USZ Universitäts Spital Zürich

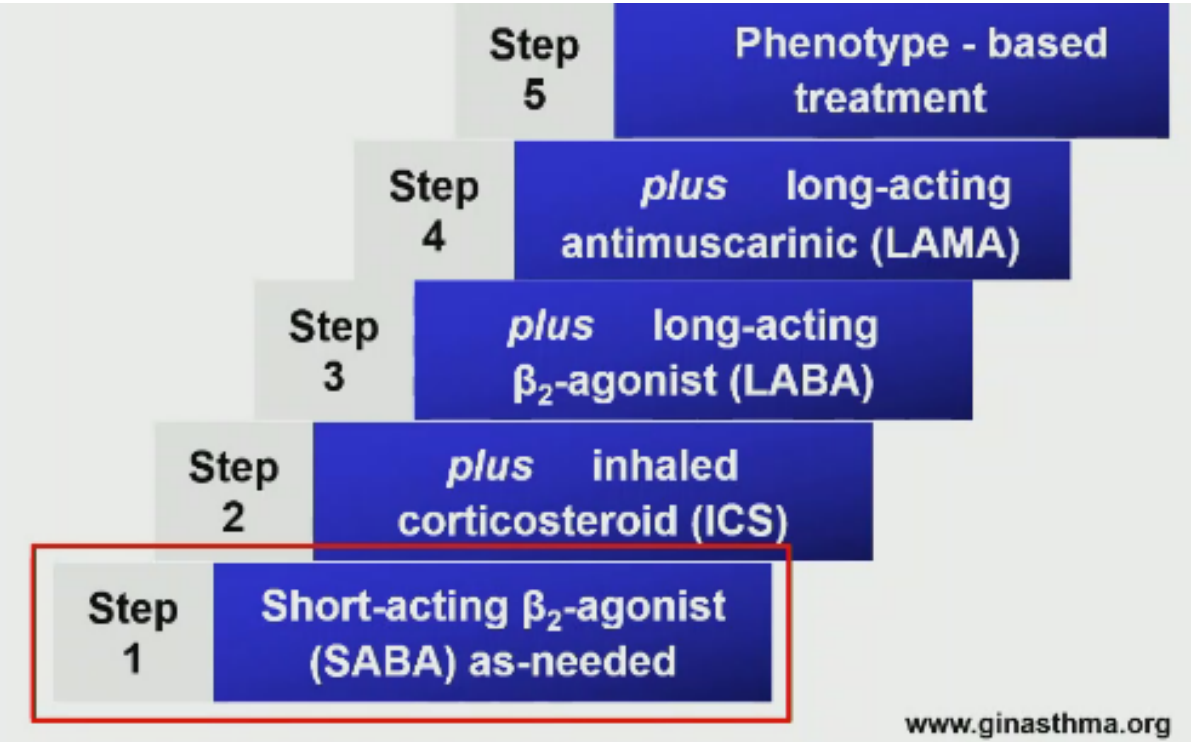
Understanding Asthma-Overview

Christian Clarenbach, Leitender Arzt Pneumologie, USZ

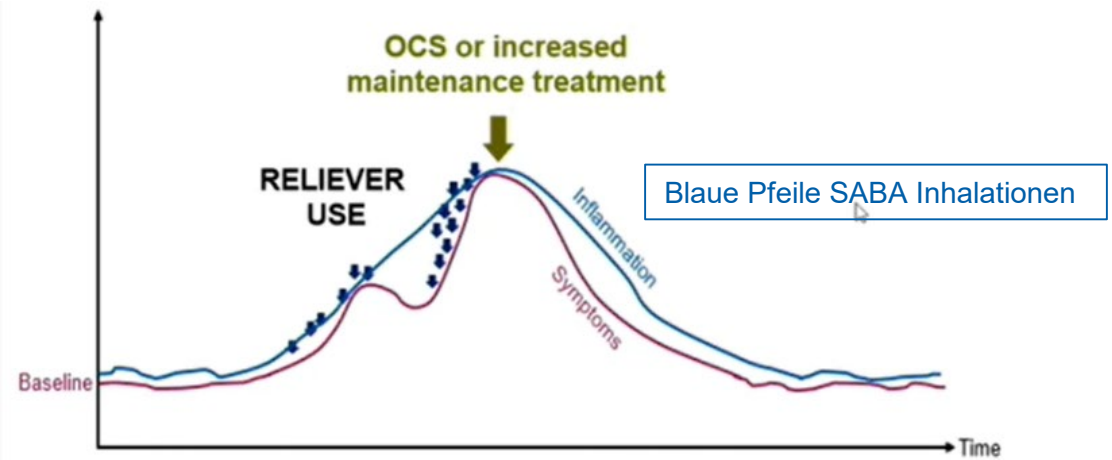
Atemnot - Alles Asthma oder was? Kantonsspital St. Gallen 2022

- Keine Asthmaanfälle
- Selten Husten oder Pfeifen
- Keine Kurzatmigkeit oder Atemschwierigkeiten
- Kein nächtliches Erwachen durch Asthma
- Normale körperliche Aktivität
- Keine Fehlzeiten in Kindergarten oder Schule durch Asthma
- Keine Fehlzeiten bei der Arbeit

Therapieschritte bis 2019

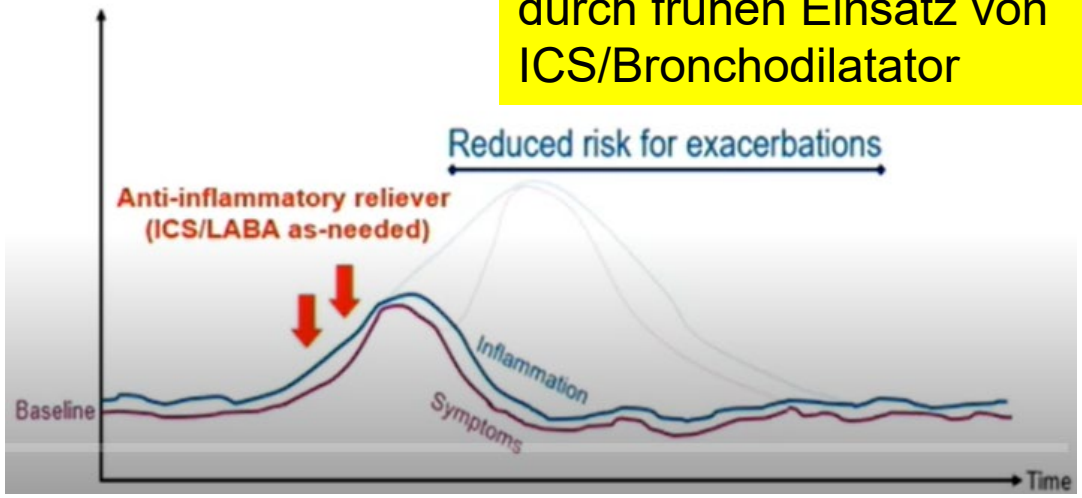


Reliever Gebrauch vor Exazerbation



Blaue Pfeile SABA Inhalationen

Prävention Exazerbation durch frühen Einsatz von ICS/Bronchodilatator



©Paul O Byrne ERS Vortrag 2021

Das Risiko von SABA «Ventolin» als Alleintherapie

- Beta-Rezeptor Downregulation (bronchodilatatorische Wirkung lässt nach)
- Hyperreagibilität kann zunehmen
- Allergische und eosinophile Atemwegsentzündung kann zunehmen
- ≥3 Verordnungen / Jahr (etwa 1.7 Inhal. / Tag) (Asthma Notfälle steigen)
- ≥12 Verordnungen / Jahr (Asthma Todesfälle steigen)

