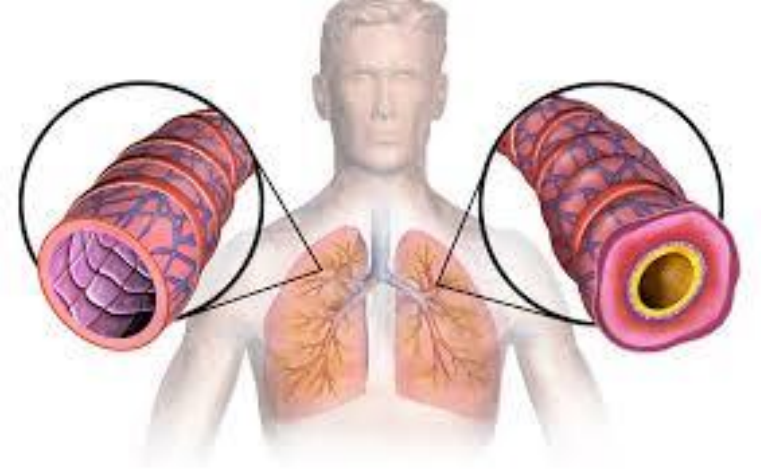


University Hospital
Basel



Update Therapieempfehlung: Vom milden bis zum schweren Asthma

Prof Daiana Stolz, MD FCCP FERS MPH
Universitätsspital Basel
Daiana.Stolz@usb.ch

Outline

- Was ist neu in der Behandlung von mildem Asthma?
- Was ist schweres Asthma?
- Welche Abklärungen sind indiziert
- Behandlungsmöglichkeiten:
 - Medikamentös
 - Nicht-medikamentös

Wichtigste Patientengruppe: Leichtes Asthma

- 12% haben ein schweres Exazerbation pro Jahr
- Aber:
 - 30-37% der akuten, schweren Asthma Anfälle
 - 16% der nahezu tödlichen Asthma Anfälle
 - 15-20% der Asthma Todesfälle hatten Symptome < 1x/Wo in den letzten 3 Mo

Beurteilung des Asthma Schwergrades

- **Wie?**
 - Retrospektive Beurteilung: Notwendigkeit von Behandlungen zur Kontrolle der Symptome und Exazerbationen
- **Wann?**
 - Patient soll mehrere Monate behandelt sein
 - Der Schwergrad kann variieren – über Monate oder Jahre

Leichtes Asthma: Steps 1 or 2 (SABA bei Bedarf or niedrig-dosiertes ICS)

Mittelschweres Asthma: Kontrolle mit Step 3 (niedrig dosierte ICS/LABA)

***Schweres Asthma:* Step 4/5 (moderate oder hochdosierte ICS/LABA ± add-on), oder bleibt unkontrolliert trotz Behandlung**

Behandlung Step 1:

- SABA-Behandlung wurde für Patienten mit Symptomen bis zweimal im Monat und keine Risikofaktoren für Exazerbationen
- Dennoch:
 - 9% der Asthma Todesfälle kommen in Patienten mit mildem Asthma behandelt mit SABA vor
 - 39% der Todesfälle ↑SABA Verordnungen
 - SABA allein assoziiert mit höher Mortalität

Neue Empfehlung für die Behandlung vom milden Asthma



Step 1

- Keine weitere Therapie mit kurzwirksamem β 2-Agonisten alleine!
- Alle Erwachsenen oder Teenagers sollten ICS erhalten – entweder symptomgesteuert (mildes Asthma) oder täglich

Gründe für Paradigmenwechsel

- Niedrig-dosiertes ICS ↓ 50% Exazerbationen
- Adhärenz bei ICS 25-35%
- Widersprüchliches Wechseln zwischen step 1 (SABA) vs. 2 (ICS täglich selbst wenn asymptomatisch)
- LABA/ICS bevorzugt, da weit verbreitet und mit weniger Nebenwirkungen assoziiert

Offene Fragen

- Kinder? (1 Studie mit ICS-SABA)
- Schwangere Patientinnen
- Saisonales allergisches Asthma
- ICS-Formoterol vs. ICS-SABA?

Step 2

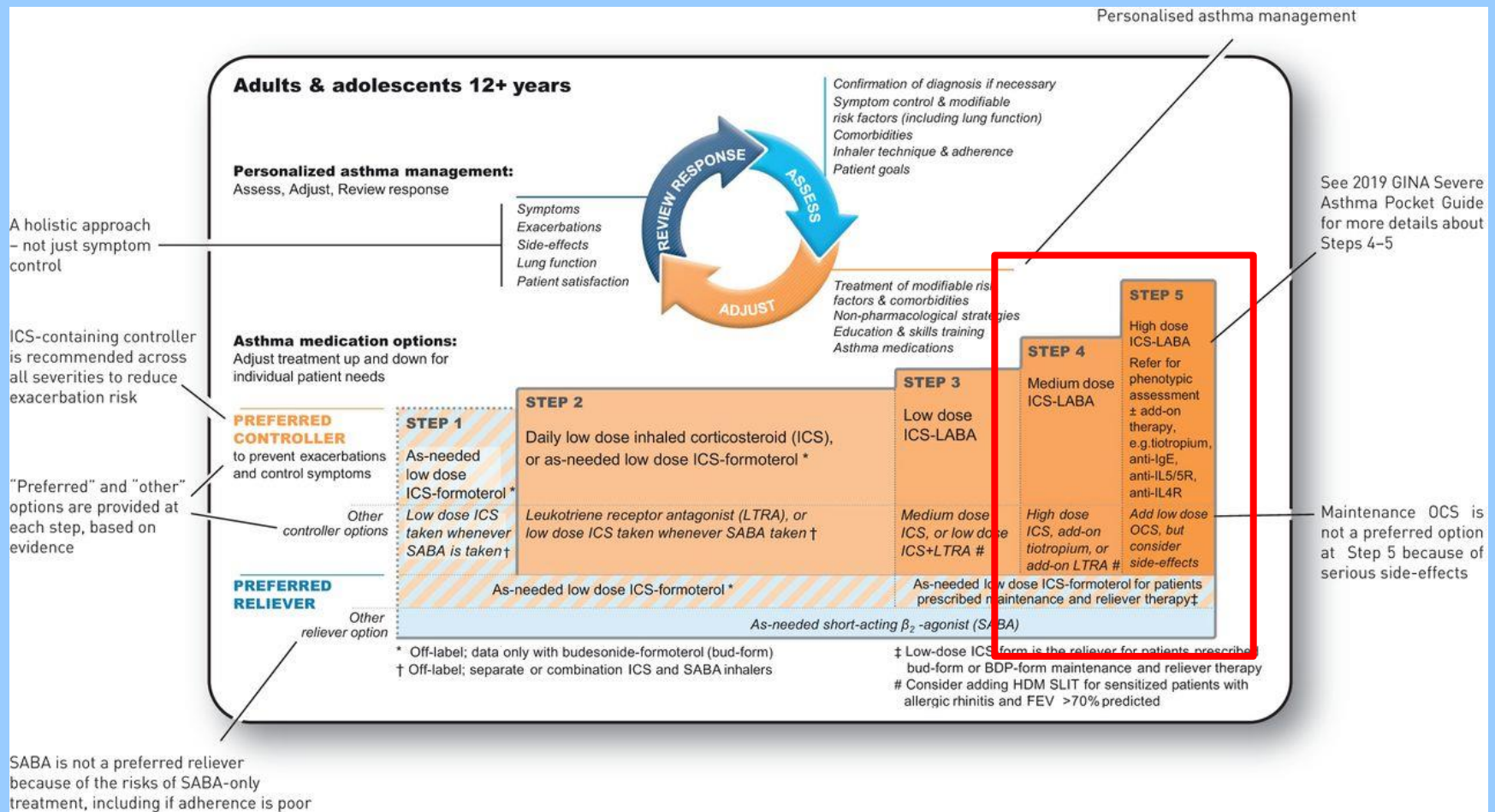
Symptome $\geq 2x/Mo$ oder Risikofaktoren für Exazerbationen

- Täglich niedrig-dosiertes ICS
oder
- Niedrig-dosiertes ICS-formoterol bei Bedarf

- ICS = ↓ Mortalität und Exazerbationen sogar im intermittierenden Asthma

- 2/3 ↓ schwere Exazerbationen vs. SABA
- = ICS täglich, mit ¼ der ICS dosis

GINA 2019



Schweres Asthma



Asthma Behandlung

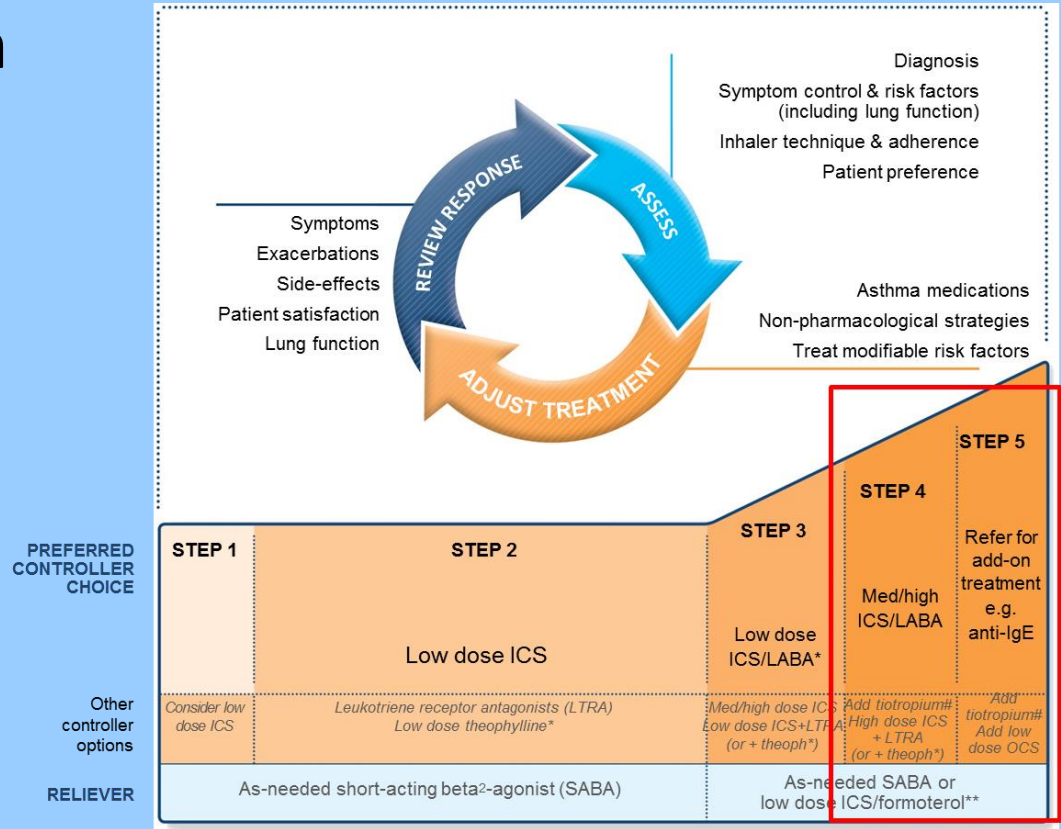
1. Inhalierte Steroiden (ICS) oder ICS-formoterol

