ASTHMA & COPD 2019

Dr. Robert Voves

15.10.2019, Bad Gleichenberg

Asthmadefinition

• Asthma = Atemnot, Kurzatmigkeit	Antike
• Asthma = anfallsartige Symptomatik mit zähem Sputum aus dem Gehirn	Galen
• Periodisches Asthma mit 3 Ursachen	John Floyer, 1698
• Asthma ist eine variable und reversible Atemwegsobstruktion infolge Entzündung und Hyperaktivität der Atemwege	Nolte, 1980

„Bronchitis“

1 akut(e)	1 asthmoide	1 Bronchitis
2 chronisch(e)	2 bronchitisches	2 Emphysembronchitis
3 einfache	3 chronische	3 Syndrom
4 primäre	4 obstruktive	4 Ventilationsstörung
5 subakute	5 rezidivierende	
6 subchronische		

„Asthma“

1 beginnendes	1 allergisches	1 Asthma
2 exogen	2 atopisches	
3 latent(es)	3 chemisch-irritatives	
	4 chronisches	
	5 endogenes	
	6 exogenes	
	7 extrinsisches	
	8 infektallergisches	
	9 intrinsisches	

Kombination 1, 2 oder 3stellig, Beispiel: 212 = chronisch asthmoide Emphysembronchitis (theoretisch > 100 Möglichkeiten)

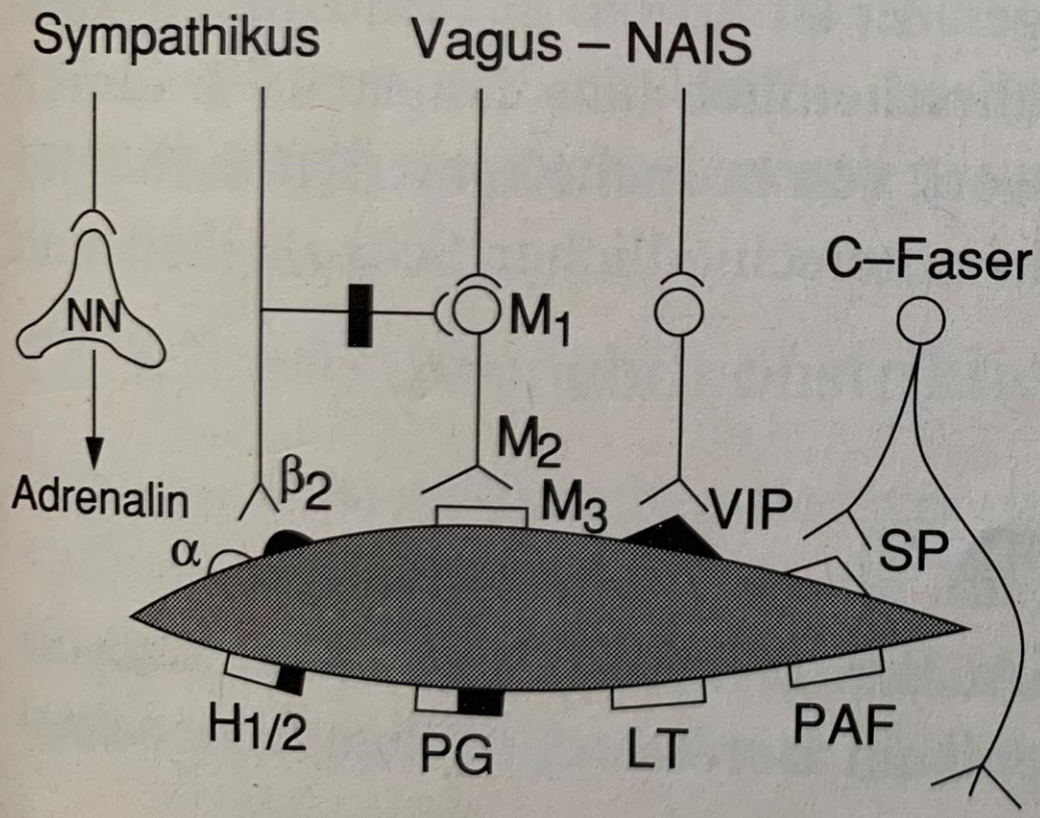


Abbildung 12 Nervale und humorale Regulation des Bronchialmuskeltonus, Rezeptoren mit den zugehörigen Agonisten (Rezeptorsymbol hell = Konstriktion, dunkel = Dilatation). NAIS = non-adrenerges inhibitorisches System, NN = Nebennieren, M = Muskarinrezeptoren, VIP = vasoaktives intestinales Peptid, SP = Substanz P, H = Histamin, PG = Prostaglandine, LT = Leukotriene, PAF = plättchenaktivierender Faktor.

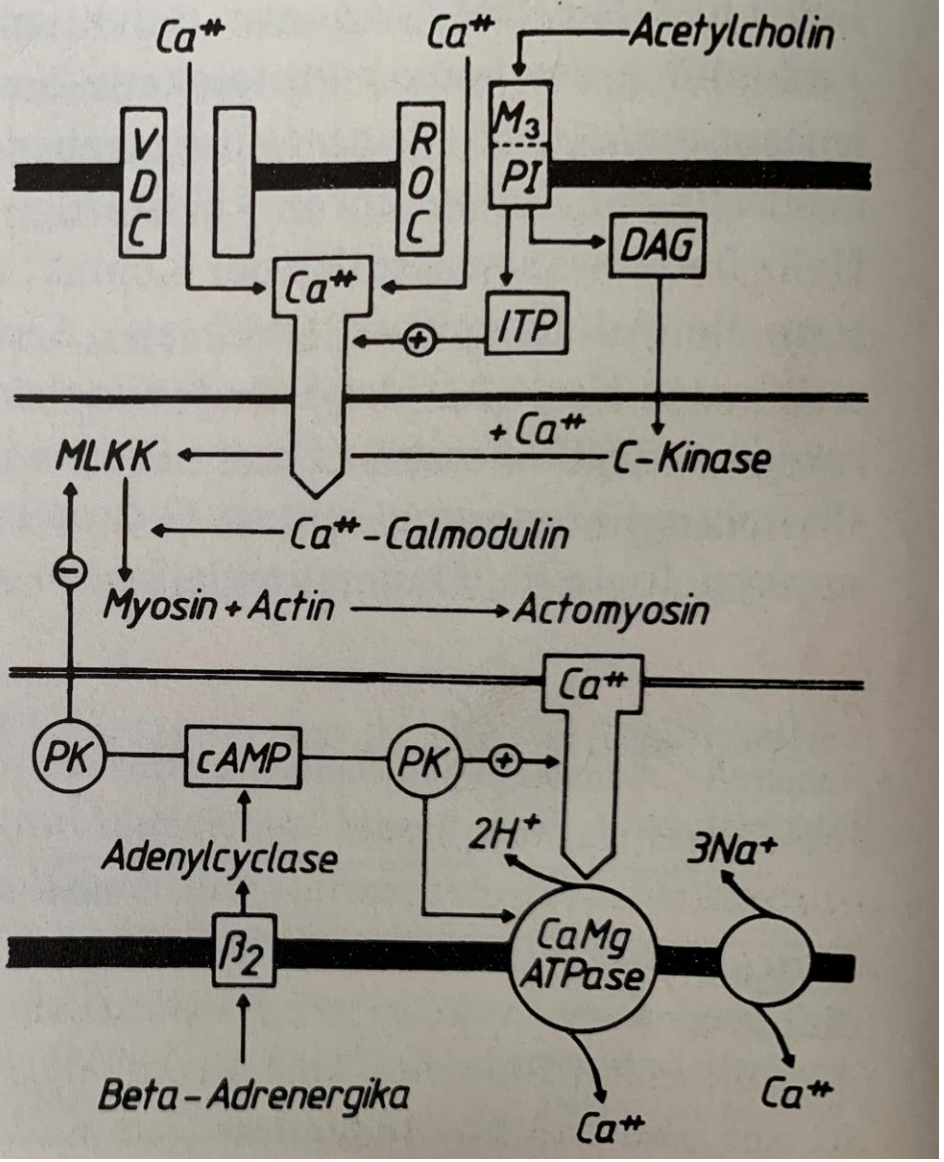


Abbildung 11 Biochemische Vorgänge in der glatten Bronchialmuskelzelle, die entweder zur Bronchokonstriktion (oben) oder zur Bronchodilatation (unten) führen. In der Mitte sind die Vorgänge in der Myofibrille dargestellt. Einzelheiten s. Text.
VDC = potentialabhängiger Kanal („voltage dependent channel"), ROC = rezeptorkontrollierter Kanal („receptor operated channel"), M_3 = Muskarin-3-Rezeptor, PI = Phosphatidylinositol (oder kurz Phosphoinositol), ITP = Inositoltriphosphat, DAG = Diazylglyzerin, MLKK = Myosin-Leichtketten-Kinase, PK = Proteinkinase, cAMP = zyklisches Adenosinmonophosphat, β_2 = Beta-2-Rezeptor.