Tweetable abstract @ERSpublications

click to tweet

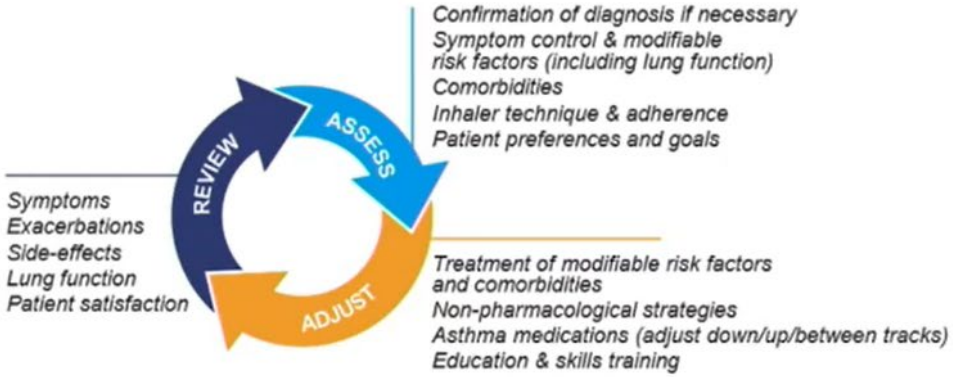
GINA no longer recommends treating adults/adolescents with asthma with short-acting bronchodilators alone. Instead, they should receive symptom-driven (in mild asthma) or a daily corticosteroid-containing inhaler, to reduce risk of severe exacerbations. http://bit.ly/310LLzE

GINA Behandlungsrichtlinien

Adults & adolescents 12+ years

Personalized asthma management
Assess, Adjust, Review
for individual patient needs

www.ginasthma.org



CONTROLLER and **PREFERRED RELIEVER** (Track 1). Using ICS-formoterol as reliever reduces the risk of exacerbations compared with using a SABA reliever	**STEPS 1 – 2** As-needed low dose ICS-formoterol		**STEP 3** Low dose maintenance ICS-formoterol	**STEP 4** Medium dose maintenance ICS-formoterol	**STEP 5** Add-on LAMA Refer for phenotypic assessment ± anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R Consider high dose ICS-formoterol
	RELIEVER: As-needed low-dose ICS-formoterol				
CONTROLLER and **ALTERNATIVE RELIEVER** (Track 2). Before considering a regimen with SABA reliever, check if the patient is likely to be adherent with daily controller	**STEP 1** Take ICS whenever SABA taken	**STEP 2** Low dose maintenance ICS	**STEP 3** Low dose maintenance ICS-LABA	**STEP 4** Medium/high dose maintenance ICS-LABA	**STEP 5** Add-on LAMA Refer for phenotypic assessment ± anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R Consider high dose ICS-LABA
	RELIEVER: As-needed short-acting β2-agonist				
Other controller options for either track		*Low dose ICS whenever SABA taken, or daily LTRA, or add HDM SLIT*	*Medium dose ICS, or add LTRA, or add HDM SLIT*	*Add LAMA or LTRA or HDM SLIT, or switch to high dose ICS*	*Add azithromycin (adults) or LTRA; add low dose OCS but consider side-effects*

Deutsche Behandlungsrichtlinie

Stufe 1&2 ausschliessliche «Bedarfstherapie» möglich

Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	Stufe 4	Stufe 5
Bedarfstherapie: Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol[1] oder SABA	**Langzeittherapie** mit ICS niedrigdosiert + **Bedarfstherapie** mit SABA oder ausschließlich **Bedarfstherapie** mit Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol[1]	**Langzeittherapie:** ICS niedrigdosiert + LABA (bevorzugt) oder ICS mitteldosiert	**Langzeittherapie:** ICS mittel- bis hochdosiert + LABA (bevorzugt) oder ICS mittel- bis hochdosiert + LABA + LAMA[2]	**Langzeittherapie:** ICS in Höchstdosis + LABA + LAMA[2] Vorstellung bei einem in der Behandlung von schwerem Asthma erfahrenen Pneumologen und Anti-IgE- oder Anti-IL-5-(R)- oder Anti-IL-4-R-Antikörper
Alternative in begründeten Fällen: Langzeittherapie mit ICS niedrigdosiert + Bedarfstherapie mit SABA	*Alternative in begründeten Fällen:* Langzeittherapie mit LTRA + Bedarfstherapie mit SABA	*Alternativen zur Langzeittherapie in begründeten Fällen:* ICS niedrigdosiert + LAMA[2] oder ICS niedrigdosiert + LTRA	ICS mittel- bis hochdosiert + LABA + LTRA oder ICS mittel- bis hochdosiert + LAMA[2]	OCS (zusätzlich oder alternativ)
		Zusätzlich Bedarfstherapie: SABA oder Fixkombination aus ICS + Formoterol, wenn diese auch die Langzeittherapie darstellt		

Unterschiedliche Ausgangslagen:

Unkontrolliertes Asthma

- Häufige Symptome und Exazerbationen, die bei regelmässiger ICS Inhalation verschwinden (bzw. deutlich milder ausfallen).

«difficult-to-treat» Asthma

- Unkontrolliertes Asthma trotz Verschreibung hoch dosierter Inhalation
- Aber… angehbare Begleitfaktoren wie inkorrekte Inhalation, Rauchen, schlechte Adhärenz, Komorbiditäten (z.B. Rhinitis)

Schweres Asthma

- Unkontrolliertes Asthma trotz optimaler Therapie und Behandlung der Begleitfaktoren! "or that worsens when high dose treatment is decreased"

Chung KF et al.: ERS/ATS Guideline Severe Asthma: Eur Respir J 2014; 43: 343–373

Gründe für eine schlechte Asthma-Kontrolle

Asthma kontrolliert?