2. ICS/LABA

3. ↑ICS/LABA/LAMA

4. Andere

- OCS/Biologika
- Bronchiale Thermoplastie

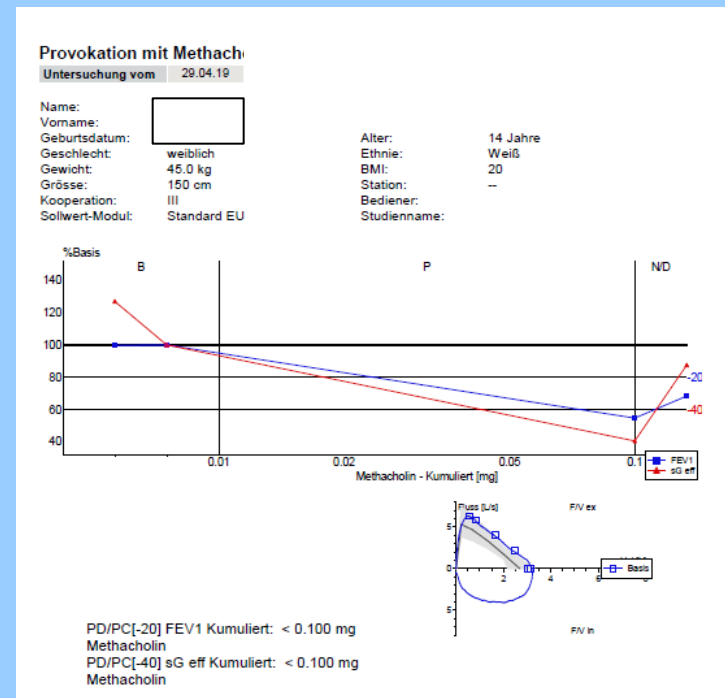


Schwieriges Asthma ist nicht unbedingt schweres Asthma

1. Ist das wirklich Asthma?
2. Ist das nur Asthma?
3. Wird die Medikation verwendet?
4. Wird die Medikation korrekt verwendet?
5. Sind die häufigsten Komorbiditäten gesucht worden?
6. Falls Komorbiditäten vorhanden sind, sind diese korrekt behandelt?

Evaluation bei schwerem Asthma

- Blutbild mit Handdifferenzierung (Eos), IgE
- Allergologische Abklärung
- Bodyplethysmographie/Diffusion skapazität, FeNO
- Spiroergometrie
- HR CT und Nasen-Nebenhöhlen CT
- Laryngx-pHmetrie / Oesophagus-pHmetrie
- Polygraphie
- Laryngoskopie / Bronchoskopie



Bodyplethysmographie

Herr Dr. Peter Birrer
Burgerstrasse 3
CH - 3063 Ittigen

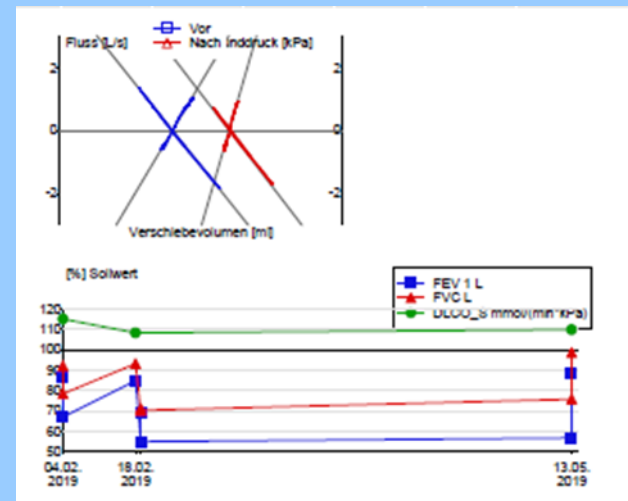
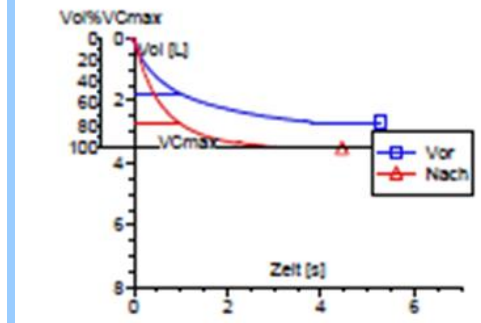
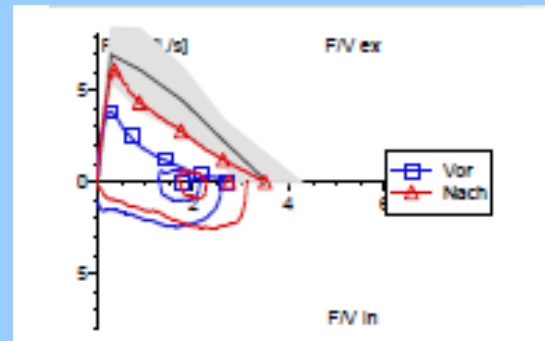
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
Telefon +41 61 265 51 80
Telefax +41 61 265 54 83
pneumologie@usb.ch
lufu@usb.ch

Bodyplethysmographie / Spirometrie / Diffusionskapazität

Untersuchung vom 13.05.19 09:58

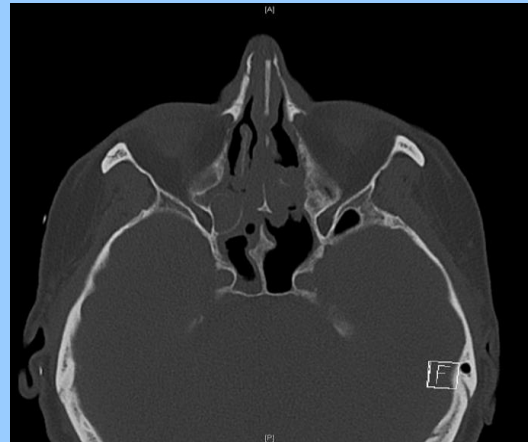
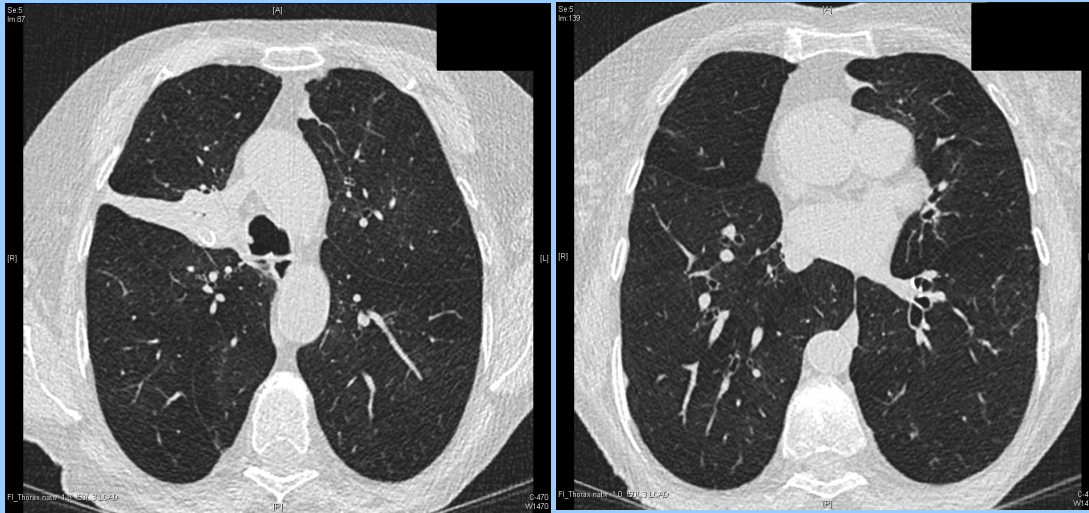
Name: [REDACTED] Identifikation: 0003701048
Vorname: [REDACTED] Fallnummer: 0086886924
Geburtsdatum: [REDACTED] Alter: 22 Jahre
Geschlecht: Weiblich Ethnie: Weiß
Gewicht: 62.0 kg BMI: 24
Grösse: 160 cm Station: Med 8 2 5 KUK
Kooperation: III Bediener: Heitz M.
Sollwert-Modul: Standard EU Studienname:

		Soll	Vor	%-Soll	Nach	%-Soll	D%(Ist/Ist1)
sR tot	[kPa*s]	0.96	2.30	240	1.09	114	47
sR eff	[kPa*s]	0.96	2.10	219	0.96	100	46
R tot	[kPa/(L/s)]	0.30	0.70	235	0.33	111	47
R eff	[kPa/(L/s)]	0.30	0.64	215	0.29	97	45
FRCpleth	[L]	2.61	2.91	112	3.01	115	103
ERV	[L]	1.31	0.91	69	1.23	94	135
RV	[L]	1.30	2.00	154	1.77	137	89
VC IN	[L]	3.58	2.89	81	2.44	68	85
VC EX	[L]	3.58	1.76	49	2.25	63	128
FVC	[L]	3.56	2.69	76	3.50	99	130
FVC IN	[L]	3.58	2.63	73	3.15	88	120
VC MAX	[L]	3.58	2.89	81	3.50	98	121
TLC	[L]	4.77	4.89	102	5.27	111	108
RV % TLC	[%]	27.46	40.88	149	33.63	122	82
FEV1	[L]	3.10	1.75	57	2.75	89	157
FEV1 % FVC	[%]	84.35	65.34	77	78.57	93	120
FEV1 % VC MAX	[%]	84.35	60.73	72	78.57	93	129
PEF	[L/s]	6.94	3.83	55.1	6.10	88.0	159.6
MEF 75	[L/s]	6.13	2.52	41.1	4.32	70.5	171.5
MEF 50	[L/s]	4.46	1.24	27.8	2.78	62.4	224.1
MEF 25	[L/s]	2.17	0.50	23.0	1.20	55.5	241.4
MMEF 75-25	[L/s]	4.07	1.10	27.1	2.40	58.9	217.6
DlCO_SB	[mmol/(min*kPa)]	9.12			10.02	109.9	
DlCOcSB	[mmol/(min*kPa)]	9.12			10.02	109.9	
DlCO_SB / VA	[mmol/(min*kPa*L)]	1.91			2.22	116.1	
DlCOc_SB / VA	[mmol/(min*kPa*L)]	1.91			2.22	116.1	
VA_SB	[L]	4.62			4.52	97.7	

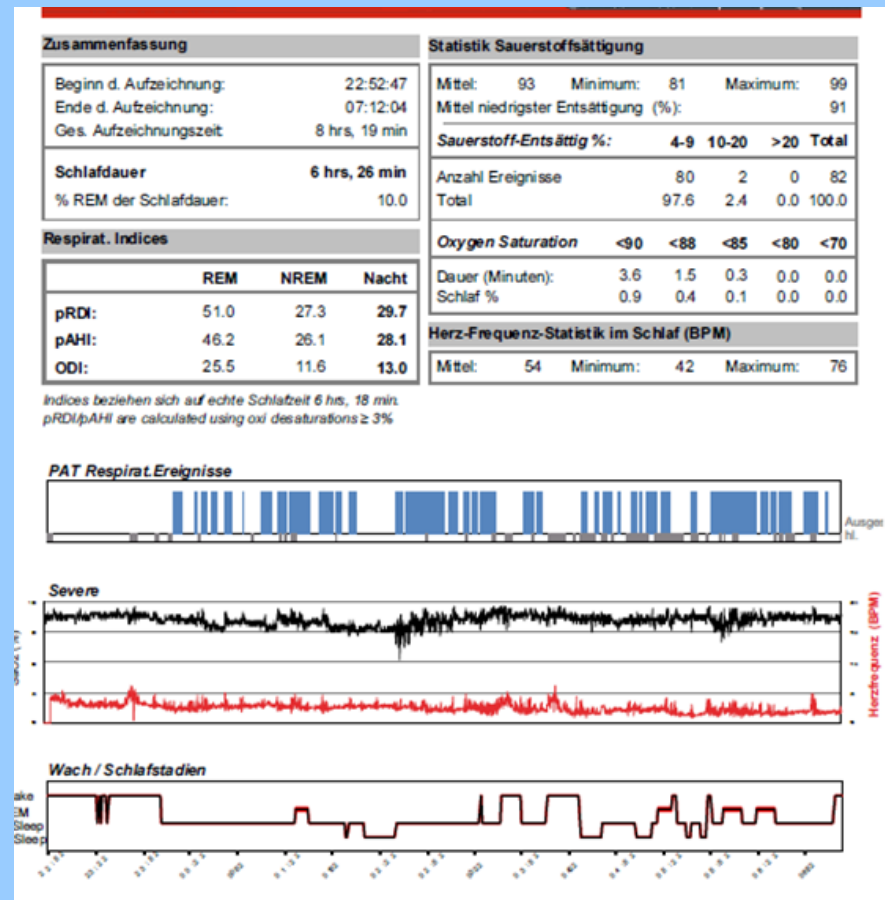
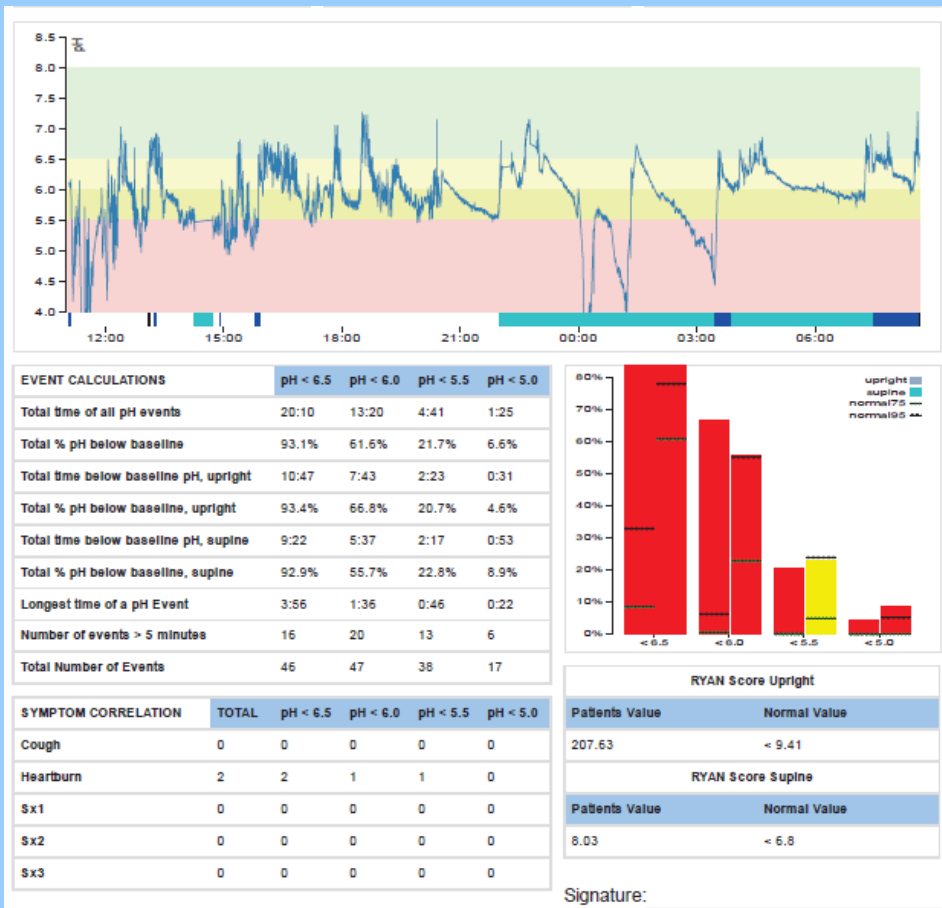


FeNo 169 ppb

CT Thorax – CT NNH



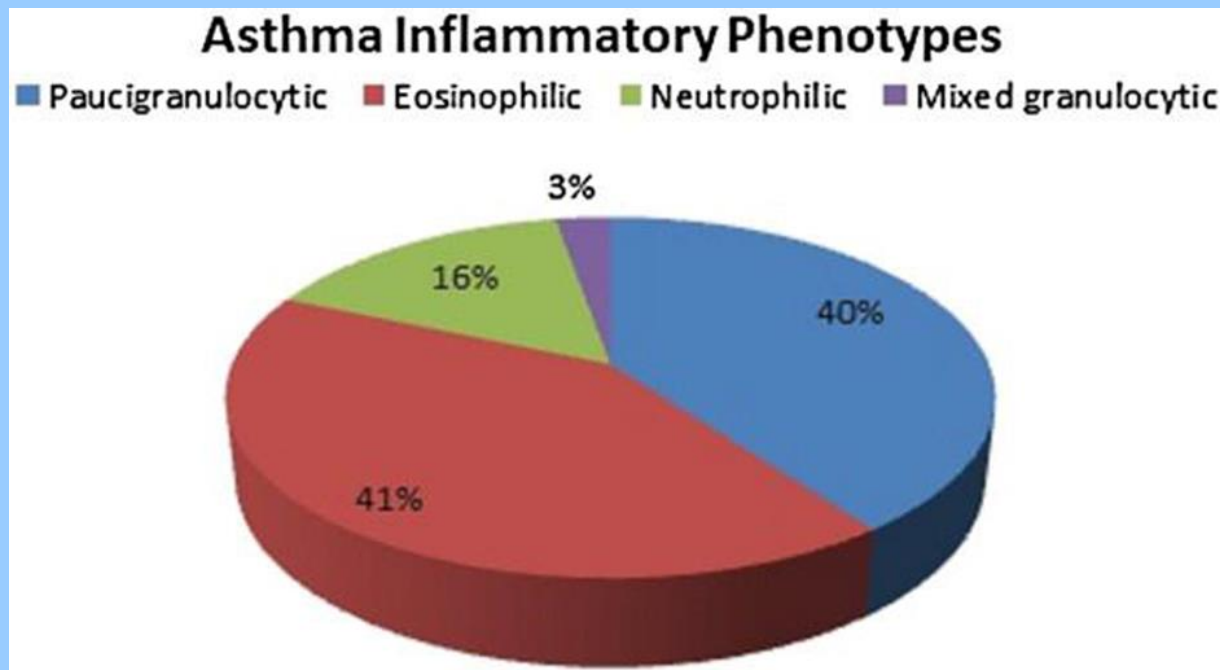
Larynx pH monitoring - Polygraphie



Differential Diagnose oder Komorbiditäten

- Allergische bronchopulmonale Aspergillose
- Bronchiolitis obliterans z.B. nach viralem Infekt
- Vocal cord dysfunction
- Excessive dynamic airway collapse
- Diastolische Dysfunktion
- Adipositas/Trainingsmangel

