaut
 - Neutrophile Granulozyten
 - Becherzellhyperplasie – Schleim
 - Muskelmasse steigt
 - Peribronchiale Fibrose

Atemwege 2

- Widerstand erhöht durch
 - Enge jedes einzelnen Bronchiolus
 - Wandstärke
 - Sekret
 - Verlust von Bronchiolen
- Verlust der Alveolarwände
 - Verschluss kleiner Luftwege – Kollaps
 - Zerstörung
 - Proteasen / Antiproteasen - Imbalance
 - Mangelnde Reparatur

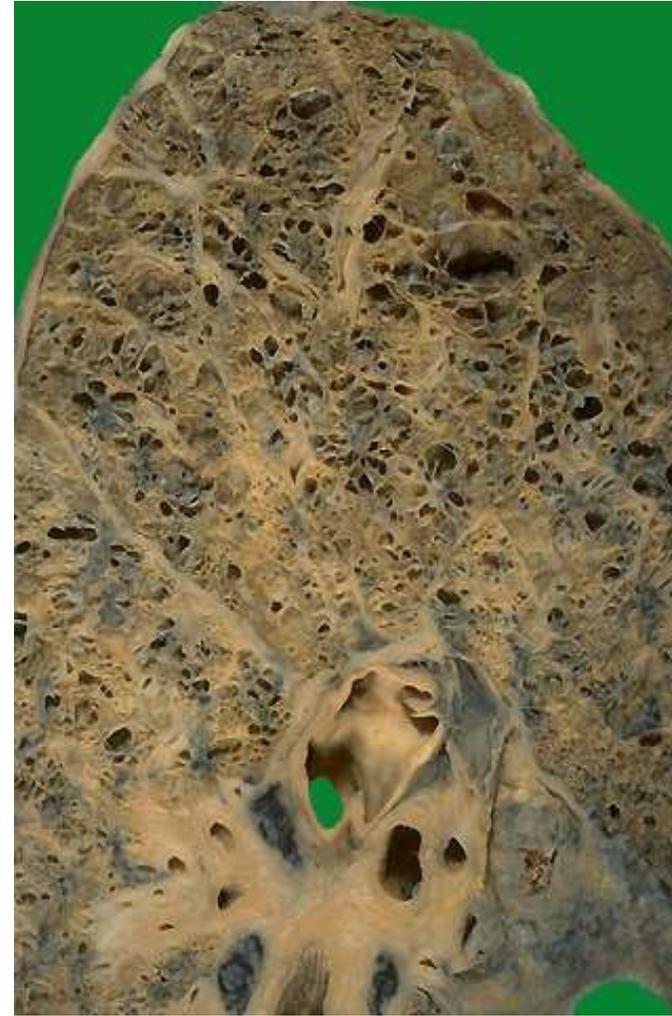
Gesunde Lunge,
chron.Pneumonie
(Nocardia)



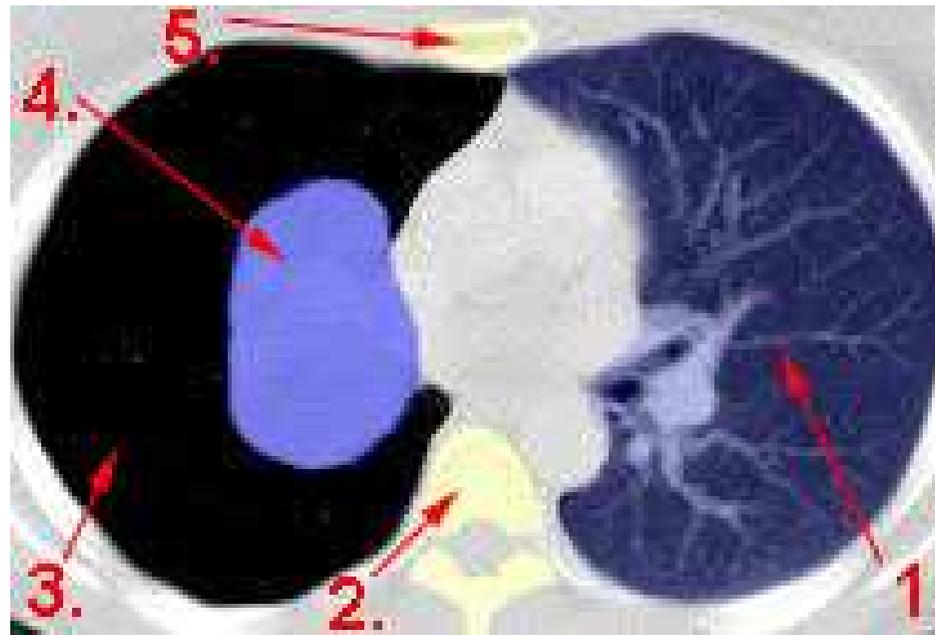
Gesunde Lunge, Hamartom



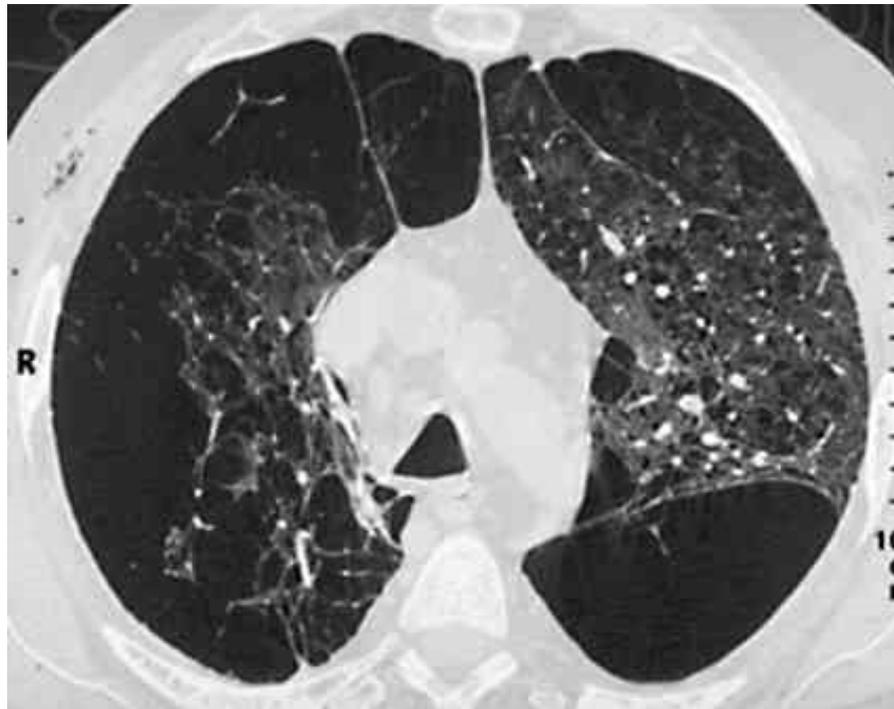
Lungenemphysem



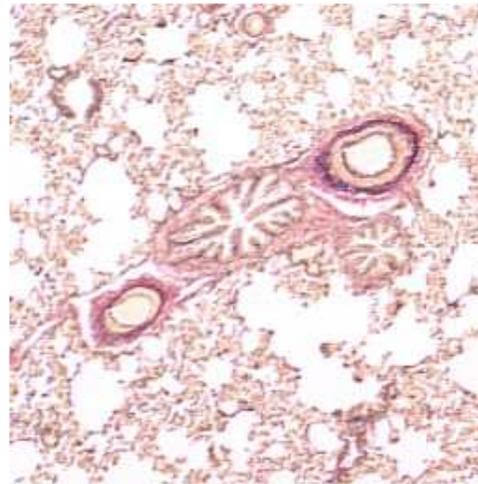
CT: Gesunde Lunge, Pneu



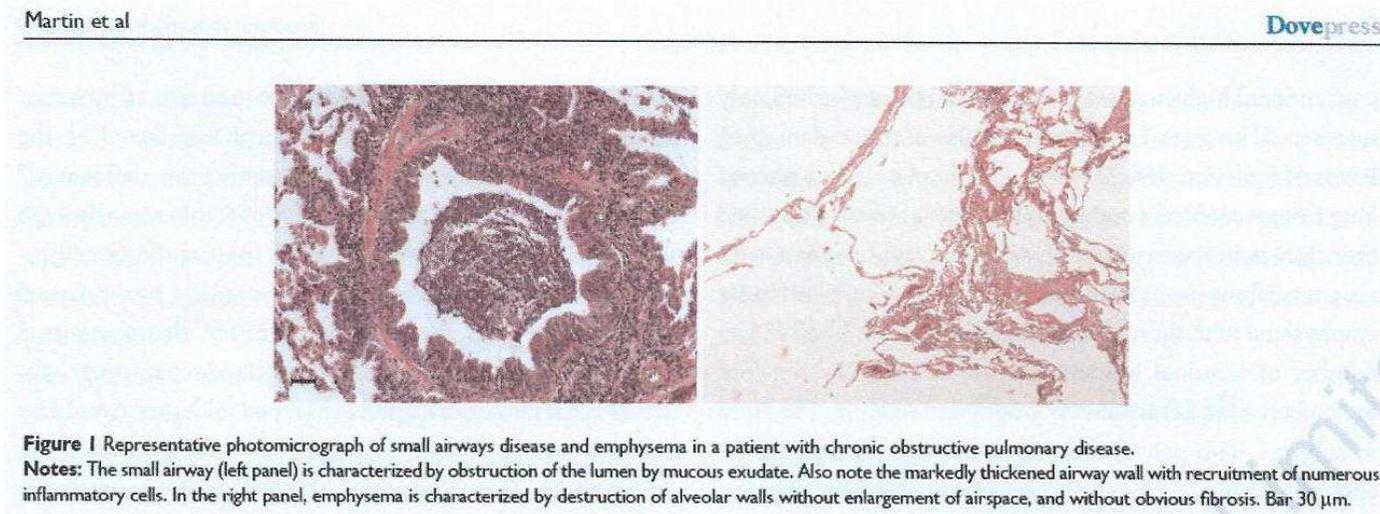
CT: Lungenemphysem



Bronchitis und Zerstörung der Alveolarwände, Histologie



gesund



COPD

COPD, Prävalenz

- 600 Millionen Erkrankte weltweit
- 2,75 Millionen Tote/Jahr
4.häufigste Todesursache in USA
- 1965 - 1998: +163% (KHK –59%)
2002: 12.häufigste Krankheit
2020: 5.häufigste Krankheit
2030: 3.häufigste Krankheit

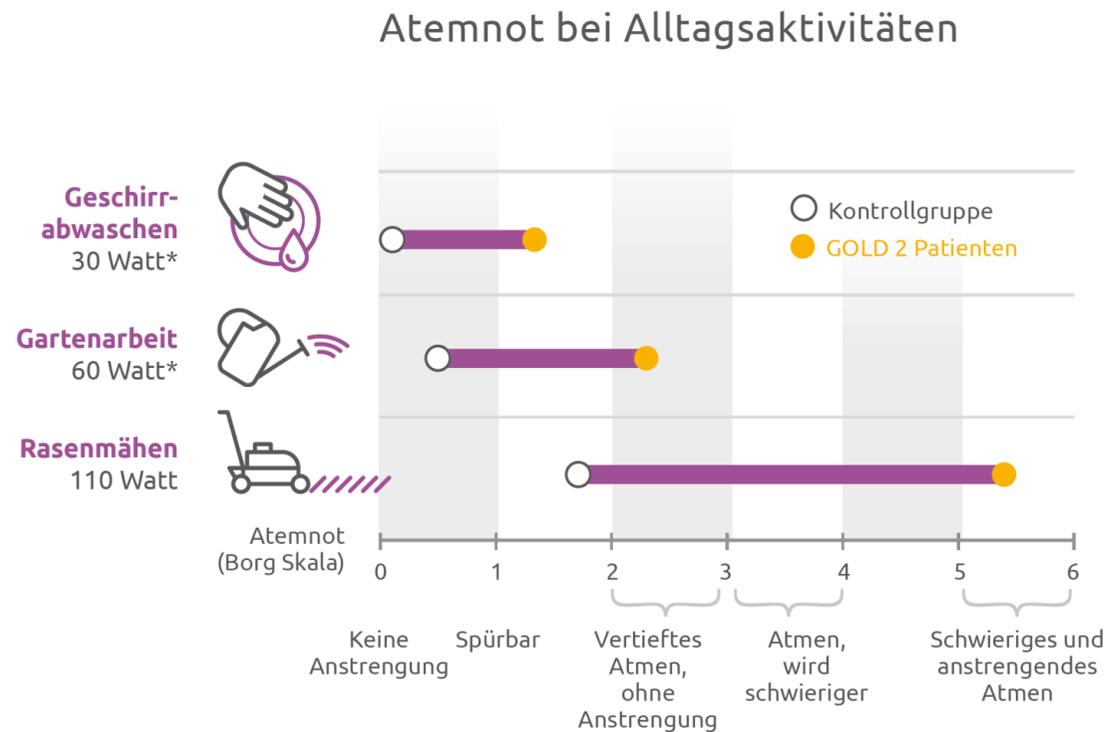
COPD: Eine lebensbedrohliche Erkrankung

| Todesursachen | |
|----------------------------|----------------------------|
| 1990 | 2010 |
| Ischämische Herzerkrankung | Ischämische Herzerkrankung |
| Schlaganfall | Schlaganfall |
| Pneumonie | COPD |
| COPD | Pneumonie |



COPD GOLD 2 - eine schwere Erkrankung

Einfache Tätigkeiten werden zur Herausforderung



*p=0,05 vs. control at standardized work rate
O'Donnel DE, et al. PLoS ONE 2014,9:e9674

GOLD 2006 Behandlungsziele

global initiative for obstructive lung disease

- Symptomverbesserung (Dyspnoe)
- Erhöhung der Leistungsfähigkeit
- Gesundheitszustand verbessern

- Exacerbationen verhüten
- Fortschreiten der Erkrankung verhindern
- Sterblichkeit senken

- Begleiterkrankungen optimal behandeln

Ziele bei COPD GOLD 2017

- Lungenfunktionelle Einschränkung quantifizieren
- Auswirkung auf Gesundheit des Patienten feststellen
- Risikobeurteilung
 - Exacerbationen
 - Krankenhausaufenthalte
 - Tod
- Dazu:
 - Spirometrie
 - Symptome
 - History/Future of Exacerbations
 - Letztes Jahr
 - Eosinophile in Zusammenhang mit ICS
 - Komorbiditäten
 - Alpha 1 Antitrypsin: < 20% normal - homozygot

Asthma und COPD Therapieziele

- Verschlechterung verhindern
 - Strukturänderung aufhalten –
 - Noxen
 - Exacerbationen
 - Auswirkungen vermindern
 - Akut
 - Notfälle, Hospitalisierung
 - Chronisch
 - Cor pulmonale
 - Polyglobulie
- verbessern
 - Lungenfunktion
 - Symptome, Lebensqualität steigern
- Medikamentöse Therapie mit möglichst wenig Nebenwirkungen
 - Minimierung erforderlicher Reliever
 - Optimiertes Selbstmanagement

Einteilung COPD 2006

- Obstruktion: relativer FEV_1 % VC < 70%
- Absoluter FEV_1 L/sec %Soll
 - GOLD 1 $80 \leq FEV_1$
 - GOLD 2 $50 \leq FEV_1 < 80$
 - GOLD 3 $30 \leq FEV_1 < 50$
 - GOLD 4 $FEV_1 < 30$
- Ev. LTOT und Cor pulmonale werden nicht berücksichtigt

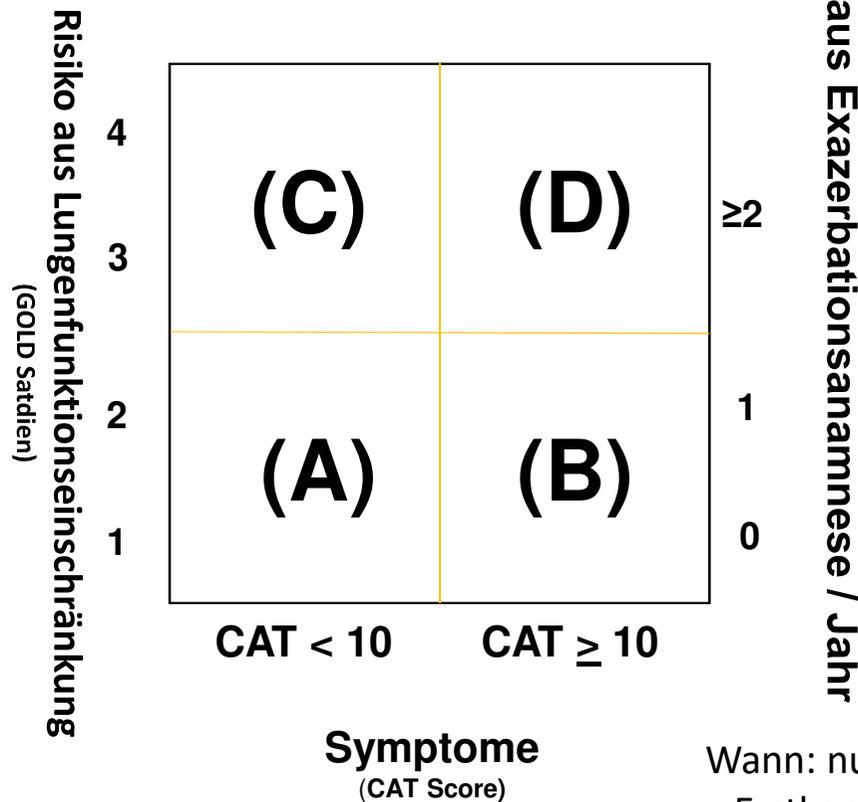
Stadieneinteilung der COPD nach GOLD

| 0: Risikopatienten | I: milde COPD | II: moderate COPD | III: schwere COPD | IV: sehr schwere COPD |
|--|--|---|--|---|
| | | | | |
| unauffällige Spirometrie | FEV ₁ /FVC < 70% FEV ₁ l/sec <u>≥</u> 80% | FEV ₁ /FVC < 70% FEV ₁ 50 – 80% | FEV ₁ /FVC < 70% FEV ₁ 30 – 50% | FEV ₁ /FVC < 70% FEV ₁ < 30% |
| | | | | Chron.resp.Insuff u/o. Rechtsherzinsuff |
| Vermeidung von Risikofaktoren, Impfungen | | | | |
| | + kurzwirksame Bronchodilatoren b.Bed. | | | |
| | | + rglm.langwirks. Bronchodilatoren (Tiotropium, LABA) + Rehabilitation | | |
| | | | + inhalative Glucocorticoide | |
| | | | + Roflumilast | |
| | | | | + LOT, ev.Op |

Einteilung COPD

- Beschwerden
- (GOLD)
- Risikoprofil

Einteilung COPD 2012 nach Symptomen und Risiko



Zur Risikobeurteilung ist das höchste Risiko entsprechend der GOLD-Stadien oder der Exazerbationshäufigkeit heranzuziehen.