09:20 - 10:00 **Laryngeal dysfunction mimicking asthma**
KD Dr. Jochen Rosenfeld, Abt. Phoniatrie und Pädaudiologie, Hals-Nasen-Ohren-Klinik, Kantonsspital St.Gallen

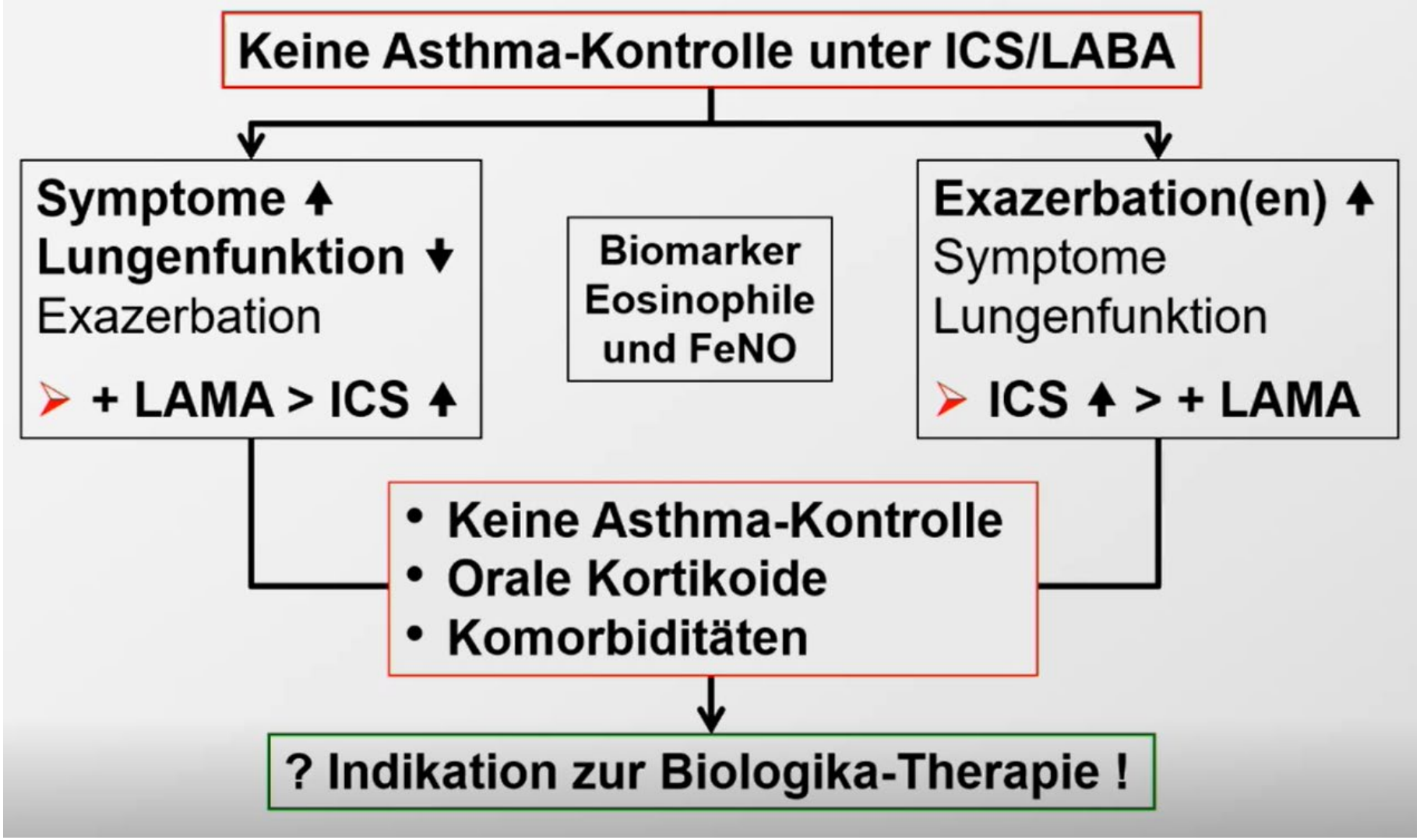
iert

Therapie belassen oder reduzieren

- Diagnose Korrekt?
- Compliance?
  - Niedrige Notwendigkeit
  - Hohe Bedenken
    - UAW
- Inhal. Technik?
  - Device
  - Training
  - Defekt
- Rhinitis
  - Erhöhte Inflammation
- Rauchen
  - Steroid Resistenz
- Inadäquate Therapie
  - Hochrisiko patient
  - Nicht passend für Patient
  - Braucht mehr Therapie
- Anderer Phänotyp
  - Viral Wheeze
  - Exercise induced Asthma