Asthma Phenotypen



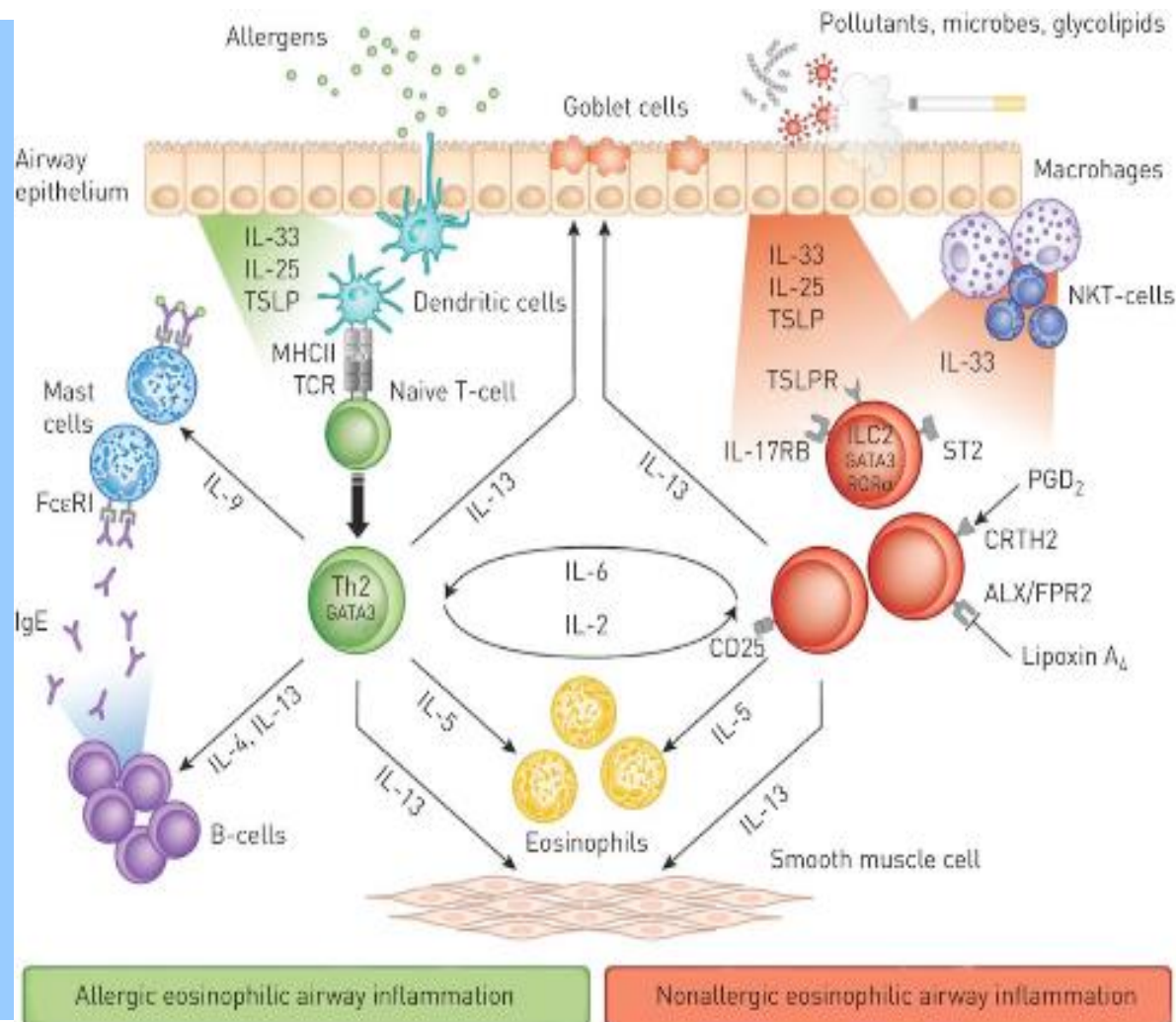
< 50% der
Asthmatiker
zeigen eine
T2-
assoziierte
Inflammation

Phänotypen-zielgerichtete Therapien des schweren Asthmas

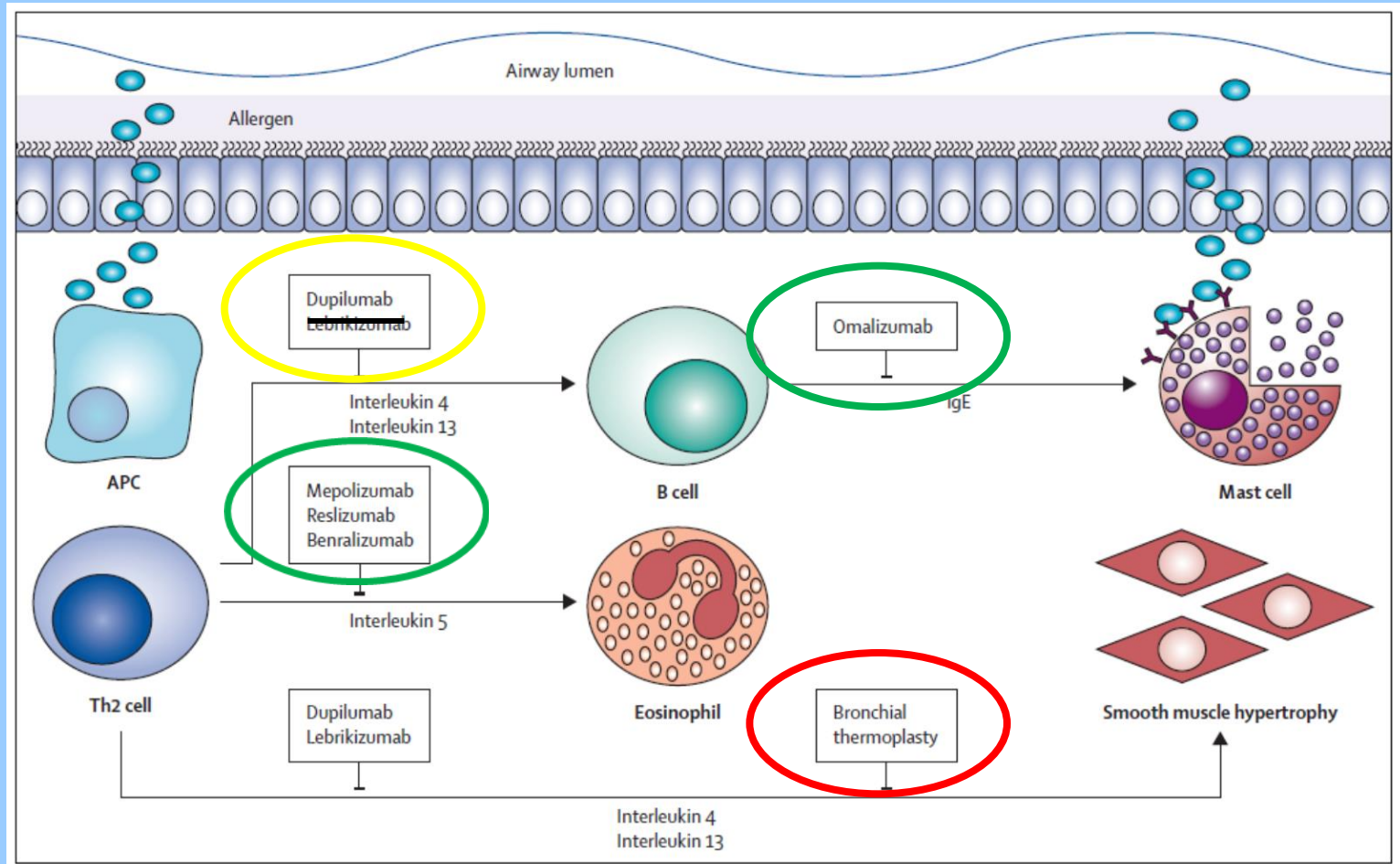
Characteristic	Associations	Specifically targeted treatments
Severe allergic asthma	Blood and sputum eosinophils High serum IgE High FeNO	Anti-IgE (adults and children) Anti-IL-4/IL-13 Anti-IL-4 receptor
Eosinophilic asthma	Blood and sputum eosinophils Recurrent exacerbations High FeNO	Anti-IL-5 Anti-IL-4/IL-13 Anti-IL-4 receptor
Neutrophilic asthma[†]	Corticosteroid insensitivity Bacterial infections	Anti-IL-8 CXCR2 antagonists Anti-LTB4 (adults and children) Macrolides (adults and children)
Chronic airflow obstruction	Airway wall remodelling as increased airway wall thickness	Anti-IL-13 Bronchial thermoplasty
Recurrent exacerbations	Sputum eosinophils in sputum Reduced response to ICS and/or OCS	Anti-IL5 Anti-IgE (adults and children)
Corticosteroid insensitivity	Increased neutrophils in sputum [†]	p38 MAPK inhibitors Theophylline (adults and children) Macrolides (adults and children)

Asthma Endotypen

- Eosinophilic
 - T2: IL-5, IgE
 - ILC2: IL-5
- Non-eosinophilic
 - Neutrophilic
 - NLRP3 inflammasome
 - Paucigranulocytic
 - unknown