Wann: nur in stabiler Phase
Erstkontakt

Verschlechterung trotz fehlender Exacerbaton

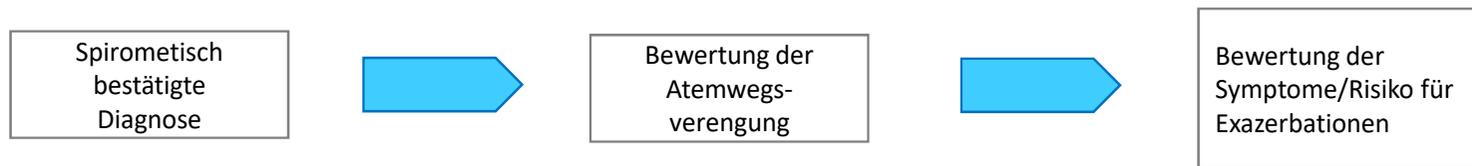
CAT

| | | | |
|---|---|--|--------------------------|
| I never cough | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 | I cough all the time | <input type="checkbox"/> |
| I have no phlegm (mucus) in my chest at all | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 | My chest is completely full of phlegm (mucus) | <input type="checkbox"/> |
| My chest does not feel tight at all | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 | My chest feels very tight | <input type="checkbox"/> |
| When I walk up a hill or one flight of stairs I am not breathless | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 | When I walk up a hill or one flight of stairs I am very breathless | <input type="checkbox"/> |
| I am not limited doing any activities at home | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 | I am very limited doing activities at home | <input type="checkbox"/> |
| I am confident leaving my home despite my lung condition | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 | I am not at all confident leaving my home because of my lung condition | <input type="checkbox"/> |
| I sleep soundly | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 | I don't sleep soundly because of my lung condition | <input type="checkbox"/> |
| I have lots of energy | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 | I have no energy at all | <input type="checkbox"/> |

Jones et al 2009, ERJ

SCORE

COPD Diagnose und Einteilung



nach Broncholyse
FEV₁/FVC < 0.7

| Grad | FEV1 (% des Sollwerts) |
|--------|---------------------------|
| GOLD 1 | ≥ 80 |
| GOLD 2 | 50-79 |
| GOLD 3 | 30-49 |
| GOLD 4 | <30 |

Exazerbations-
anamnese

≥ 2 oder
≥ 1 mit
Krankenhaus-
aufnahme

0 oder 1,
oder keine
Krankenhaus-
aufnahme

| | |
|----------|----------|
| C | D |
| A | B |

mMRC 0-1
CAT < 10

mMRC ≥ 2
CAT ≥ 10

Symptome

Praktische Umsetzung

Frühere GOLD Klassifikation



KEINE Exazerbationen
im vorangegangenen Jahr

GOLD D



KEINE Exazerbationen
im vorangegangenen Jahr

**GOLD Grad 4,
Gruppe B**

Beide Patienten :
• FEV₁ < 30% pred. &
• CAT Score 18



DREI Exazerbationen
im vorangegangenen Jahr

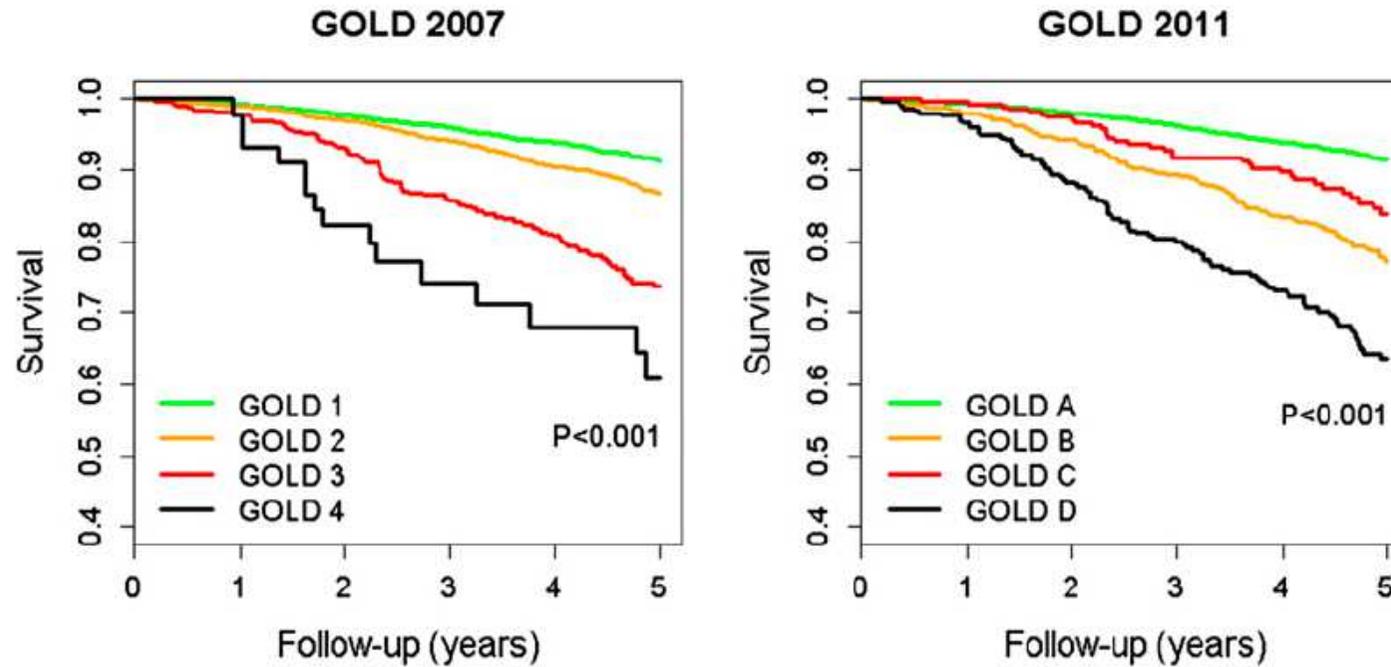
GOLD D



DREI Exazerbationen
im vorangegangenen Jahr

**GOLD Grad 4
Gruppe D**

Mortality: GOLD 2007 vs. GOLD 2011



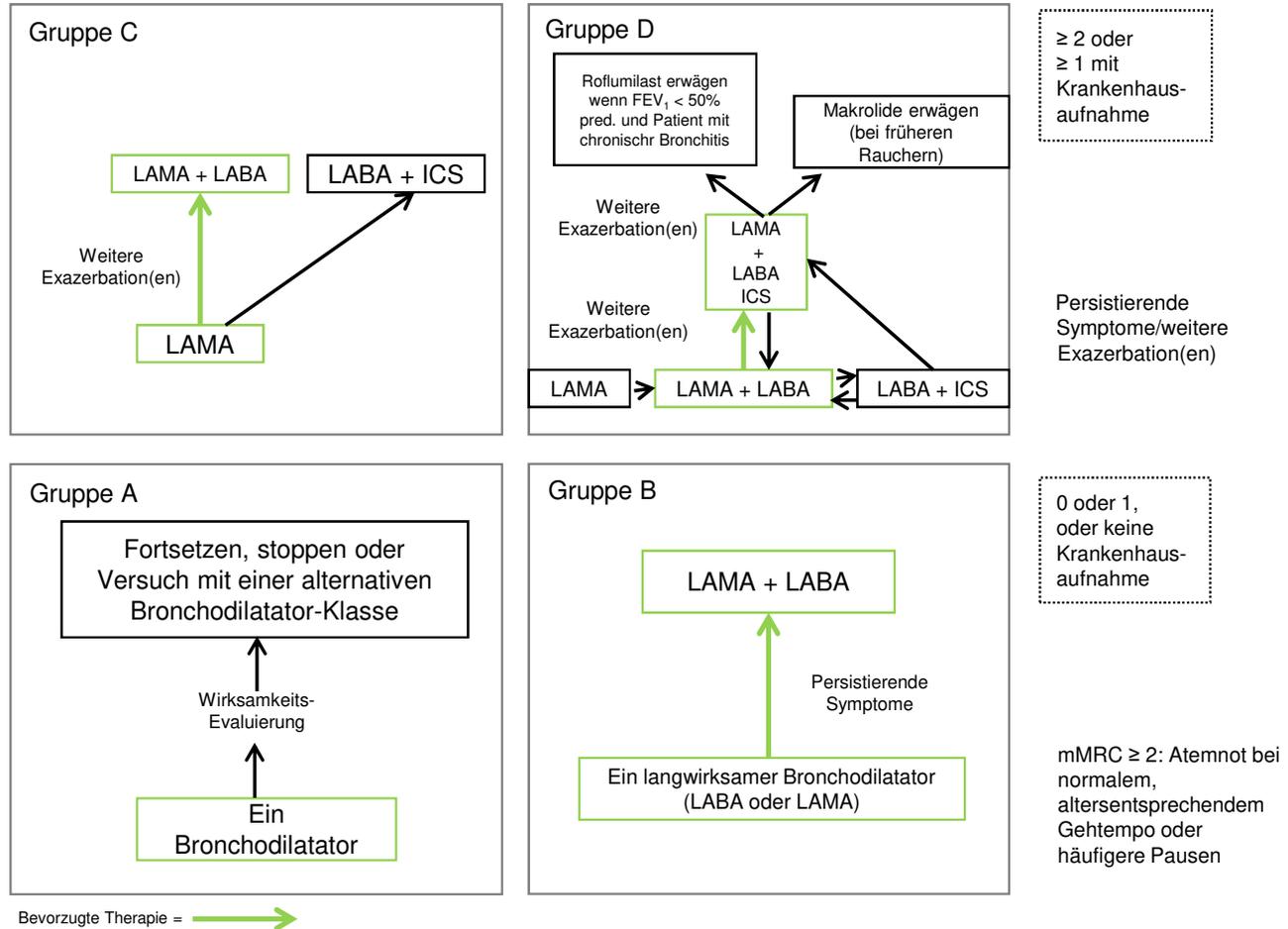
COPD, medikamentöse Therapie

- Stabile Phase: It. Leitlinie
 - Entzündungshemmung
 - Cortison
 - Oral
 - Inhalativ (ICS)
 - Roflumilast
 - Bronchodilatoren
 - Theophyllin
- Sekretolytika ?
- Exacerbation
 - Antibiotika
 - Orales Kortison: 5 Tage 40 - 50mg
- Sauerstoff
- Impfungen und Immuntherapie

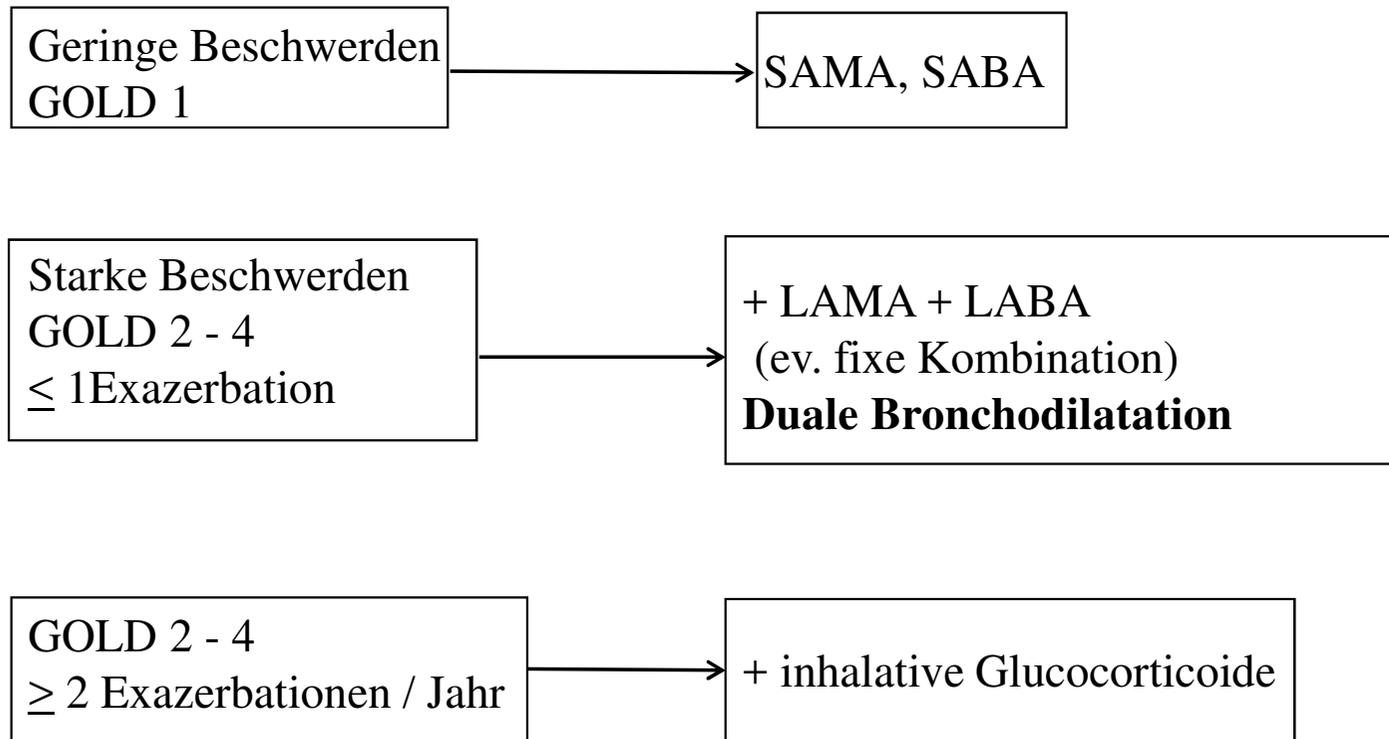
COPD, Therapie 2

- Noxen eliminieren – Nikotinkarenz
- Ernährung
- Training und Physiotherapie
 - Ausdauer
 - Kraft
 - Sekretmobilisation
- (Nicht)invasive (Heim)Beatmung
- Chirurgisch
 - Volumesreduktion
 - Transplantation

Pharmakologischer Behandlungsalgorithmus nach GOLD Stadien



COPD - Behandlungsalgorithmus



Asthma und COPD

Therapieoptionen

- Antiinflammatorisch
 - Corticoide
 - Inhalativ
 - Systemisch
 - Leukotrienantagonisten
 - (Antihistaminka)
 - Roflumilast
- Antibiotika
- Antiobstruktiv
 - β -Agonisten
 - Kurzwirksam
 - Langwirksam
 - Anticholinergika
 - Ipratropium
 - Tiotropium
- Theophyllin

Medikamentöse Therapie der COPD

| Medikament | | Verbesserung Symptome Leistung, LQ | Exacerbationen verhüten | Lufu | Pro-gre dienz | Anmerkung |
|--------------------------------------|-----------|------------------------------------|-------------------------|-----------|---------------|--|
| SABA | IH | ja | | | | |
| LABA 12 Std | IH | ja | ja | 50 -100 | | Wirkungsverstärkung mit Glc |
| LABA 24 Std | IH | ja | ja | 100 - 150 | | Indacaterol, Olodaterol Vilanterol |
| LAMA | IH | ja | ja | 100 - 150 | ? | Aclidinum, Glycopyrronium, Tiotropium, Umeclidinium |
| Glucocort | IH (PO) | ja | ja | | | Pneumonie |
| <i>PDE 4 Inhibitoren Roflumilast</i> | PO add on | ja | ja | 50-80 | ? | Durchfall, Gewichtsverlust, Kopfschmerz Nur bei COPD |
| Theophyllin | PO add on | ja | | | | Herzrhythmusstörung |

Nicht-Medikamentöse Therapie der COPD

| Aktion | LQ Symptome Leistung | Exacer-bationen | Lufu | Pro-gredienz | Anmerkung |
|-------------------------------|----------------------|-----------------|------|--------------|--------------------------------|
| Rauchstopp | ja | ja | nein | ? | |
| Rehabilitation | ja | | | | |
| Training Ausdauer, Kraft | ja | | | | |
| Impfen: Grippe Pneumokokken | | ja | | | |
| Ernährung | ja | | | | Übergewicht Mangelernährung |
| Sauerstoff | ja | ? | nein | nein | |
| Volumsreduzier ende Eingriffe | ja | nein | ja | nein | |
| TLX | ja | | | | |

Therapie-Richtlinien

| Gruppe | Erste Wahl | Zweite Wahl | Alternative * |
|--------|----------------------------|--|--|
| A | SAMA oder SABA | LAMA oder LABA oder SABA + SAMA | Theophyllin |
| B | LAMA oder LABA | LAMA + LABA | SABA +/-oder SAMA Theophyllin |
| C | ICS + LABA oder ICS + LAMA | LAMA + LABA | PDE4-Hemmer SABA +/-oder SAMA Theophyllin |
| D | ICS + LABA oder ICS + LAMA | ICS + LAMA oder ICS + LABA + LAMA oder ICS + LABA + PDE4-Hemmer oder LAMA + LABA oder LAMA + PDE4-Hemmer | Carbocystein SABA +/-oder SAMA Theophyllin |

Reihung innerhalb der Box erfolgt rein alphabetisch!

* Medikament in dieser Gruppe kann alleine oder in Kombination mit Medikamenten aus 1. oder 2. Wahl Kolonne verwendet werden.

Quelle: www.goldcopd.org

Inhalative Corticoide

Asthma

- Die Basis
 - Alternativ Montelukast

COPD

- ≥ 2 Exazerbationen im letzten Jahr
 - oder 1 hospitalisierungspflichtige Exazerbation
- und**
- FEV1 < 65 (70)% Soll

COPD, stabile Phase inhalative Corticoide

- FEV1 steigt kurz nach Therapiebeginn um 100ml an (Ausgangswert 1500ml)
- dieser Vorteil bleibt erhalten
- FEV1-Verlust über 3Jahre aber mit selber Geschwindigkeit wie ohne Corticoid
- Exacerbationen seltener (und leichter)
- Lebensqualität besser

Niedrig dosierte inhalative Glucocorticoide

Erwachsene, *Kinder*

- Beclomethason 500 µg / d 0,200µg / d
- Budesonid 400 µg / d 0,200µg / d
- Fluticason 250 µg / d 0,100µg / d
- Flunisolid 500 µg / d

Low, medium and high dose inhaled corticosteroids Adults and adolescents (≥ 12 years)

| Inhaled corticosteroid | Total daily dose (mcg) | | |
|-------------------------------------|------------------------|------------|-------|
| | Low | Medium | High |
| Beclometasone dipropionate (CFC) | 200–500 | >500–1000 | >1000 |
| Beclometasone dipropionate (HFA) | 100–200 | >200–400 | >400 |
| Budesonide (DPI) | 200–400 | >400–800 | >800 |
| Ciclesonide (HFA) | 80–160 | >160–320 | >320 |
| Fluticasone propionate (DPI or HFA) | 100–250 | >250–500 | >500 |
| Mometasone furoate | 110–220 | >220–440 | >440 |
| Triamcinolone acetonide | 400–1000 | >1000–2000 | >2000 |

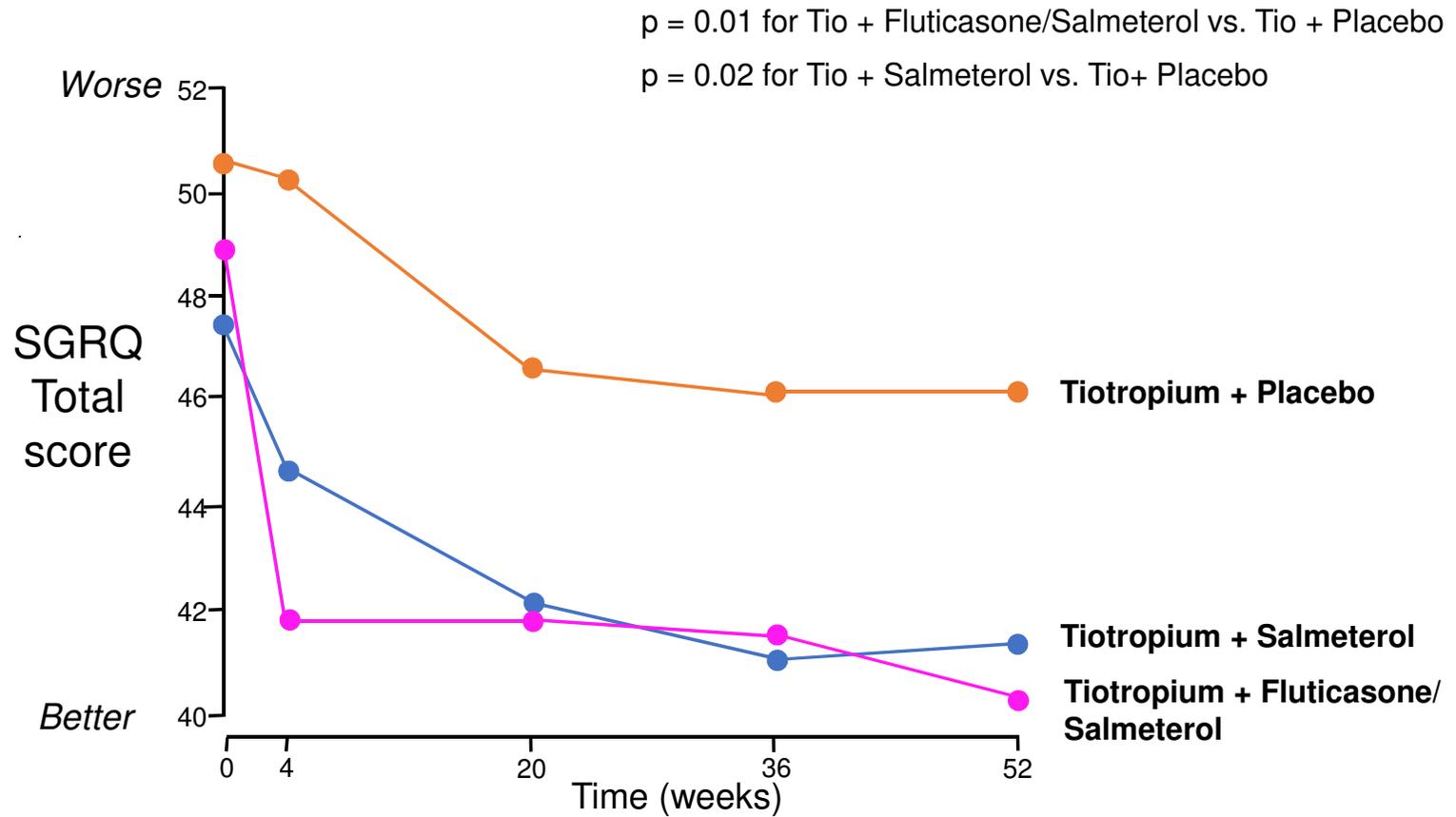
- Keine Äquivalenztabelle, sondern eine Einschätzung der klinischen Vergleichbarkeit
- Der höchste Benefit von ICS zeigt sich bei niedriger Dosis
- Höhere Dosierungen sind frei wählbar, aber für die meisten ICS mit erhöhtem Risiko systemischer Nebenwirkungen verbunden