Adaptiert von Haughney et al. Respir Med 2009;102:1681-93

Eskalationsstrategien

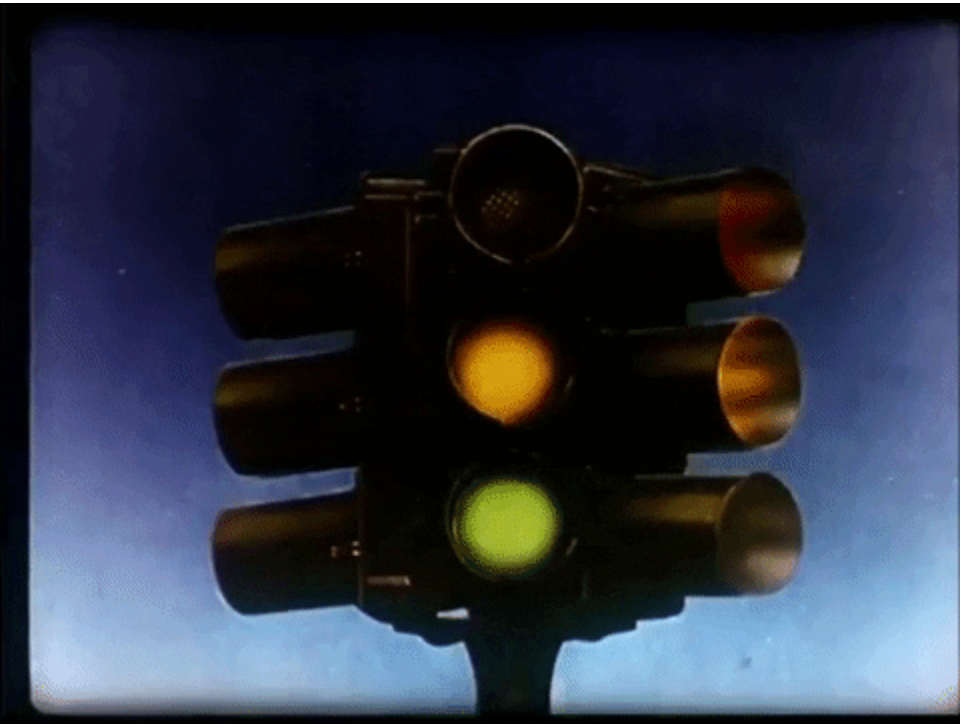


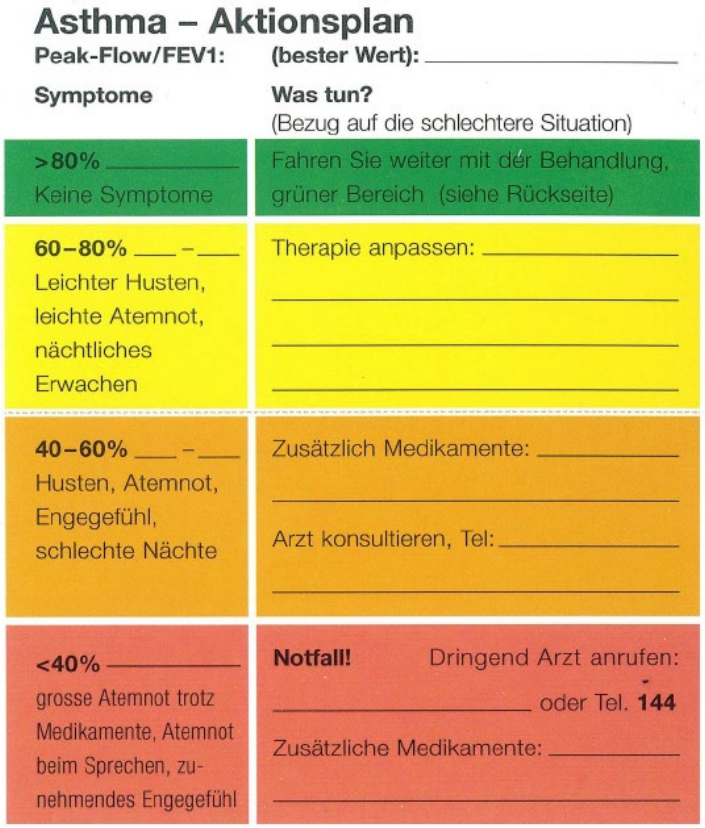
Buhl et al. Pneumologie 2021; 75(3): 191-200

Update Aktionsplan

Überarbeitete Evidenz für die “gelbe Zone”

- 4fache Steigerung der ICS Dosis vermindert schwere Exazerbationen *(McKeever, NEJMed 2018)*



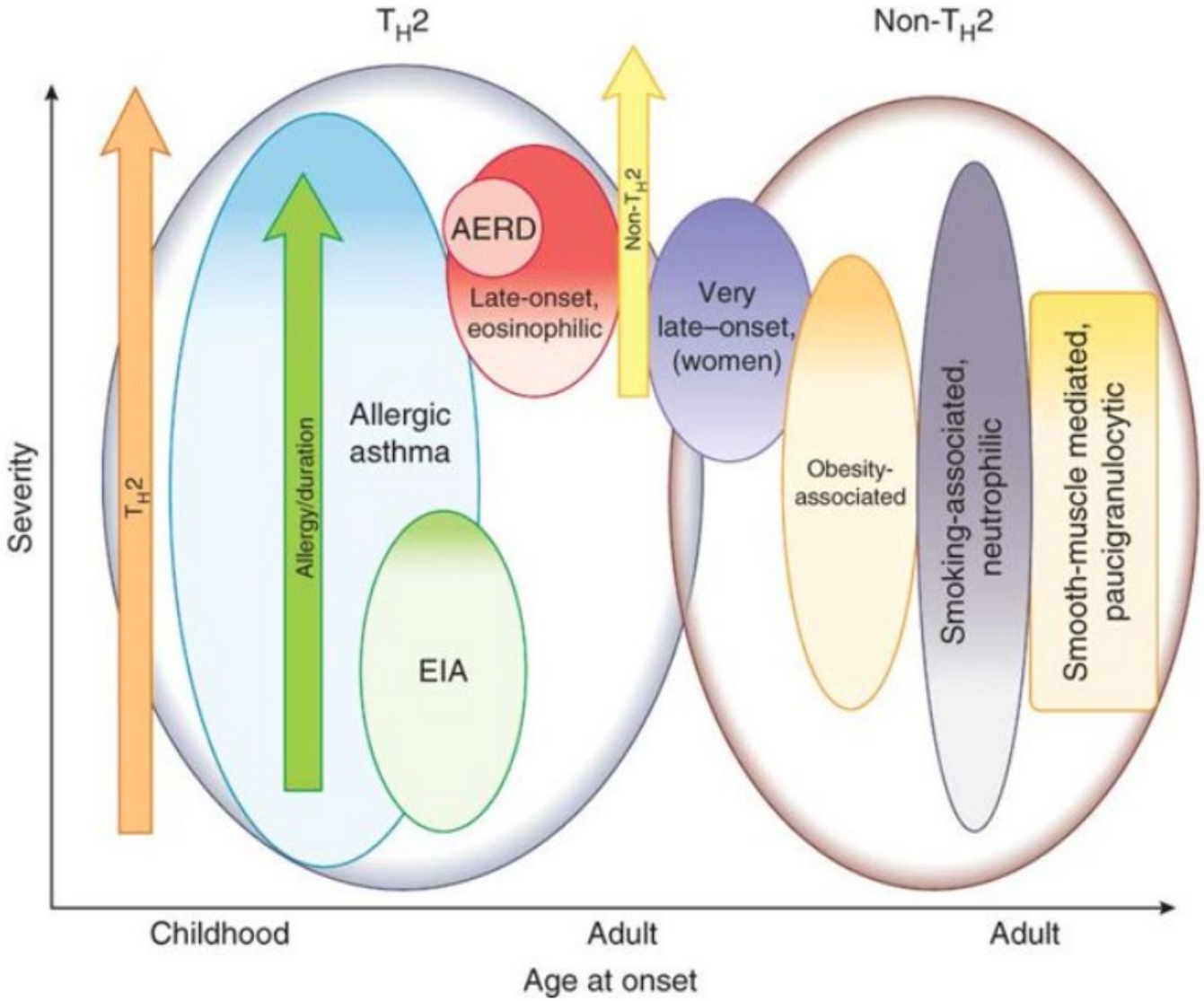


Asthma – Aktionsplan

Peak-Flow/FEV1: **(bester Wert):** _____

Symptome	**Was tun?** (Bezug auf die schlechtere Situation)
>80% _____ Keine Symptome	Fahren Sie weiter mit der Behandlung, grüner Bereich (siehe Rückseite)
60–80% ___ – ___ Leichter Husten, leichte Atemnot, nächtliches Erwachen	Therapie anpassen: _____
40–60% ___ – ___ Husten, Atemnot, Engegefühl, schlechte Nächte	Zusätzlich Medikamente: _____ Arzt konsultieren, Tel: _____
<40% _____ grosse Atemnot trotz Medikamente, Atemnot beim Sprechen, zunehmendes Engegefühl	**Notfall!** Dringend Arzt anrufen: _____ oder Tel. **144** Zusätzliche Medikamente: _____

Phänotypen



Wenzel Nature Medicine 2012

Gute Hinweise auf eine allergische Genese

- Auftreten rein saisonal oder nur an bestimmten Orten bei gewissen Tätigkeiten
- Beteiligung von mehreren Organen wie Nase, Augen und untere Atemwege
- Andere Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis (atopische Dermatitis, Nahrungsmittelallergie)
- Positive Familienanamnese bezüglich Atopie
- Besserung auf orale Antihistaminika

Sinnvolle Pricktest für Grundversorger (ganzjährig)

Die 3 häufigsten ganzjährigen Allergene:

Hausstaubmilbe d1 (D. pteronyssinus)

Katzenepithel e1

Hundeepithel e5

Optional (ev. zusätzlich):

- Hausstaubmilbe d2 (D. farinae)
  → häufige Kreuzallergie mit D. pteronyssinus (d1)
- Schimmelpilz m6 (Alternaria alternata)
  → sehr selten!

