

# 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

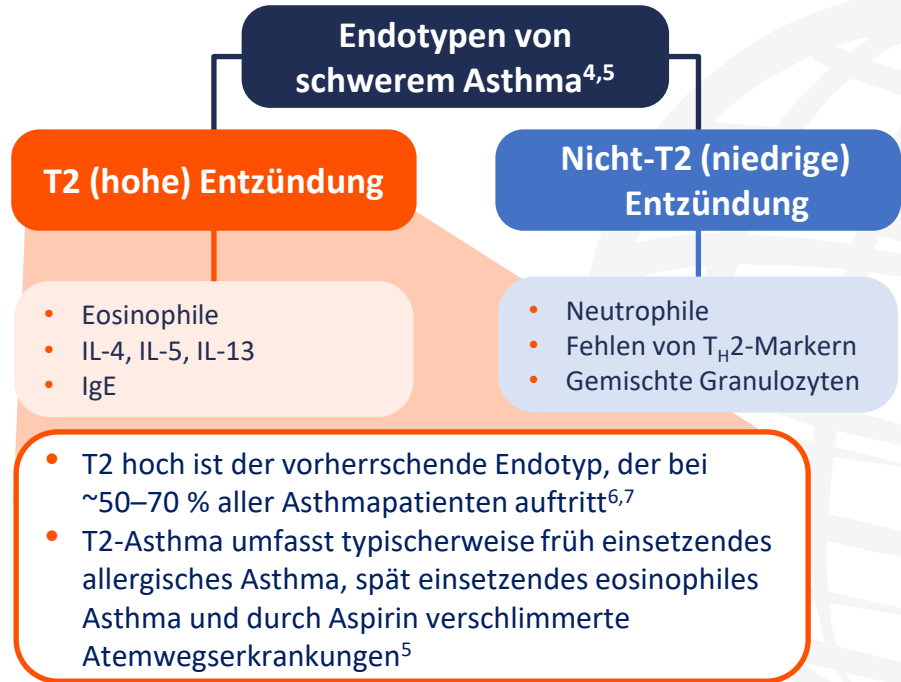


# Schweres Asthma und seine Endotypen

- Die von den ERS/ATS<sup>1</sup>- und GINA<sup>2</sup>-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 wird<sup>2</sup>*

- Etwa 4–10 % der Patienten mit Asthma haben schweres Asthma<sup>1,3</sup>



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<sub>H</sub>2, 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](http://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. Kuruwilla 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 Kurzatmigkeit<sup>1</sup>
- Bis zu 94 % berichten von Müdigkeit und schlechter Schlafqualität<sup>1</sup>
- 69 % berichten über Einschränkungen der körperlichen Aktivität<sup>1</sup>
- Begleiterkrankungen häufiger bei schwerem als bei leichtem bis mittelschwerem Asthma<sup>2</sup>



## Von Patienten gemeldete soziale und wirtschaftliche Belastung

- Niedrigere Beschäftigungsquoten bei schwerem gegenüber mildem Asthma<sup>2</sup>
- Häufige Arbeitsplatzwechsel<sup>2</sup>
- 73 % berichten über eine geringere Arbeitsproduktivität<sup>1</sup>
- Erhebliche soziale Einschränkungen<sup>3</sup>



## Behandlungsbelastung

- Kann das Selbstmanagement eines komplexen Behandlungsschemas mit mehreren Geräten erfordern<sup>1</sup>
- Anfängliche Verbesserungen der Lebensqualität durch langfristige orale Kortikosteroide können durch Nebenwirkungen wieder zunichtegemacht werden<sup>4</sup>



## Belastung des Gesundheitssystems

- Im Schnitt 0,6–2,0 Besuche in der Notaufnahme und 0,5–0,6 Krankenhausaufenthalte jährlich<sup>2</sup>
- Kosten der Krankenhausaufenthalte > 10.000 €/Patient/Jahr<sup>2</sup>