ICS-Dosierung (ERS/ATS-Konsensus 2014)

| ICS | Low dose | Medium dose | High dose |
|--|--|---|-------------------------------|
| Beclometason dipropionat (Aerocortin) | 100 μ g 2xtägl. 2 Hub | 200 μ g 2xtägl. 2Hub | 200 μ g 2xtägl. 4 Hub |
| Ciclesonid (Alvesco) | 80 μ g 1xtägl.2Hub | 160 μ g 1xtägl. 2Hub | |
| Fluticonason propionat (Flixotide) | 50 μ g 2xtägl. 2 Hub | 125 μ g 2xtägl. 2 Hub | 250 μ g 2x tägl. 2 Hub |
| Budesonid (Pulmicort) | 100 μ g 2xtägl. 2 Hub 200 μ g 2x tägl. 1 Hub | 200 μ g 2x tägl. 2 Hub 400 μ g 2x tägl. 1 Hub | 400 μ g 2x tägl. 2 Hub |
| Mometason (Asmanex) | 200 μ g 2xtägl. 1 Hub | 400 μ g 2x tägl. 1 Hub | |
| Beclometason dipr. mit formoterol (Foster) | 100/6 μ g2x tägl. 1 Hub | 100/6 μ g 2xtägl. 2 Hub | 200/6 μ g 2x tägl. 2Hub |
| Budesonid mit Formoterol (Symbicort) | 100/6 μ g 2xtägl.2Hub 200/6 μ g 2xtägl. 1 Hub | 200/6 μ g 2xtägl. 2Hub 400/12 μ g 2x tägl. 1 Hub | 400/12 μ g 2x tägl. 2 Hub |
| Fluticonason mit Salmeterol (Seretide) | 50/25 μ g 2x tägl. 2 Hub | 125/25 μ g 2x tägl. 2 Hub | 250/25 μ g 2x tägl. 2 Hub |
| Fluticonason mit Vilanterol (Relvar) | | 92/22 μ g 1xtägl. 1Hub | 184/22 μ g 1x tägl. 1 Hub |

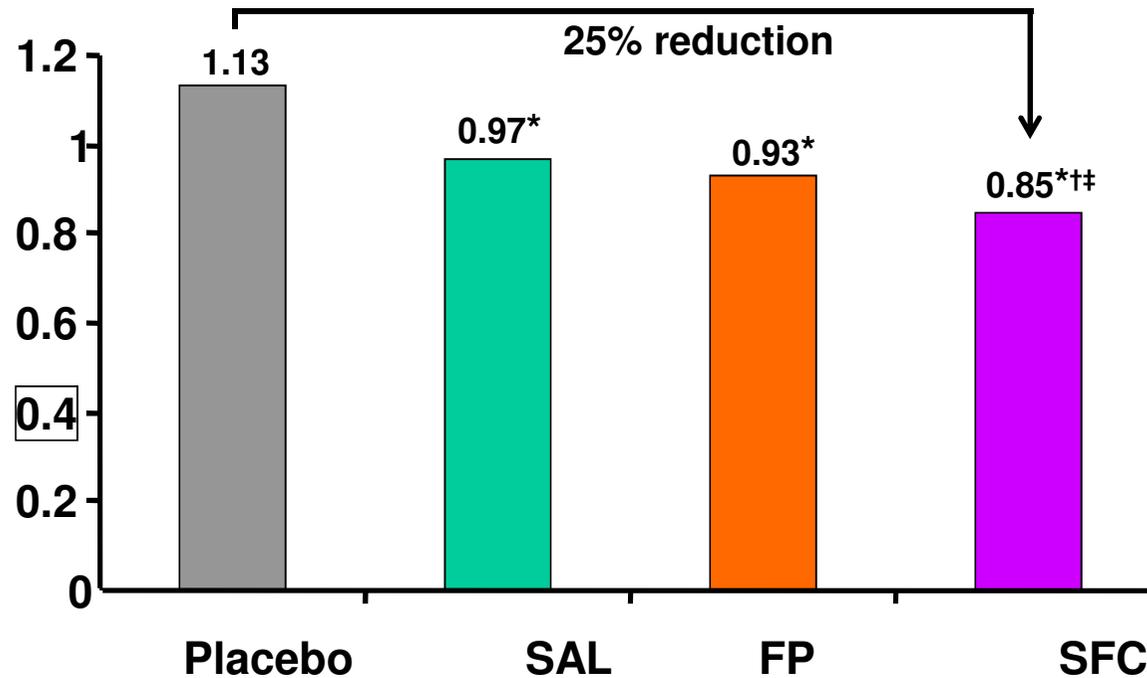
Optimal Study: Change in health status



Aaron et al. Ann Int Med. 2007; 146:

TORCH: Rate of moderate and severe exacerbations over three years

Mean number of exacerbations/year



*p < 0.001 vs placebo;

†p = 0.002 vs SAL

‡p = 0.024 vs FP

Calverley et al NEJM 2007; 356: 775

Pneumonie

| | Plc N=1544 | SAL N=1542 | FP N=1552 | SFC N=1546 |
|--|---------------|---------------|--------------|---------------|
| Patients with AEs | 139 (9%) | 162 (11%) | 224 (14%) | 248 (16%) |
| Patients with SAEs | 86 (6%) | 99 (6%) | 150 (10%) | 157 (10%) |
| Patients with fatal SAEs (no. of subjects) | 10 | 11 | 15 | 12 |
| Pneumonia as 1° cause of death (no. of patients) | | | | |
| – Up to 3 yrs | 13 | 16 | 21 | 16 |
| – On treatment | 7 | 9 | 13 | 8 |

Glucocorticoide und Osteoporose

- 1000 mg Calcium + Vit D3
- Osteodensitometrie
- Bisphosphonate auch bei Osteopenie
- Kontrolle der ODM

Glucocorticoide: Für Asthma relevante Wirkung
auf molekularer und zellulärer Ebene

- **Antientzündliche Wirkung**
 - Hemmung der Cytokinexpression
 - Hemmung pro-inflammatorischer Moleküle
 - eosinophile Granulozyten vermindert
 - Hemmung der Produktion
 - Verkürzung ihrer Lebensdauer
 - Hemmung des Einwanderns von Entzündungszellen in Luftwege
- **Unterbinden des mikrovaskulären „leaks“**
 - Gefäßkonstriktion
 - weniger Ödem
 - weniger Mediatoren treten in die Submucosa ein
 - Lumen der Luftwege bleibt größer
- **„Upregulation“ der β_2 -adrenergen Rezeptoren**
 - besseres Ansprechen auf β_2 -Agonisten

Bronchodilatation

- **Vegetatives Nervensystem**

- **Beta-Agonisten**

- Kurzwirksam = short
acting SABA

- Langwirksam = long
acting LABA

- 12- Stunden

- 24 Stunden

- **Parasympathikolytika =
MuscarinAntagonisten**

- Kurzwirksam

- Langwirksam LAMA

- 12- Stunden

- 24 Stunden

- **Phosphodiesterase-hemmung**

- **Theophyllin**

- Geringere Wirkung

- Geringe therapeutische Breite

- Höheres Nebenwirkungsrisiko

- Add on bei fortgeschrittener
COPD

- In retardierter Form

- **Roflumilast**

Bronchodilatoren

Betamimetika

Betaagonisten

- Kurzwirksame - SABA
 - Fenoterol
 - Salbutamol
 - Terbutalin
- Langwirksame - LABA
 - 12-Stunden
 - Formoterol
 - Salmeterol
 - 24 Stunden
 - Indacaterol
 - Olodaterol
 - Vilanterol

Parasympathikolytika

Muscarinantagonisten

- Kurzwirksame
 - Ipratropium
- Langwirksame - LAMA
 - 12-Stunden
 - Acridiniumbromid
 - 24 Stunden
 - Glycopyrronium
 - Tiotropium
 - Umeclidinium

Warum LABA

Asthma

- Kurzwirksame Betaagonisten steigern Hyperreagibilität
- Verbesserung des FEV1 über die Dauer der Wirksamkeit
- Reduktion von Exazerbationen in Kombination mit inhalativen Glucocorticoiden

COPD

- Verbesserung des FEV1 über die Dauer der Wirksamkeit
- Reduktion von Exazerbationen in Kombination mit inhalativen Glucocorticoiden

Asthma bronchiale, β -Agonisten

- **Kurzwirksame** nur bei Beschwerden
<3 x pro Tag
- **Langwirksame**, falls kurzwirksame häufiger als 3 x pro Tag gebraucht werden

LABA und Glucocorticoid in einem Inhalator kombiniert

Vorteil

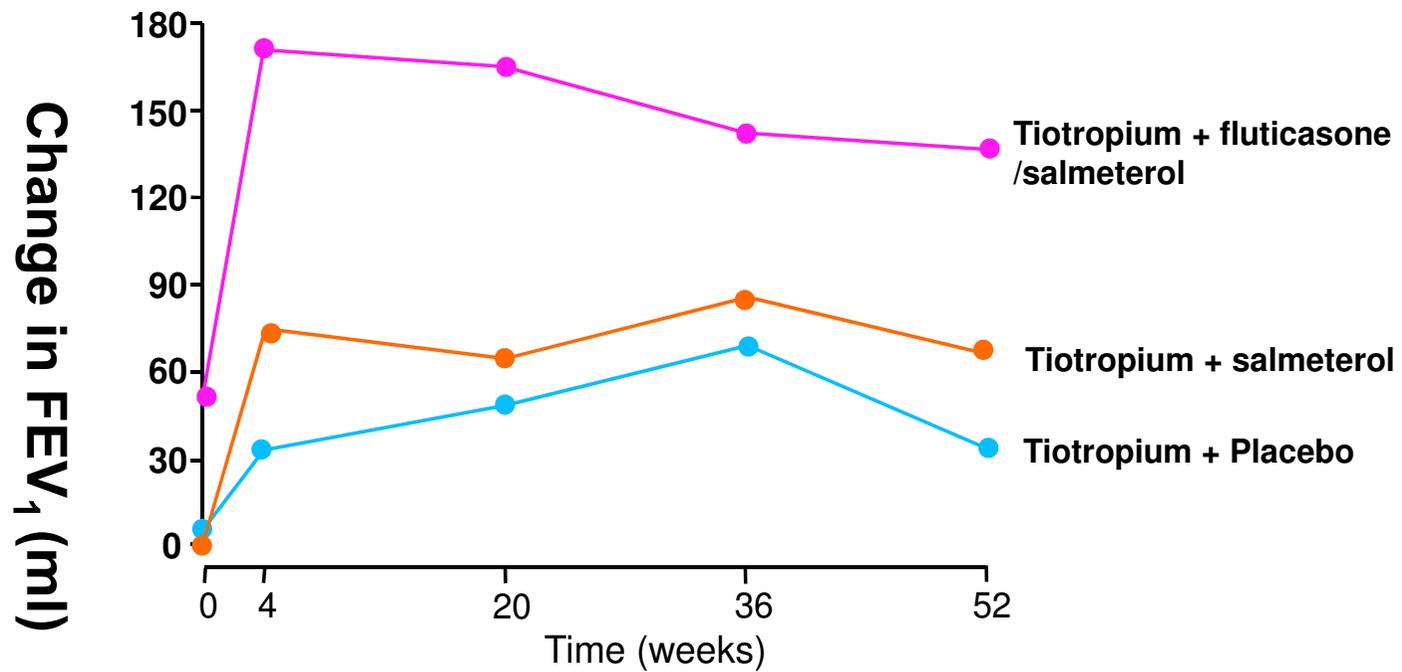
- Einfach bei stabiler Phase der Erkrankung
 - Anzahl (verschiedener) Inhalatoren
- Controller kann nicht weggelassen werden
 - Exazerbation von Asthma

Nachteil

- Eingeschränkte Variabilität
 - Glc höher dosieren in der Exazerbation
 - Nebenwirkung eines Anteils
 - Step down schwierig
 - Asthma

Change in pre-bronchodilator FEV₁

p<0.05 Tio + fluticasone/salmeterol vs tio+placebo
p=0.9 Tio + salmeterol vs tio+placebo



Aaron et al. Ann Int Med. 2007; 146:

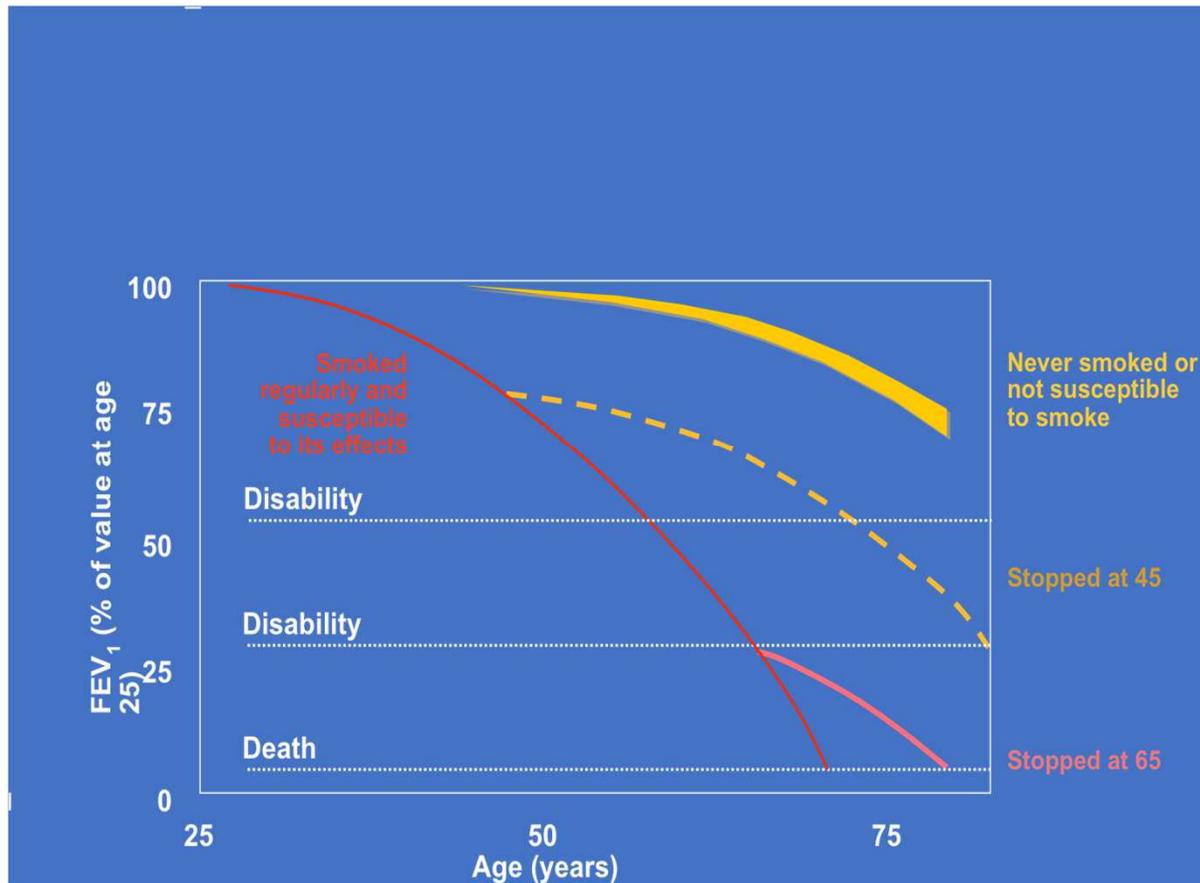
Warum Rehabilitieren

- Krankheit vs. Beeinträchtigung
 - Spirale der Inaktivität
- Keine Heilung möglich
 - Ziel der medikamentösen Therapie = Verbesserung der Lebensqualität
 - Lernen mit Defekt zu leben
- Alles Nicht-Medikamentöse, Nicht-Operative = = Rehabilitation

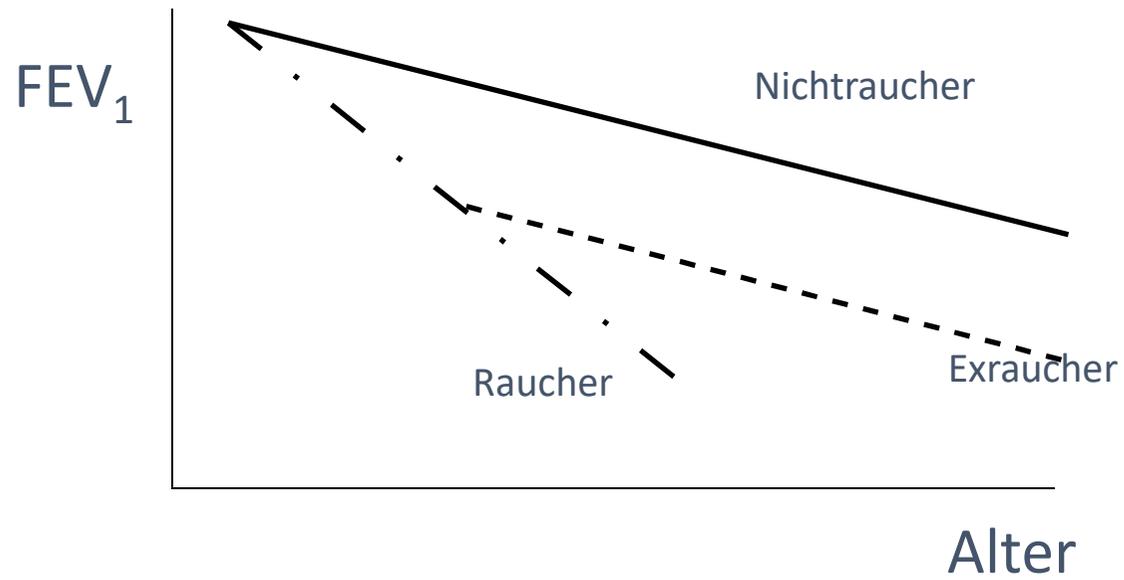
Rehabilitation - Methoden

- Raucherentwöhnung
- Muskeltraining
 - Ausdauer
 - Kraft
 - Atemmuskulatur
 - Allgemein
- Ernährung
 - Hochkalorisch!!!
 - Reduktionsdiät
- Atemphysiotherapie
- Psychosoziale Betreuung
- Atemschiule