Sinnvolle Pricktest für Grundversorger (saisonal)

Die 3 saisonalen Leitallergene:

Birke t3 (Birke = Erle + Hasel)

Esche t15 (Esche = Ölbaum + Olivenpollen)

Lieschgras g6 (Gras=Roggen)

Optional für Tessin und Westschweiz:

Beifuss w6

Welche Vorteile bringt ein minimales Phenotyping?

- «TH2-high» Asthma (allergisches Asthma, eosinophiles Asthma)
  - Besseres Therapieansprechen auf inhalative Steroide
  - Zugelassene Biologika sind «TH2-directed»

- «TH2-low» Asthma (neutrophiles Asthma, Adipositas, Rauchen)
  - Fast keine oder kaum Ansprechen auf inhalative Steroide*
  - TSLP-Inhibitor Tezepelumab (CAVE: Bessere Wirkung bei TH2-high)
  - Azithromycin?
  - Bronchiale Thermoplastie

*Lazerus et al. N Engl J Med 2019; 380:2009-2019

Anti-IgE
- Omalizumab

Anti-IL5
- Mepolizumab
- Reslizumab
- Benralizumab (anti-IL5R)

Anti-IL4/13
- Dupilumab

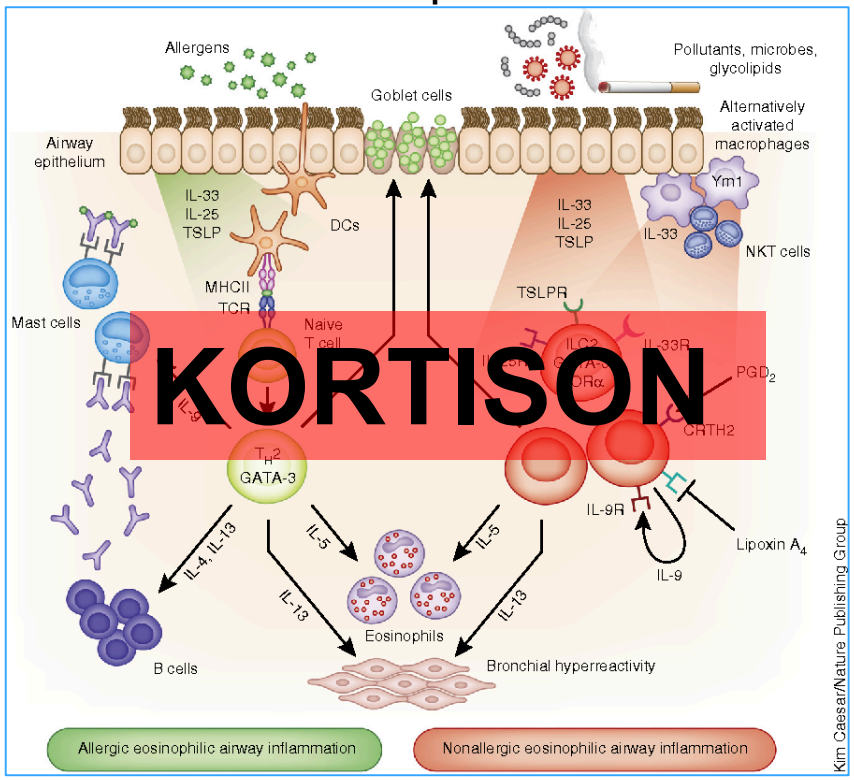
In der Schweiz zugelassene Biologika für schweres Asthma

Anti-TSLP Antikörper
- Tezepelumab

Behandlung mittels Injektionen «Biologika»

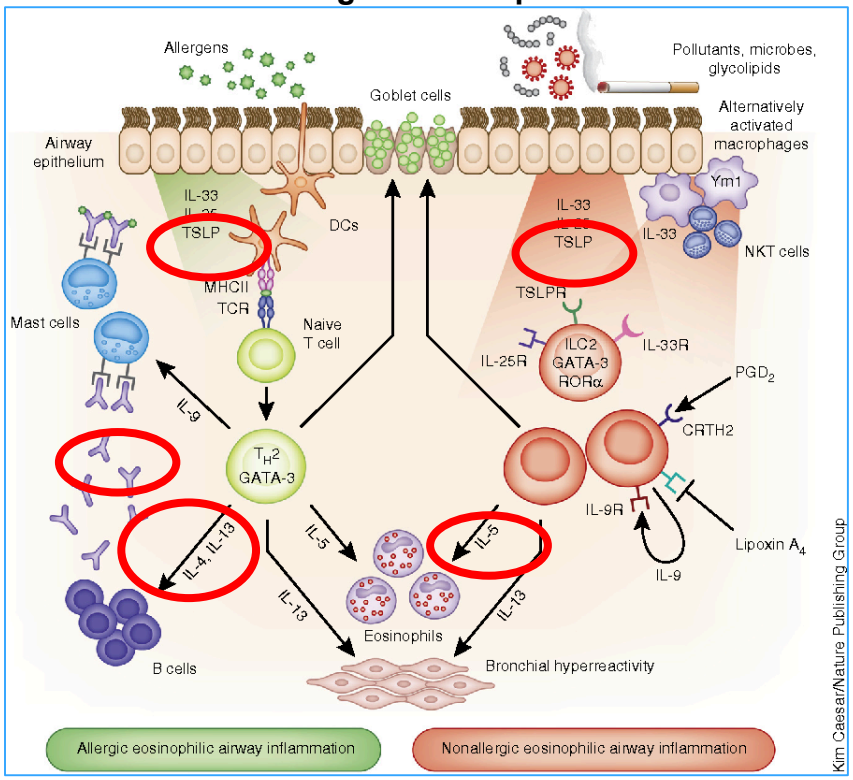
1. Gezielte Entzündungshemmung bei Patienten mit schwerem Asthma
2. Einsparung od. Ersatz/Alternative von Kortison-Tabletten
3. Verminderung der Asthma Exazerbationen

