

Entschlüsselung von Endotypen für die Behandlungsauswahl bei schwerem Typ-2-Asthma



Haftungsausschluss

- *Nicht zugelassene Produkte oder nicht zugelassene Verwendungen von zugelassenen Produkten können von der Fakultät diskutiert werden; diese Situationen können den Zulassungsstatus in einer oder mehreren Rechtsordnung(en) widerspiegeln*
- *Die präsentierende Fakultät wurde von USF Health und touchIME beraten, um sicherzustellen, dass sie alle Hinweise auf eine nicht gekennzeichnete oder nicht zugelassene Verwendung offenlegt.*
- *Eine Billigung nicht zugelassener Produkte oder nicht zugelassener Verwendungen durch USF Health oder touchIME wird durch die Erwähnung dieser Produkte oder Verwendungen in USF Health- oder touchIME-Aktivitäten weder ausgesprochen noch impliziert.*
- *USF Health und touchIME übernehmen keine Verantwortung für Fehler oder Auslassungen.*

Expertenpodium



Dr. Katharine Woessner (Vorsitzende)

Scripps Clinic Medical Group,
San Diego, Kalifornien, USA



Prof. Louis-Philippe Boulet

Laval University,
Québec City, Kanada



Prof. Arnaud Bourdin

Arnaud de Villeneuve Hospital,
Montpellier, Frankreich



Tagesordnung

Was sind die schwerwiegenden Folgen von schwerem Typ-2-Asthma?

Welche Rolle spielen Endotypisierung und Biomarker bei der Auswahl der Behandlung von schwerem Typ-2-Asthma?

Wie werden aktuelle Daten und klinische Leitlinien für die langfristige Behandlung von Patienten mit schwerem Typ-2-Asthma genutzt?

Was sind die ernstesten Folgen von schwerem Typ-2-Asthma?

Dr. Katharine Woessner

Scripps Clinic Medical Group,
San Diego, Kalifornien, USA

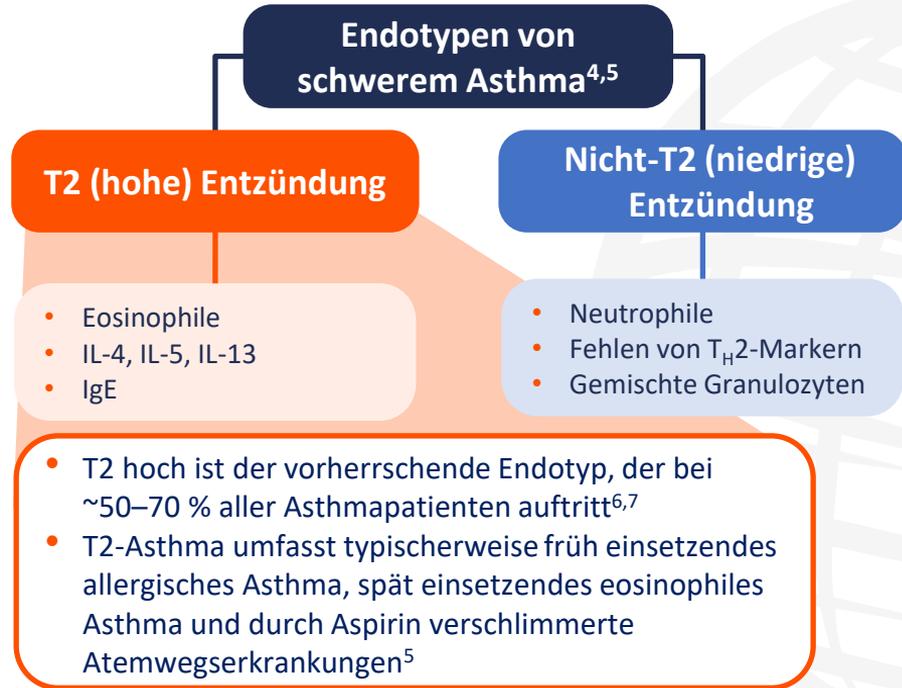


Schweres Asthma und seine Endotypen

- Die von den ERS/ATS¹- und GINA²-Leitlinien verwendete **Definition von schwerem Asthma** lässt sich wie folgt zusammenfassen:

Asthma, das trotz guter Therapietreue bei optimierter Anwendung von hoch dosierten Inhalierten Kortikosteroiden-an-LABA und Behandlung von Einflussfaktoren unkontrolliert ist, oder Asthma, das sich verschlechtert, wenn die Dosis der hoch dosierten Behandlung herabgesetzt wird²

- Etwa 4–10 % der Patienten mit Asthma haben schweres Asthma^{1,3}



ATS, American Thoracic Society; ERS, European Respiratory Society; GINA, Global Initiative for Asthma; IgE, Immunglobulin E; IL, Interleukin; LABA, Beta-Agonisten mit lang anhaltender Wirkung; T2, Typ 2; T_H2, T-2 Helferzellen.

1. Chung KF, et al. *Eur Respir J*. 2014;43:343–73; 2. GINA. 2021. Verfügbar unter: www.ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/08/SA-Pocket-guide-v3.0-SCREEN-WMS.pdf (abgerufen am 27. Oktober 2021); 3. Hekking P-PW, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:896–902; 4. Godar M, et al. *MAbs*. 2018;10:34–45; 5. Kuruville ME, et al. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56:219–33; 6. Seys SF, et al. *Respir Res*. 2017;18:39; 7. Peters MC, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:388–94.

Die klinische und sozioökonomische Belastung durch schweres Asthma



Symptome und körperliche Funktion

- 89 % berichten über tägliches pfeifendes Atemgeräusch, 56 % über Husten und 39 % über Kurzatmigkeit¹
- Bis zu 94 % berichten von Müdigkeit und schlechter Schlafqualität¹
- 69 % berichten über Einschränkungen der körperlichen Aktivität¹
- Begleiterkrankungen häufiger bei schwerem als bei leichtem bis mittelschwerem Asthma²



Von Patienten gemeldete soziale und wirtschaftliche Belastung

- Niedrigere Beschäftigungsquoten bei schwerem gegenüber mildem Asthma²
- Häufige Arbeitsplatzwechsel²
- 73 % berichten über eine geringere Arbeitsproduktivität¹
- Erhebliche soziale Einschränkungen³



Behandlungsbelastung

- Kann das Selbstmanagement eines komplexen Behandlungsschemas mit mehreren Geräten erfordern¹
- Anfängliche Verbesserungen der Lebensqualität durch langfristige orale Kortikosteroide können durch Nebenwirkungen wieder zunichtegemacht werden⁴



Belastung des Gesundheitssystems

- Im Schnitt 0,6–2,0 Besuche in der Notaufnahme und 0,5–0,6 Krankenhausaufenthalte jährlich²
- Kosten der Krankenhausaufenthalte > 10.000 €/Patient/Jahr²