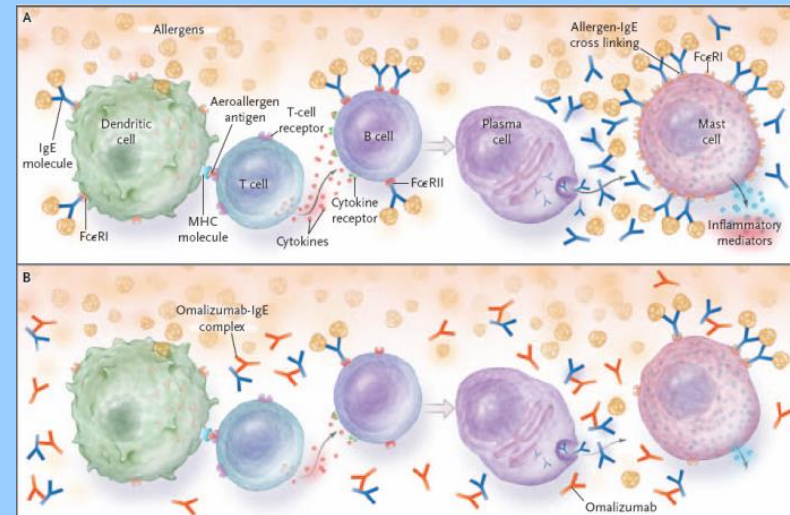
Therapie des schweren Asthmas



Omalizumab (Xolair®)

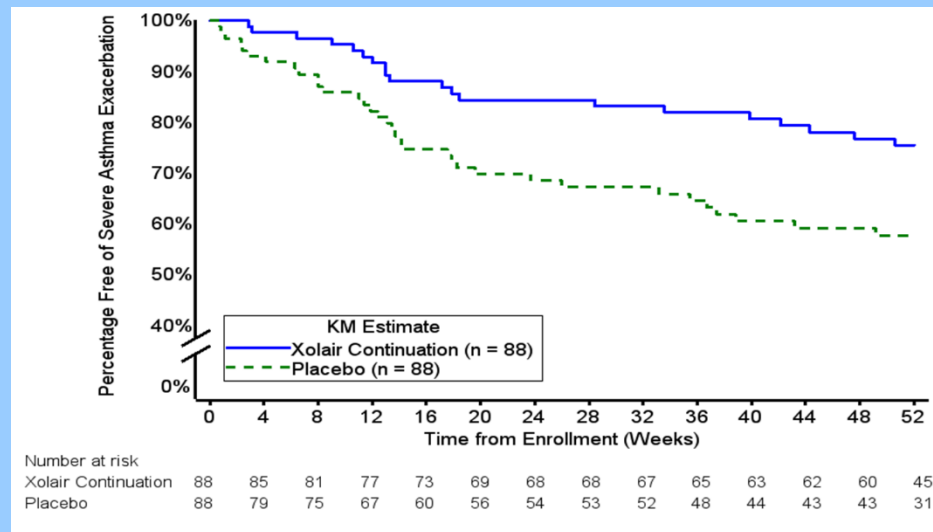
Kinder > 6 J mit schwerem Asthma
bronchiale, IgE > 76 I.E./ml

- unter hochdosierter ICS/LABA Therapie
- $FEV_1 < 80\%$
- persistierende Symptomatik und Exazerbationen
- positiver Hauttest oder in vitro Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes aeroallergen
- 525 CHF pro 150mg



Meta-analyse Omalizumab

- 25 Studien/19 davon zusammen mit ICS
- ↓ Exazerbationen OR 0.55 (0.42-0.60)
- ↓ Hospitalisation OR 0.16 (0.6-0.42)
- Keine signifikante Reduktion der oralen Steroiden

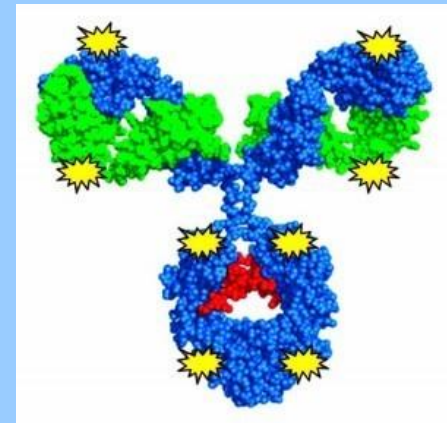


Biologika – IL-5 Blocker

- **Mepolizumab (Nucala - GSK):**
Humanisierter Anti-IL5-Antikörper
- ≥ 2 Exazerbationen/12 Mo, \uparrow ICS oder unter OCS
- 100mg s.c. 1x Mo
- \downarrow Exazerbationen/Hospitalization
 \uparrow QoL, \uparrow FEV1
- Publikumspreis: CHF 1409.70/Mo
(Preisparität zu Omalizumab)

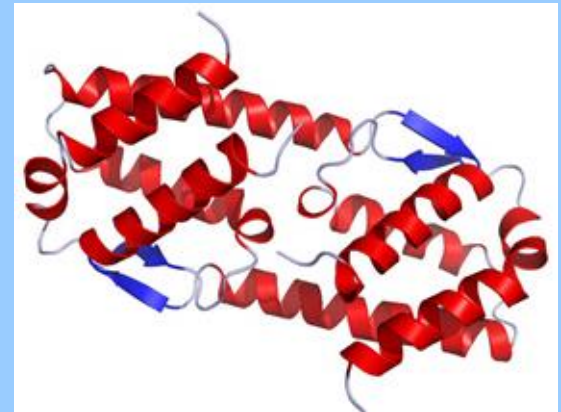


- **Reslizumab (Cinqaero – Teva):**
humanized Anti-IL5-Antibody (IgG4) (Cinqaero-TEVA)
- ≥ 400 Eos/uL
- 3mg/kg **i.v. once a month**
- \downarrow Exazerbation, \uparrow FEV1
- Publikumspreis: CHF 1370/Mo



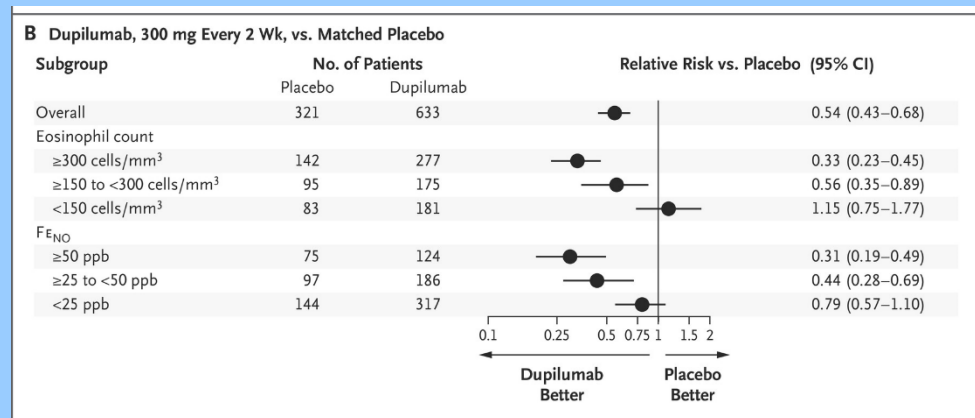
IL-5 Rezeptor Blocker

- **Benralizumab (Fasenra – AZ):** Humanisierter Anti-IL5-Rezeptor Antikörper and NK cells
- 30mg s.c. 1x 2 Mo
- ≥ 400 Eos/uL, ≥ 2 Exazerbationen/12 Mo
- \downarrow Exazerbation, \uparrow FEV1, \downarrow OCS
- Publikumspreis: CHF 1370/Mo



IL-4 und IL-13 Rezeptor Blocker

- **Dupilumab (Sanofi):**
Humanisierter IL-4 und IL4/IL13 Rezeptor AK
- 300mg s.c. jede 2. Wo
- ↓ Exazerbation, ↑ FEV1,
↓ OCS
- Publikumspreis? 1757 CHF



Dupixent FDA Zulassung
03.2017 für atopic dermatitis
10.2018 Zulassung für Asthma

Neue Vergütungsvoraussetzungen

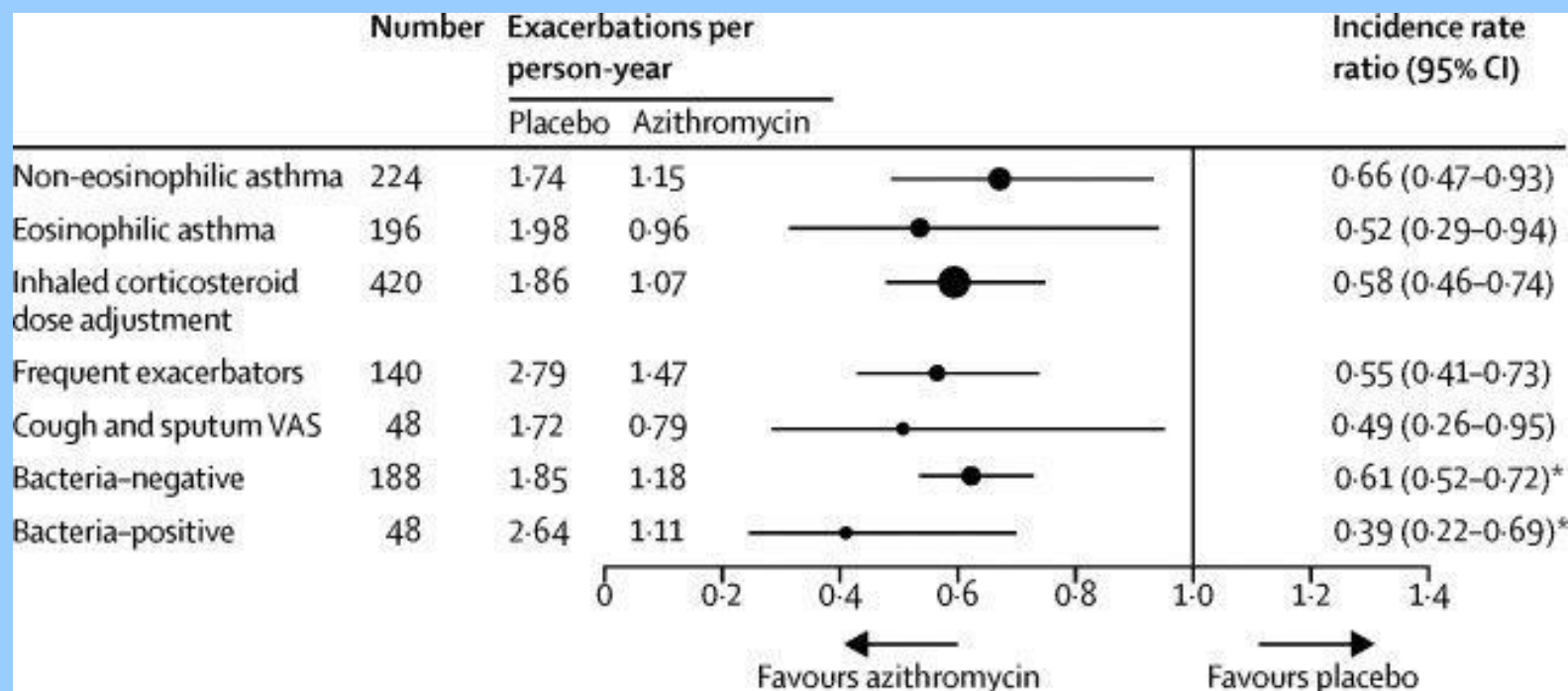
- Verordnung durch Pneumologe
 - Initiale Kostengutsprache durch Vertrauensarzt
 - Erneute Kostengutsprache nach 8 Gaben, dann 1x/J
- Eos >400/ul (1 Jahr) bevor OCS
 - Maximale ICS-Dosen (GINA-4 „ausgereizt“) und ≥ 4 Exazerbationen innert 12 Mo
 - Oder ≥ 2 Exazerbationen bei (fast) Dauer Notwendigkeit zur Behandlung mit sys. Steroiden

Welches Medikament?

- Benralizumab potenter bezüglich Eos-suppression
- Mepolizumab wirkt auch in Patienten, welche Omalizumab erhielten
- Reslizumab potentiell wirksam bei Mepolizumab Versagen
- Kein direkter Vergleich



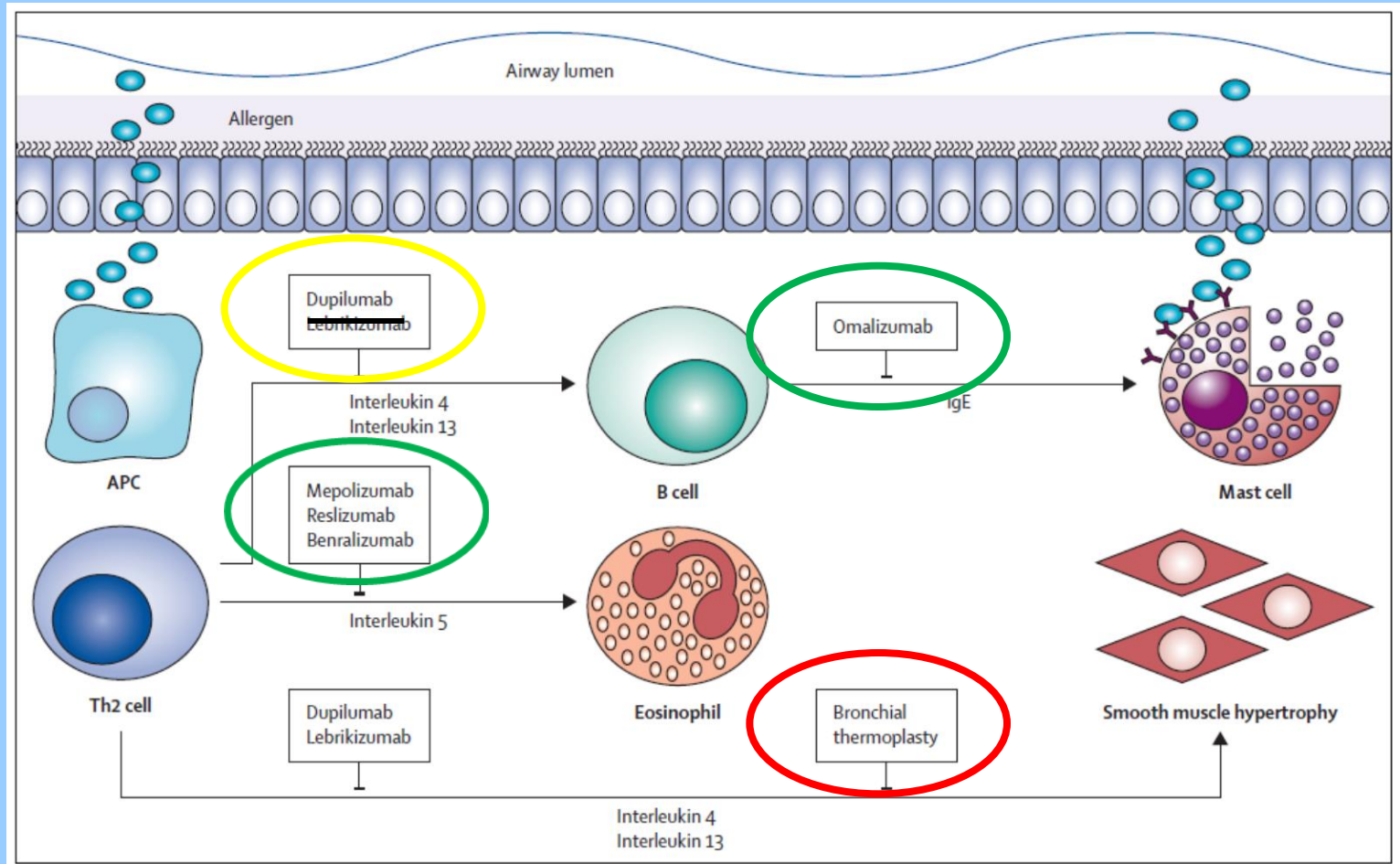
Azithromycin for severe asthma



ERS/ATS TF Empfehlungen 2019

Recommendation	Strength	Quality of evidence
We suggest anti-IL5 strategy as add-on therapy for adult patients with severe uncontrolled asthma with an eosinophilic phenotype and for those with severe corticosteroid-dependent asthma	Conditional	Varied by treatment*
We suggest that a blood eosinophil cut-point of $\geq 150/\mu\text{l}$ can be used to guide anti-IL5 initiation in adult patients with severe asthma and prior exacerbations.	Conditional	Low
We suggest using a blood eosinophil cut-off of $\geq 260/\mu\text{l}$ to identify adolescents (>12 years) and adults with severe allergic asthma more likely to benefit from anti-IgE treatment	Conditional	Low
We suggest using a FeNO cut-off of ≥ 19.5 ppb to identify adolescents (>12 years) and adults with severe allergic asthma more likely to benefit from anti-IgE treatment	Conditional	Low
For children, adolescents, and adults with severe asthma uncontrolled despite GINA step 4-5 or NAEPP step 5 therapies, we recommend the addition of tiotropium	Strong	Moderate
We suggest a trial of macrolide treatment to reduce asthma exacerbations in adult asthmatics on GINA/NAEPP step 5 therapy that remain persistently symptomatic or uncontrolled. We suggest against the use of chronic macrolide treatment in children and adolescents with severe uncontrolled asthma	Conditional	Low
We suggest dupilumab for adult patients with severe eosinophilic asthma, and for those with severe corticosteroid-dependent asthma regardless of eosinophil levels	Conditional	Low

Therapie des schweren Asthmas

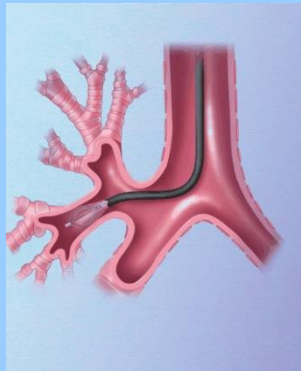


Bronchiale Thermoplastie

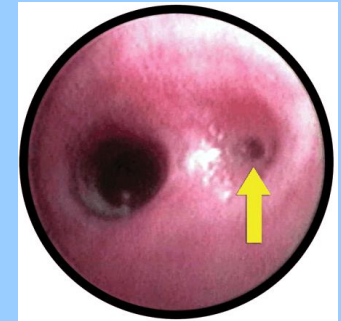
2019
274 publizierte Studien



2014
GINA Empfehlung Grade B



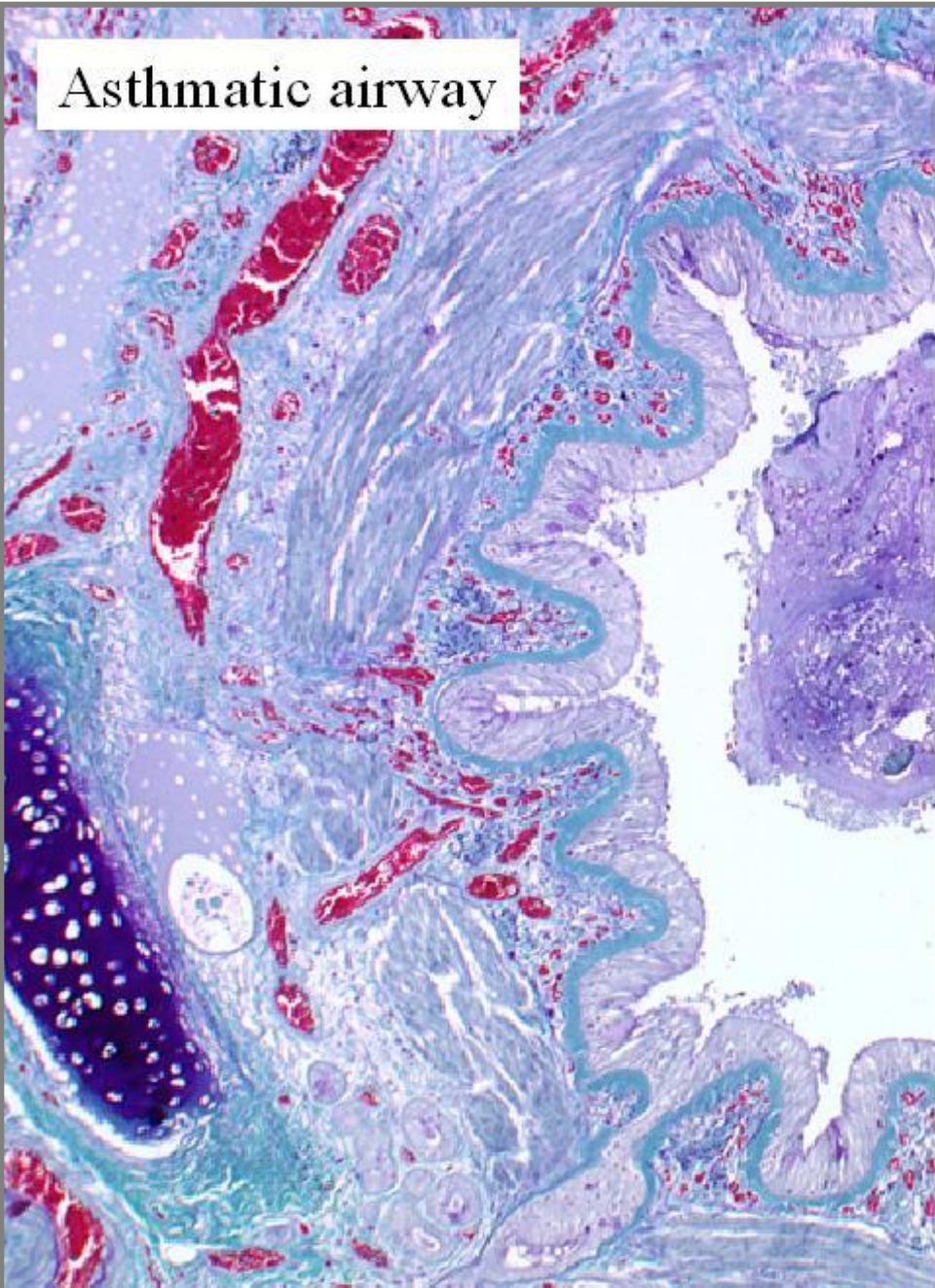
2004
Erst Publikation



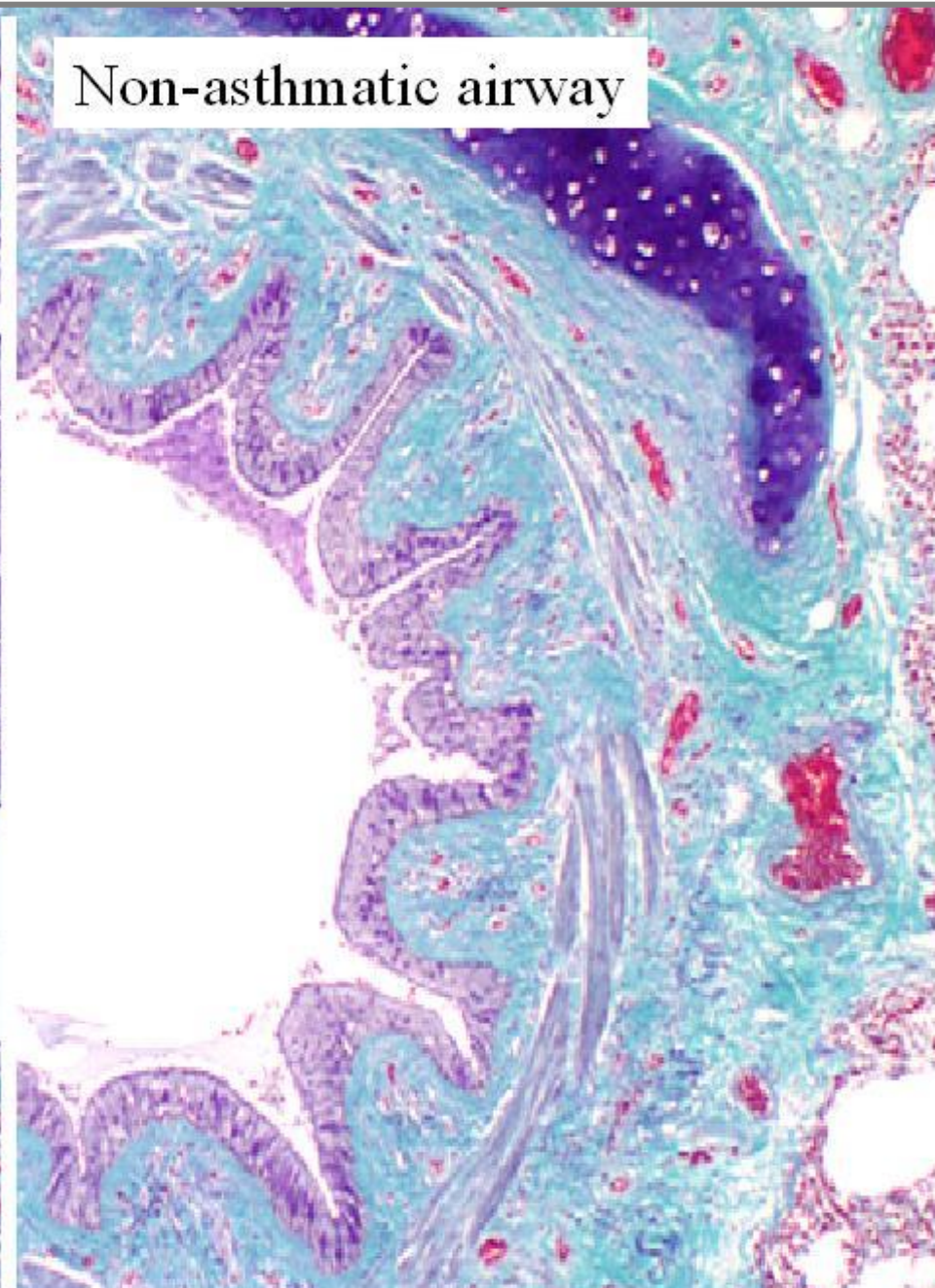
2010
FDA approval



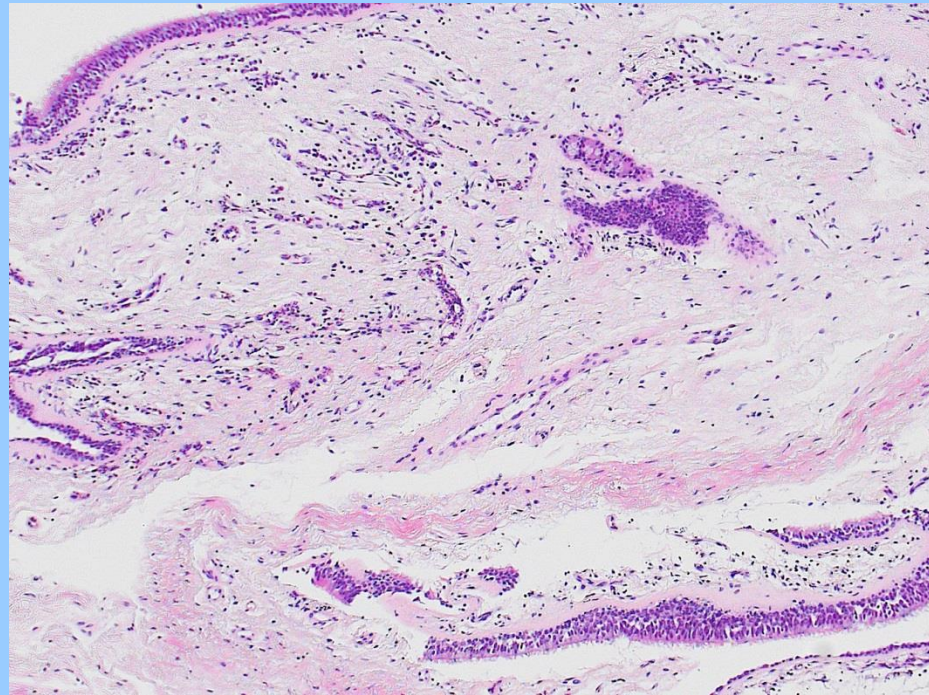
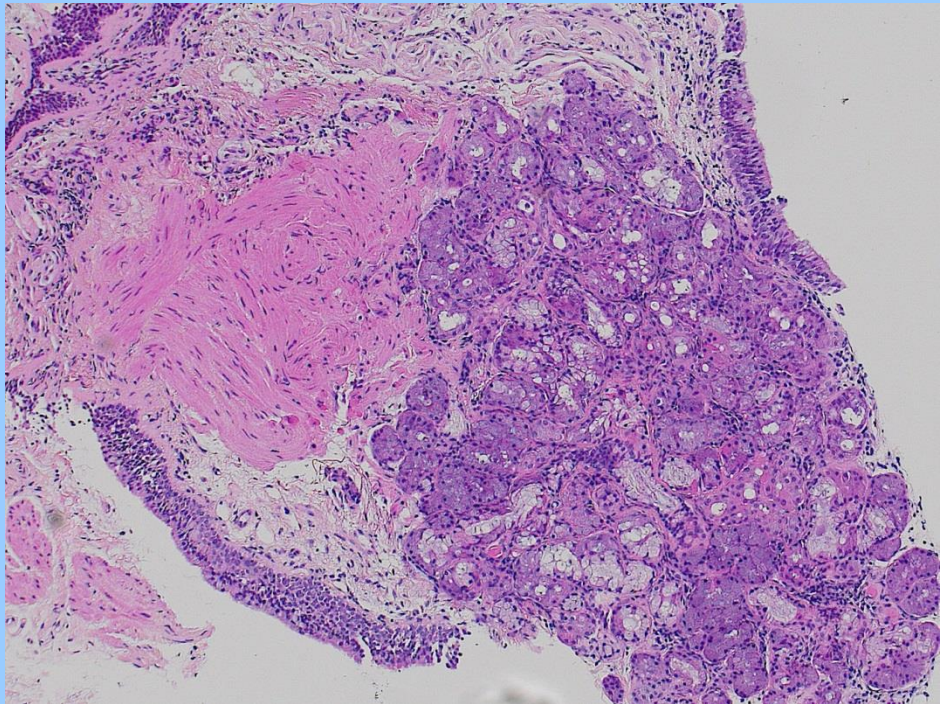
Asthmatic airway