Continued smoking leads to rapid decline of FEV₁



COPD, Nikotinkarenz



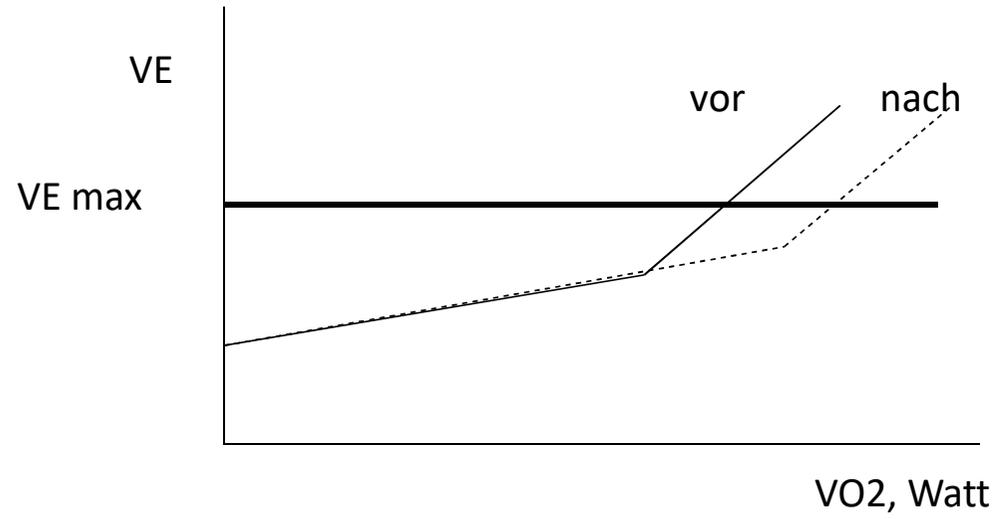
Ernährung

- Kachexie = Schlechte Prognose
- Schwierigkeit Muskelmasse / Fett zu bestimmen
- Ursachen
 - COPD = Chron.Entzündung
 - Muskelabbau
 - Inappetenz
 - Inaktivität
- Aufbaunahrung **plus** Training

Atemphysiotherapie

- Training
- Methoden der Sekretmobilisation
 - Huffing vs. coughing
- Atmung „verbessern“???
 - Bio-feedback
- Schulung

COPD, Ausdauertraining 1



COPD, Ausdauertraining 2

Mindestanforderungen für Erfolg

- Intensität: (50) – 60% VO_2 max, Watt max

50% = Schwelle

$$HF_{Tr} = HF_{Ruhe} + (50 \text{ od. } 60)/100 (HF_{max} - HF_{Ruhe}) \pm 5 \text{ b/min}$$

50: falls $Watt_{max} < 70\%$ Soll

60: falls $Watt_{max} > 70\%$ Soll

- Belastungsdauer
 - Dauer/Trainingseinheit > 10 min
 - WNTZ (Wochennettotrainingszeit)
- Häufigkeit >2 x/ Woche

COPD, Ausdauertraining 3

| Stufe | Trainings wochen | WNTZ (Minuten) | Häufigkeit/ Woche | Beginn mit Leistungsfähigkeit % |
|--------------|-----------------------------|---------------------------|------------------------------|--|
| 1 | 6 | 30 | 2-3 | <75% |
| 2 | 6 | 45 | 2-3 | 75-90 |
| 3 | 6-12 | 60 | 2-3 | 90-110 |
| 4 | 6-.... | 90 | 2-3 | 110-120 |
| 5 | 6-.... | 120 | 3-4 | 115-125 |
| 6 | 6-.... | 150 | 3-4 | 120-130 |
| 7 | 6-.... | 180 | 3-4 | 125-135 |
| 8 | | 240 | 4-5 | 130-140 |

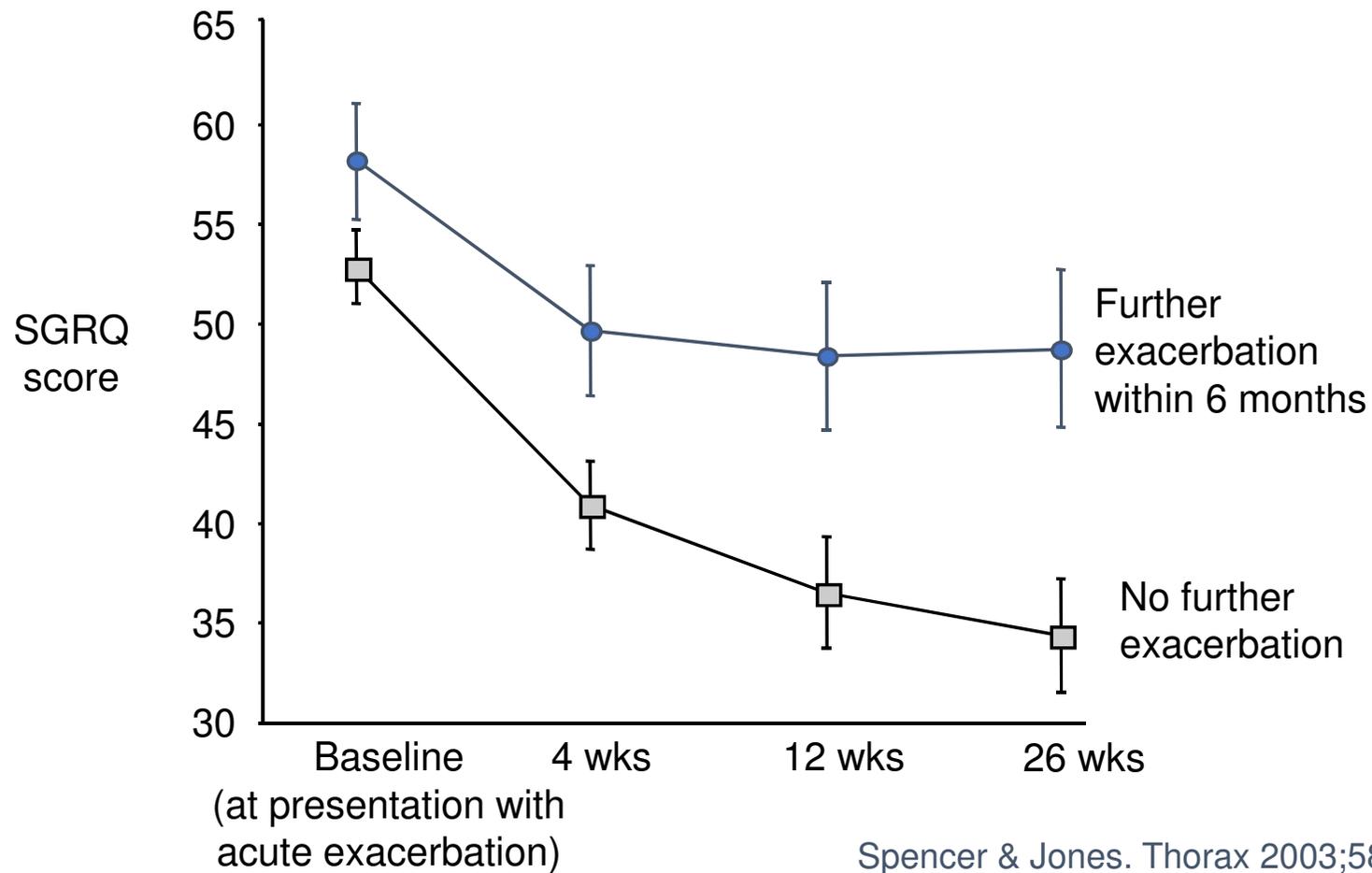
COPD, Exazerbation

- Definition
- Behandlung
- Vermeidung

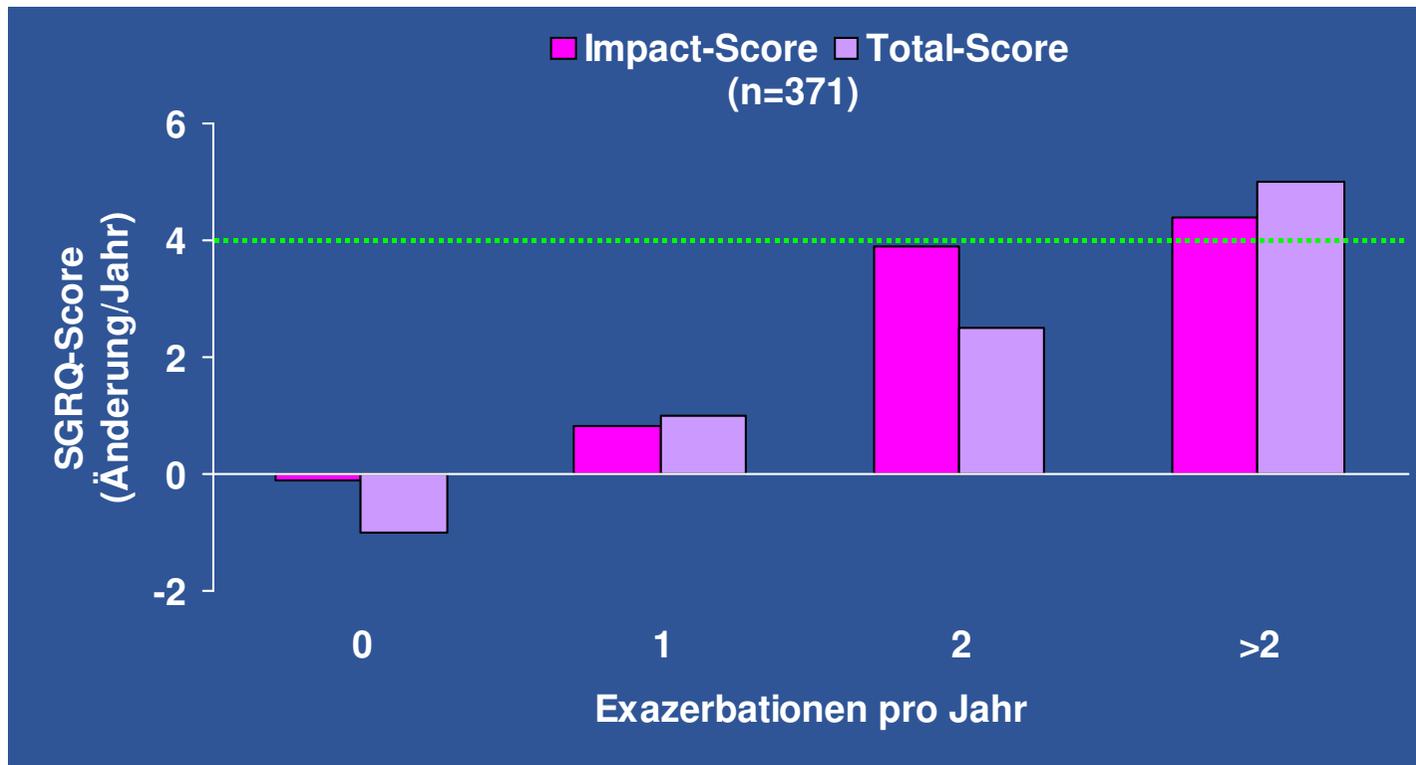
Was ist eine Exacerbation?

- Ereignis im natürlichen Verlauf
- Verschlechterung von
 - Dyspnoe
 - Husten u./o.Sputum
- Therapieänderung erforderlich

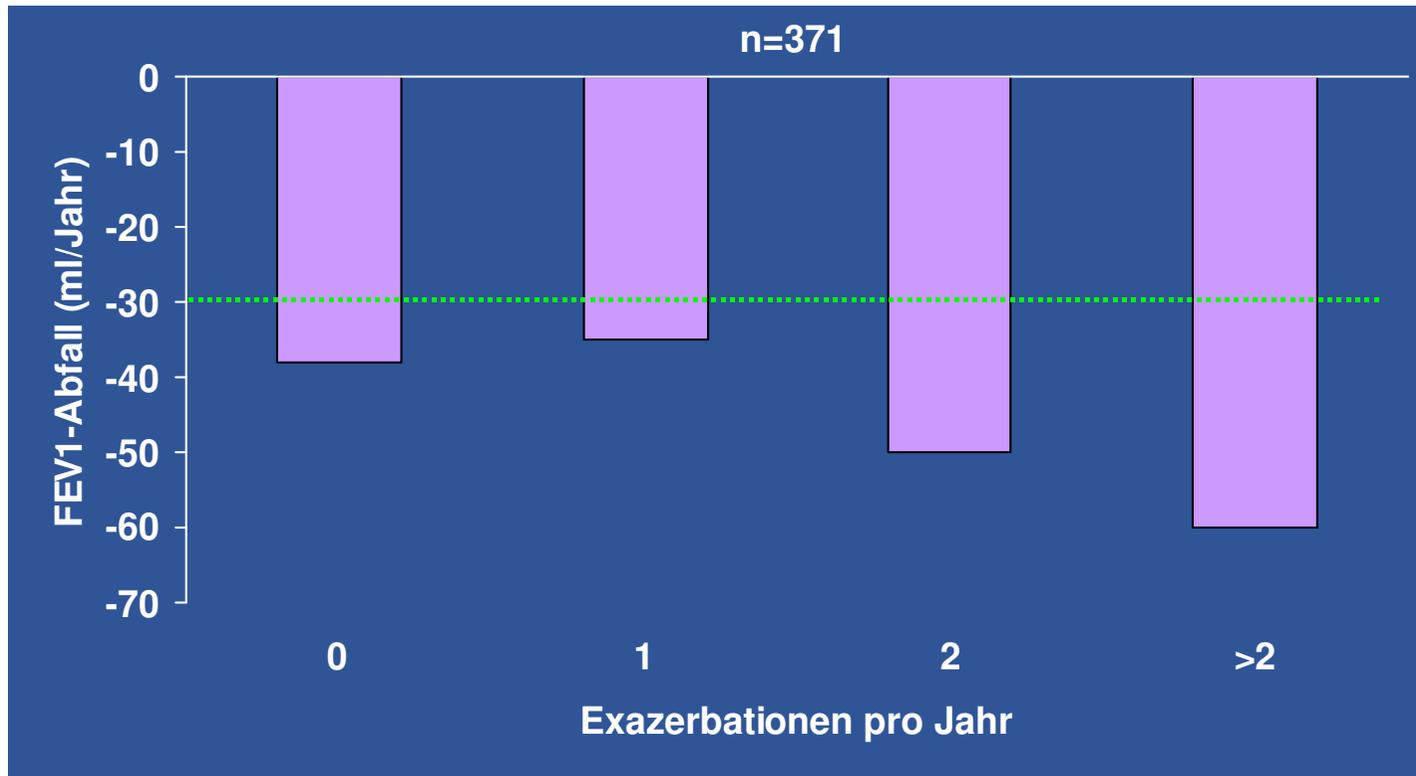
Gesundheitszustand nach einer Exacerbation



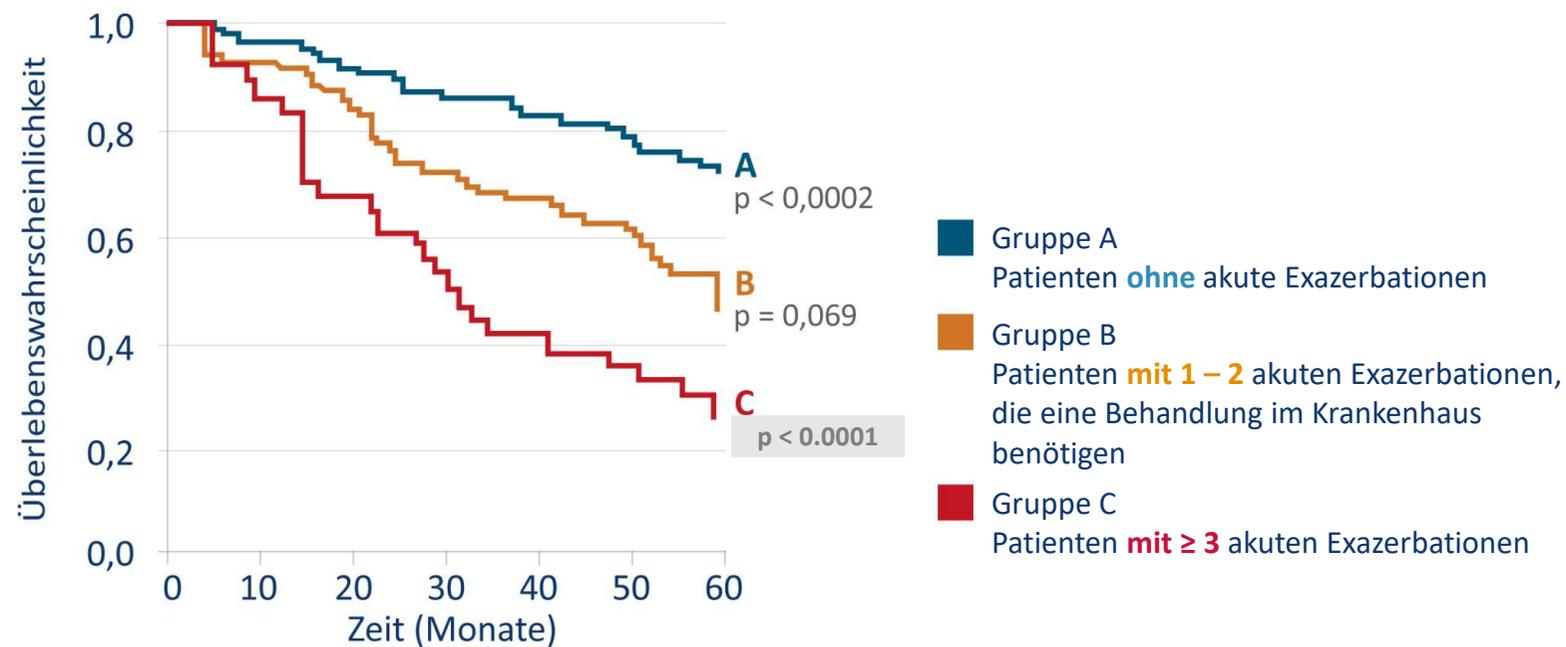
Effekt von Exazerbationen auf die Lebensqualität



Effekt von Exazerbationen auf die Lungenfunktion



Akute Exazerbationen (AE) und Mortalität



☐ Häufigkeit und Schwere von Exazerbationen erhöhen das Mortalitätsrisiko!