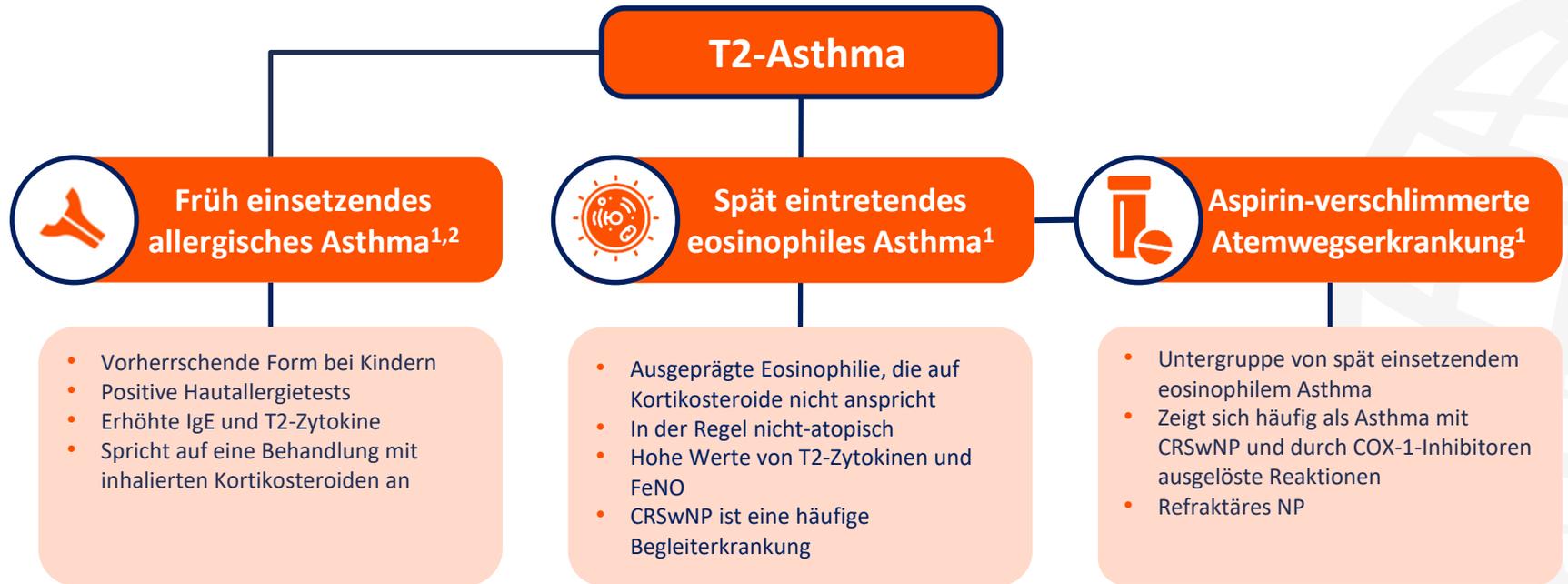
Welche Rolle spielen Endotypisierung und Biomarker bei der Auswahl der Behandlung von schwerem Typ-2-Asthma?

Dr. Katharine Woessner

Scripps Clinic Medical Group,
San Diego, Kalifornien, USA



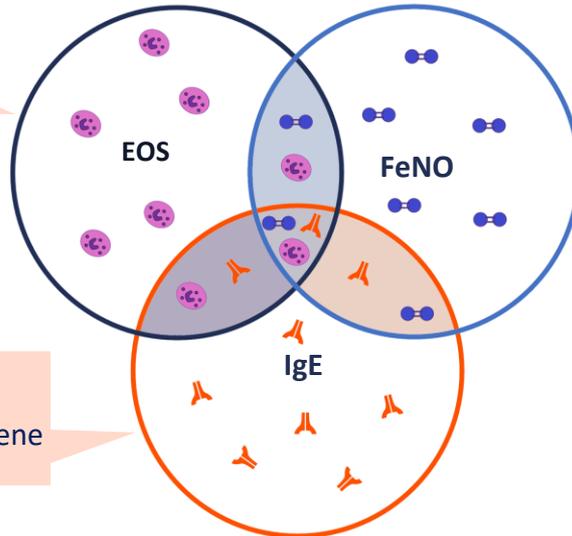
Phänotypen innerhalb des Asthma-Endotyps T2



Biomarkers for T2 asthma¹⁻³

T2-Entzündung kann durch einzelne oder eine Kombination von Biomarkern nachgewiesen werden

- Blut EOS $\geq 150/\mu\text{L}$
- Sputum EOS $\geq 2\%$



- FeNO ≥ 20 Teile pro Milliarde

- Haut-Prick-Tests
- Spezifisches IgE für relevante Allergene



Biomarker müssen möglicherweise **bis zu dreimal mit der niedrigstmöglichen oralen Kortikosteroide-Dosis bewertet werden.**

EOS, Eosinophile; FeNO, fraktionierte ausgeatmete Salpetersäure; GINA, Global Initiative for Asthma; IgE, Immunglobulin E; T2, Typ 2.