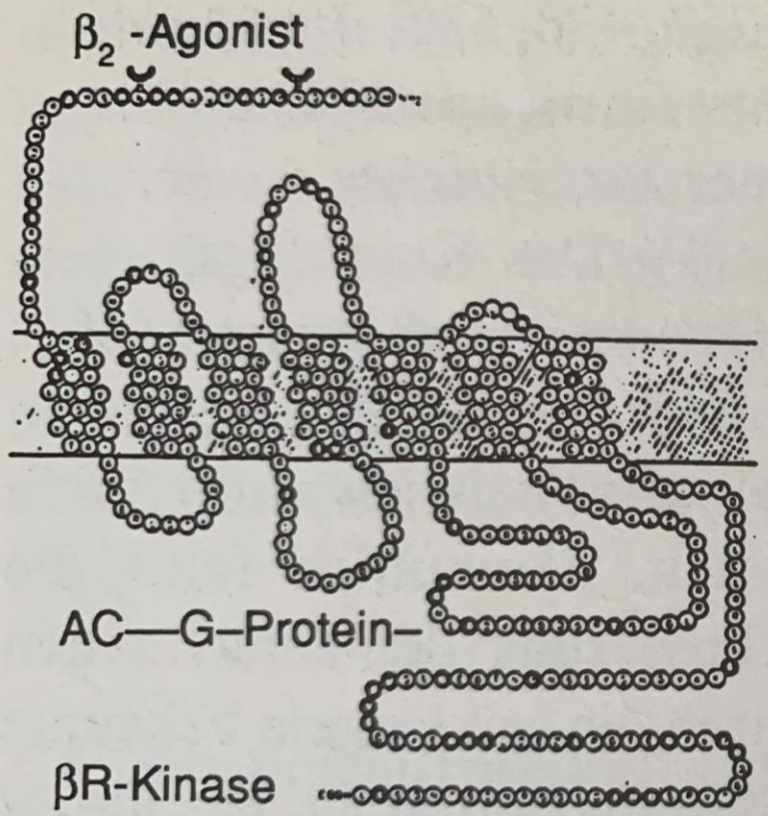
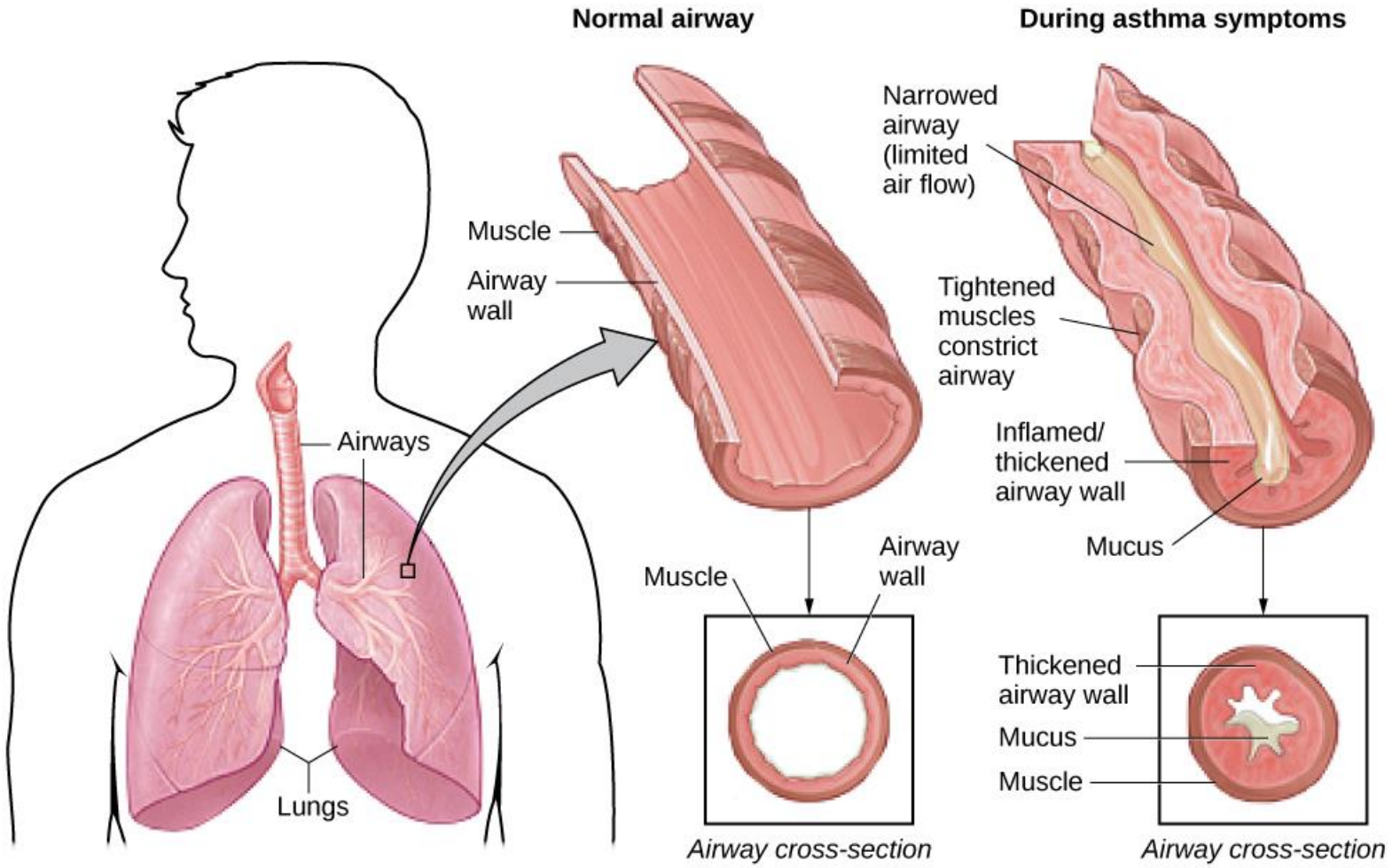


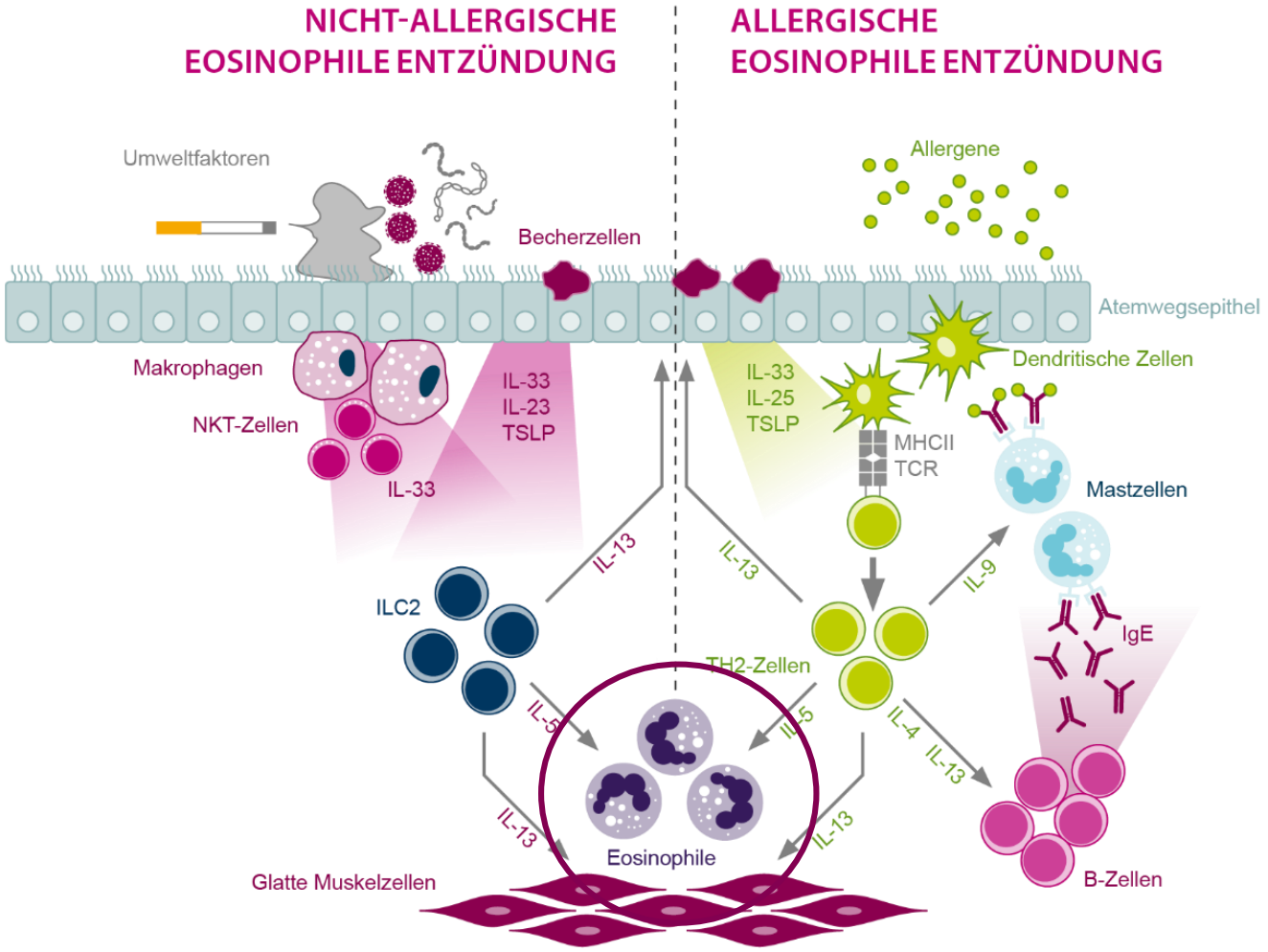
Abbildung 10 Struktur des menschlichen Beta-Rezeptors. Jeder Kreis stellt eine Aminosäure dar. Am N-terminalen Ende bindet der β_2-Agonist als Ligand. In der Zellmembran 7 verschiedene helixartige Knäuel (Domänen). Zwischen der 5. und 6. Domäne findet wahrscheinlich der Kontakt zum Kupplungsprotein (G-Protein) statt, welches seinerseits die Adenylzyklase (AC) als „Second messenger" aktiviert. Am C-terminalen Ende hat das Proteinmolekül Kontakt mit einer βR-Kinase, deren Aktivierung über eine Phosphorylierung zur Affinitätsabnahme des β_2-Rezeptors gegenüber seinem Agonisten führt.

Pathologie von Asthma[1–3]



1. Busse WW et al. *N Engl J Md*. 2001; 344:350–362; **2.** Beasley R *et al*. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;92:148–154; **3.** Global Initiative for Asthma. 2018 aktualisiert. www.ginasthma.org. Abgerufen am 31. März 2018;
4. Asthma. http://www.physio-pedia.com/Asthma. Abgerufen 30. Juli 2018.

Eosinophile spielen zentrale Rolle bei Typ-2-Asthma



Grafik adaptiert nach Brusselle GG et al. Nat Med 2013; 19: 977–979.

Brusselle GG et al. Eosinophils in the spotlight: eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. Nat Med 2013;19(8):977–979.

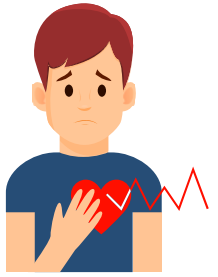
Asthma Symptome

variieren im Laufe der Zeit und in Intensität

Giemen

Husten

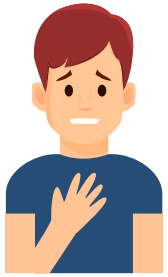
Atemnot



Tachykardie

Atem-beschwerden

blasse und feuchte Haut



Dyspnoe

Brust-schmerzen

Alternative Diagnosen

für persistierende respiratorische Symptome trotz Asthma Therapie

Alternative Diagnose	Anzeichen
Mukoviszidose und Bronchiektasien	Täglicher Husten mit Sputum Auswurf, Trommelschlägelfinger, Resorptionsstörung und Wachstumsverzögerung, rezidivierende Brustinfektionen, bakterielle Besiedlung der Atemwege
Immunschwäche	Wiederkehrende Atemwegsinfektionen, Systemische Infektionen (ab dem Alter von einigen Monaten)
primäre Ziliendyskinesie	Symptome der oberen Atemwege im Neugeborenenalter, chronische Rhinosinusitis, wiederkehrende akute Mittelohrentzündung, täglich nasser Husten, Lateralitätsfehler
Langwierige bakterielle Bronchitis	Chronischer nasser Husten, Schlechte Reaktion auf Beta-2-Agonisten, Gute Reaktion auf verlängerte Antibiotika-Kur.
Atemwegsfremdkörper	Abrupter Beginn der Symptome, Vorgeschichte von verschluckten Gegenständen, Einseitiges monophones Keuchen, Fokale Hyperinflation der Lunge
Psychogener Husten	Längerer trockener, Husten; kein Husten während des Schlafes; Fehlen von körperlichen Befunden
Dysfunktion des Stimmbandes	Fehlende Strukturanomalien, Plötzliche Verschlechterung der "Asthma"-Symptome, Keine Reaktion auf Asthmamedikamente
Bronchiolitis Obliterans	Vorgeschichte einer schweren viralen Atemwegsinfektion in den ersten 3 Lebensjahren

Ullmann et al., Asthma: Differential Diagnosis and Comorbidities, Front. Pediatr., 03 October 2018

Asthma Netzwerk in Österreich

Allgemeinmediziner

Facharzt

Krankenhaus

Allergiezentrum

Grad der Asthma-Kontrolle (S2k/DGP 2017)

Beurteilung der Symptomkontrolle und zukünftigen Risiken

	Kontrolliertes Asthma bei Kindern	Kontrolliertes Asthma bei Erwachsenen	Teilweise kontrolliertes Asthma	Unkontrolliertes Asthma
			1 – 2 Kriterien erfüllt	Mindestens 3 Kriterien erfüllt
Symptome tagsüber	Keine	≤ 2 x / Woche	> 2 x / Woche	
Symptome nachts	Keine	Keine	Jedes Symptom	
Bedarfsmedikation	Keine	≤ 2 x / Woche	> 2 x / Woche	
Aktivitäts-Einschränkung	Keine	Keine	Jede Einschränkung	
FEV	Normal	Normal	Vermindert	
Exazerbation	Keine	Keine	Mindestens 1 x / Jahr	In der aktuellen Woche

Grad der Asthma-Kontrolle: Die oberen 4 Kriterien (Symptome tagsüber und nachts, Bedarfsmedikation, Aktivitätseinschränkung) entsprechen dem vereinfachten Schema zur Messung der Asthmakontrolle gemäß GINA
Die unteren beiden Kriterien (FEV_1, Exazerbation) sind Zusatzkriterien zur erweiterten Prüfung der Asthmakontrolle.

GINA Classification of Asthma Severity

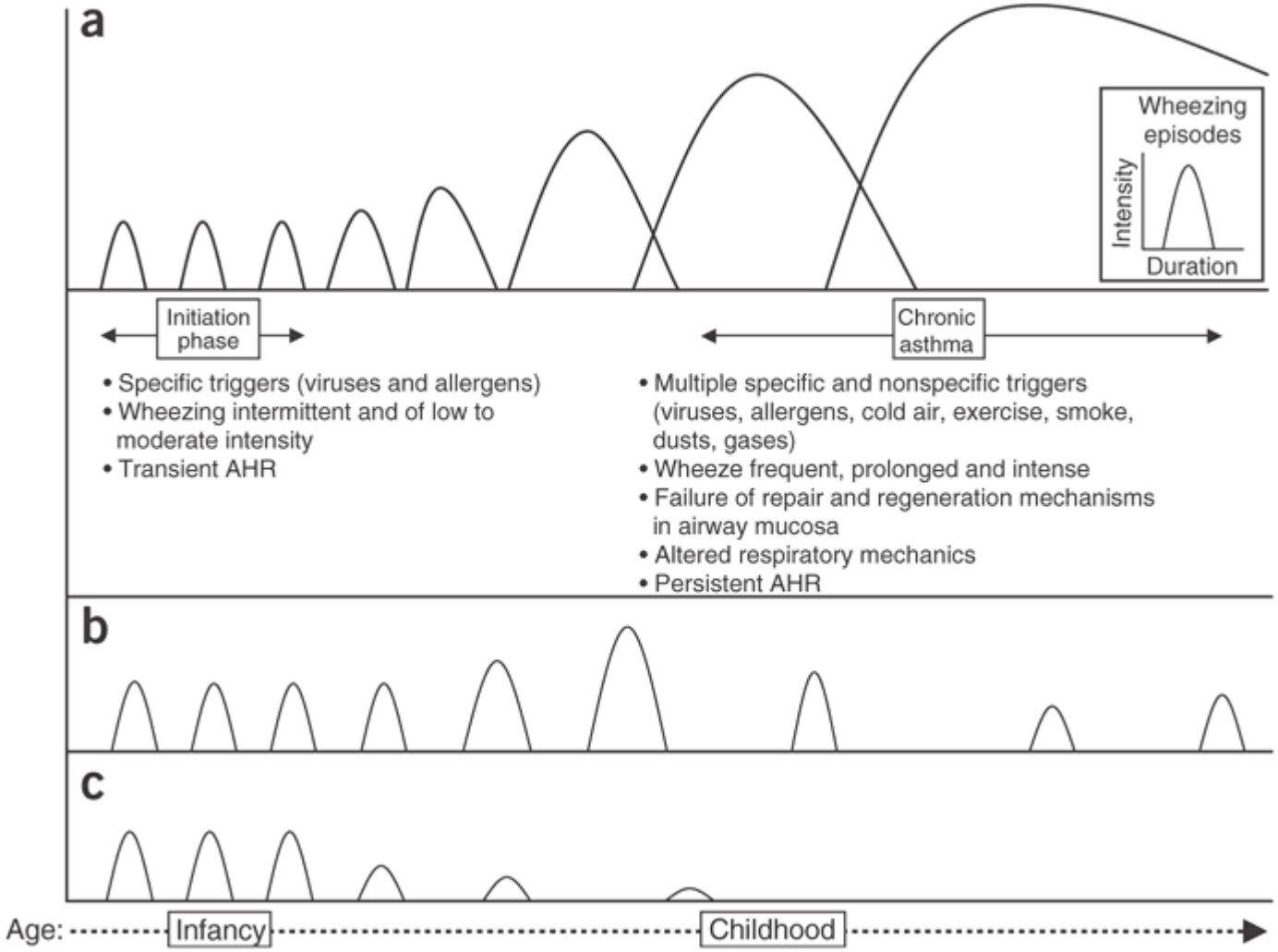
	Symptoms/Day	Symptoms/Night	PEF or FEV_1	PEF variability
STEP 1 **Intermittent**	< 1 time a week Asymptomatic and normal PEF between attacks	</= 2 times a month	>/= 80%	< 20%
STEP 2 **Mild Persistent**	> 1 time a week but < 1 time a day Attacks may affect activity	> 2 times a month	>/= 80%	20-30%
STEP 3 **Moderate Persistent**	Daily Attacks affect activity	> 1 time a week	60%-80%	> 30%
STEP 4 **Severe Persistent**	Continuous Limited physical activity	Frequent	</= 60%	> 30%

PEF, Peak Expiratory Flow; FEV_1, Forced Expiratory Volume in the first second.

- The presence of one of the features of severity is sufficient to place a patient in that category.
- Patients at any level of severity-even intermittent asthma-can have severe attacks.

Übergang von Kindheitsasthma zur chronischen Erkrankung

ICS verhindert den Übergang zur chronisch entzündlichen Krankheit



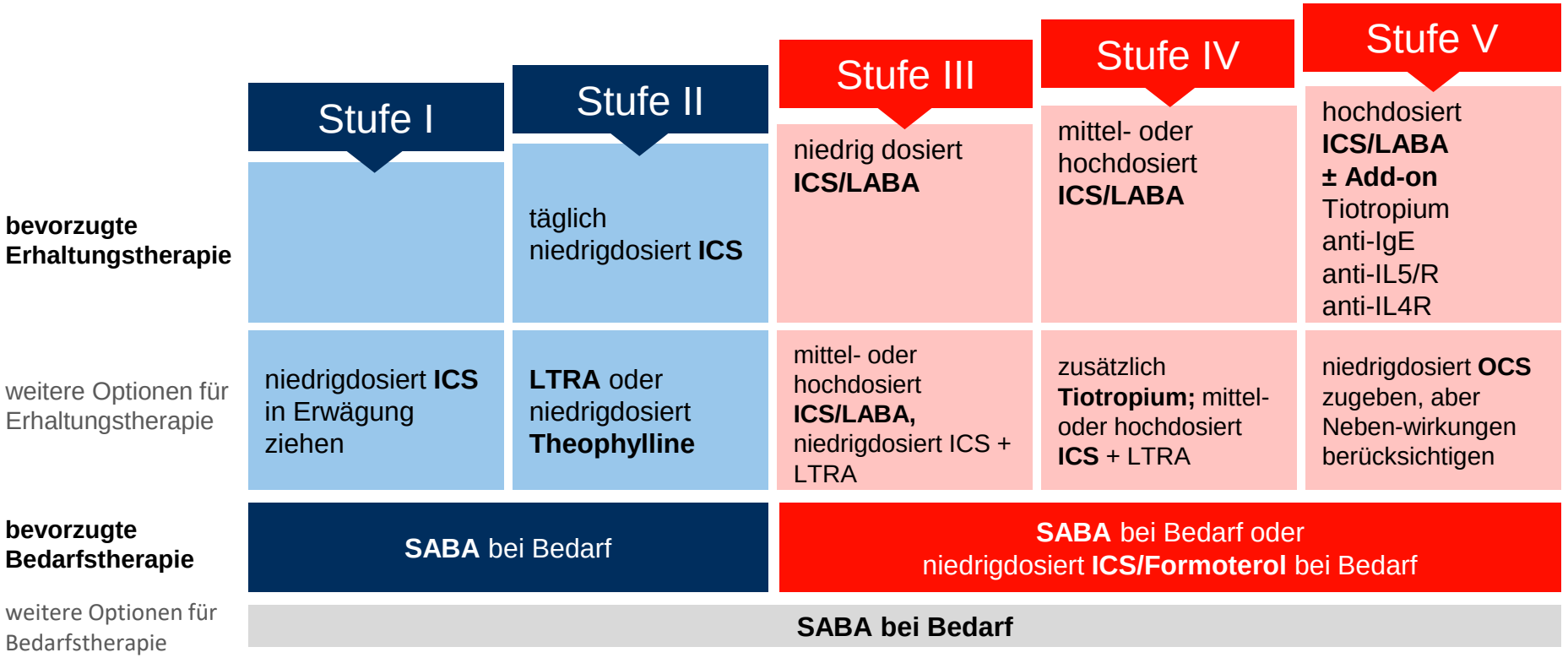
Progression zur chonischen Krankheit

richtige medikamentöse Behandlung

Schutz durch wachsende Atemwege

Holt P. et al., Drug development strategies for asthma: in search of a new paradigm. Nat Immunol. 2004 Jul;5(7):695-8.

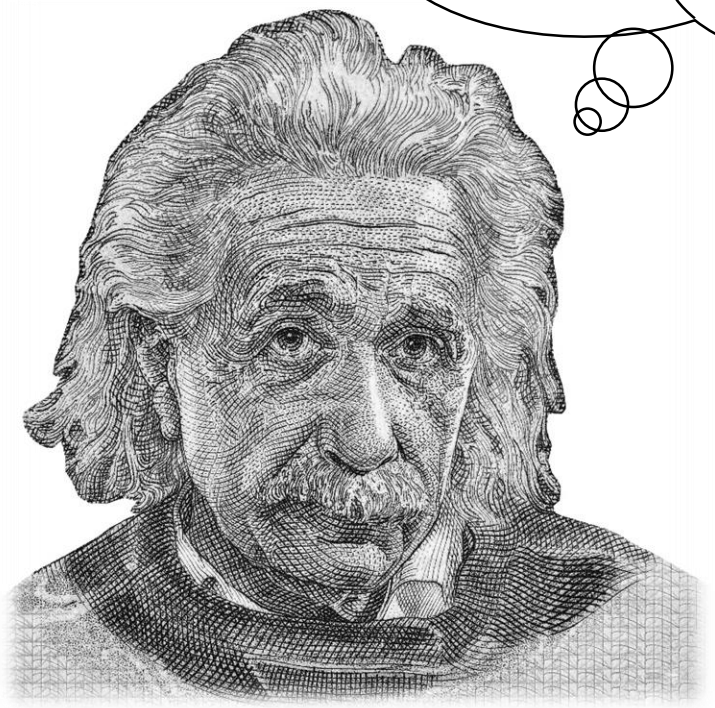
Asthma-Therapie – GINA 2018[1]



[1]GINA Guidelines 2018

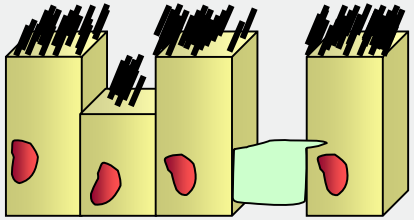
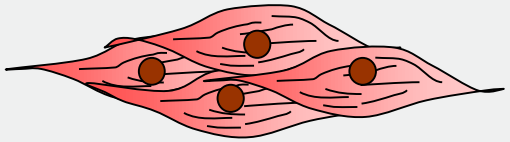
Paradoxa der Asthmabehandlung

Anfänglich wird nur ein **SABA** empfohlen, obwohl Asthma eine **chronischen entzündliche Erkrankung ist**

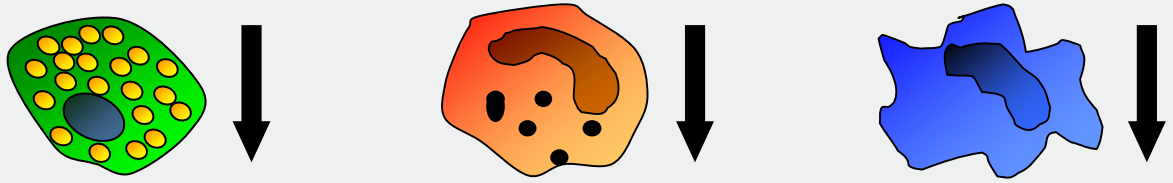


Asthma ist eine chronisch entzündlich Krankheit

Wirkung von Glukokortikoiden

Endothel	Epithel	Muskeln	Nerven
			
Vasokonstriktion	**weniger Schleimbildung**	**Vermehrte Bildung von $ß_2$ –Rezeptoren (Permissiver Effekt)**	**Schutz durch Stabilisierung des Epithels**
ca. 30 Minuten	**ca. 2- 3 h**	**ca. 12-24 h**	**Monate**

Down-Regulation von Entzündungszellen

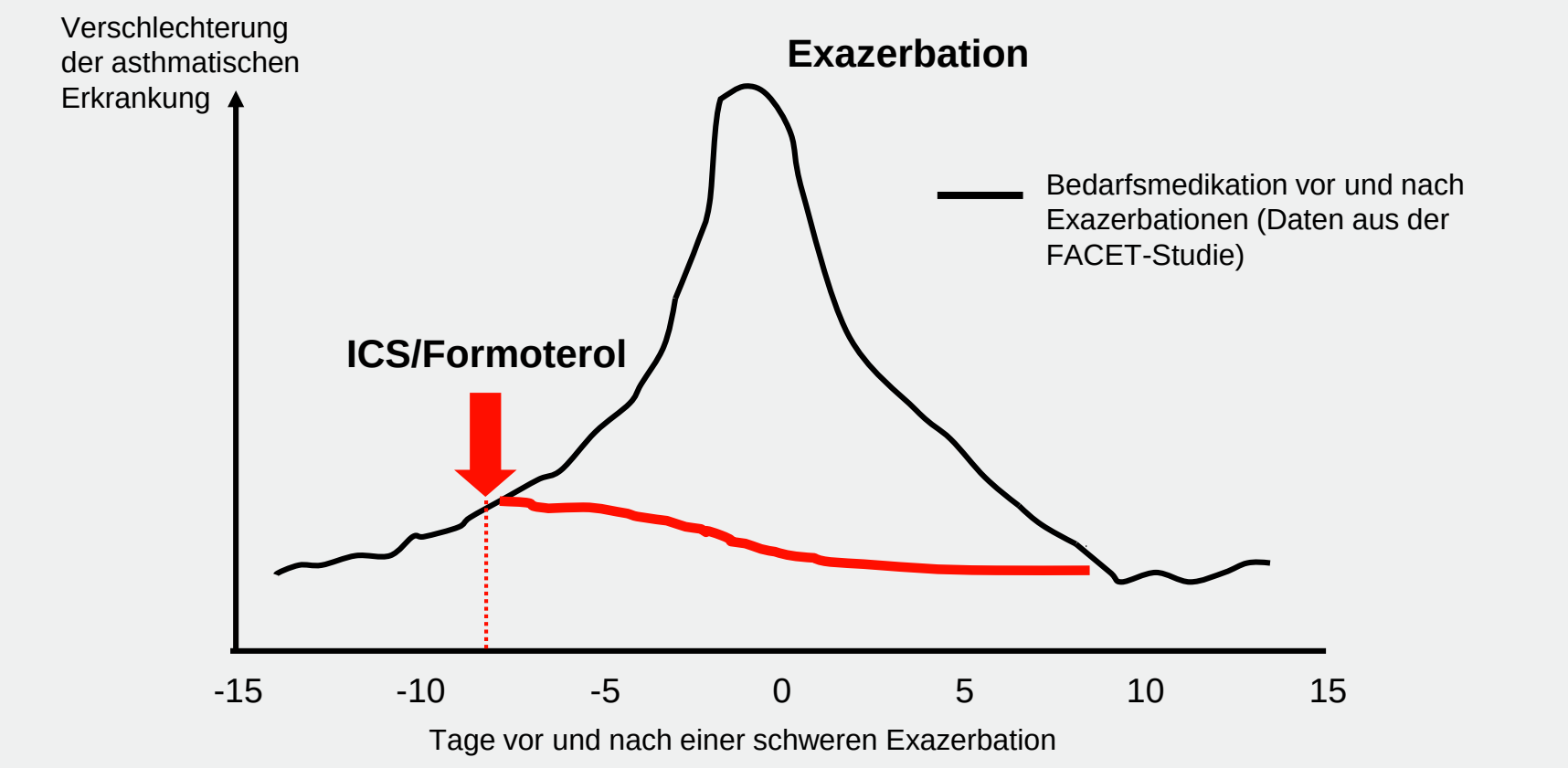


Mastzellen | **Eosinophile** | **Makrophagen**

mod. nach https://docplayer.org/19167579-Synthese-der-steroidhormone-im-koerper.html

Die rasche Anpassung der ICS Therapie verhindert Exazerbationen

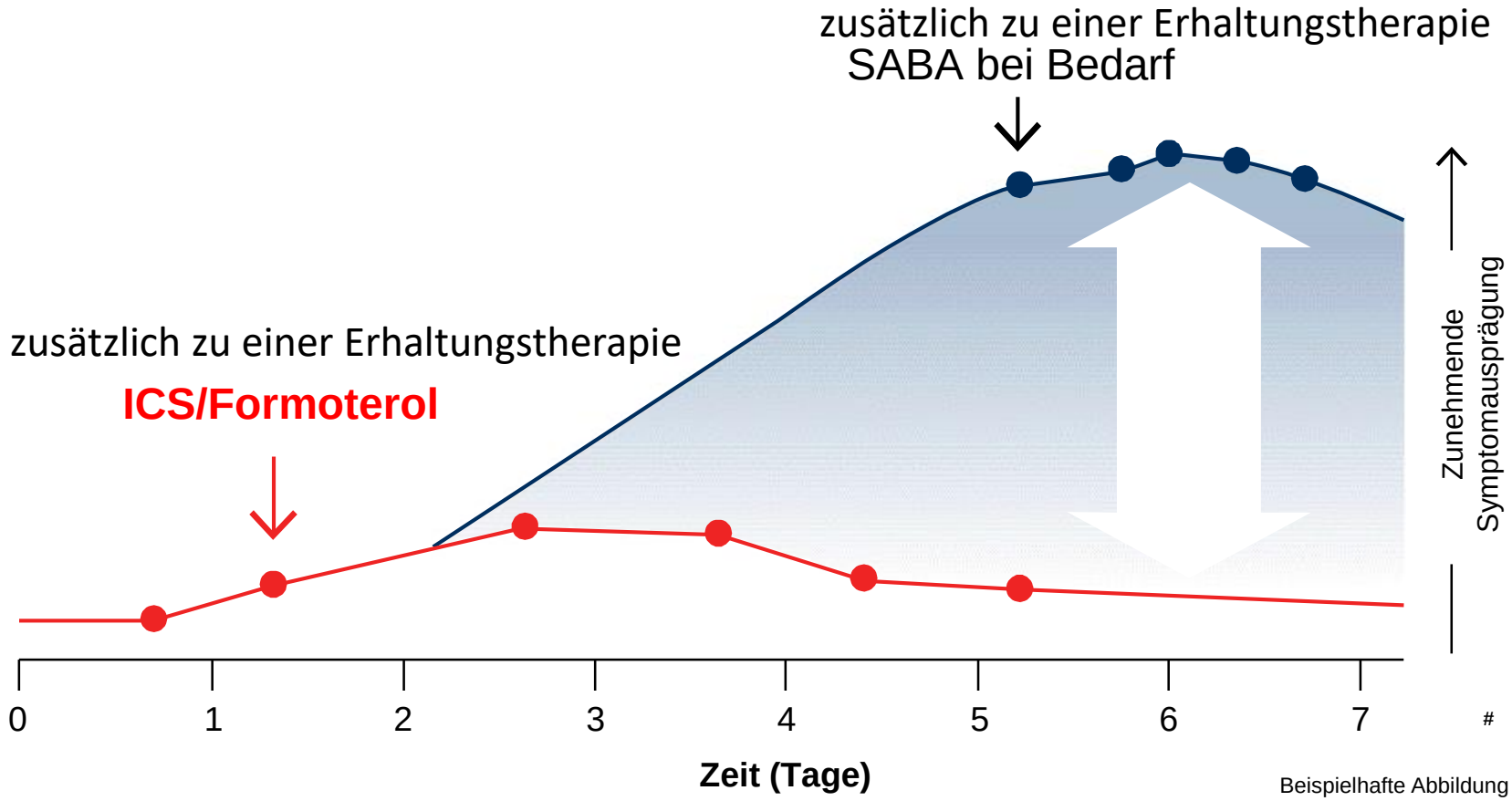
Jeder Hub schafft Erleichterung und bietet Schutz



Beispielhafte Abbildung

Adaptiert nach Tattersfield et al. AJRCCM 1999: 160: 594–599

Eine frühe therapeutische Intervention ist entscheidend



Beispielhafte Abbildung

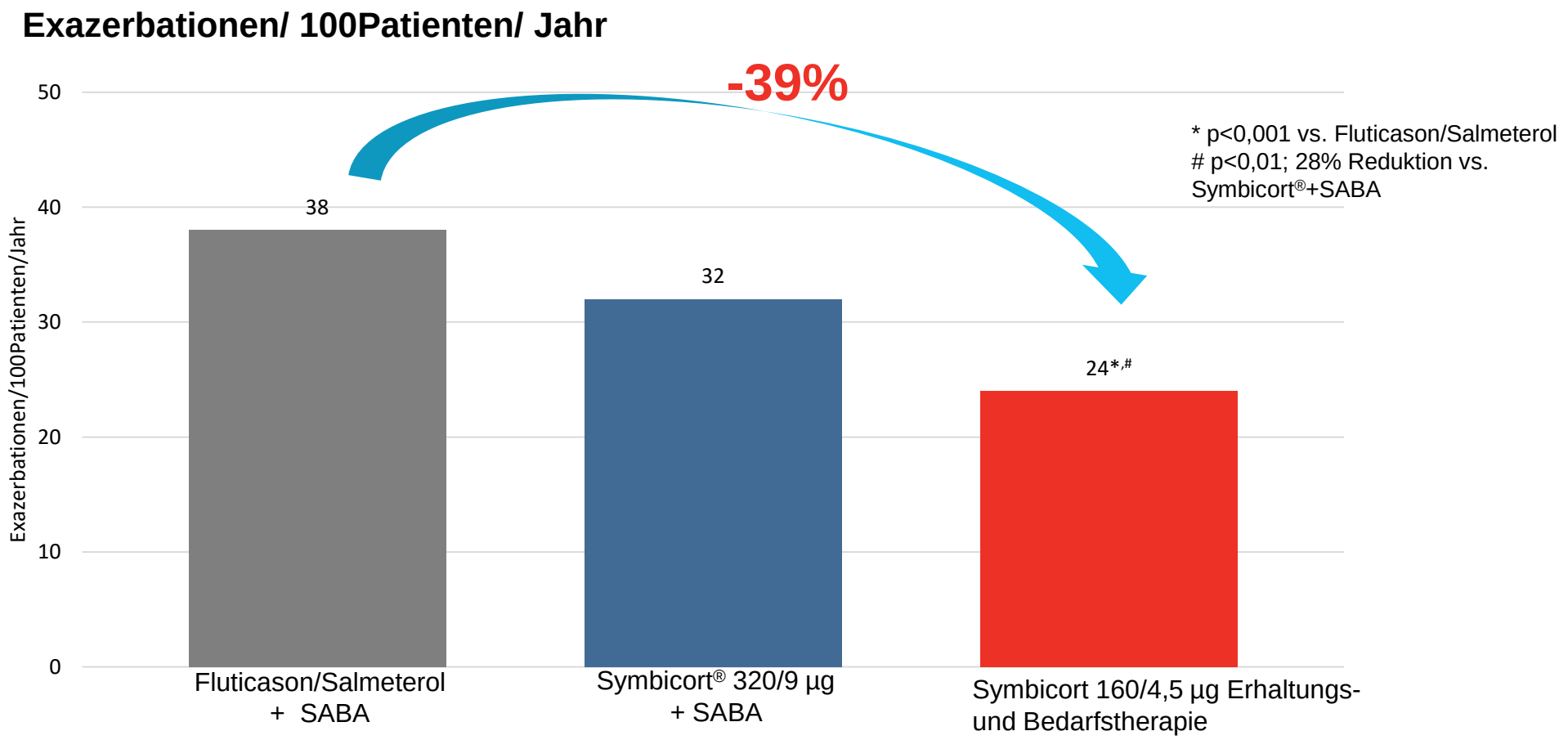
Mit jeder Inhalation wird die zugrunde liegende Entzündung behandelt.

** Schematische Darstellung. # Beispielhafter Verlauf.

1. Mod. nach Tattersfield AE et al. Am J Respir Crit Care Med 1999;160(2):594–599. **2.** Ankerst J et al. J Asthma 2005;42(9):715–724.

Signifikant weniger Exazerbationen

als mit ICS/LABA Fixkombinationen plus herkömmlichem SABA



Doppelblinde Studie über 6 Monate mit 3.335 Patienten
Adaptiert nach Kuna et al. Int J Clin Pract 2007; 61 (5): 725–736 & Kuna et al ERS Abstract 2006

Aktuelle Asthma-Therapie – GINA 2019[1]

Anpassung der Behandlung nach oben und unten an die individuellen Bedürfnisse des Patienten

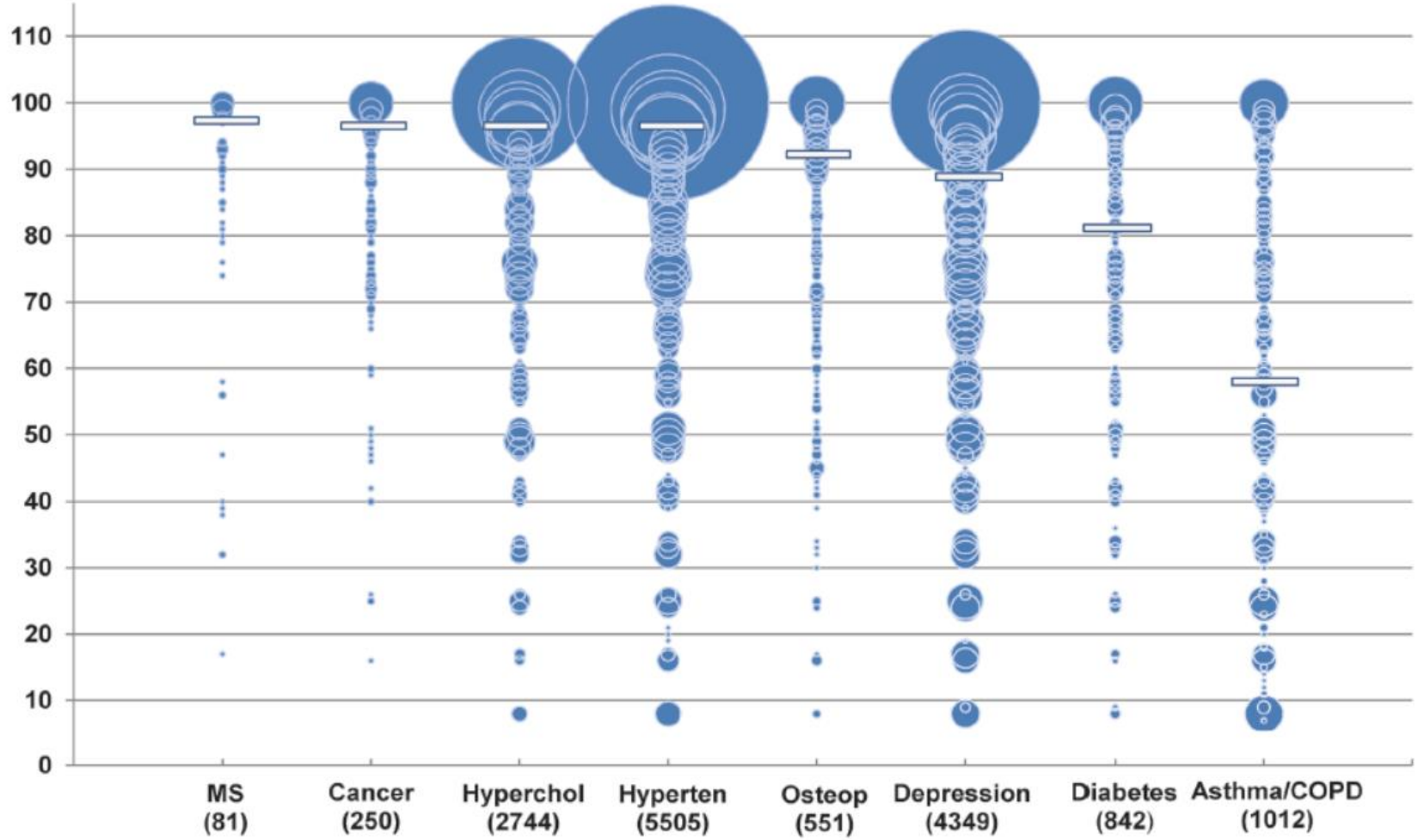
	Stufe I	Stufe II	Stufe III	Stufe IV	Stufe V
Bevorzugte Option für die Erhaltungstherapie zur Prävention von Exazerbationen und Zur Symptomkontrolle	Niedrigdosiert **ICS/Formoterol** bei Bedarf*	täglich niedrigdosiert **ICS** oder niedrigdosiert **ICS/Formoterol** bei Bedarf*	niedrigdosiert **ICS/LABA**	mitteldosiert **ICS/LABA**	hochdosiert **ICS/LABA** Bezogen auf die phänotypische Bewertung **± Add-on-Medikation,** z.B. Tiotropium, anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R
Weitere Optionen für die Erhaltungstherapie	Niedrigdosiert **ICS** bei jeder Einnahme von **SABA****	**LTRA** oder niedrigdosiert **ICS** bei jeder Einnahme von **SABA****		hochdosiert **ICS**, zusätzlich Tiotropium Oder zusätzlich **LTRA**[#]	niedrigdosiert **OCS** zugeben, aber Nebenwirkungen berücksichtigen
Bevorzugte Option für die Bedarfsmedikation	niedrigdosiert **ICS/Formoterol** bei Bedarf*		niedrigdosiert **ICS/Formoterol** bei Bedarf[##]		
Optionen für die Bedarfsmedikation	**SABA bei Bedarf**				

* Off-Label; Daten nur für Budesonid/Formoterol vorhanden. ** Off-Label; separat oder kombinierte ICS- und SABA-Inhalatoren. # HDM SLIT bei sensibilisierte Patienten mit allergischer Rhinitis und einem geschätzten FEV1 >70 % in Erwägung ziehen. ## Niedrigdosiert ICS/Formoterol ist die Bedarfstherapie bei Patienten, denen Budesonid/Formoterol oder Beclometason-Dipropionat/Formoterol als Erhaltungs- und Bedarfstherapie verschrieben wurde.

1. GINA Report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2019. Verfügbar unter https://ginasthma.org/gina-reports/ (Letzter Zugriff: 02.05.2019).

Adhärenz

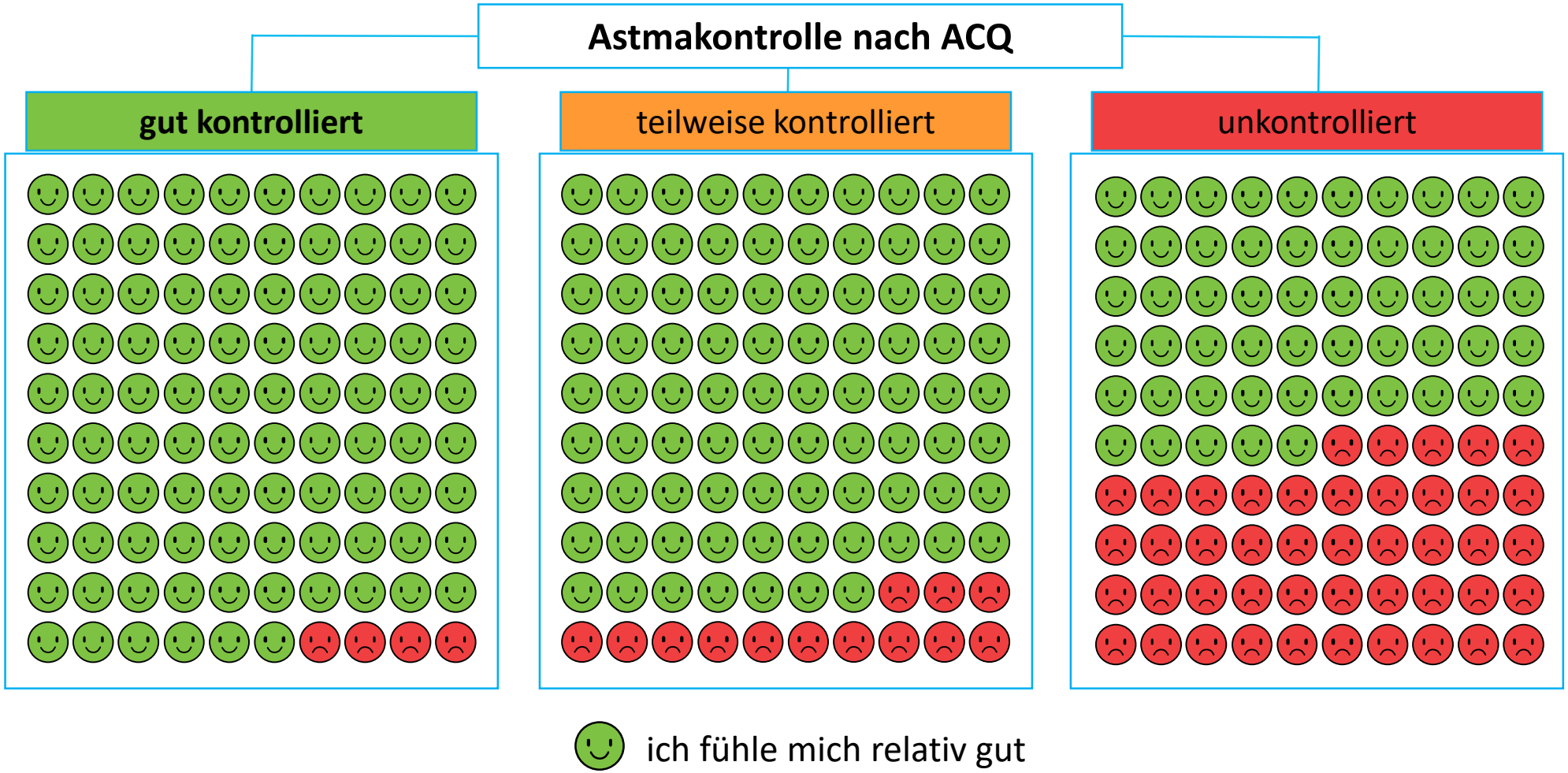
Patienten mit Asthma haben eine sehr schlechte Adhärenz