- Soler-Cataluña et al., *Thorax* 2005; 60: 925–931

-

Umgehen mit Exacerbationen

- Behandeln
 - Ambulant
 - 50mg Kortison über 5 Tage
 - Antibiotikum
 - Erfolg nach 48 und 96 Stunden kontrollieren
 - Stationär
 - Intensiv
- vermeiden

Kriterien für AB-Therapie bei (eitriger) Exacerbation

- Kriterien nach Anthonisen
 - Hauptkriterien
 - **Dyspnoe nimmt zu**
 - **Sputummenge nimmt zu**
 - **Gelb-grüne Verfärbung des Sputums**
 - Nebenkriterien
 - Husten, Giemen, Fieber, Atem- und Herzfrequenz \uparrow ,...
- Schweregrade
 - Schwer: **3 Hauptkriterien erfüllt** AB-Therapie
 - Mittel: **2 Hauptkriterien erfüllt** sinnvoll 
 - Leicht: 1 Haupt- und >1 Nebenkriterium

kalkulierte AB –Therapie bei AECB 1

| Schweregrad | Charakterisierung | Wschl. Erreger | Initial-therapie | Therapiedauer |
|-----------------|--|--|--|---------------|
| I GOLD 2 | <3 Jahre, <3 Exacerbationen/a, FEV1 >50% Soll, keine Komorbidität | Strept. pneum., Haemoph. influ. | Ceph.spo.Gr.2, Aminopen./BLI, Makrolid, Fluorchino.Gr.3 | 5-7d, po |

kalkulierte AB –Therapie bei AECB 2

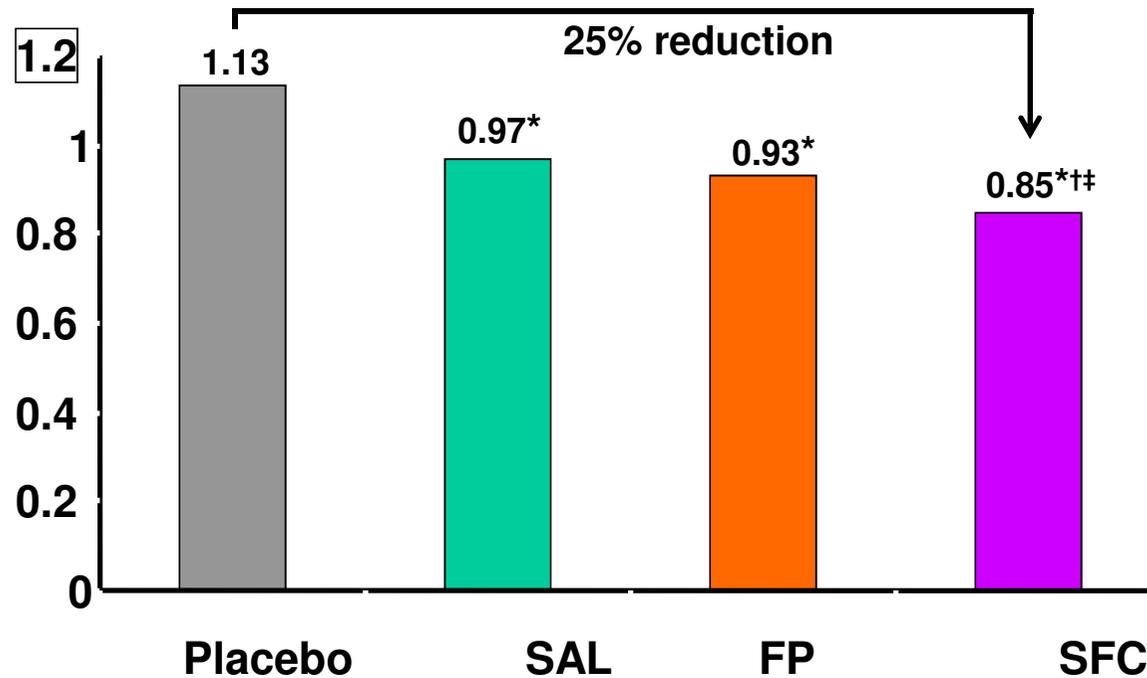
| Schweregrad | Charakterisierung | Wschl. Erreger | Initial-therapie | Therapie - dauer |
|------------------|--|---|---|---------------------|
| II GOLD 3 | >3 Jahre, >3Exacer- bationen/a FEV1 35- 50%Soll, Komorbidität | Strept. Pneumoniae, Haemoph. Influenzae, Morax.cathar. Staph., Klebsiella pneumoniae | Ceph.spo.Gr.2, Aminopen./BLI Fluorchino.Gr.3 Ceph.spor.Gr.3a | 5-7(10)d, po |

kalkulierte AB –Therapie bei AECB 3

| Schweregrad | Charakterisierung | Wschl. Erreger | Initial-therapie | Therapiedauer |
|-------------------|--|---|--|--|
| III GOLD 4 | >6 Jahre, oft stationär >3Exacerb./a FEV ₁ <35%Soll, Komorbidität | Haemoph.infl. Pseudomonas aeruginosa Klebsiella pneumoniae, E.coli, Strept.pneum., Enterobakt. | Ceph.spor. Gr.3a/b Acylaminopen./ BLI, Fluorchino. Gr.2 od.3, Carbapenem | 10 d, 10-14d bei Bronchi- ektasen, iv |

TORCH: Rate of moderate and severe exacerbations over three years

Mean number of exacerbations/year



*p < 0.001 vs placebo;

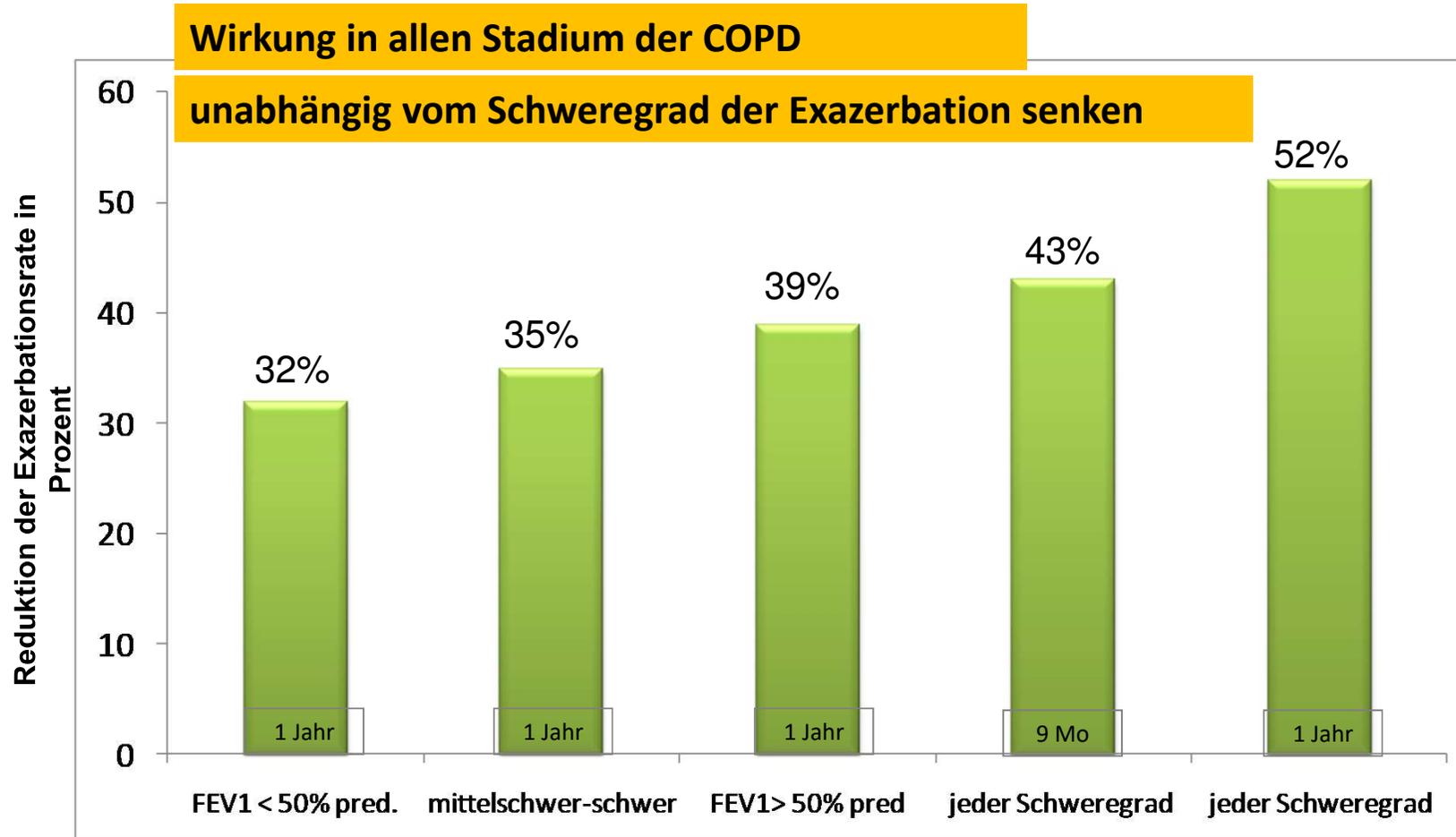
†p = 0.002 vs SAL

‡p = 0.024 vs FP

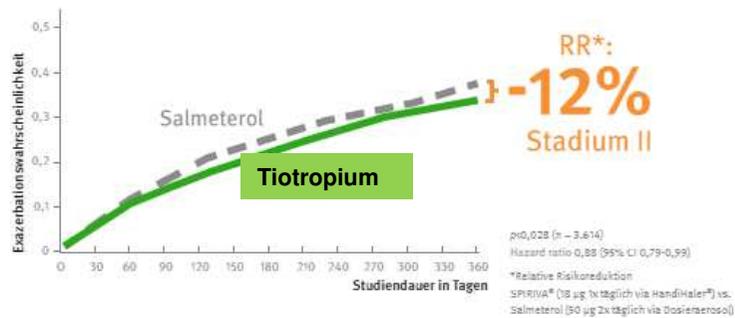
Calverley et al NEJM 2007; 356: 775

Exazerbationen

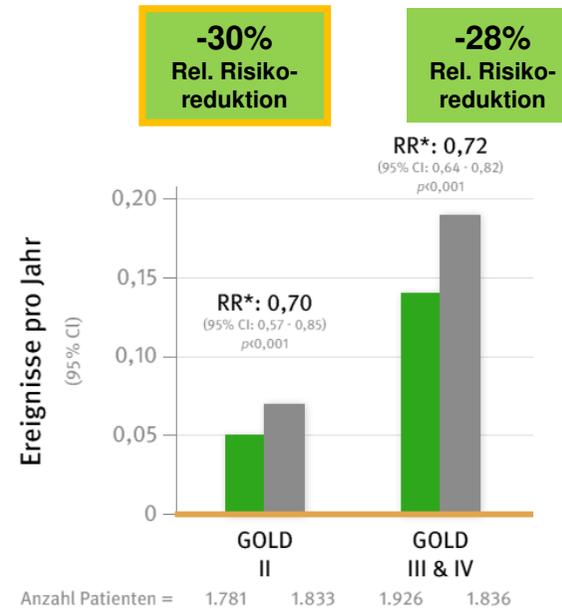
Tiotropium kann das Exazerbationsrisiko signifikant senken:



Stadium II

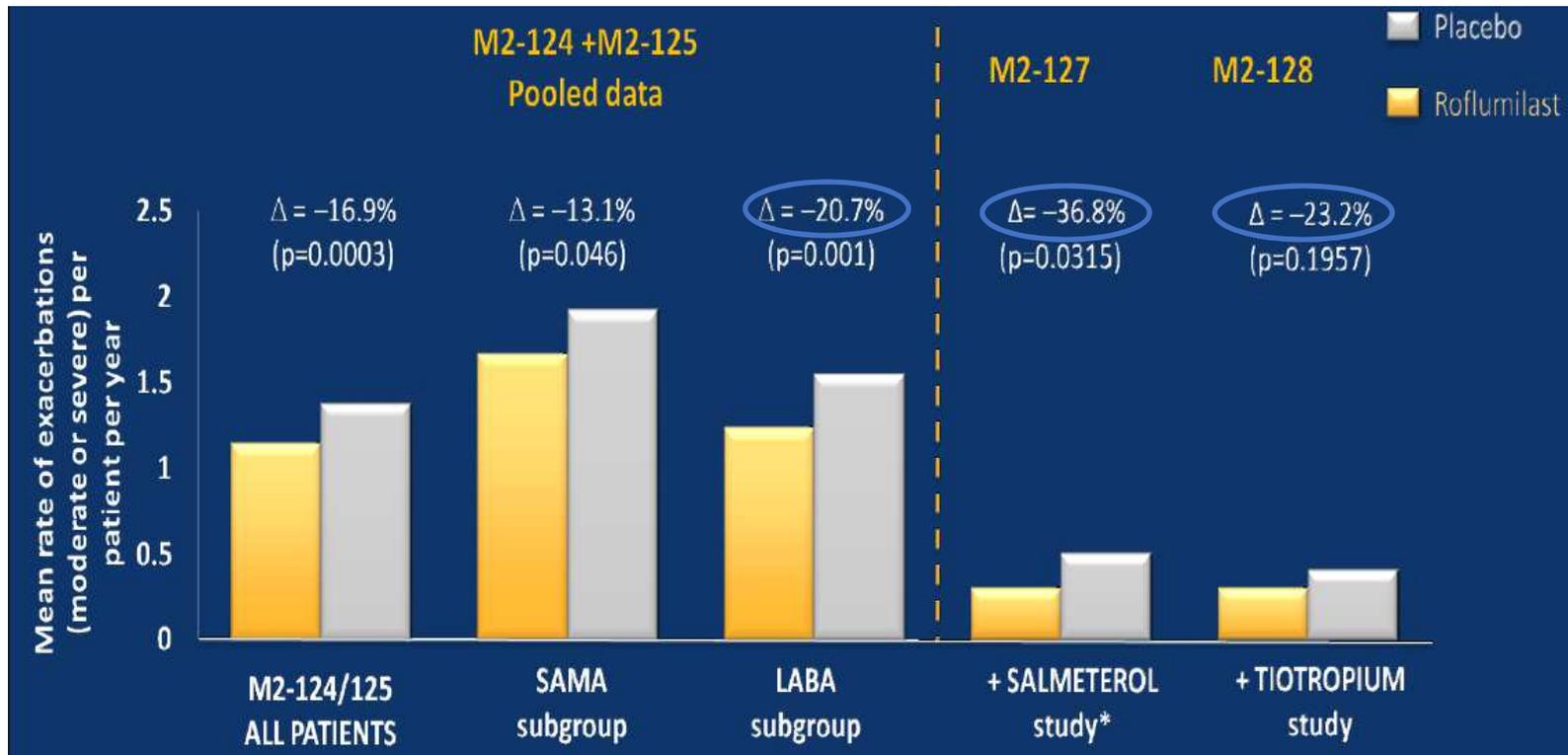


- Tiotropium vermindert sign. die Zeit bis zur ersten Exazerbation um 12% .



- Tiotropium reduziert sign. exazerbationsbedingte Hospitalisierungen um 30%.

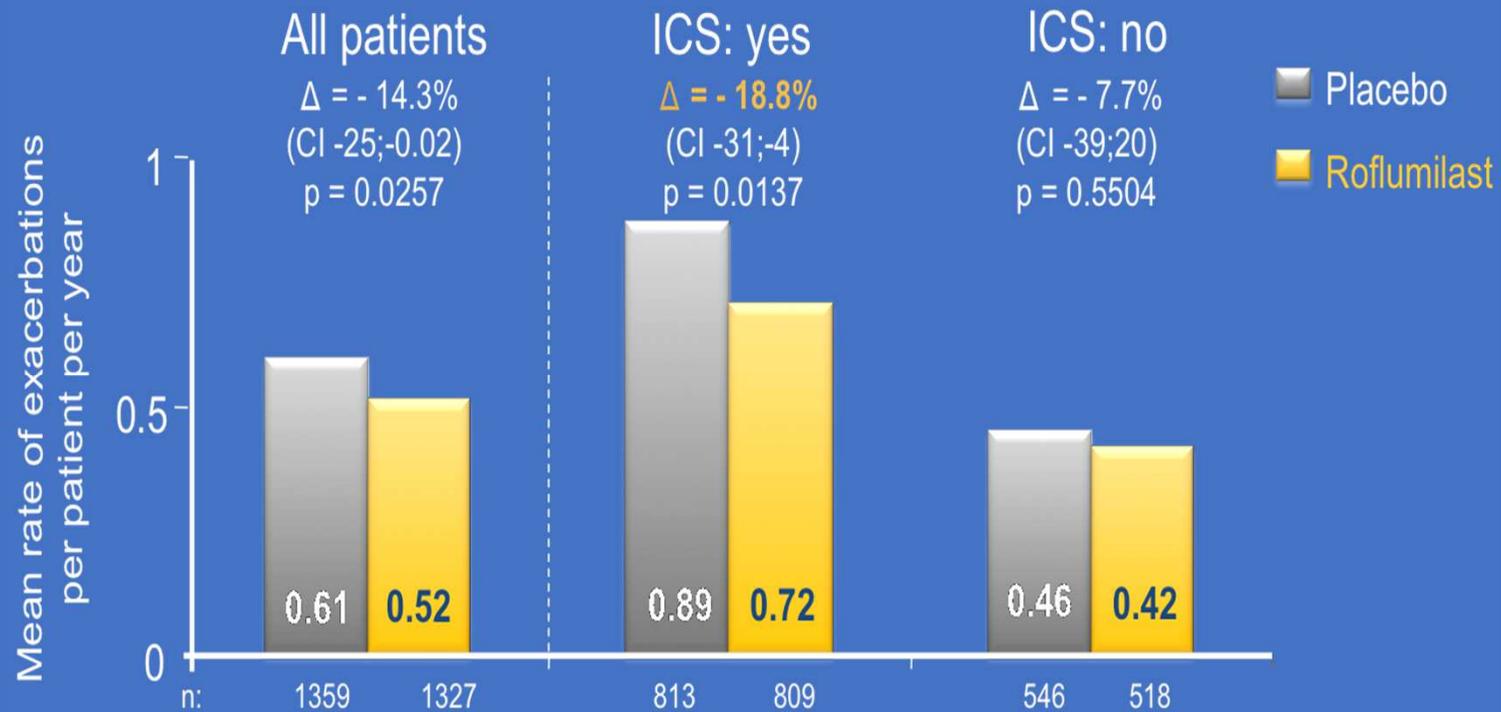
Senkung der Exazerbationsrate



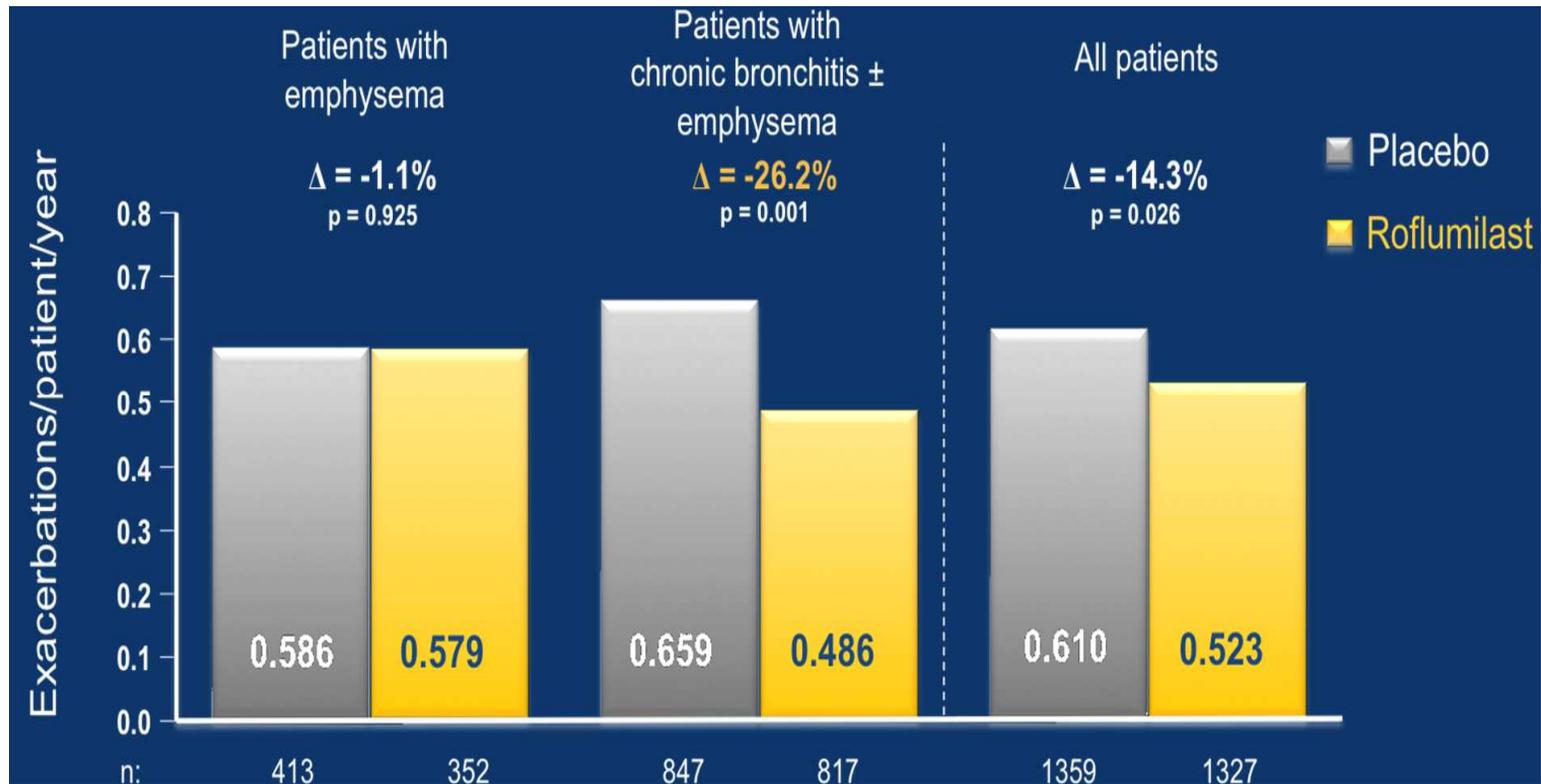
Zusätzliche Reduktion der Häufigkeit von Exazerbationen durch Roflumilast = unabhängig der Art des Bronchodilators!

Exacerbationen: Roflumilast und ICS

► M2-111 and M2-112 pooled post hoc analysis



Chronische Bronchitiker profitieren besonders



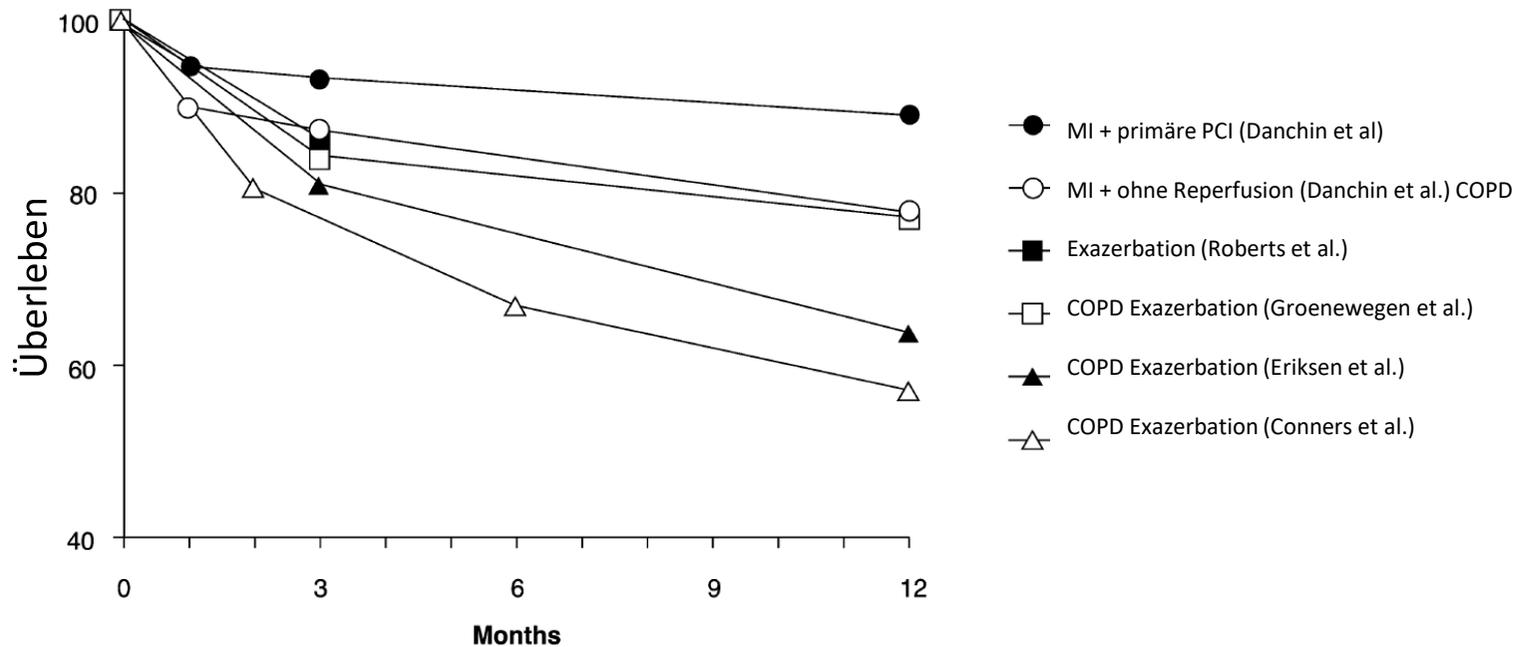
Patienten mit chronischer Bronchitis: **Exazerbationsrate um 26% gesenkt!**
☐ Emphysematiker sind nicht die Patienten, die von Roflumilast profitieren!

Roflumilast: Lungenfunktion



Adapted from Calverley PMA, Rabe, KF, Goehring, UM et al. *Lancet* 2009;374:685-691. *Statistically significant difference

Nach einer exazerbationsbedingten Hospitalisierung versterben mehr Patienten, als nach einem Myokardinfarkt



Die Mortalität 12 Monate nach einer exazerbationsbedingten Krankenhausaufnahme liegt bei 20 – 40%

PCI=perkutane koronare Intervention, MI=Myokardinfarkt, COPD=chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Halpin D., Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 5:187–200

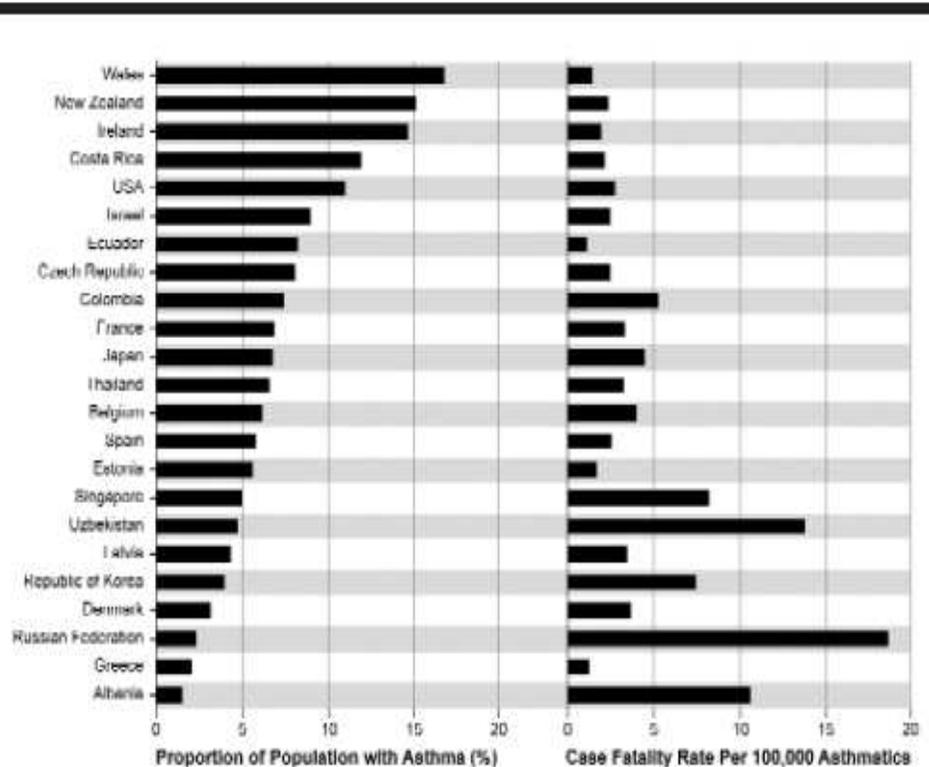
Asthma bronchiale

Bedeutung

- Häufigkeit
 - Weltweit 300 Millionen Kranke
 - 250.000 Tote
- Persönliche Beeinträchtigung
- Gesellschaftliche Belastung
 - Arbeitsausfälle, Pension
 - Behandlungskosten

Asthma Häufigkeit und Sterblichkeit

Figure 1-1. Asthma Prevalence and Mortality^{2,3}



Permission for use of this figure obtained from J. Bousquet.

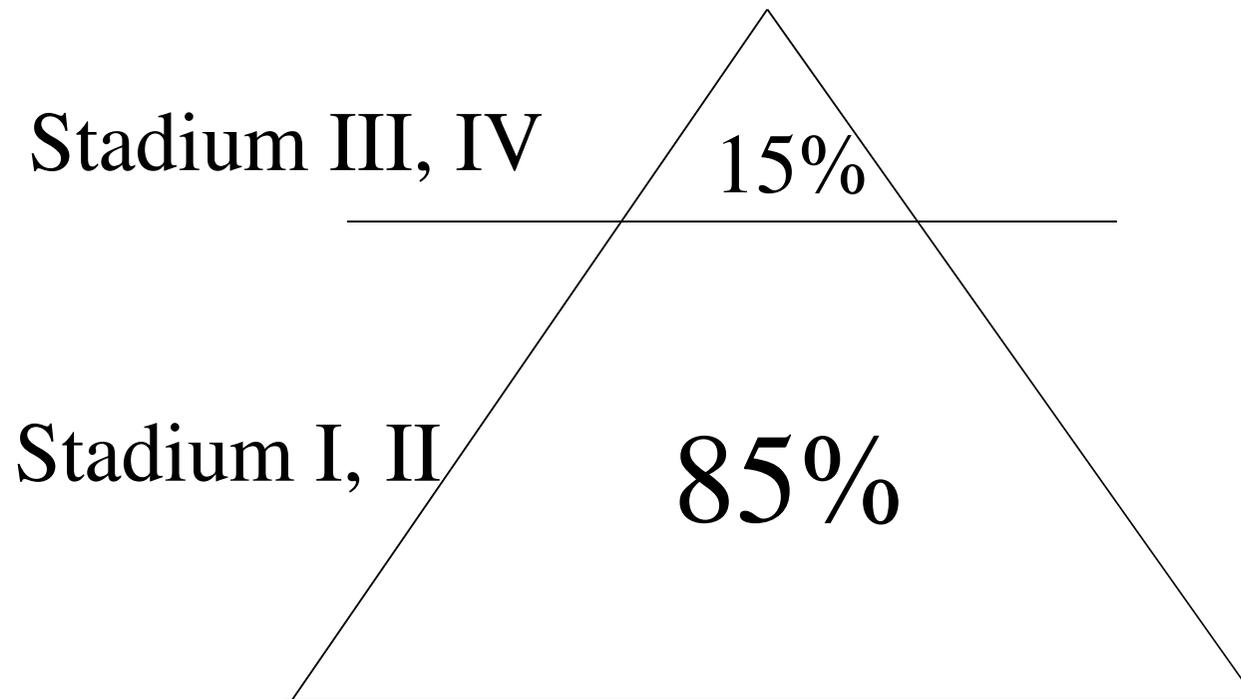
Schweregrade Asthma bronchiale, Erwachsene

| Intermittierend | persistierend leicht | persistierend mittel | persistierend schwer |
|---|---|---|---|
| <p>Symptome Tag ≤ 2 x pro Woche</p> <p>Symptome Nacht ≤ 2 x pro Monat</p> | <p><1 x täglich,</p> <p>> 2 x pro Monat</p> | <p>täglich</p> <p>>1 x pro Woche</p> | <p>ständig</p> <p>häufig eingeschränkte Aktivität auch im Intervall</p> |
| <p>FEV1, $\geq 80\%$_Soll</p> <p>PEF-Variabilität <20%</p> | <p>FEV1 $\geq 80\%$_Soll</p> <p>20-30%</p> | <p>60-80%</p> <p>>30%</p> | <p><60% Soll</p> <p>> 30%</p> |

Basistherapie



Asthma bronchiale,
Verteilung der Schweregrade



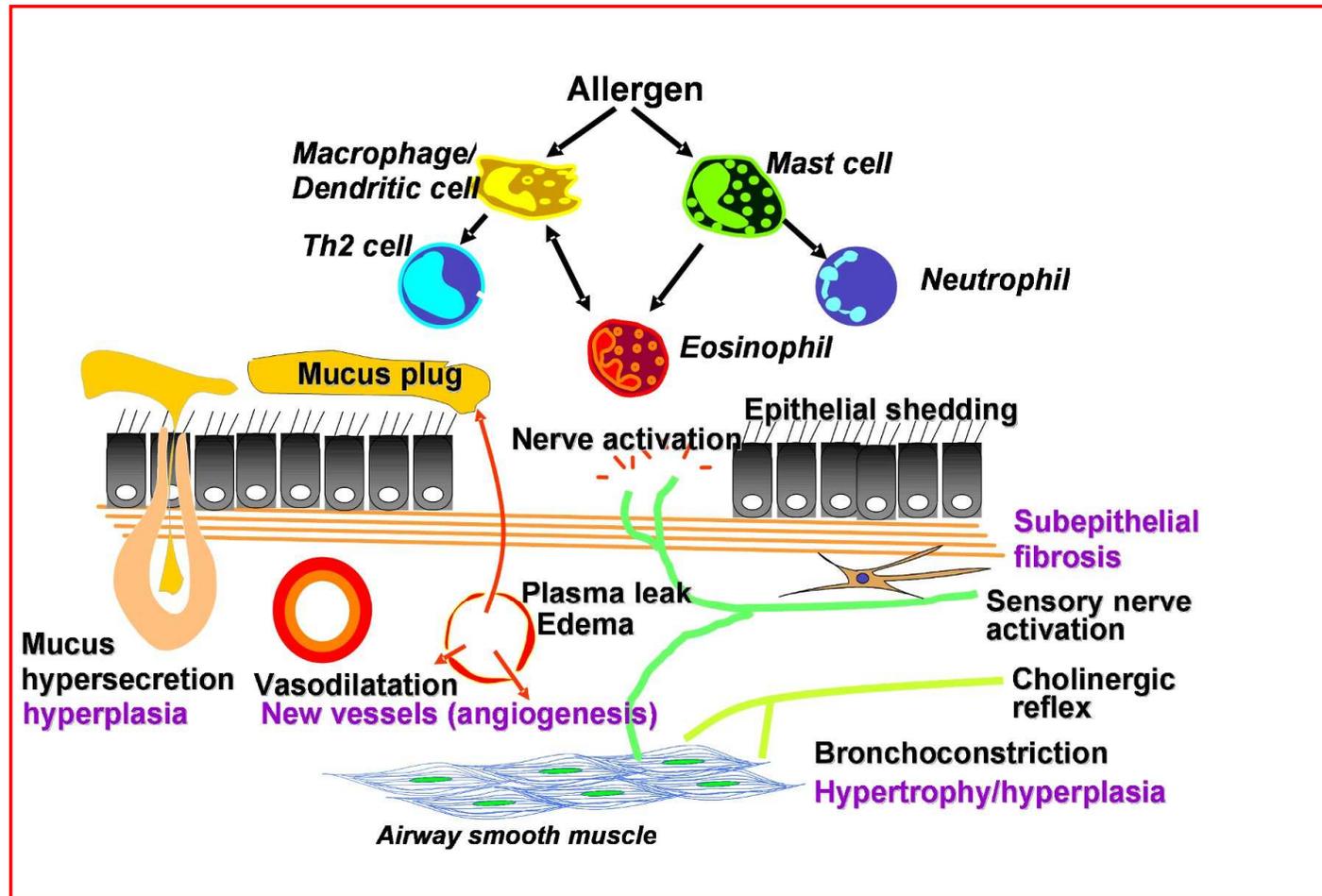
Asthma bronchiale- Phänotypen

- Allergisches Asthma – IgE vermittelt
 - Extrinsisches Asthma
- Eosinophile Entzündung
 - Intrinsisches Asthma
 - Salizylat-Asthma
 - Inflammatory predominant Asthma
- Neutrophile Entzündung
 - Neutrophiles Asthma
 - Obese non eosinophilic Asthma
- Anstrengungsasthma
- Berufsasthma
 - IgE vermittelt
 - toxisch irritativ

Asthma-Phänotypen

- Allergisches Asthma (allergisierende Stoffe in der Umwelt/Arbeitsplatz)
- Nicht allergische Asthma (infolge v. respiratorischen Infekten, Analgetika, GERD, etc.)
- Anstrengungsinduziertes Asthma (Anstrengungsinduzierte Bronchokonstriktion)
- Asthma bei Adipositas (gestörter Leptinstoffwechsel)

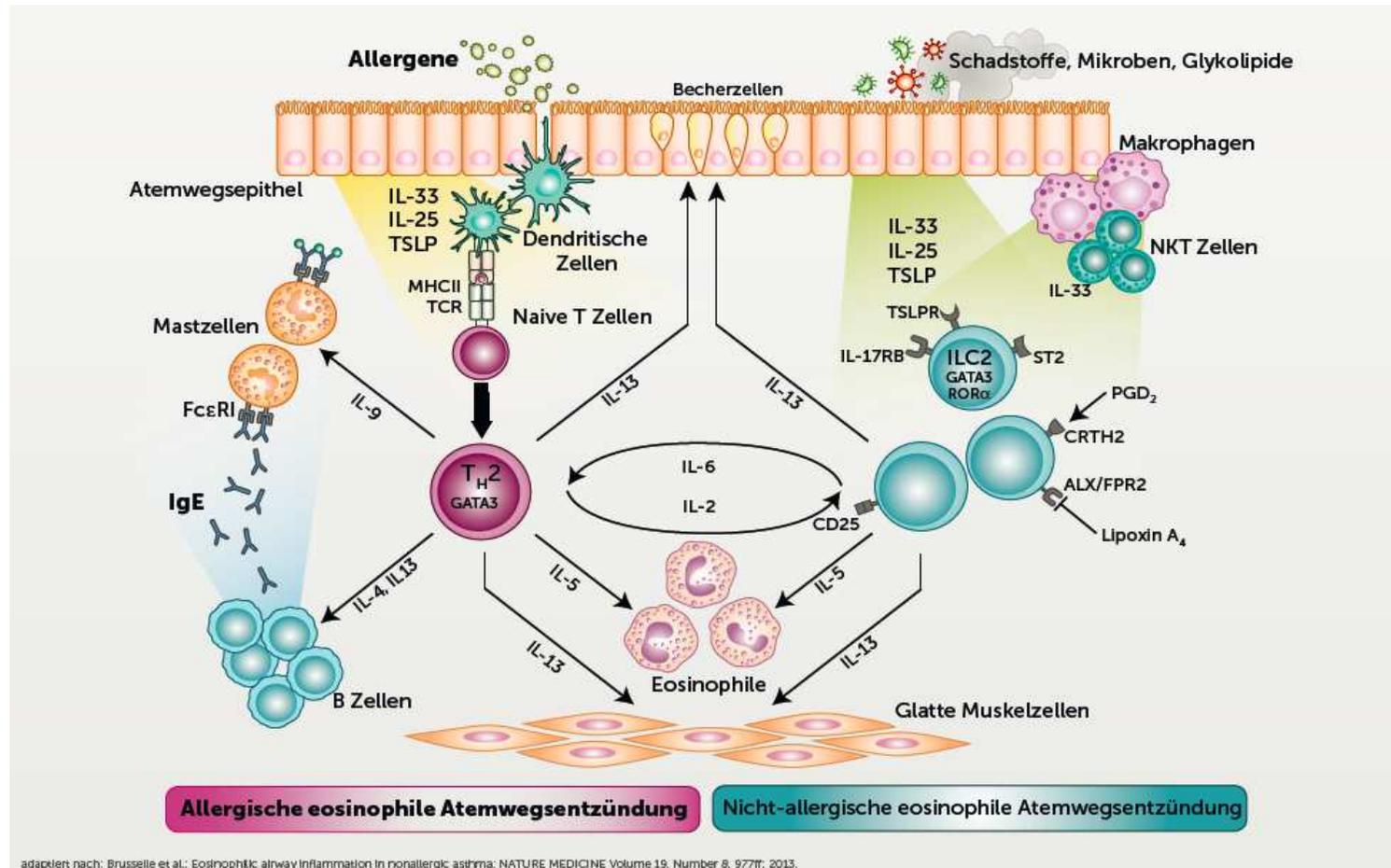
Asthma Entzündung: Zellen und Mediatoren