Non-asthmatic airway

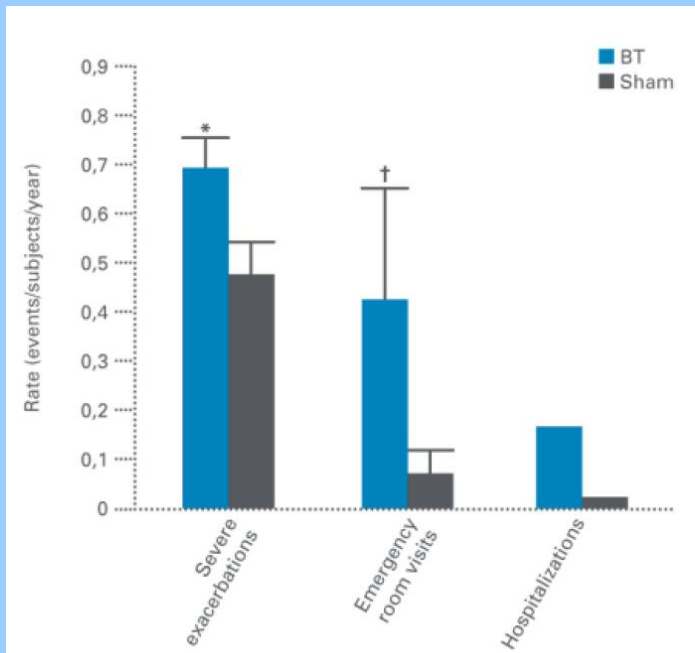


Abnahme der glatten Muskulatur nach Thermoplastie



60% Abnahme der Muskelmasse

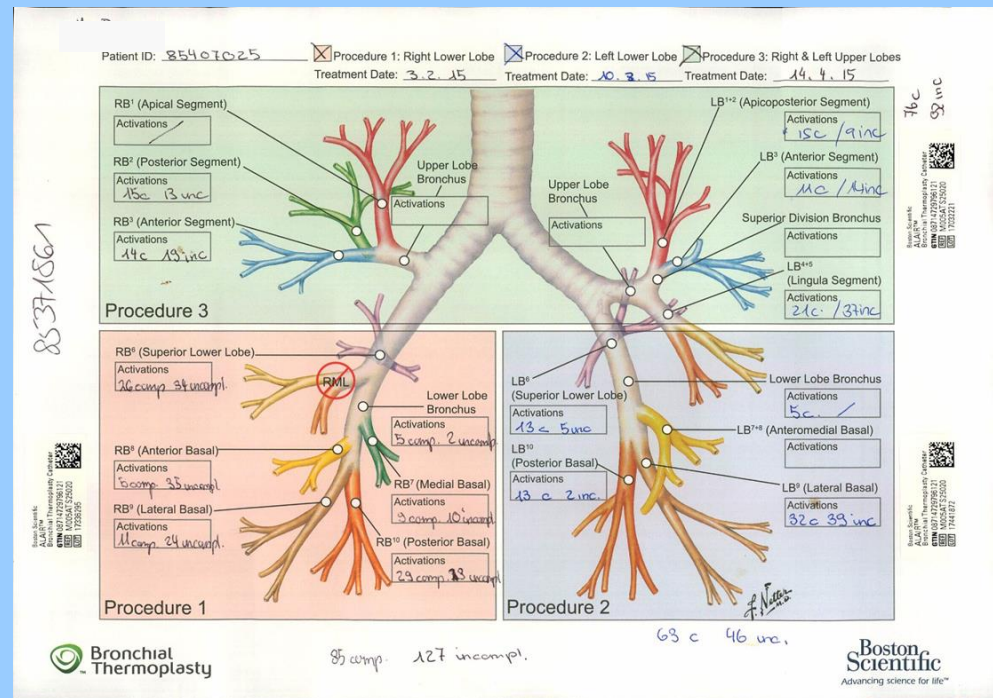
BT reduziert Exazerbationen und Hospitalisationen



- 32% Reduktion der schweren Exazerbation
- 84% Reduktion der ER Visiten
- 73% Reduktion der Hospitalisationen
- 66% Reduktion der Absenzen wegen Erkrankung
- KEINE Verbesserung des FEV₁
- Persistierender Effekt nach 5 Jahren (Exazerbationen/OCS)
- Keine Langzeitnebenwirkungen

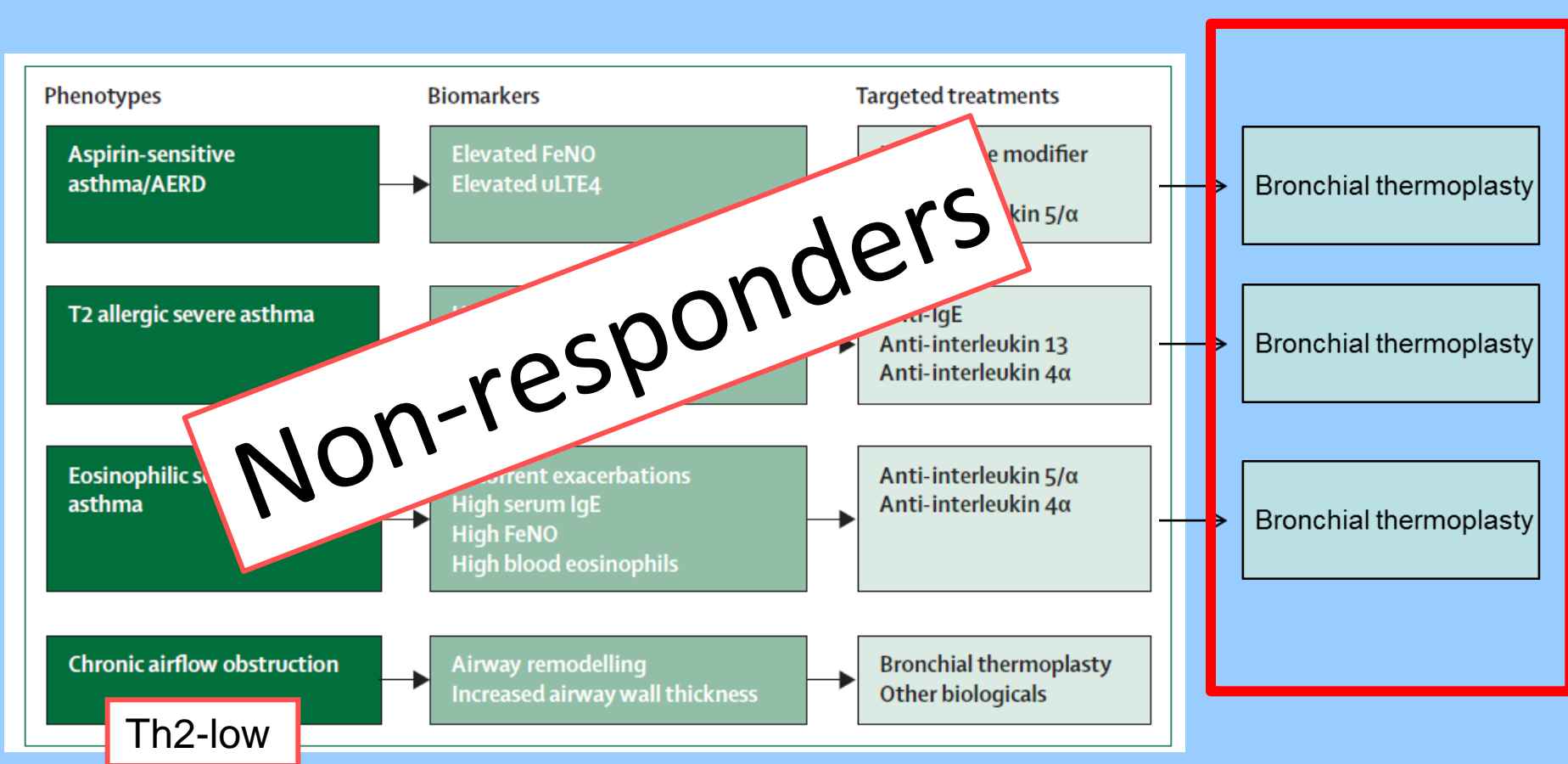
Durchführung

- Stabiler Patient, OCS
- Das System wurde entwickelt für die Behandlung der Atemwege bis 3mm
- 3 Sitzungen in einem Abstand von 3- 4 Wo
- Jede Sitzung dauert 45-60 Minuten
- Kurzhospitalisation





Welche Behandlung für wen?



Zusammenfassung 1

- Bei mildem Asthma wird heute eine Kombination von niedrig dosiertem Steroid mit einem Bronchodilatator entweder flexibel oder permanent empfohlen
Eosinophilie

GINA 2019

Zusammenfassung 2

- Bei therapieresistentem Asthma sollte eine weitere diagnostische Abklärung erfolgen
- IL-5 Blockers, IgE und IL-4 Blockers sind Therapieoptionen vorallem für eosinophiles Asthma
- Thermoplastie ist eine Therapieoption für Patienten ohne Eosinophilie

Thank you!



Basel, Switzerland