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

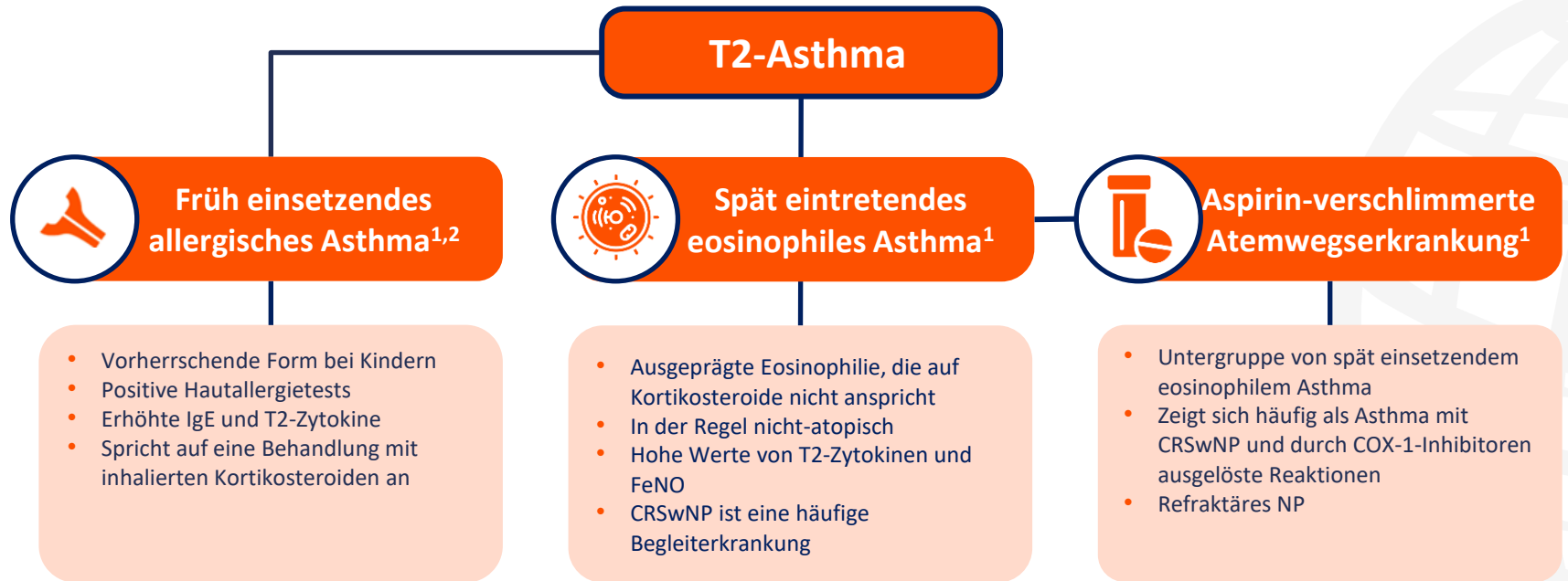
**Dr. Katharine Woessner**

Scripps Clinic Medical Group,  
San Diego, Kalifornien, USA





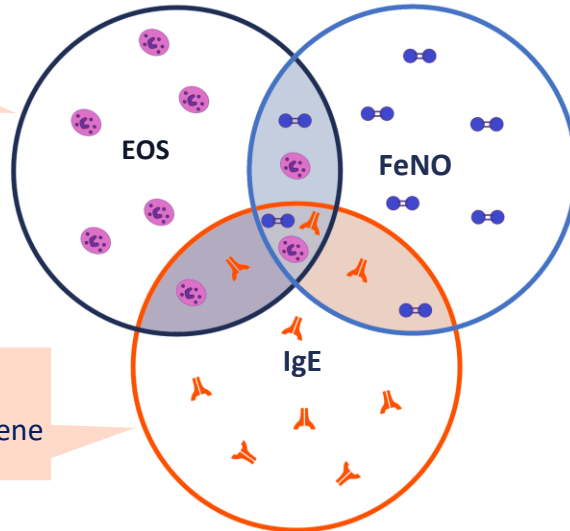
# Phänotypen innerhalb des Asthma-Endotyps T2



# Biomarkers for T2 asthma<sup>1-3</sup>

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

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



- FeNO  $\geq 20$  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](http://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 Asthma<sup>1</sup>
- **GINA 2021 Pocket Guide für schwer zu behandelndes und schweres Asthma** – Zusammenfassung für die klinische Praxis<sup>2</sup>
- **EAACI-Leitlinien** – Empfehlungen zur Verwendung von Biologika<sup>3</sup>

Zu den Empfehlungen gehören:

- **Bedeutung der Bewertung** schwerer Asthma-Phänotypen<sup>2</sup>
- **Berücksichtigung einer gezielten Biologikatherapie** bei Patienten mit schwerem Asthma<sup>3</sup>
- **Ein Entscheidungsbaum** für die Beurteilung und Behandlung von schwerem Asthma<sup>2</sup>

## GINA 2021 Pocket Guide: Allgemeine Schritte für die Behandlung von schwerem Asthma<sup>2</sup>

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

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

AER, annualisierte Verschlimmerungsrate; CRSwNP, 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](http://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](http://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/ $\mu$ 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?**