Basistherapie



KORTISON

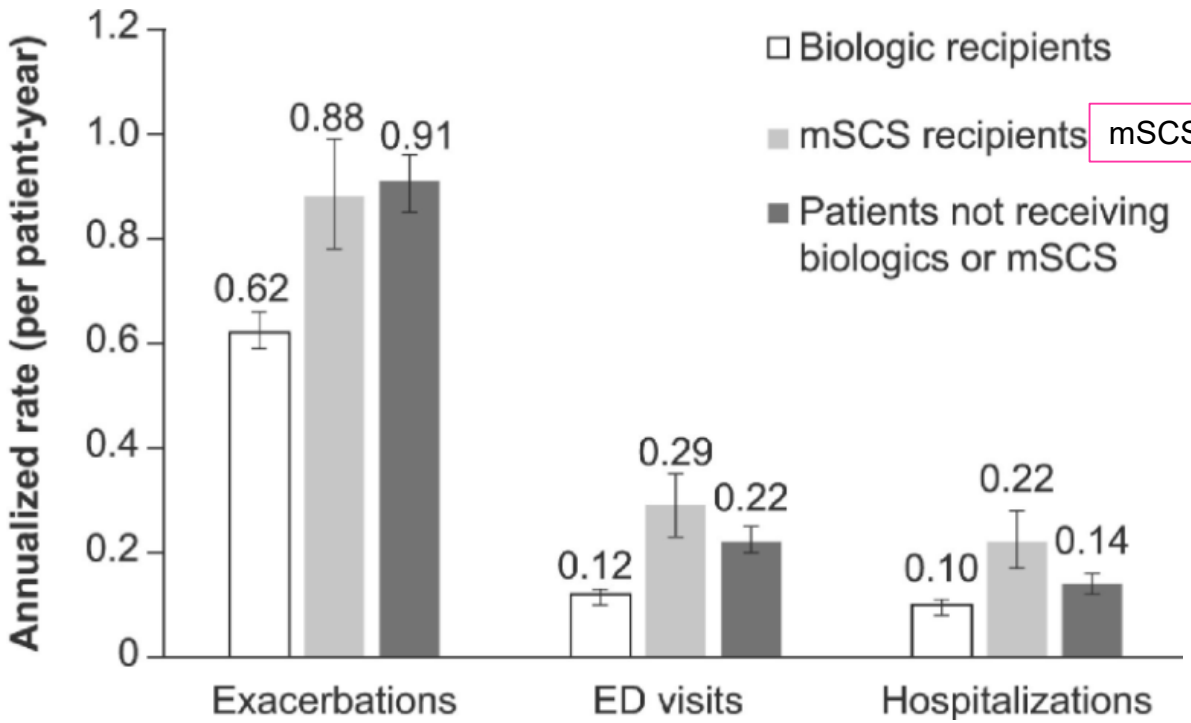
Gezielte «Biologika» Therapie



Wie beeinflussen wir die Biomarker mit Biologika?

	Eos Blut	FeNo	IgE
Anti-IL5	↓	→	→
Anti-IL4/13	↑ →	↓	↓
Anti-IgE	↓ →	→	↓
TSLP blocker	↓	↓	↘

Incidence, characteristics, and predictors of exacerbations among patients with SA in the US

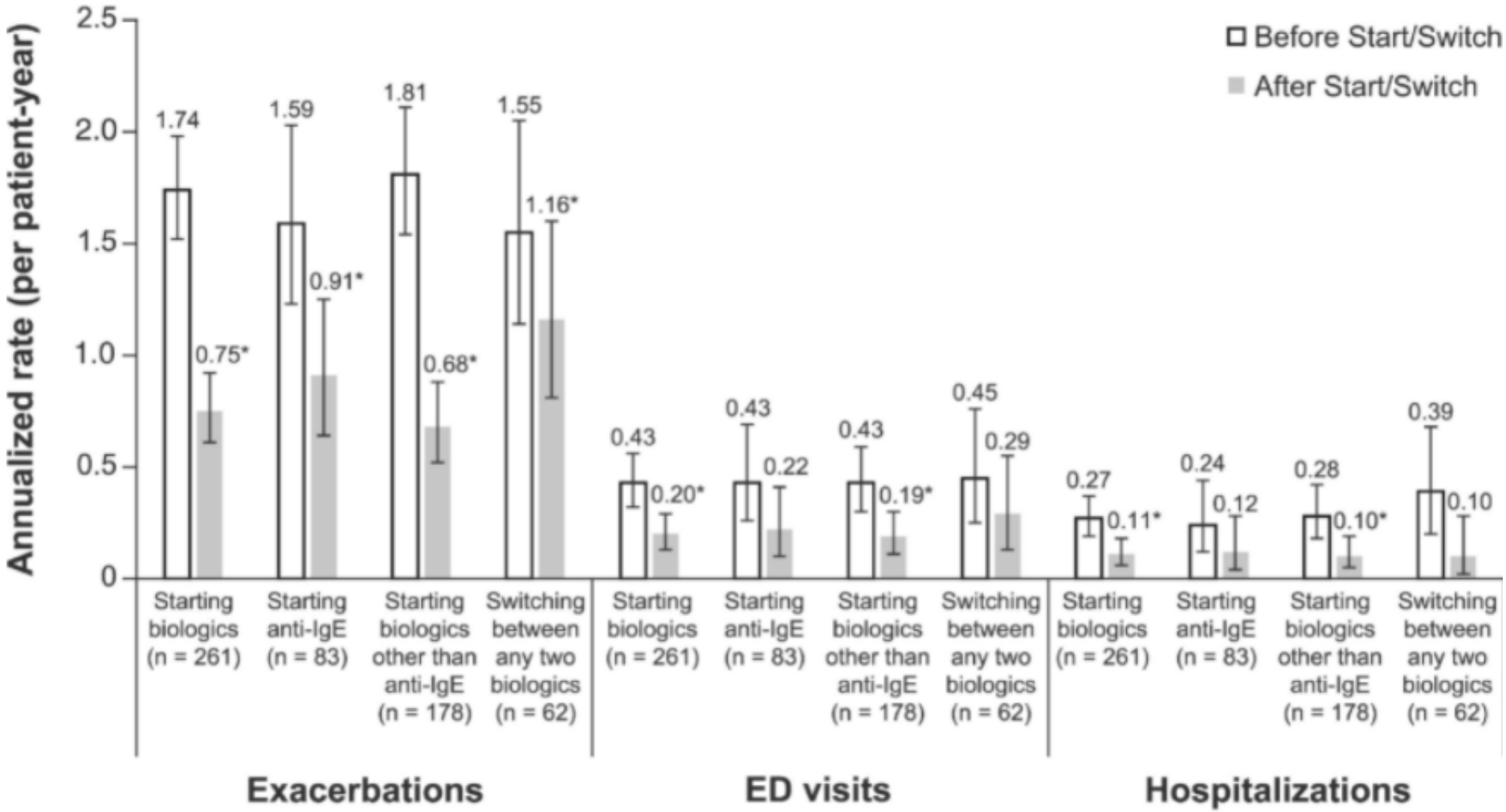


mSCS: Maintenance syst. steroids

Of 1884 enrolled patients, 54% and 12% experienced an exacerbation and asthma hospitalization, respectively. **Receiving biologics was protective.**