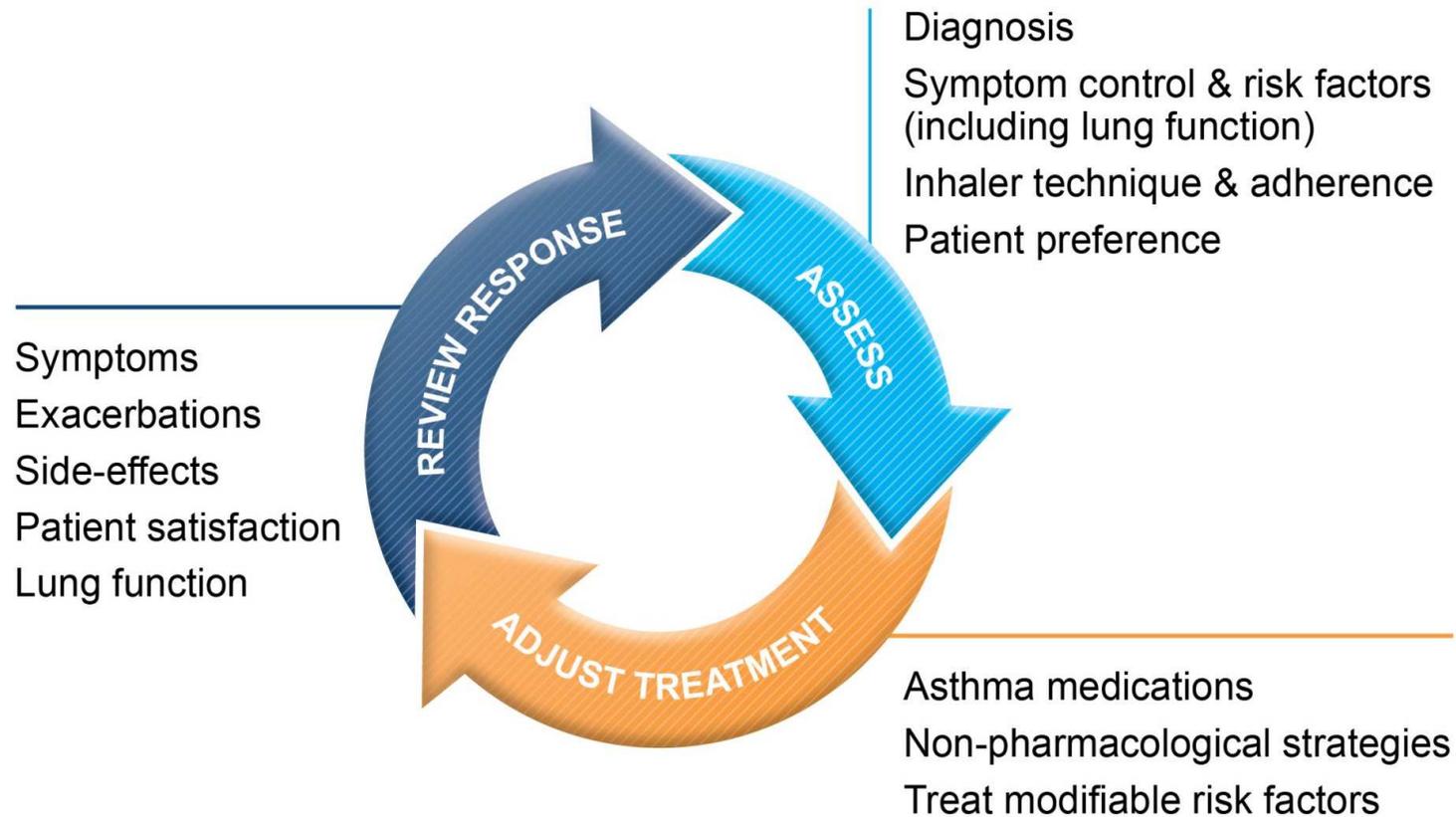
Quelle: Peter Barnes, MD



Mediatoren bei Asthma: allergisch/nichtallergisch



Asthma-Management: Cycle of Care



Die Stufen der Asthma Kontrolle

| | Kontrolliert | Teilweise kontrolliert | Unkontrolliert |
|---------------------------|--------------|------------------------|---|
| Tagessymptome | < 2x / Woche | > 2x / Woche | ≥ 3 Eigenschaften der Kategorie «teilweise kontrolliert» in einer Woche |
| Limitierung der Aktivität | Nein | Ja | |
| Nächtliche Symptome | Nein | Ja | |
| Gebrauch von SABA | < 2x / Woche | > 2x / Woche | |
| Lungenfunktion | Normal | < 80% Soll | |
| Exazerbationen | Keine | ≥ 1 / Jahr | |

Asthma – gute Kontrolle

- Keine Symptome
- Wenig oder keine Reliever
- Körperliche Aktivität, erfülltes Leben
- Normale oder fast normale Lungenfunktion
- Keine Asthma-Anfälle oder Exazerbationen

Assessment der Asthmakontrolle

- Beurteile an Hand der letzten 4 Wochen
 - Symptome unter tags > 2x
 - Nächtliche Beschwerden
 - Reliever > 2x/Woche benötigt
 - Einschränkung irgendeiner Aktivität
- Kontrolle
 - Gut: keine
 - Teilweise : 1 oder 2 erfüllt
 - Schlecht: 3 oder 4 erfüllt

Asthma Control Test

1. In the past **4 weeks**, how much of the time did your **asthma** keep you from getting as much done at work, school or at home?

| | | | | | | | | | |
|-----------------|---|------------------|---|------------------|---|----------------------|---|------------------|---|
| All of the time | 1 | Most of the time | 2 | Some of the time | 3 | A little of the time | 4 | None of the time | 5 |
|-----------------|---|------------------|---|------------------|---|----------------------|---|------------------|---|

2. During the past **4 weeks**, how often have you had shortness of breath?

| | | | | | | | | | |
|----------------------|---|------------|---|---------------------|---|----------------------|---|------------|---|
| More than once a day | 1 | Once a day | 2 | 3 to 6 times a week | 3 | Once or twice a week | 4 | Not at all | 5 |
|----------------------|---|------------|---|---------------------|---|----------------------|---|------------|---|

3. During the past **4 weeks**, how often did your **asthma** symptoms (wheezing, coughing, shortness of breath, chest tightness or pain) wake you up at night or earlier than usual in the morning?

| | | | | | | | | | |
|-------------------------|---|----------------------|---|-------------|---|---------------|---|------------|---|
| 4 or more nights a week | 1 | 2 or 3 nights a week | 2 | Once a week | 3 | Once or twice | 4 | Not at all | 5 |
|-------------------------|---|----------------------|---|-------------|---|---------------|---|------------|---|

4. During the past **4 weeks**, how often have you used your rescue inhaler or nebulizer medication (such as albuterol)?

| | | | | | | | | | |
|-------------------------|---|----------------------|---|-----------------------|---|---------------------|---|------------|---|
| 3 or more times per day | 1 | 1 or 2 times per day | 2 | 2 or 3 times per week | 3 | Once a week or less | 4 | Not at all | 5 |
|-------------------------|---|----------------------|---|-----------------------|---|---------------------|---|------------|---|

5. How would you rate your **asthma** control during the **past 4 weeks**?

| | | | | | | | | | |
|-----------------------|---|-------------------|---|---------------------|---|-----------------|---|-----------------------|---|
| Not controlled at all | 1 | Poorly controlled | 2 | Somewhat controlled | 3 | Well controlled | 4 | Completely controlled | 5 |
|-----------------------|---|-------------------|---|---------------------|---|-----------------|---|-----------------------|---|

SCORE

TOTAL

If your score is 19 or less, your asthma may not be under control.

Copyright 2002, by QualityMetric Incorporated.
Asthma Control Test is a trademark of QualityMetric Incorporated.

Patienten/-innen und Ärzte/-innen überschätzen das Maß der Asthma-Kontrolle

- Etwa 50% der Patienten/-innen mit schweren persistierenden Symptomen schätzen ihr Asthma als gut eingestellt ein¹
- Gemäß derzeitiger Asthma-Leitlinien waren jedoch alle untersuchten Asthma-Patienten/-innen schlecht eingestellt. Nichtsdestotrotz wurden die Asthma-Symptome als 'angemessen bis sehr gut' von:²
 - 66% der Patienten/-innen
 - 43% der Ärzte/-innen eingestuft.

¹Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, et al. *Eur Respir J*. 2000;16:802-7.

²Boulet LP, Phillips R, O'Byrne P, et al. *Can Respir J* 2002;9:417-23.

Asthma: Diagnose, Behandlung und Kontrolle

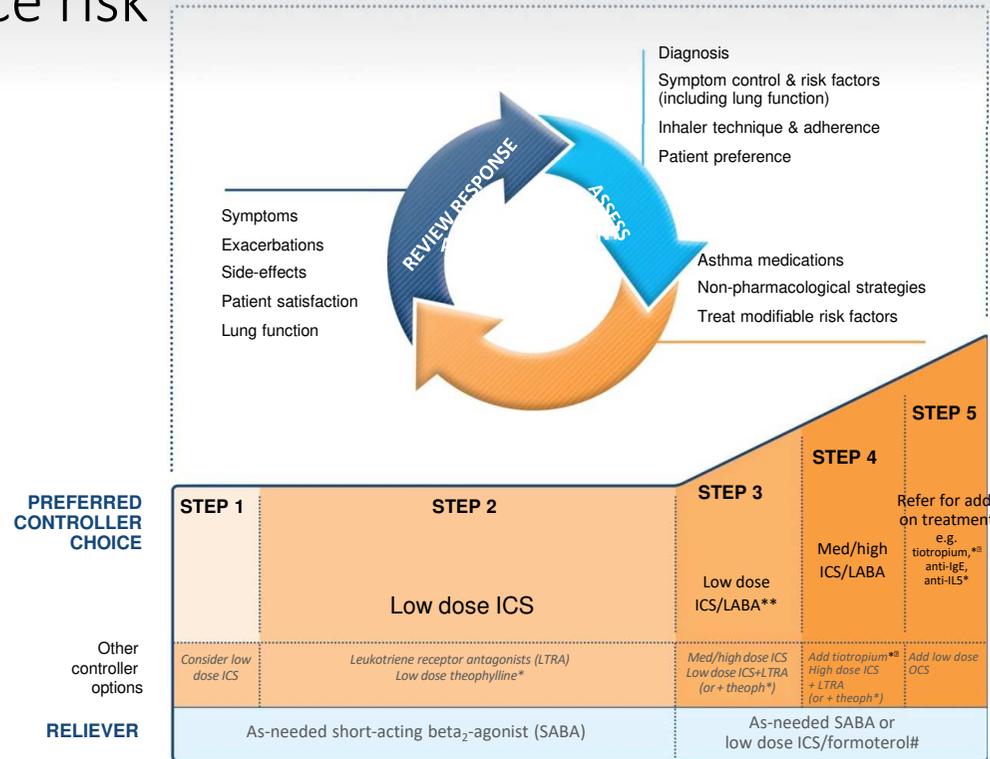
- Eine stufenweise medikamentöse Behandlung wird empfohlen
- Ziel ist das Erreichen bestmöglicher Asthmakontrolle mit geringstmöglichem Einsatz an Medikamenten

Auswahl der Behandlung nach:

- Level der Asthmakontrolle
- Derzeitiger Behandlung
- Pharmakologischen Eigenschaften and Verfügbarkeit verschiedener Behandlungsformen



Stepwise approach to control asthma symptoms and reduce risk

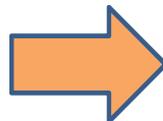


LTRA: Leukotrien - antagonisten

Step 5

- Anti IgE
- Anti-interleukine
- Orale Corticosteroide OCS

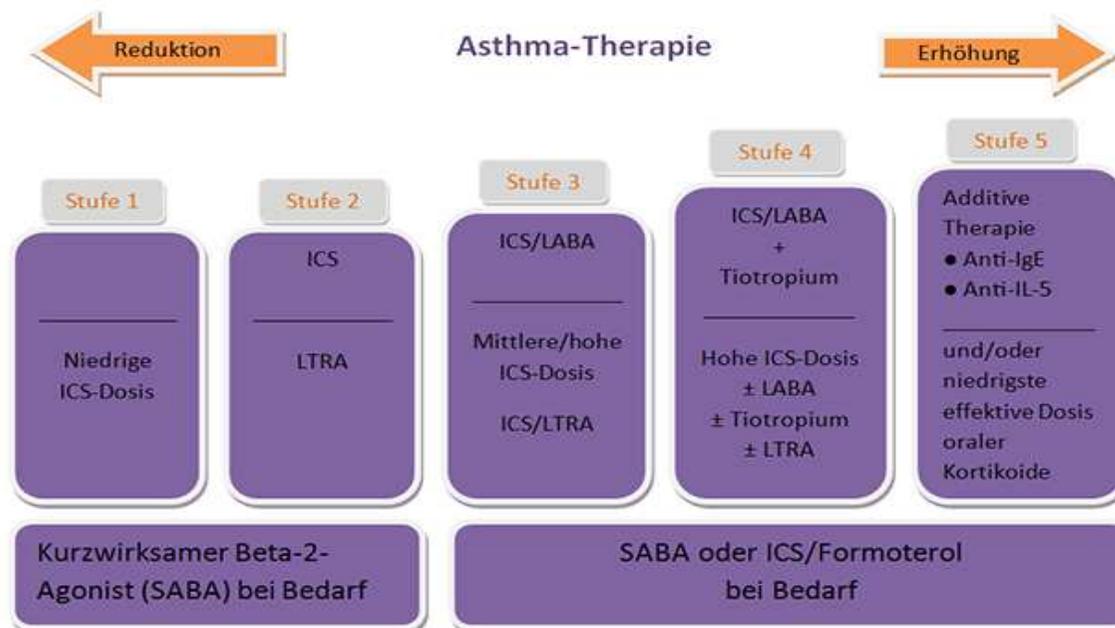
SLIT added as an option



REMEMBER TO...

- Provide guided self-management education (self-monitoring + written action plan + regular review)
- Treat modifiable risk factors and comorbidities, e.g. smoking, obesity, anxiety
- Advise about non-pharmacological therapies and strategies, e.g. physical activity, weight loss, avoidance of sensitizers where appropriate
- Consider stepping up if ... uncontrolled symptoms, exacerbations or risks, but check diagnosis, inhaler technique and adherence first
- Consider adding SLIT in adult HDM-sensitive patients with allergic rhinitis who have exacerbations despite ICS treatment, provided FEV1 is >70% predicted
- Consider stepping down if ... symptoms controlled for 3 months + low risk for exacerbations. Ceasing ICS is not advised.

Asthma Therapie



ICS: inhalatives Kortikosteroid, LABA: langwirksames inhalatives Beta-2-Mimetikum,
LTRA: Leukotrienrezeptor-Antagonist
Quelle: DGP-Kongress / Prof. Dr. Roland Buhl

Biologika für schweres Asthma

- Anti-IgE
 - Omalizumab – in Österreich zugelassen
 - Ligelizumab (QGE031) – Zulassung in Aussicht
- Anti-IL5
 - Mepolizumab – in Österreich zugelassen
 - Reslizumab – Zulassung in Aussicht
 - Benralizumab – Zulassung in Aussicht
- Anti IL4/13
 - Tralokinumab – Phase III
 - Lebrikizumab - wird nicht weiterverfolgt
 - Dupilumab – Phase III

Stimmt die Diagnose?

- Charakteristische Symptome (episodisch/nachts/saisonal)
- Trigger
- Allergische Erkrankungen in der Familie
- Lungenfunktionsprüfung
- Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen (COPD, Herzinsuffizienz, Medikamentennebenwirkungen, PAE, Antikörpermangelsyndrom, Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis, etc.)

Schwierig zu behandelndes ≠ Schweres Asthma

| Schwierig zu behandelndes Asthma | Schweres Asthma |
|---|--|
| Unbehandelte Komorbiditäten | Vorhandene therapeutische Möglichkeiten voll ausgeschöpft |
| Permanente Exposition gegenüber Trigger und Allergene | Steroidresistenz |
| Schlechte Compliance | Gute Compliance |
| Psychosozialen Faktoren | Beeinträchtigung der Lebensqualität und der Arbeitsfähigkeit |

Schwierig zu behandelndes Asthma

- Asthma mit Komorbiditäten/Adhärenzproblemen/persistierenden Triggern:
 - Sinusitis
 - Bronchiektasen
 - Rauchen
 - Schlechte Adhärenz
 - Psychosoziale Faktoren
 - GERD

Systematische Prüfung von Adhärenz und möglichen persistierenden Triggern

- Erfolgt eine leitliniengerechte, dem Schweregrad der Erkrankung angepasste inhalative Basistherapie?
- Geht der Patient korrekt mit dem Inhalator bzw. den Inhalatoren um?
- Nutzt der Patient die inhalative Therapie regelmäßig?
- Versteht der Patient das Konzept der inhalativen Therapie zur Asthmakontrolle?
- Wird Tabakrauch aktiv und passiv gemieden?
- Kennt der Patient sein Allergenspektrum und werden auslösende Allergene effektiv vermieden?
- Werden nicht empfohlene Medikamente gemieden?

Schweres therapierefraktäres Asthma bronchiale (ERS/ATS 2014)

Unter Therapie mit

- Hochdosis-ICS und mindestens einem zusätzlichen Controller (LABA, Montelukast) oder
- oralen Glukokortikoiden > 6 Monate/Jahr

Trifft mindestens einer der folgenden Punkte zu bzw. würde bei Reduktion der Therapie zutreffen:

- keine Asthmakontrolle
- häufige Exazerbation (>2 in den letzten 12 Monaten oder >1 mit Notwendigkeit einer Krankenhausbehandlung oder Beatmung in den letzten 12 Monaten).
- ACT (Asthma-Control-Test) <20
- schlechte Lungenfunktion (FEV1 l/sec. <80% Soll)

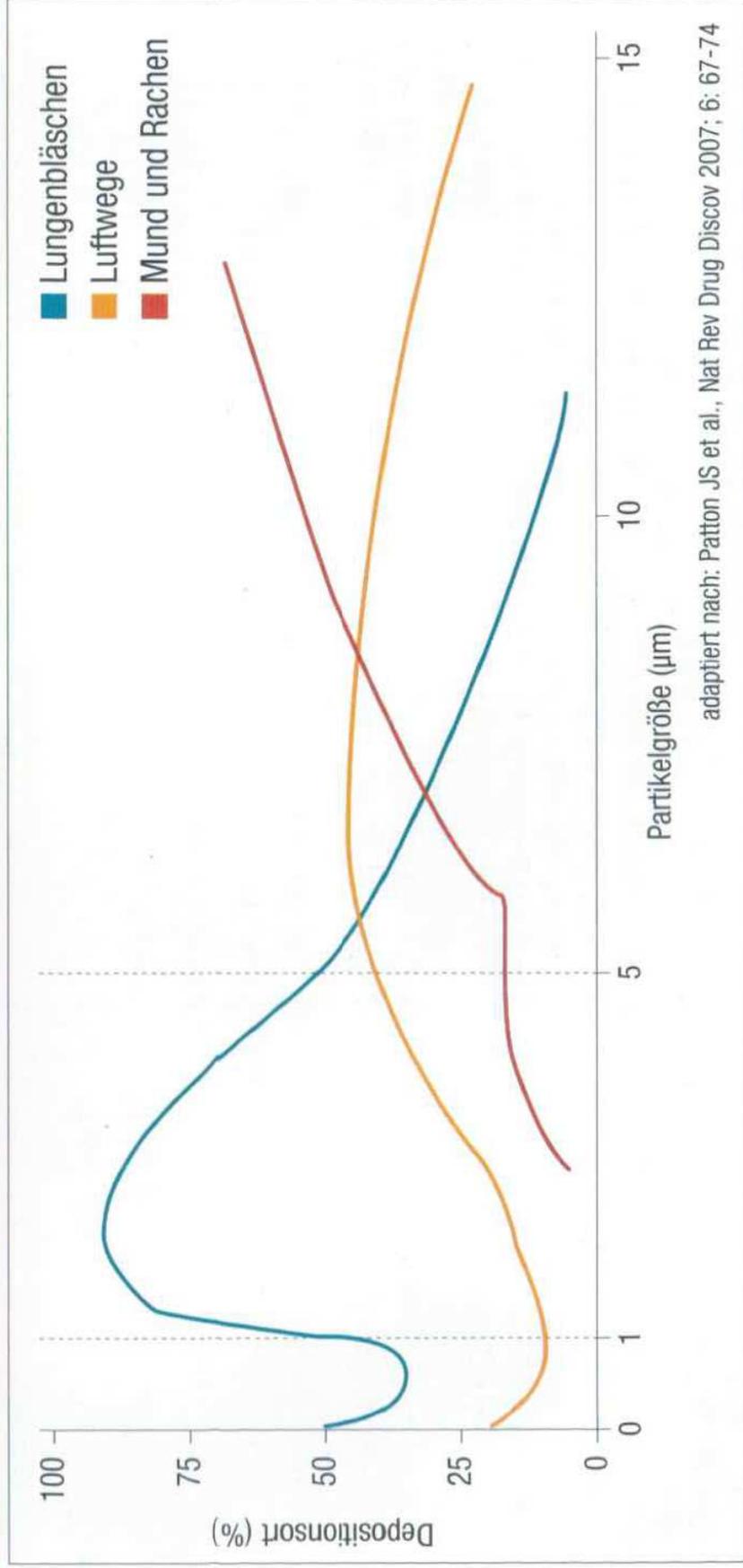
Inhalationstherapie

- Vorteile
 - Optimales Verhältnis Wirkung / Nebenwirkung
- Nachteile
 - Anwenderfehler – unsichere Wirkung
- Devices – Inhalationssysteme
 - Trockenpulversystem – dry powder Inhaler
 - Treibgasgetriebene Dosieraerosole – pressurized metered dose inhaler
 - Sprühnebelinhalatoren
 - Feuchtinhalatoren

Deposition ist abhängig von

- Partikelgröße und –form
 - $< 5\mu\text{m}$
- Inspirationsfluss und –volumen
 - Geringer Fluss, hohes Volumen
- Partikelgeschwindigkeit
 - Hohe Geschwindigkeit – Deposition in der Muindhöhle
 - Spacer reduziert Geschwindigkeit

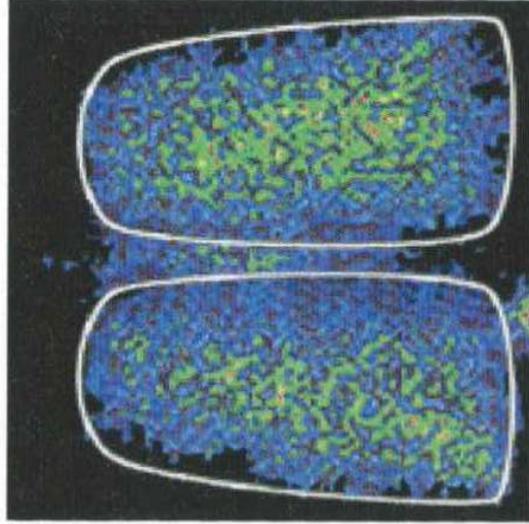
Abb. 1: Partikelgröße und Depositionsort



adaptiert nach: Patton JS et al., Nat Rev Drug Discov 2007; 6: 67-74

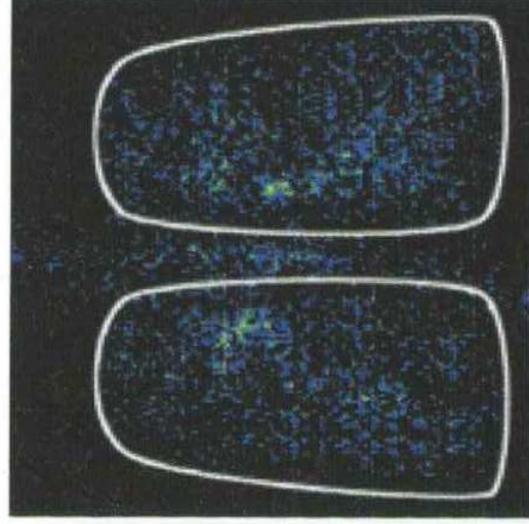
Abb. 2: Lungendeposition nach Kortikosteroidinhalation mit RespiMAT®, Turbohaler DPI – langsam und Turbohaler DPI – schnell (Szintigrafie)

Sprühnebel

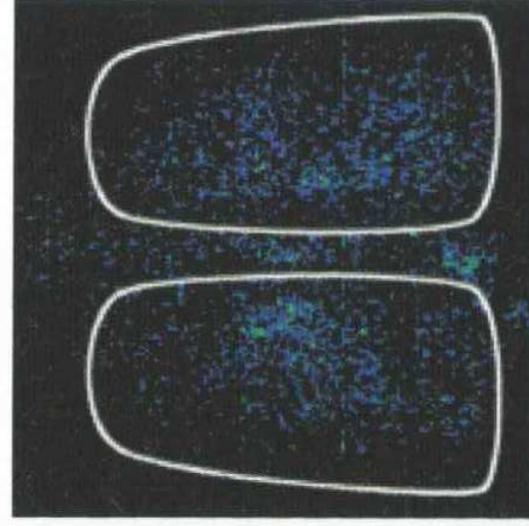


langsamer Inspirationsfluss

Trockenpulver



rascher Inspirationsfluss



langsamer Inspirationsfluss

aus: Pitcairn G et al., J Aerosol Med 2005; 18: 264-272

Worauf es beim Inhalieren ankommt

Dosieraerosol

- Einsatz immer möglich (mit Spacer), unabhängig vom Inspirationsfluss
- Koordination erforderlich
- Konstante Dosismenge
- Konstante Partikelgrößenverteilung
- Langsam und tief einatmen
- Feuchtigkeitsunempfindlich

Trockenpulver

- Limitation durch Inspirationsfluss
- Atemzugstriggert
- Dosismenge variiert abh. vom Inspirationsfluss – **Ausnahme:** **Foster® NEXThaler®**¹
- Teilchengröße variiert abh. vom Inspirationsfluss - **Ausnahme:** **Foster® NEXThaler®**²
- Schnell und tief einatmen
- Feuchtigkeitsempfindlich

Nach Laube B et al. Eur Respir J 2011; 37: 1308-1331

1 Pasquali I et al. abstract + poster presented at AAPS 2012 M1150

2 Scuri et al. abstract + poster presented at ATS Conference 2013; A60

EXTRAFEIN

Die extrafeinen Partikel im Foster® NEXThaler® sind ungefähr um die Hälfte kleiner als jene der Mitbewerber

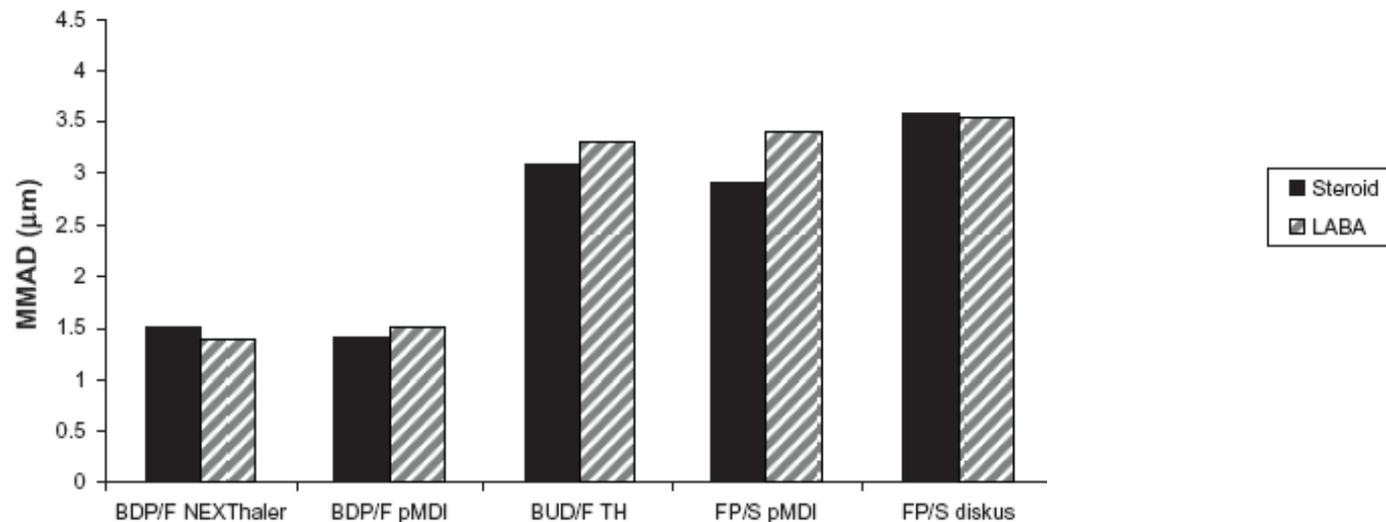
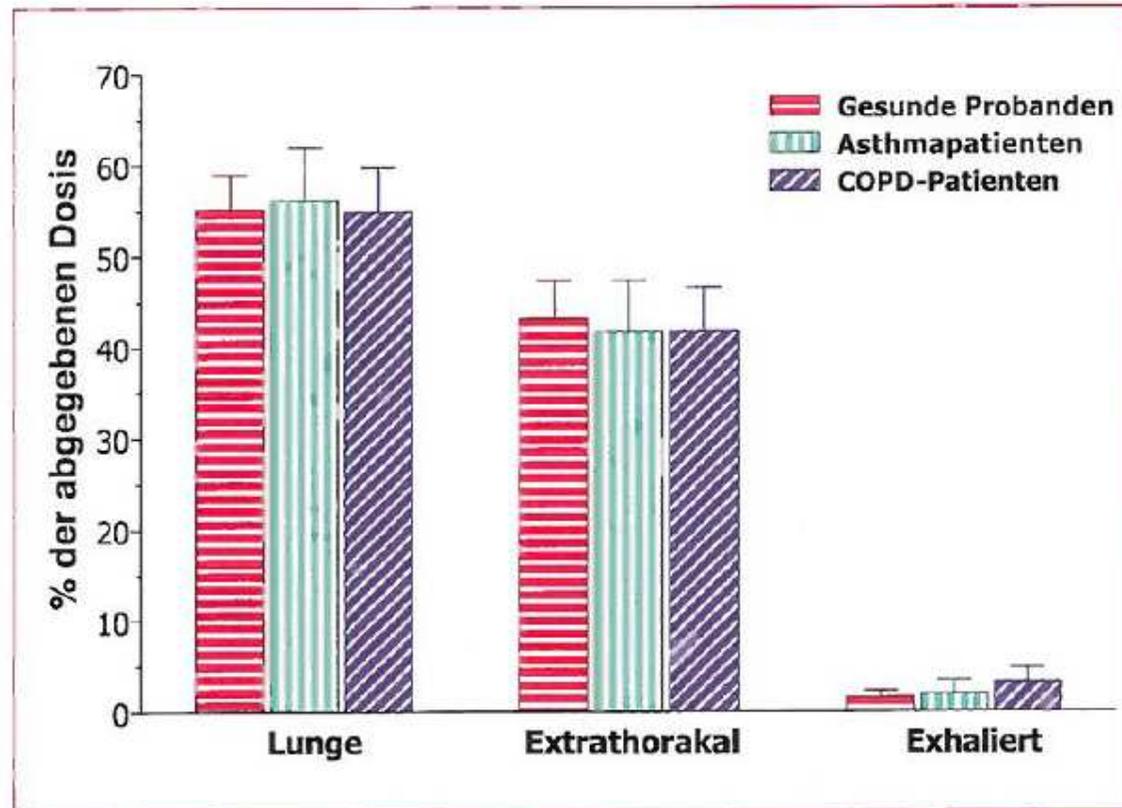


Figure 4 Mass median aerodynamic diameter of inhaled corticosteroids + long-acting β 2-agonist combinations.

Abbreviations: BDP/F, beclomethasone dipropionate-formoterol; BUD/F, budesonide-formoterol; FP/S, fluticasone propionate-salmeterol; FP/F, fluticasone propionate-formoterol; pMDI, pressurized metered-dose inhaler; TH, Turbuhaler®; MMAD, mass median aerodynamic diameter; LABA, long-acting beta2 agonist.

Modifiziert nach Scichilone N et al. Journal of Asthma and Allergy 2013;6 11-21

Foster[®] NEXThaler[®] Szintigraphie



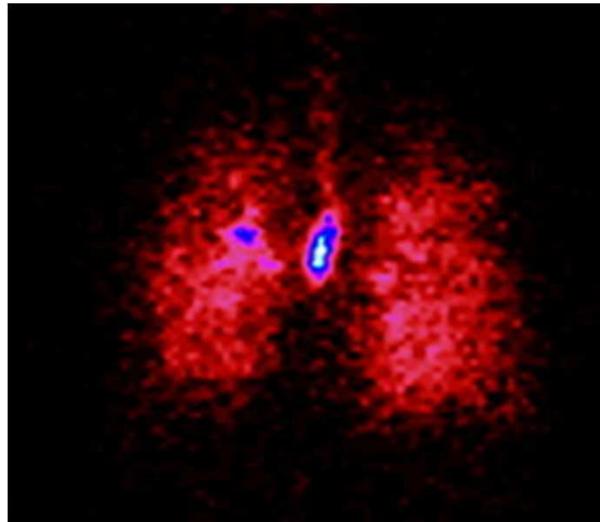
Mariotti F et al. Poster und Abstract ERS 2011, P831

Foster[®] NEXThaler[®] ist für die Behandlung von Asthma bronchiale zugelassen

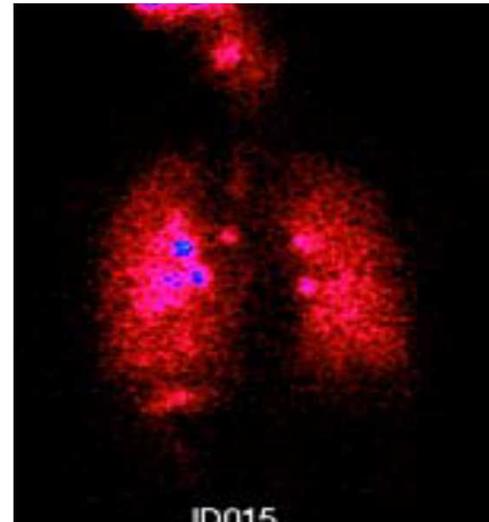
Warum EXTRAFEIN?

Asthma ist eine Erkrankung der gesamten Lunge inkl der small airways
– daher ist es wichtig diese zu erreichen und dort zu wirken¹

Figure 1: Scintigraphic lung deposition in asthmatic patients of beclomethasone/formoterol (BDP/F) extrafine: A) pMDI² and B) DPI³



A: extrafine BDP/F pMDI
(magnification)



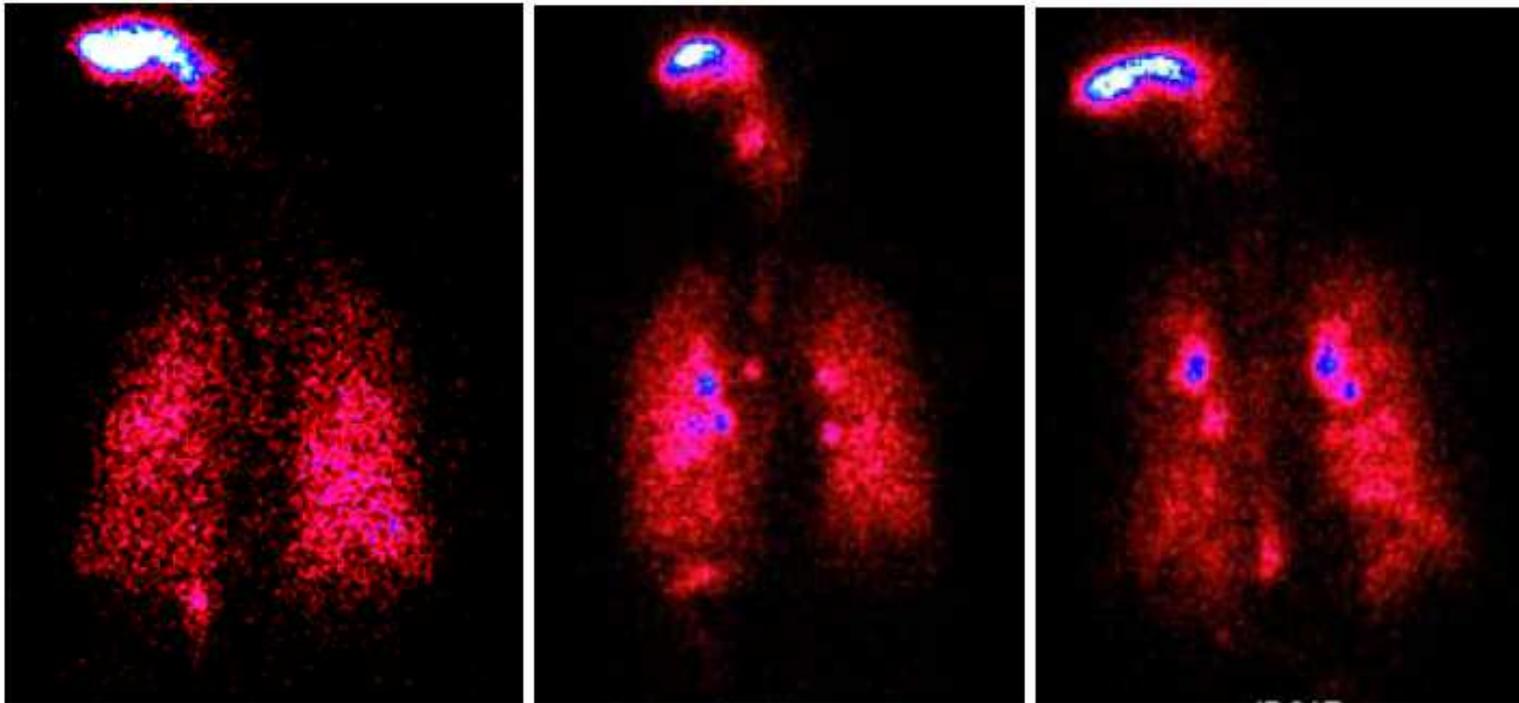
B: extrafine BDP/F DPI

1 Bjermer L et al. Curr Opin Pulm Med 2014, 20:23-30;

2 De Backer W et al. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2010 Jun;23(3):137-48;

3 Mariotti F et al. Poster und Abstract ERS 2011, P831

Foster[®] NEXThaler[®] Szintigraphie



gesund

Asthma

COPD

Mariotti F et al. Poster und Abstract ERS 2011, P831

Foster[®] NEXThaler[®] ist für die Behandlung von Asthma bronchiale zugelassen

Trockenpulverinhalatoren

- Wirkstoff wird bei der Inhalation zerstäubt
 - Inspirationsfluss entscheidet über Teilchengröße
 - Große Dosisunterschiede abhängig vom Inspirationsfluss
- Inhalationswiderstand
 - Hoher Widerstand – niedrige Teilchengeschwindigkeit

Trockenpulver-Inhalations-Systeme



Einzelne Dosen sind vorbereitet



Gesamtreservoir mit
mechanischer
Einzeldosisabmessung

Einzeldosissysteme z.B.:

Easyhaler[®]
Handihaler[®]
Cyclohaler[®]
Breezhaler[®]
Aerolizer[®]

Multidosissysteme mit Einzelverblisterung

z.B.:
Diskus[®]

Multidosis- Reservoirsysteme z.B.:

Novolizer[®]
NEXThaler[®],
Turbohaler[®]
Clickhaler[®]

Dosieraerosole

- Treibgas verdampft – Druck zur Vernebelung
 - Dosierventil – Dosierkammer – Hub
 - Dosieraerosol – *Hydrofluoralkane* (pMDI)
 - Lösungsaerosol: 1-2 μm
 - Suspensionsaerosol: 3-5 μm
- Inhalationsmanöver entscheidet über deponierte Dosis
 - Exakte Koordination Hubauslöser – Inspiration
 - Spacer
 - Vermindern Partikelgeschwindigkeit
 - Koordination
 - Niederschlag großer Teilchen an der Wand
 - Großvolumiger Spacer – hoher Feinpartikelanteil
 - Oropharyngeale Deposition sinkt von 40-80% auf 10%

Sprühnebelinhalatoren

Doppel-Strahl-Impaktionsinhalator DSI

- Energie durch Feder
- 2 Mikrodüsen - Aufeinanderprallen der Luftströme erzeugt Aerosolwolke
- Teilchengeschwindigkeit sehr langsam
- Hoher Anteil an Feinpartikeln
 - 70% < 5,8 μm
- Freisetzungsdauer 1,5 Sekunden

Feuchtinhalatoren

- Vernebelung durch
 - Elektrisch betriebener Kompressor erzeugt Druckluft
 - Sauerstoff
- Vorteil
 - Jeder lösliche Stoff kann vernebelt werden
 - Antibiotika
 - Keine Koordination
 - Kein Atemfluss
- Nachteil
 - Apparativer Aufwand
 - Reinigung – Hygiene
 - Nicht für unterwegs

Auswahl

Schulung
Training
Kontrolle

Abb. 3: Eignung von Inhalationssystemen in Abhängigkeit von Inspirationsfluss und Koordination

| | | | |
|--------------------------|-----------|---|--|
| Inspirationsfluss | > 30l/min | Trockenpulverinhalator Sprühnebelinhalator Dosieraerosol mit Spacer | Dosieraerosol Sprühnebelinhalator Trockenpulverinhalator |
| | < 30l/min | Sprühnebelinhalator Dosieraerosol mit Spacer | Sprühnebelinhalator Dosieraerosol |
| | | schlecht | gut |
| | | Koordination | |

Fehlerquellen

Inhalatorunabhängig

- Unzureichende Ausatmung vor der Inhalation
- Zu rasche Inspiration
- Zu kurzes Atemanhalten danach (Soll > 10Sekunden)
- Unzureichende Kraft oder Beweglichkeit der Hände

Fehlerquellen

Inhalatorabhängig

- Trockenpulver
 - Falsche Positionierung – nicht aufrecht
 - Expiration durch das Mundstück
 - Zu schwache Inspiration
 - Zu rasche Inspiration
 - Verringerter Feinpartikelanteil bei hoher Luftfeuchtigkeit (Multi-Dosis-Inhalatoren)
- Dosieraerosole
 - Unzureichendes Schütteln vor der Inhalation
 - Koordination Hubauslösung / Inspiration
 - Mehrere Hübe bei einer Inhalation, Expiration
 - Zu rasche Inspiration, Unterbrechen der Inhalation bei Auftreffen der Partikel
 - Mit Spacer: richtige Auswahl und Zusammenstecken
- Kein Dosiszähler