1. GINA. 2021. Verfügbar unter: www.ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/08/SA-Pocket-guide-v3.0-SCREEN-WMS.pdf (abgerufen am 27. Oktober 2021);

2. Ray A, et al. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015;308:L130-40; 3. Brusselle GG, et al. *Nat Med.* 2013;19:977-9.

Patientenfall



- 40-jährige Frau mit schwerem Asthma
- Derzeitige Behandlung mit hoch dosierten, inhalierten Kortikosteroide
- Wiederkehrende Verschlimmerungen und anhaltende Symptome
- Bislang keine Biomarker-Analyse/Endotypisierung

Welche Biomarker-Tests würden Sie für diesen Patienten veranlassen, und wie würden die Ergebnisse Ihre Behandlungsentscheidung beeinflussen?

Wie werden aktuelle Daten und klinische Leitlinien für die langfristige Behandlung von Patienten mit schwerem Typ-2-Asthma genutzt?

Dr. Katharine Woessner

Scripps Clinic Medical Group,
San Diego, Kalifornien, USA



Systematischer Ansatz zur Behandlung von schwerem T2-Asthma

- **Internationale ERS/ATS-Leitlinien** – Empfehlungen für die Behandlung von schwerem Asthma¹
- **GINA 2021 Pocket Guide für schwer zu behandelndes und schweres Asthma** – Zusammenfassung für die klinische Praxis²
- **EAACI-Leitlinien** – Empfehlungen zur Verwendung von Biologika³

Zu den Empfehlungen gehören:

- **Bedeutung der Bewertung** schwerer Asthma-Phänotypen²
- **Berücksichtigung einer gezielten Biologikatherapie** bei Patienten mit schwerem Asthma³
- **Ein Entscheidungsbaum** für die Beurteilung und Behandlung von schwerem Asthma²

GINA 2021 Pocket Guide: Allgemeine Schritte für die Behandlung von schwerem Asthma²

1

Untersuchung und Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen mit schwer zu behandelndem Asthma



2

Schwere Phänotypen bewerten und behandeln
Erwägung zusätzlicher nicht-biologischer und zusätzlicher biologischer T2-gerichteter Behandlungen



3

Überwachung/Management der Behandlung

Aktuelle Daten zu Biologika bei Patienten mit schwerem Asthma

Biologisches Präparat	Indikation ¹	Studiendetails	Studienpopulation	Ergebnisse
Benralizumab (anti-IL-5Rα)²	<ul style="list-style-type: none"> Zusätzliches, schweres eosinophiles Asthma 	<ul style="list-style-type: none"> PONENTE einarmige offene Studie (NCT03557307) Algorithmus zur Steroidreduzierung nach Beginn der Behandlung mit Benralizumab 	Erwachsene mit schwerem eosinophilem Asthma unter oraler Langzeitbehandlung mit Kortikosteroiden	<ul style="list-style-type: none"> 63 % vermieden die oralen Kortikosteroide; 82 % vermieden die oralen Kortikosteroide oder erreichten eine Dosierung von ≤5 mg 75 % hatten keine Verschlimmerungen während der Reduzierung der oralen Kortikosteroide
Dupilumab (anti-IL-4Rα)³	<ul style="list-style-type: none"> Zusätzliches, schweres/von der Behandlung mit oralen Kortikosteroiden abhängiges, eosinophiles/T2-Asthma CRSvNP 	<ul style="list-style-type: none"> TRAVERSE-Phase-III-OLE (NCT02134028)⁴ Langfristige Sicherheit/Wirksamkeit 	Patienten aus Elternstudien mit mittelschwerem oder von der Behandlung mit oralen Kortikosteroiden abhängigem schwerem Asthma	<ul style="list-style-type: none"> Sicherheit/Wirksamkeit ähnlich wie bei den Elternstudien Ergebnisse der T2-Entzündungsuntergruppe über 148 Wochen: <ul style="list-style-type: none"> - AER ging nach und nach zurück - Verbesserung der Lungenfunktion
Mepolizumab (anti-IL-5)⁵	<ul style="list-style-type: none"> Zusätzliches, schweres eosinophiles Asthma EGPA 	<ul style="list-style-type: none"> REALTI-A Eine beobachtende Kohortenstudie Wirksamkeit/Sicherheit 	Patienten mit schwerem Asthma	<p>Nach 1 Jahr Nachuntersuchung:</p> <ul style="list-style-type: none"> 69 % weniger klinisch signifikante Verschlimmerungen 77 % weniger Krankenhauseinweisungen oder Besuche in der Notaufnahme
Itepekimab (anti-IL-33)⁶	<ul style="list-style-type: none"> Prüfpräparat 	<ul style="list-style-type: none"> Phase-II-Studie (NCT03387852) Itepekimab vs. Itepekimab + Dupilumab vs. Dupilumab vs. PBO 	Erwachsene mit mittelschwerem Asthma, die inhalierte Kortikosteroide + LABA erhalten	<ul style="list-style-type: none"> Itepekimab verbesserte gegenüber PBO die Asthmakontrolle Itepekimab-Monotherapie: 22 % hatten keine Asthmakontrolle Itepekimab + Dupilumab: 27 % hatten keine Asthmakontrolle
Tezepelumab (Anti-TSLP)⁷	<ul style="list-style-type: none"> Prüfpräparat 	<ul style="list-style-type: none"> NAVIGATOR-Phase-III-Studie (NCT03347279) Wirksamkeit/Sicherheit 	Erwachsene mit schwerem, unkontrolliertem Asthma	<ul style="list-style-type: none"> Deutliche Verbesserung bei AER vs. PBO plus Behandlungsstandard* nach 1 Jahr (p<0,001)

*Behandlungsstandard definiert als mittel- oder hochdosierte inhalative Kortikosteroide plus mindestens eine zusätzliche Kontrollmedikation mit oder ohne orale Kortikosteroide.

AER, annualisierte Verschlimmerungsrate; CRSvNP, Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; EGPA, eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis; IL, Interleukin; LABA, langwirksame Beta-Agonisten; OLE, offene Anschluss-Studie; PBO, Placebo; Rα, Rezeptor-Alpha-Untereinheit; T2, Typ 2; TSLP, thymisches stromales Lymphopoietin.

1. GINA. 2021. Verfügbar unter: www.ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf (abgerufen am 11. November 2021);

2. Menzies-Gow A, et al. *Lancet Respir Med.* 2021. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00352-0; 3. Wechsler ME, et al. *Lancet Respir Med.* 2021. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00322-2;

4. NCT02134028. Verfügbar unter: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02134028 (abgerufen am 9. November 2021); 5. Harrison T, et al. *Eur Respir J.* 2020;56:2000151;

6. Wechsler ME, et al. *N Engl J Med.* 2021;385:1656–68; 7. Menzies-Gow A, et al. *N Engl J Med.* 2021;384:1800–9.

Patientenfall



- 52-jähriger männlicher Patient
- Derzeitige Behandlung mit einer biologischen Therapie nach längerer Behandlung mit konventioneller Therapie
- Die konventionelle Therapie führte zu einer kumulativen Exposition gegenüber inhalierten Kortikosteroiden, die die Symptome nicht unter Kontrolle brachten und die Lebensqualität des Patienten belasteten
- Biomarker: Eosinophile im Blut 200 Zellen/ μ l und FeNO 25 Teile pro Milliarde

Welche Auswirkungen erwarten Sie von entstehenden biologischen Therapien auf die Lebensqualität und die langfristige Behandlung dieses Patienten mit T2-Asthma?