Trevor et al: Annals of Allergy, Asthma & Immunology, Volume 127, Issue 5, 2021

Exazerbationen vor und nach Einführung Biologikum

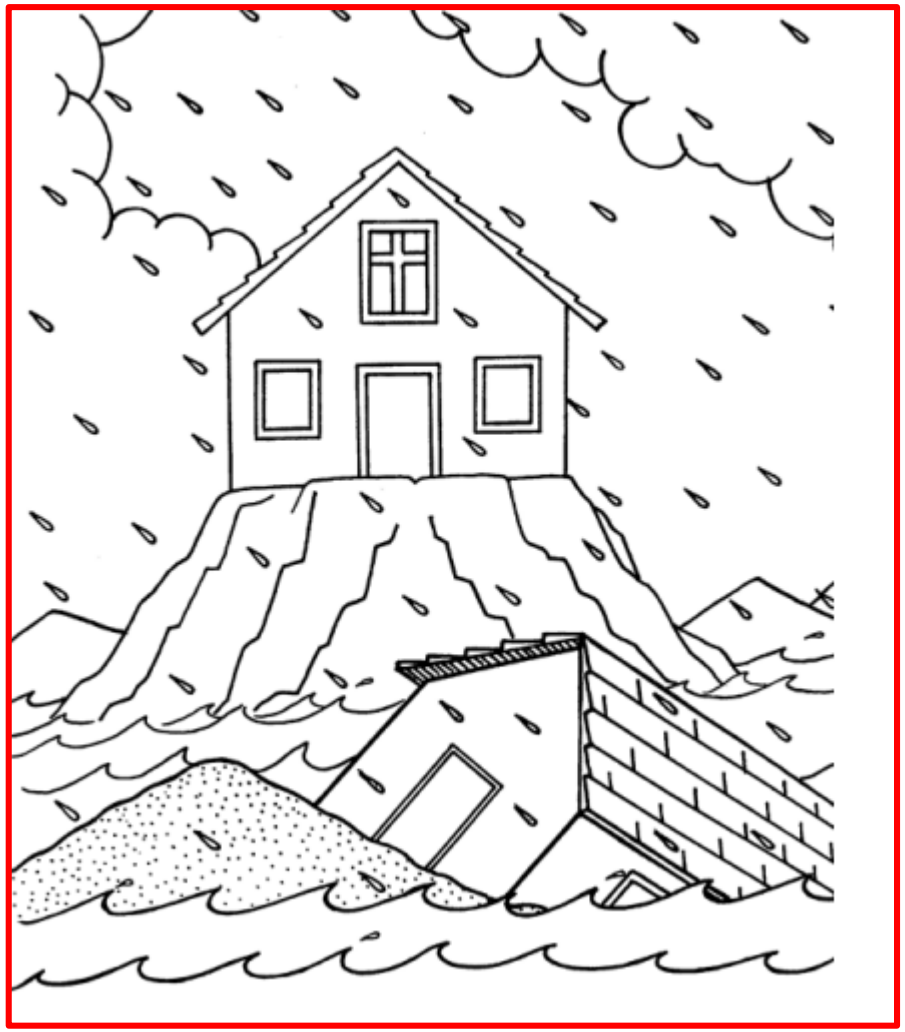


Trevor et al: Annals of Allergy, Asthma & Immunology, Volume 127, Issue 5, 2021

In der klinischen Praxis haben wir die schwierige Aufgabe zu entscheiden, welches Biologikum wir geben! Keine Direktvergleiche zwischen Biologika!

Weitere Schwierigkeiten, die einem einheitlichem Algorhythmus im Wege stehen:

- Kostenerstattung unterschiedlich
- Siginifikanter «overlap» von Patientencharakteristika, die für Biologika in Frage kommen
- Studieneinschlusskriterien mit diskreten Unterschieden
- Verschiedene Algorhytmen publiziert (oft unter Berücksichtigung der nationalen Verfügbarkeiten und Erstattungspraxis)



“Build your house on a rock”

Bevor die Basistherapie nicht sattelfest etabliert ist + Adhärenz + Inhalationstechnik, keine Evaluation hinsichtlich Biologika

Einfache Dreifachtherapie?

- Mometasonfuroat
- Indacaterol
- Glycopyrronium

} 24h Wirksamkeit

ENERZAIR® BREEZHALER®
IND/GLY/MF 150/50/160 µg
LABA + LAMA + ICS

Erhaltungstherapie bei Asthma und zur Verbesserung der Lungenfunktion bei Erwachsenen indiziert, deren Asthma mit einer Erhaltungskombination aus einem lang wirksamen Beta$_2$-Agonisten und einem inhalativen Kortikosteroid nicht ausreichend eingestellt ist

Basisuntersuchung 1

1. Bestätigung schweres Asthma, Check (Adhärenz & Inhalationstechnik)
2. OCS Abhängigkeit?
3. Exazerbationsfrequenz?
4. Klinisch allergisch getriggert?
5. Komorbiditäten?
6. Risikofaktoren/Trigger? Rauchen, Allergene, Aspirationen….

Basisuntersuchung 2
Nach Bestätigung schweres Asthma und Behandlungsoptimierung

1. Bluteosinophilie?
2. FeNo?

Ggf. Wiederholen, historische Werte suchen, Werte bei Exazerbation, um wirklich sicher zu sein, dass es (k)eine «T2-Komponente» gibt.

In ATS guidelines, FeNO ≥50 ppb in adults or ≥35 ppb in children is an indicator of T2 inflammation.

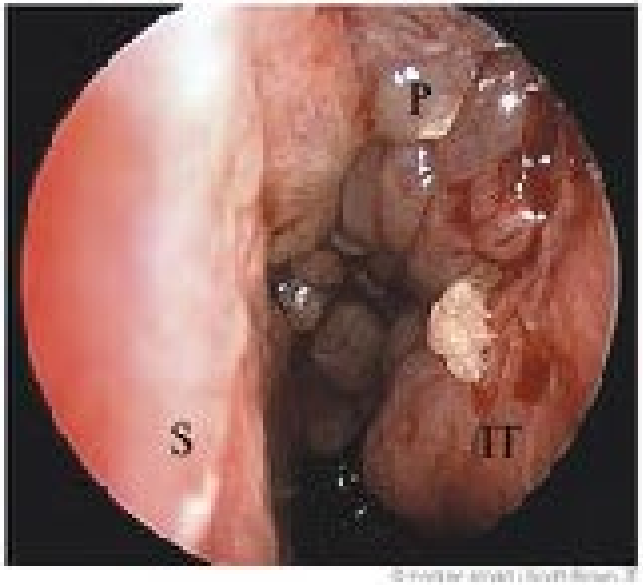
Bluteosinophilie und FeNo sollten in Patienten bestimmt werden, die keine OCS während der vorherigen 2 Wochen verwendet haben.