Rolnick et al., Patient characteristics associated with medication adherence. Clin Med Res. 2013 Jun;11(2):54-65

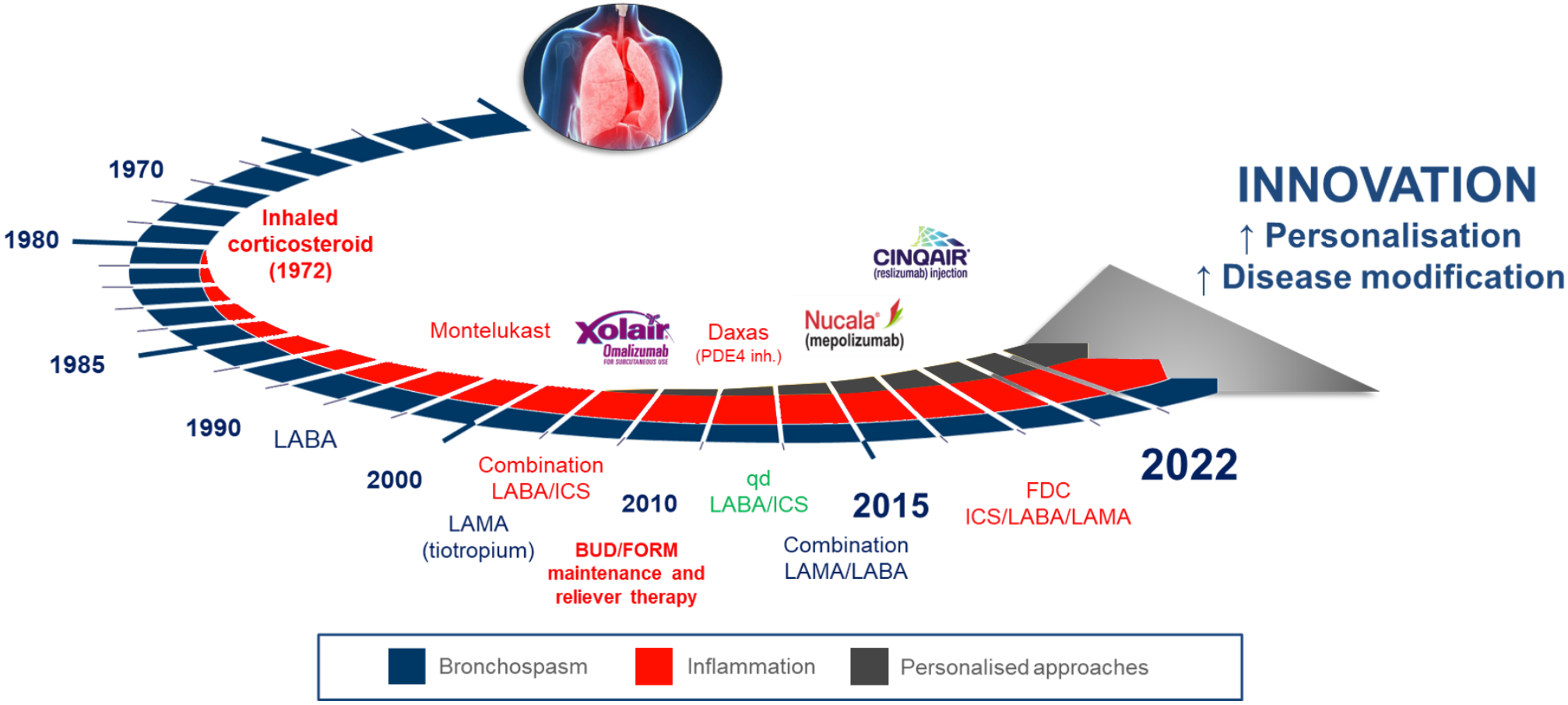
Patienten mit unkontrolliertem Asthma denken häufig sie wären kontrolliert

3415 Patienten wurden gefragt, wie sie sich fühlen.



Partridge MR et al. BMC Pulm Med 2006; 6: 13.

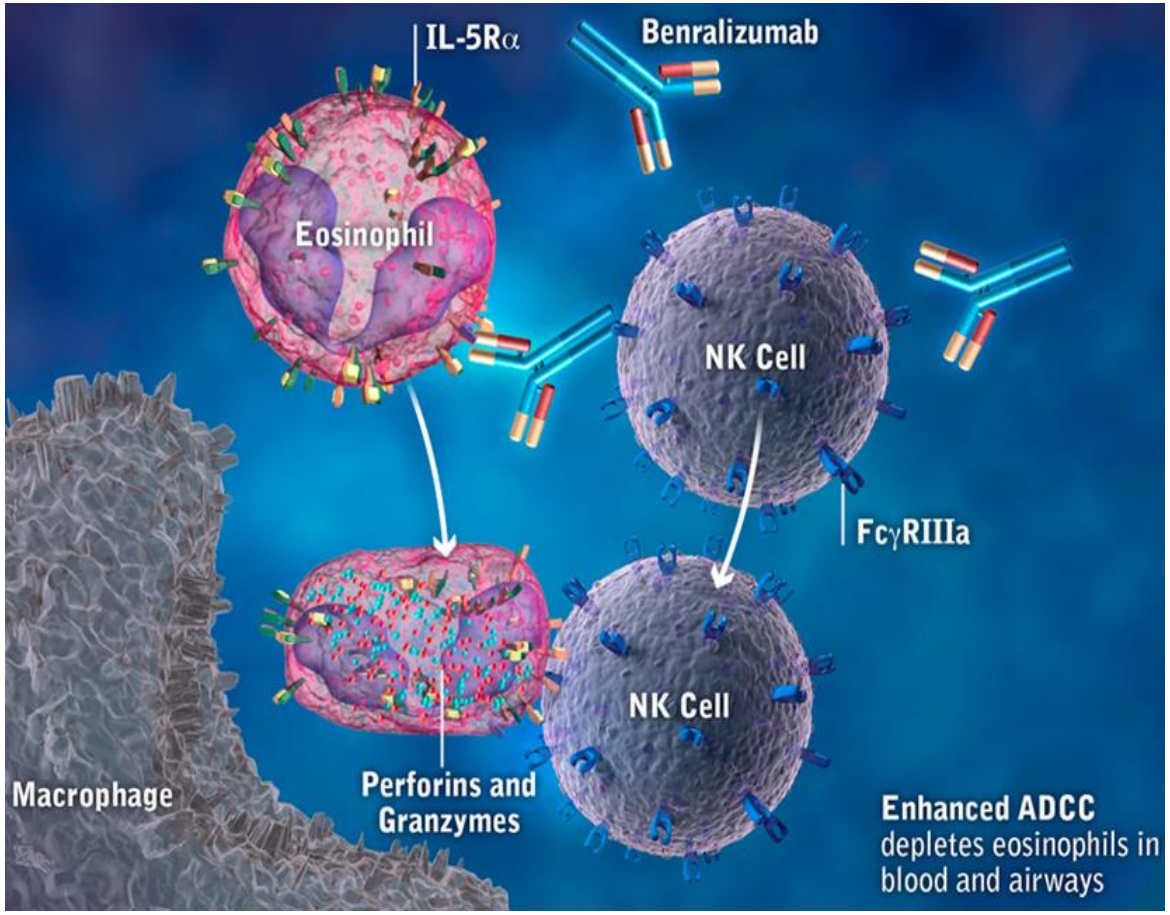
Entwicklung der Asthmatherapie



Was ist Benralizumab

Ein humanisierter, afucosylierter, monoklonaler Antikörper, der direkt an die Alpha-Untereinheit des humanen Interleukin-5 Rezeptor (IL-5Rα) bindet.

Das Fehlen von Fukose in der Fc-Domäne führt zur Bindung an FcγRIII auf Immuneffektor-zellen, wie Natural-Killerzellen (NK), was durch eine verstärkte antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC) zum programmierten Zelltod (Apoptose) von Eosinophilen und Basophilen führt.



Kolbeck et al. J Allergy Clin Immunol 2010;125:1344-1353

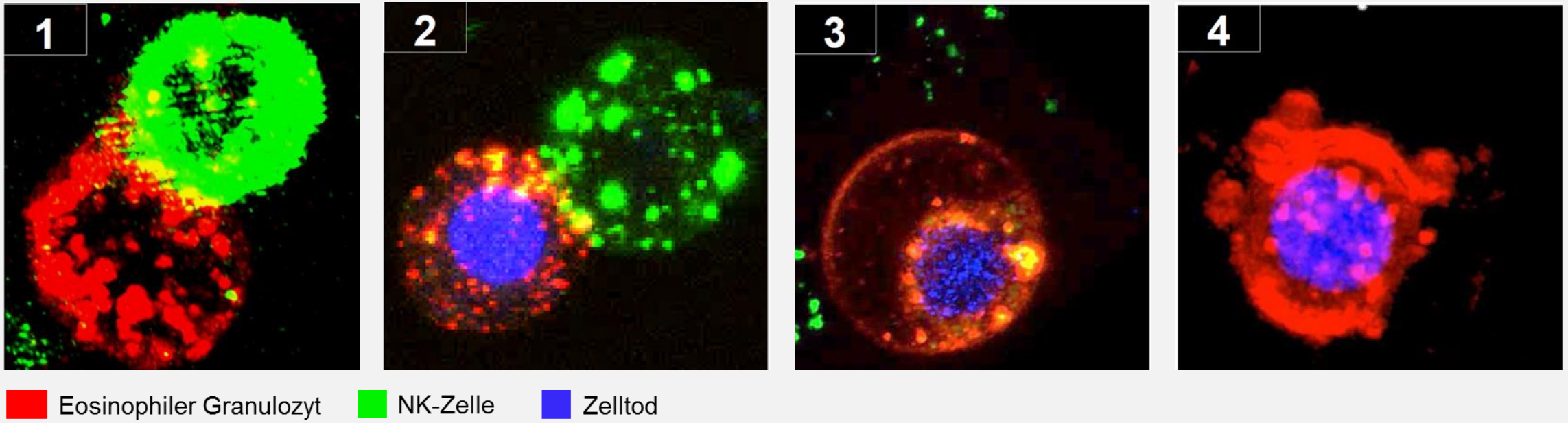
Wirkmechanismus von Benralizumab

Verstärkte antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC)

1
Die Natürliche Killerzelle (NK) bindet mit hoher Affinität am Fc-Fragment von Benralizumab

2 & 3
Migration & Fusion lytischer Granula aus NK-Zelle an der Zelloberfläche des Eosinophilen

4
Apoptose (programmierter Zelltod) des eosinophilen Granulozyten

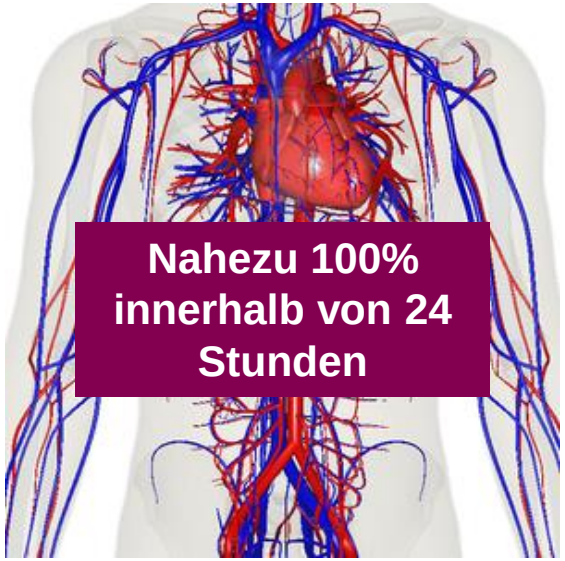


Dagher R et al. International Eosinophil Society 10th Biennial Symposium, Gothenburg, Sweden, Friday, 21 July 2017

Benralizumab

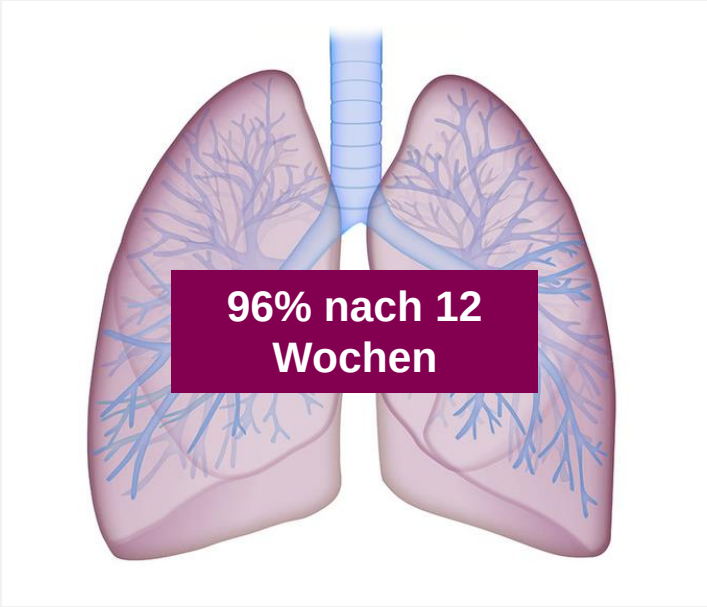
Schnelle und zielgerichtete Eosinophilen-Depletion

Wirkung auf die Eosinophilen im Blut[1]



Benralizumab führt innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Dosis zu einer nahezu vollständigen Depletion der Eosinophilen im Blut

Wirkung auf die Eosinophilen in der Atemwegs-schleimhaut[1]



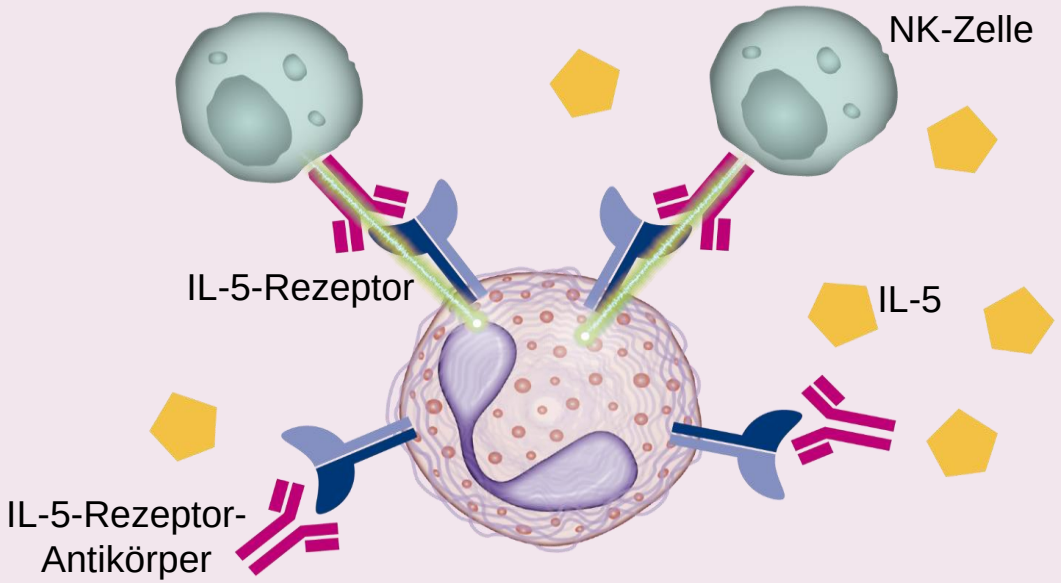
Getestet in einer 12-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten klinischen Phase-1-Studie mit 100 oder 200 mg Benralizumab s.c.

1 Fachinformation Fasenra® 01/2018; 2 Laviolette M et al. J Allergy Clin Immunol. 2013;132:1086-1096

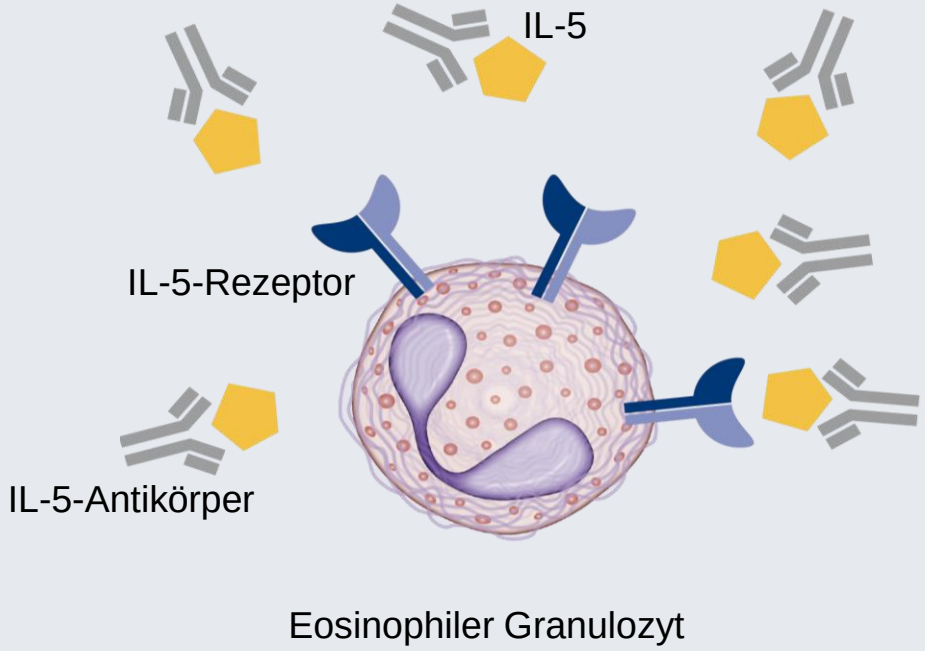
Benralizumab

Schnelle und zielgerichtete Eosinophilen-Depletion

Wirkung von Benralizumab[1]
Neuartiger Wirkmechanismus: Neben der Blockade des IL-5-Rezeptors rekrutiert Benralizumab Immuneffektor-zellen (z.B. NK-Zellen), die zytotoxisch auf Eosinophile wirken (**Depletion der EOS**).



Wirkung von IL-5-Antikörpern[2]
Sie binden freies IL-5 und hemmen somit die Signaltrans-duktion, was zu einer Verringerung von Wachstum, Differenzierung, Rekrutierung, Aktivierung und Überleben von Eosinophilen führt (**Reduktion der EOS**).



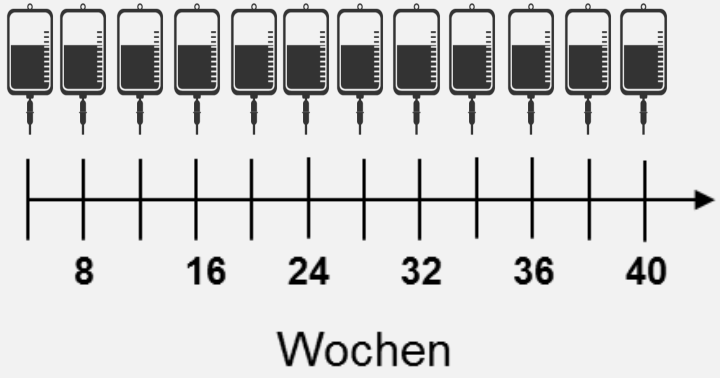
IL-5 = Interleukin-5; IL-5Rα = Interleukin-5-Rezeptor alpha; MoA = Wirkmechanismus (mode of action); NK = natürliche Killerzelle.

1 Fachinformation Fasenra® 01/2018; 2 Fachinformation Nucala® 02/2018

Anti-IL-5(R)-Biologika gegen schweres Asthma

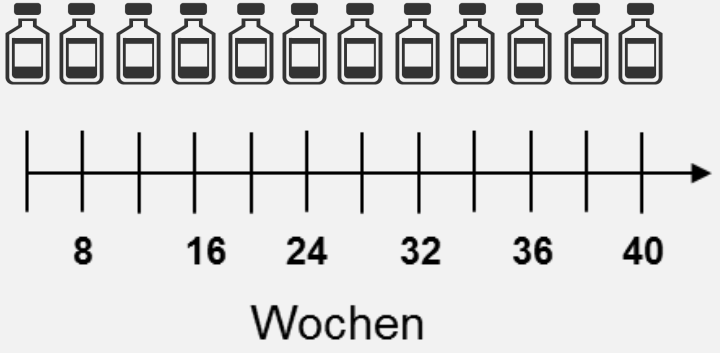
Verabreichung und Dosierung

Reslizumab
(Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung)



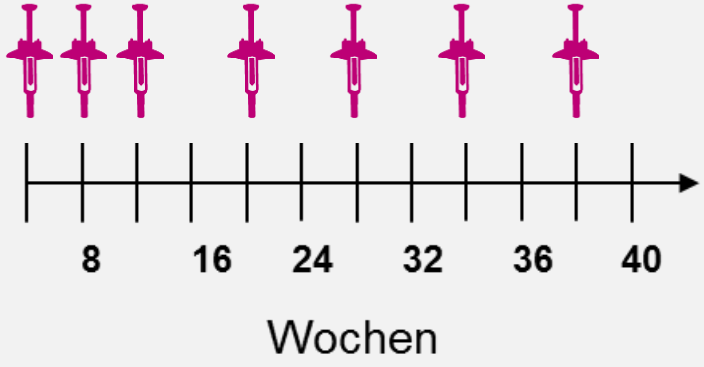
bis zu 13 Infusionen im 1. Jahr

Mepolizumab
(Durchstechflasche)



bis zu 13 Spritzen im 1. Jahr

Benralizumab
(Fertigspritze)



8 Spritzen im 1. Jahr

Fachinformation Fasenra® Stand 01/2018; Fachinformation Cinqaero® 04/2017; Fachinformation Nucala® 02/2018

Sicherheitsdaten aus den Zulassungsstudien

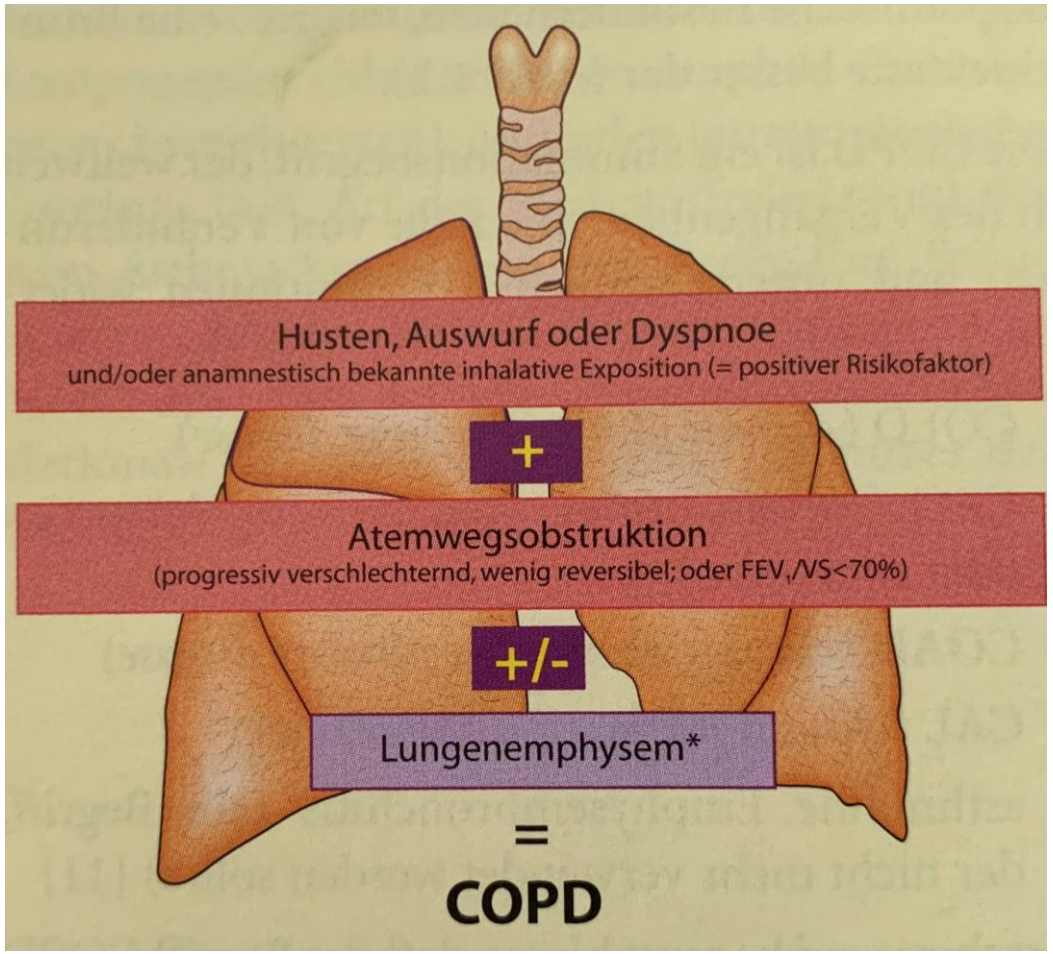
- Häufigkeit aller UE insgesamt, schwerer UE und SUE bei mit Benralizumab behandelten Patienten ähnlich wie bei Placebo
- Häufigste unerwünschte Ereignisse stimmen mit denjenigen überein, die bei einer Population mit unkontrolliertem Asthma erwartet würden.
- Weder in den Zulassungsstudien noch in BORA wurden bisher parasitäre Infektionen gemeldet

Nebenwirkungen, die mit Benralizumab häufig auftraten, waren Pharyngitis, Überempfindlichkeitsreaktionen, Kopfschmerzen, Pyrexie und Reaktionen an der Einstichstelle.
Für Warnhinweise und weitere Informationen zu Nebenwirkungen und Gegenanzeigen beachten Sie bitte die Fachinformation von Benralizumab.

Take Home Message

- **Asthma ist entzündlich** und Entzündung muss behandelt werden
- **SABA behandelt die Entzündung nicht** und führt zu einem schnelleren Krankheitsverlauf
- Patienten nehmen ihre Erhaltungstherapie nicht weil
  - die Wahrnehmung Ihrer Kontrolle nicht stimmt
  - will Sie nur dann Medikamente nehmen, wenn Sie etwas spüren

COPD-Definition

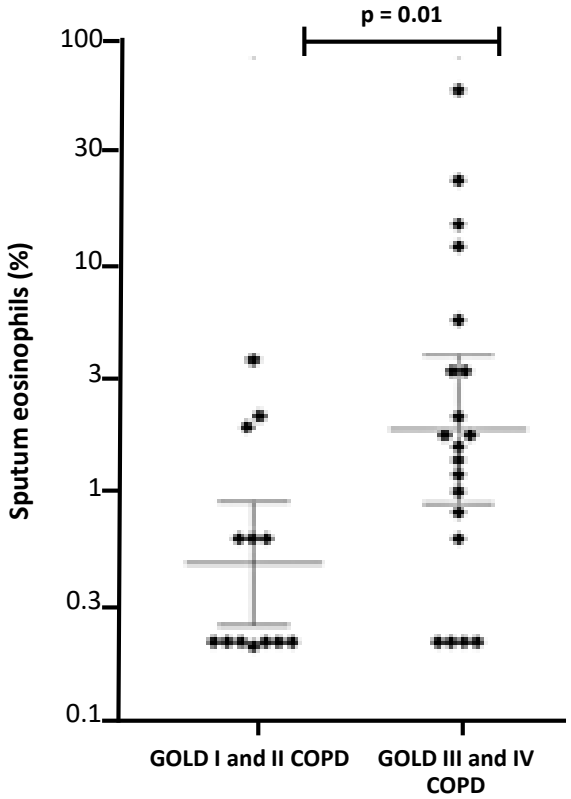


Die **COPD** ist eine chronische Erkrankung, die durch eine zunehmende irreversible und progredient verlaufende Atemwegsobstruktion charakterisiert ist. Pathophysiologische Grundlage ist eine meist durch inhalative Noxen ausgelöste chronische pulmonale Entzündungsreaktion

	Asthma bronchiale	COPD
Alter bei Erkrankungsbeginn	• Extrinsisches Asthma: meist junge Kindheit bis frühe Jugend • Intrinsisches Asthma: meist >40	• Meist älter: >45
Inzidenz	• Ca. 5 % der Bevölkerung • Tendenz: steigend	• Bronchitis: m15-20 %, w10 % • COPD: m4 %, w2 % • Tendenz: steigend
Krankheitsverlauf	Chronisch, Verschlechterung bei unzureichender Therapie	Chronisch, Verschlechterung bei persistierender Noxe trotz adäquater Therapie
Allergie	Häufig, Tendenz steigend	Selten
Bronchitis	Meist nein	Fast immer vorhanden
Raucherstatus	Selten	Fast immer Raucher
Dyspnoe	Anfallsartig je nach Auslöser und Zeit (saisonal) divergierend	Chronisch, wird oft negiert
Rezidivierende Infekte	Kommen vor	Kommen vor
Familienanamnese	Häufig positiv	Meist negativ
Lungenfunktion	• Variable Atemwegsobstruktion • Positive Hyperreagibilität	• Fixierte Atemwegsobstruktion mit geringer Variabilität
Radiologie	Normal	Normal bis pathologisch
Therapieeffekt	Meist gut bis sehr gut	Schlecht
Sekundärveränderung	Selten	Oft vorhanden (Emphysem, Cor pulmonale), in schweren Fällen respiratorische Insuffizienz

Eosinophilic COPD has emerged as a clinically distinct phenotype

- Eosinophilia is evident in a subset of COPD patients [30-40%] with increasing GOLD-based severity[1,2]
- Airway eosinophils may be associated with more severe COPD, more frequent exacerbations and increased emphysema [3]
- Raised sputum IL-5 has been reported in COPD patients with eosinophilia[4]

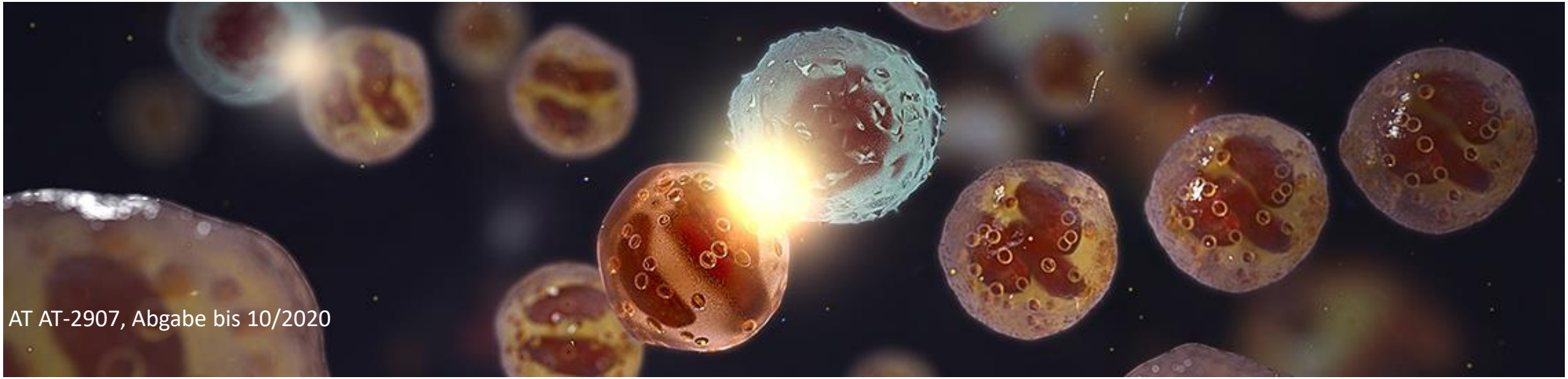


[1] Bafadhel *et al*., 2012 *Respiration:* 78:256-262
[2] Vedel-Krogh et al., 2016 *Am J Respir Crit Care Med*;193(9):965-74
[3] Hastie *et al*., 2017; *Lancet Respir Med*;5(12):956-967
[4] Bafadhel *et al*., 2009 *Respiration: 78:256-262*

Efficacy and Safety of Benralizumab in Patients with Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) with a History of Frequent COPD Exacerbations and Elevated Peripheral Blood Eosinophils (RESOLUTE)

AstraZeneca

RESOLUTE STUDY



AT AT-2907, Abgabe bis 10/2020