Bei Patienten unter OCS Absetzversuch planen

Basisuntersuchung 3
Komorbiditäten nach Schweregrad/Lebensqualitätseinbusse gewichten

CRSsNP

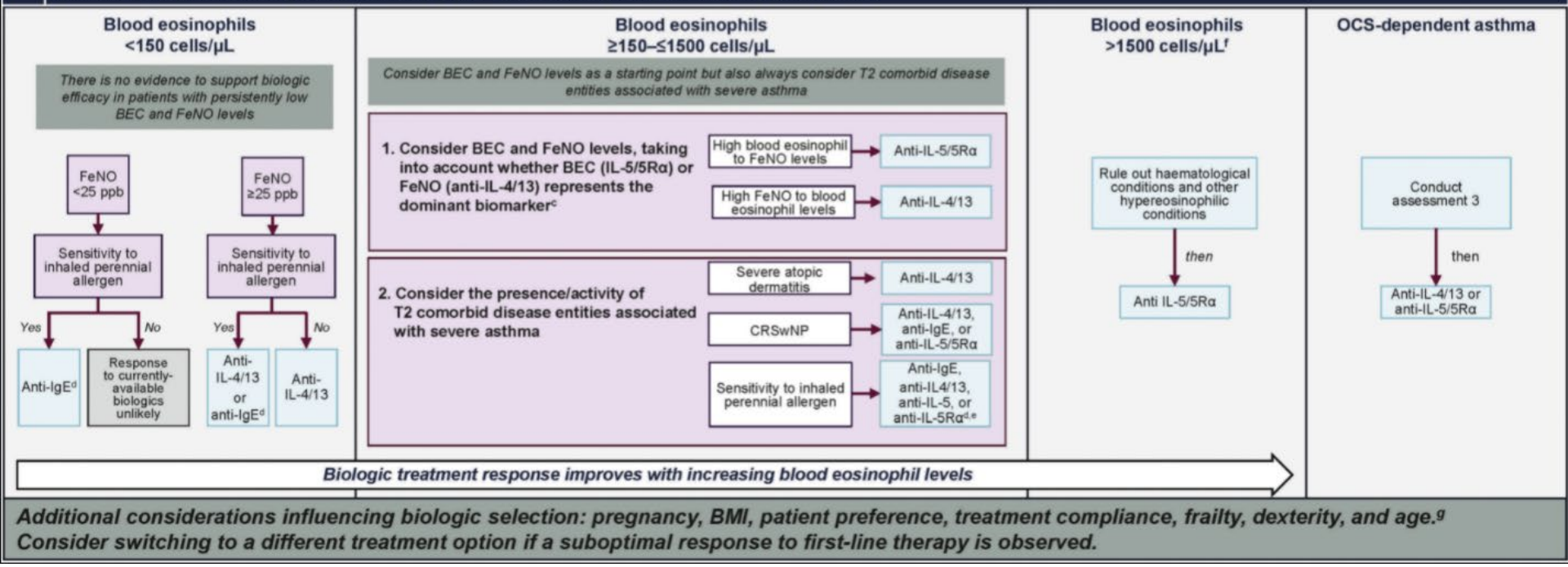
CRSwNP



Atop. Dernatitis

EGPA? Eosinophile Pneumonie?

Baseline assessment	
1	Confirm presence of severe asthma, according to the GINA report [12], and T2 inflammation (OCS dependency or exacerbations ≥2 per year). Identify and address adherence to ICS and other controller medication treatment, comorbidities, and potential exposure to risk factors and complicating factors[a]
2	Establish blood eosinophil levels and FeNO levels[b]
3	Validate eosinophil levels by reviewing historic blood eosinophil counts, performing repeat measures, and confirming the presence/activity of T2 asthma and comorbid disease entities associated with severe asthma. If historic eosinophil counts are not available, consider an OCS-tapering approach in asymptomatic patients receiving daily or frequent OCS treatment to assess for elevated eosinophil levels
4	Biomarkers and comorbid disease entities associated with severe asthma should be considered in combination and in context. Consider T2 comorbid disease entities associated with severe asthma (e.g., severe atopic dermatitis, CRSwNP, perennial allergy, EGPA, eosinophilic pneumonia, and hypereosinophilic syndrome), their severity relative to asthma, and whether they are a predictor of response to biologics or a treatment target — address the greatest clinical need for the patient



Roland Buhl, Elisabeth Bel, Arnaud Bourdin, Ignacio Dávila, Jo A. Douglass, J. Mark FitzGerald, David J. Jackson, Njira L. Lugogo, Andrea Matucci, Ian D. Pavord, Michael E. Wechsler, Monica Kraft: Effective Management of Severe Asthma with Biologic Medications in Adult Patients: A Literature Review and International Expert Opinion, The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, Volume 10, Issue 2, **2022**, Pages 422-432

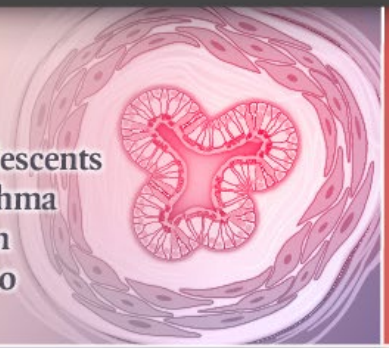
Tezepelumab für schweres Asthma (NAVIGATOR)

1. Injektion alle 4 Wochen
2. Hemmt die **Wirkung** von Thymus-Stroma-Lymphopoietin (TSLP), ein epitheliales Zytokin früh in der Entzündungskaskade.

Tezepelumab in Patients with Severe, Uncontrolled Asthma

PHASE 3, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, CONTROLLED TRIAL

1061
Adults and adolescents who had ≥2 asthma exacerbations in preceding 12 mo



	Tezepelumab	Placebo
Annualized rate of asthma exacerbations over 52 wk	0.93 95% CI, 0.80 to 1.07	2.10 95% CI, 1.84 to 2.39
	Rate ratio, 0.44; 95% CI, 0.37 to 0.53; P<0.001	
Adverse events	77.1%	80.8%
Serious adverse events	9.8%	13.7%

Tezepelumab reduced exacerbations in patients with severe, uncontrolled asthma.

A. Menzies-Gow et al. 10.1056/NEJMoa2034975

Copyright © 2021 Massachusetts Medical Society

Wann Überweisung zum Spezialisten?

- Unsichere Diagnose
- Schwer zu behandelndes Asthma
- Therapienebenwirkungen
- Häufige Verschlechterungen
- Weitergehende Abklärung von allergischen Auslösern (Allergologe) oder Vd. a. Berufsasthma
- Schwere Rhinitis/Sinusitis/Polypen (HNO-Arzt)

USZ Universitäts Spital Zürich

USZ Universitäts Spital Zürich

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit