ASTMA
BIOLOOGILINE RAVI

Pille Mukk

SE PERH pulmonoloog

14.02.2019, Tallinn

Eesti Reumatoloogia Selts
Estonian Society for Rheumatology

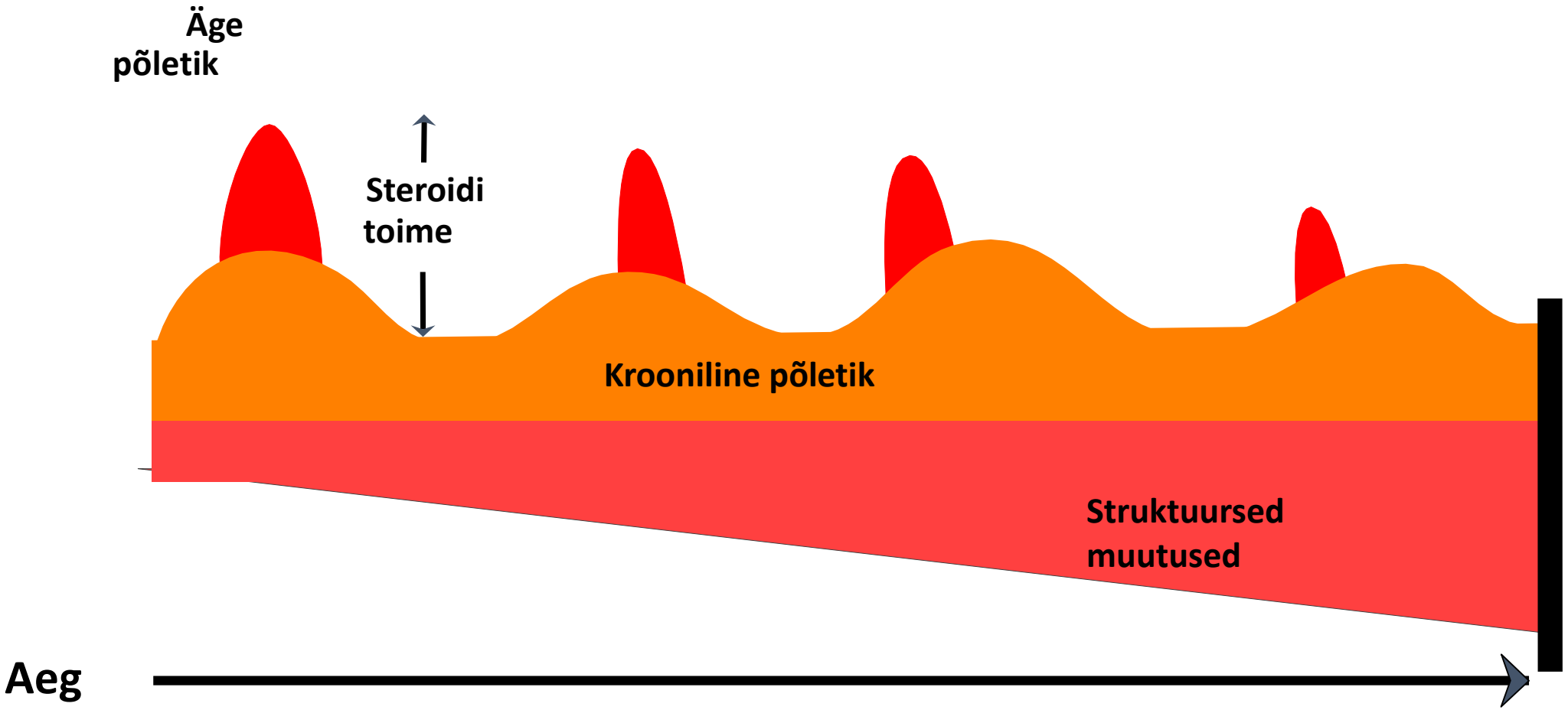
Meditsiini UUDISED

ASTMA on heterogeenne haigus, mida tavaliselt iseloomustab krooniline põletikuline protsess hingamisteedes.

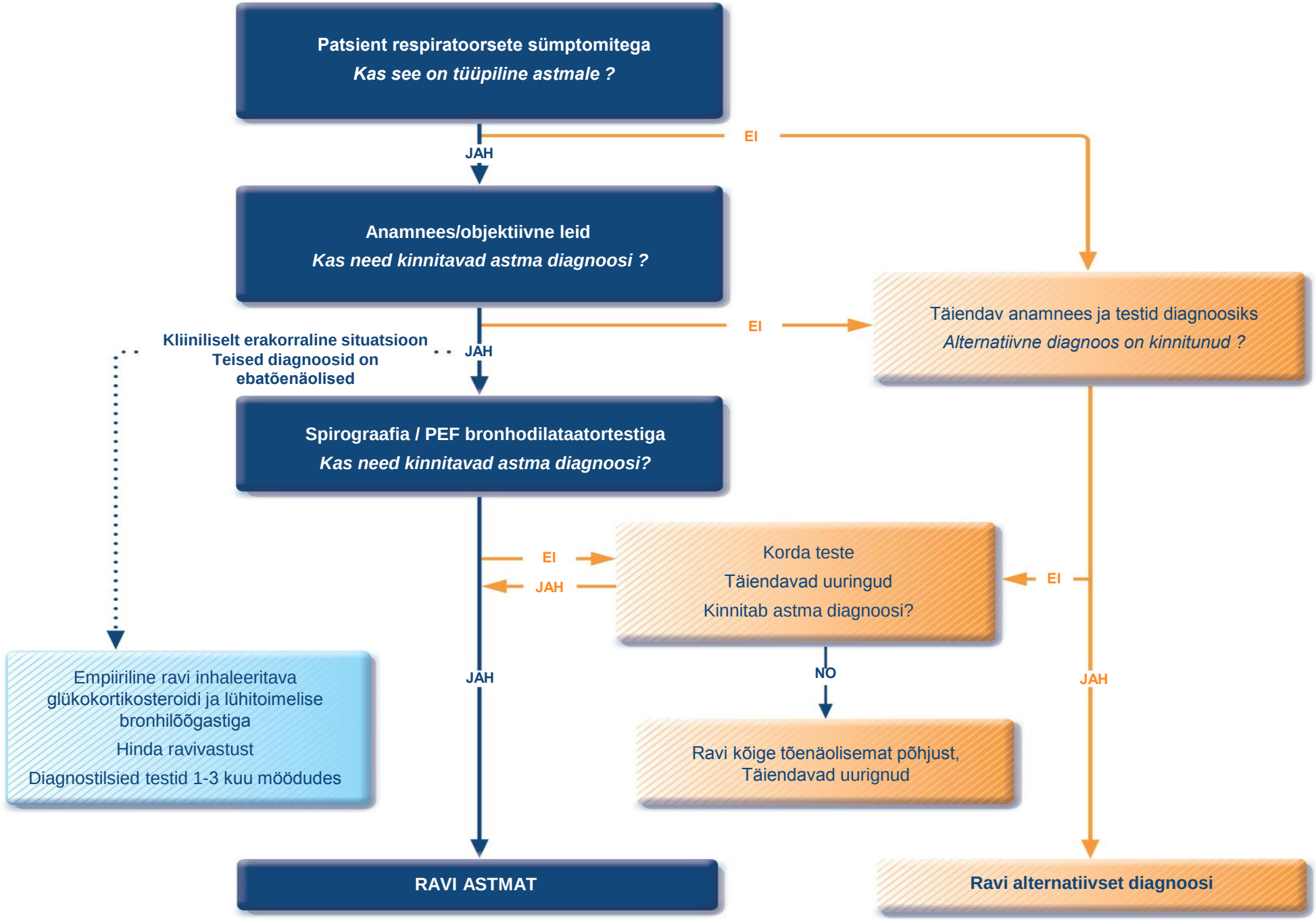
Astmale on tüüpiline järgnevate respiratoorsete sümptomite olemasolu: vilistav hingamine, rindkere pingsustunne, hingamisraskus ja köha.

Astma sümptomid on tavaliselt seotud laialdase, kuid muutliku õhuvoolu takistusega hingamisteedes, mis on vähemalt osaliselt taaspöörduv kas spontaanselt või ravi toimel

Astmaatiline põletik kui immuunpatoloogiline kaskaadmehhanism

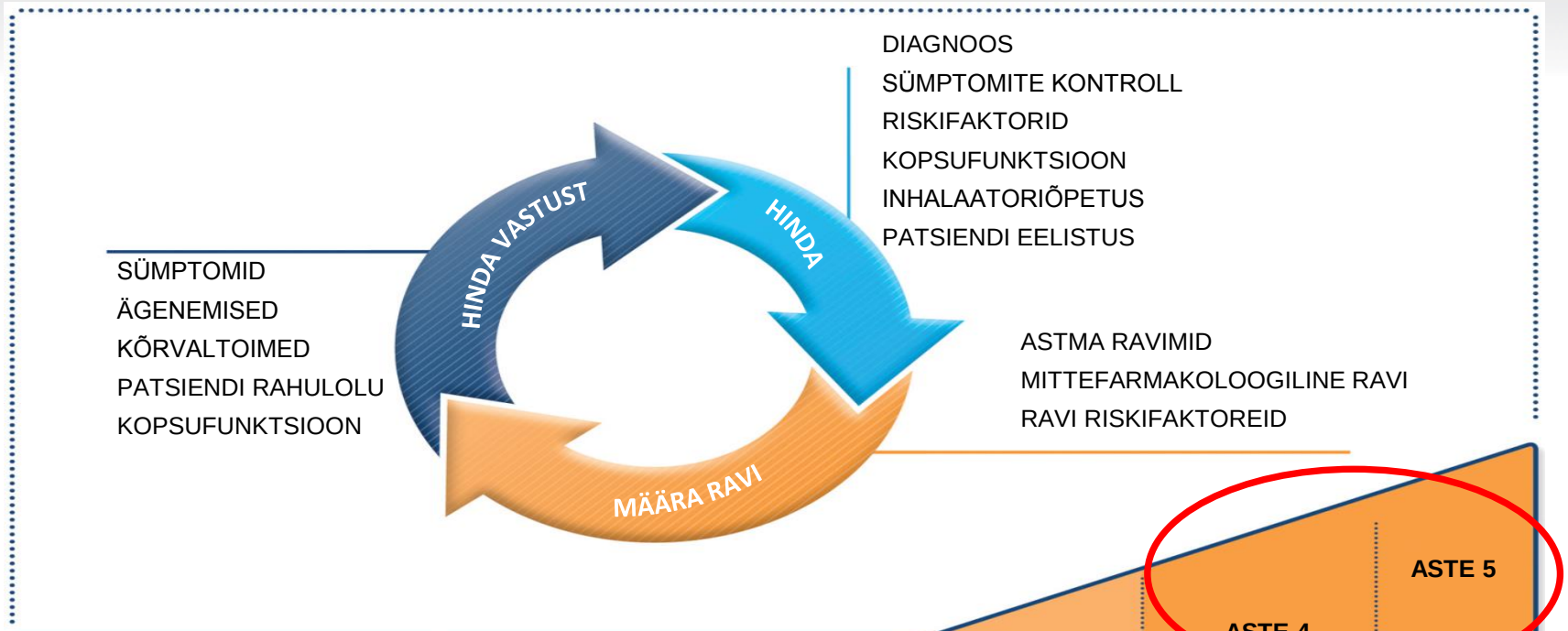


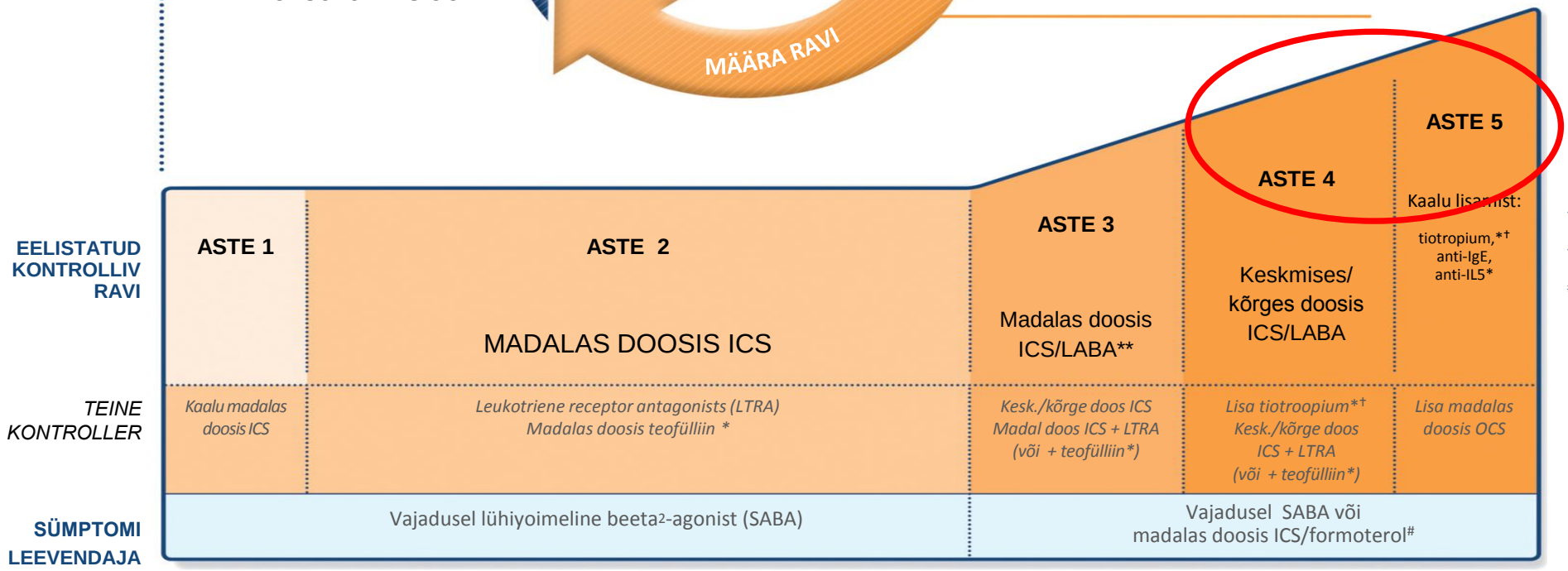
Barnes PJ



© Global Initiative for Asthma

ASTMA FARMAKOTERAAPIA - ASTMELINE RAVI





*mitte lastele <12 a.

**lastele 6-11 a.eelistatud keskmine doos

#BDP/formoterol or BUD/ formoterol nii püsi- kui hooravimina

† Tiotropium ≥12 a. Ägenemiste koraal

© Global Initiative for Asthma

Raske astma

Faktid

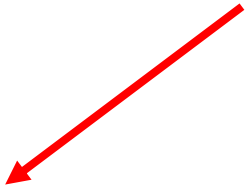
- Vaatamta pingutustele on raske astma käsitlus kaugel optimaalsest
- Ka uute ravimite tulek ei ole viimastel aastatel raske astma ravi palju tulemuslikumaks teinud

Põhjused

- Patsiendid on kliiniliselt üksteisest väga erinevad
- Astma erinevad meh.-d
- Prekliinilistes mudelites töötavad ravimid ei anna oodatud tulemusi praktikas

RASKE ASTMA

Kas see on astma?
Olulised kaasuvad haigused



Raskesti ravitav
astma

Lancet 2008;

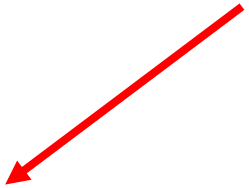
Raskesti ravitav raske astma

Neli olulist küsimust, mis peavad olema vastatud kuue kuu jooksul peale esmast pöördumist:

- On see ikka astma?
- Kas patsient võtab ravimeid nii nagu on määratud raviarsti poolt?
- Kas esinevad kaasnevad haigused või teised faktorid, mis võivad mõjutada astma kontrolli?
- Kas võimalikud astma ravi kõrvaltoimed on hinnatud ja ravitud?

RASKE ASTMA

Kas see on astma?
Olulised kaasuvad haigused





Raskesti ravitav
astma

Raske,
ravile resistentne astma

Lancet 2008;

Raske astma definitsioon

Astma, mis vajab kõrget inhaleeritava korstikosteroidi doosi koos teise astmat kontrolliva raviga ja/või süsteemset kortikosteroidi (>50% eelmisel aastal) selleks, et hoida haigust kontrolli all või astma, mis jääb kontrollimatuks vaatamata sellisele ravile.

Esinemissagedus ei ole täpselt teada

- < 5-10%

TABLE 3 Definition of severe asthma for patients aged ⩾6 years

Asthma which requires treatment with guidelines suggested medications for GINA steps 4–5 asthma (high dose ICS# and LABA or leukotriene modifier/theophylline) for the previous year or systemic CS for ⩾50% of the previous year to prevent it from becoming "uncontrolled" or which remains "uncontrolled" despite this therapy

Uncontrolled asthma defined as at least one of the following:

1) Poor symptom control: ACQ consistently >1.5, ACT <20 (or "not well controlled" by NAEPP/GINA guidelines)
2) Frequent severe exacerbations: two or more bursts of systemic CS (>3 days each) in the previous year
3) Serious exacerbations: at least one hospitalisation, ICU stay or mechanical ventilation in the previous year
4) Airflow limitation: after appropriate bronchodilator withhold FEV1 <80% predicted (in the face of reduced FEV1/FVC defined as less than the lower limit of normal)

Controlled asthma that worsens on tapering of these high doses of ICS or systemic CS (or additional biologics)

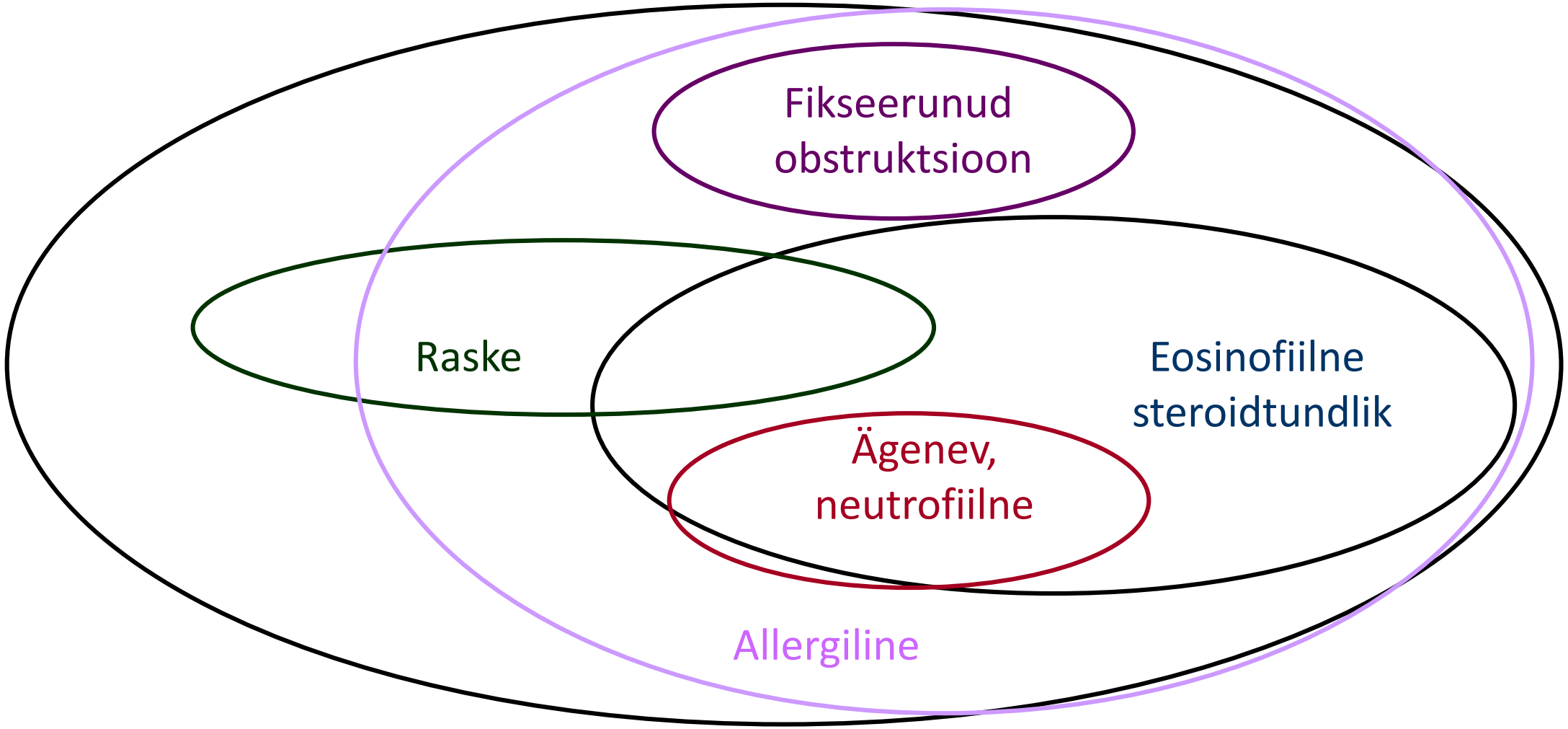
Chung *et al*, ATS/ERS severe asthma guidelines ERJ 2014

Patsientide arv Eestis ?

		Pts arv
okt 2015 - sept 2017 J45 dgn-ga SR välja ostnud pts arv		56 426
Täiskasvanuid (20+a)		44 769
Pts arv 12 -kuise jälgimisajaga valimis		36 392
OCS pts	**(Kontrollimata astma?)**	1 448
OCS pts: Pts, kel >180 OCS 5mg annuseid 12 kuud	**(Miks OCS püsiravi?)**	465
OCS pts: Pts, kes võtavad suures annuses ICS/LABA	**(Raske astma?)**	195
OCS pts: Lisaks kolmas astmat raviv kontroller	**(Raske astma?)**	**96**
Ei OCS pts: Pts, kes võtavad suures annuses ICS/LABA		7 097
Ei OCS pts: Pts, kes võtavad suures annuses ICS/LABA ja SABA ülekasutus	**(Kontrollimata astma?)**	1 710
Ei OCS pts: Lisaks kolmas astmat raviv kontroller	**(Raske astma?)**	**428**
Võimalik kontrollimata astma: Kokku pts, kes võtavad suures annuses ICS/LABA suuri annuseid koos SABA ülekasutusega ja/või >180 OCS 5mg annuseid 12 kuud		1 905
Kokku pts, kes võtavad suures annuses ICS/LABA koos SABA ülekasutusega ja/või >180 OCS 5mg annuseid 12 kuud ning lisaks kolmas astmat raviv kontroller		**524**

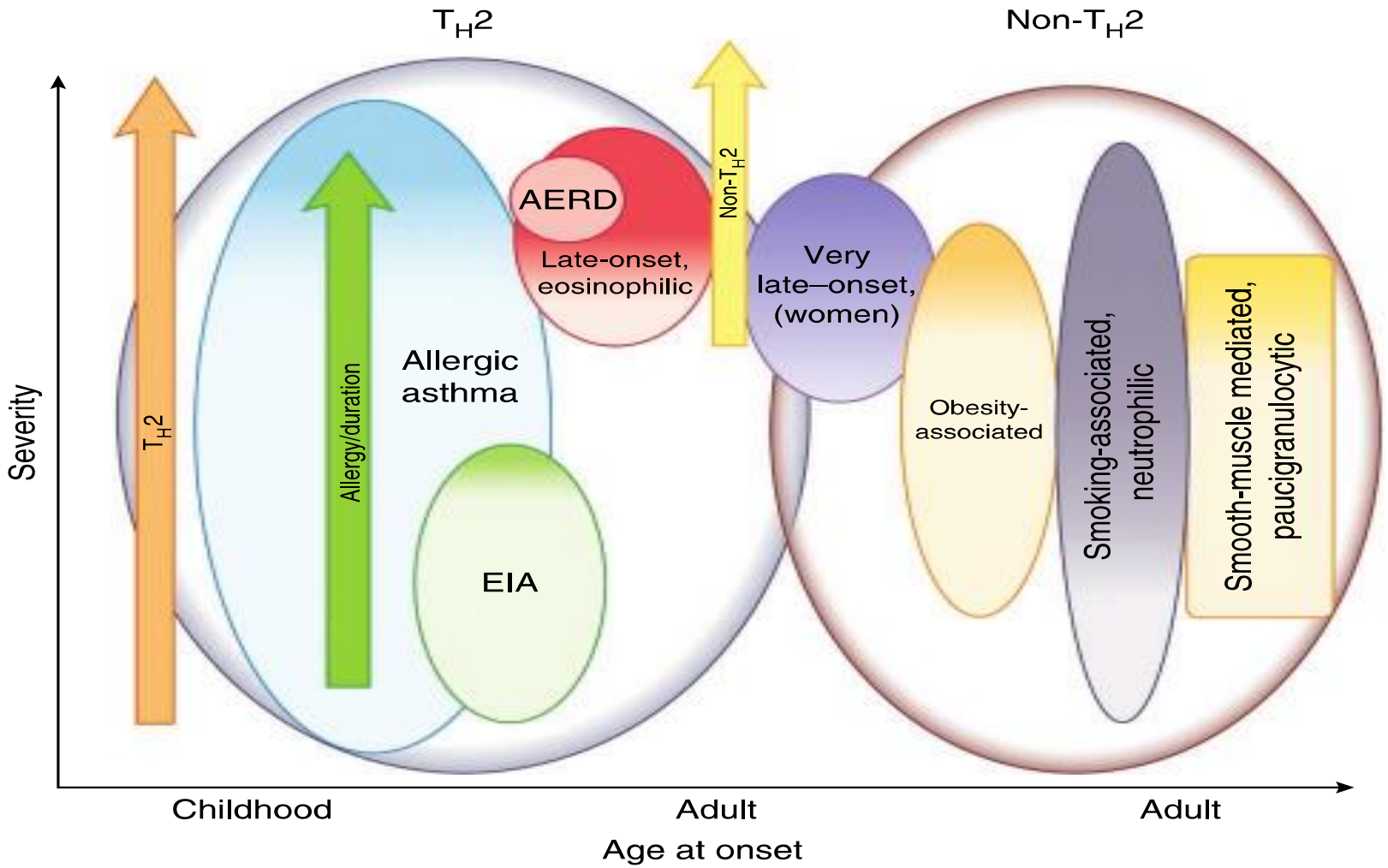
Analüüs on valminud Eesti Haigekassa, Eesti Kopsuarstide Seltsi ja AstraZeneca koostöös

Astma kliinilised fenotüübid



Bel EH, Curr Opin Pulm Med 2004;10:44-50
Wenzel S, Lancet 2006;386:804-813

Astma fenotüübid

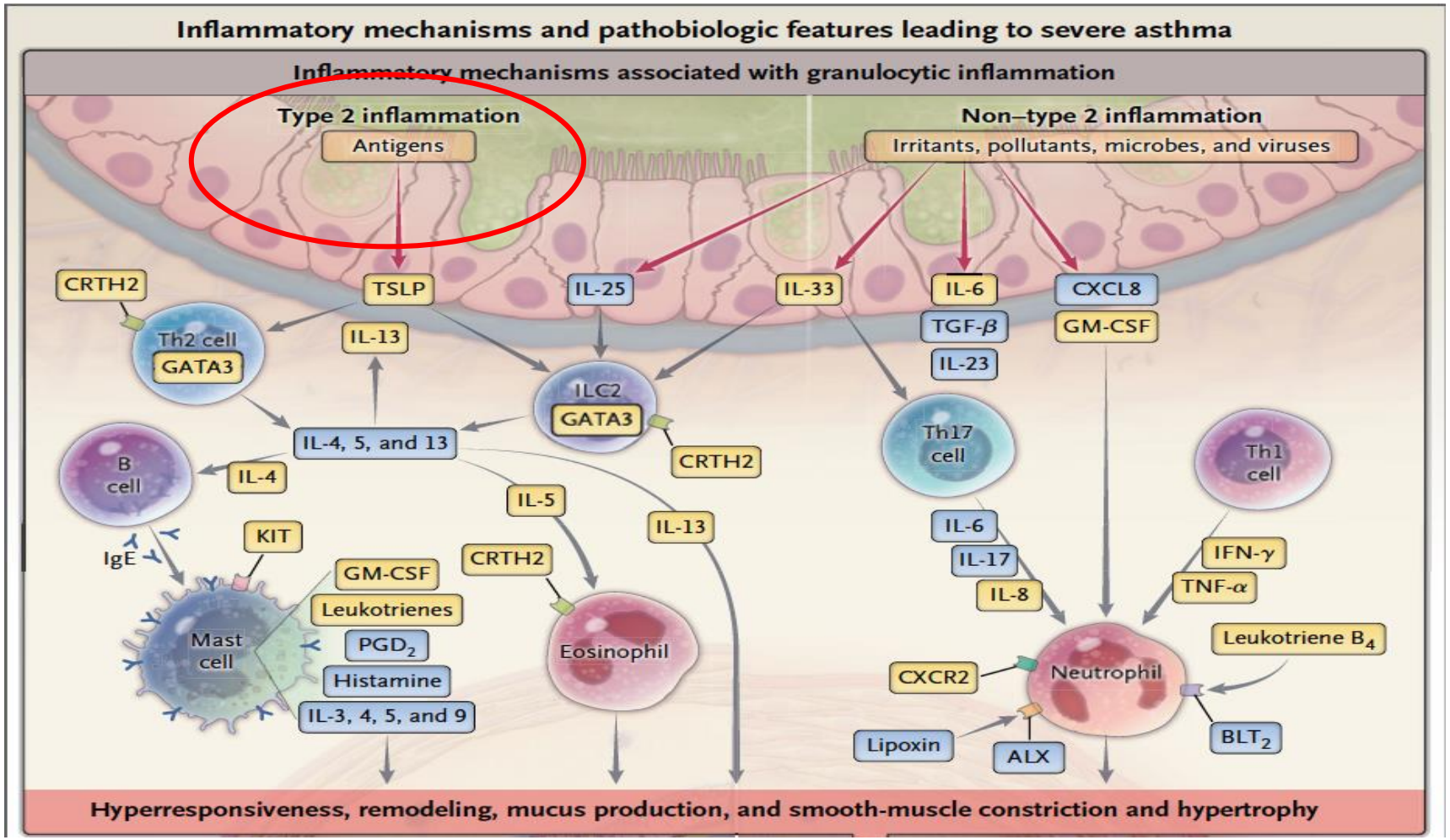


Wenzel Nat Med 2012

Endotüüp

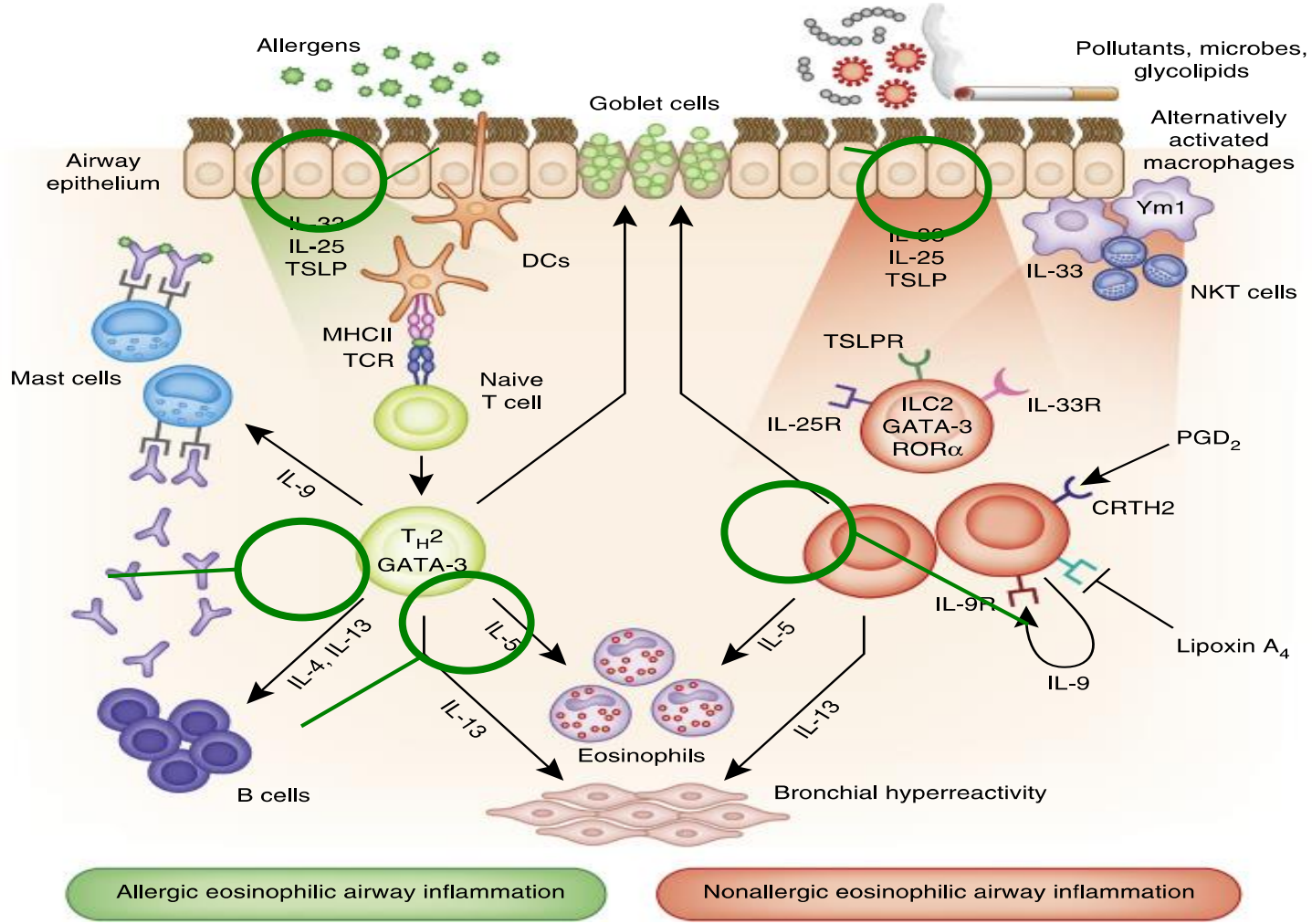
Spetsiifiline bioloogiline rada, mis selgitab fenotüübi omadusi.

TH2-high



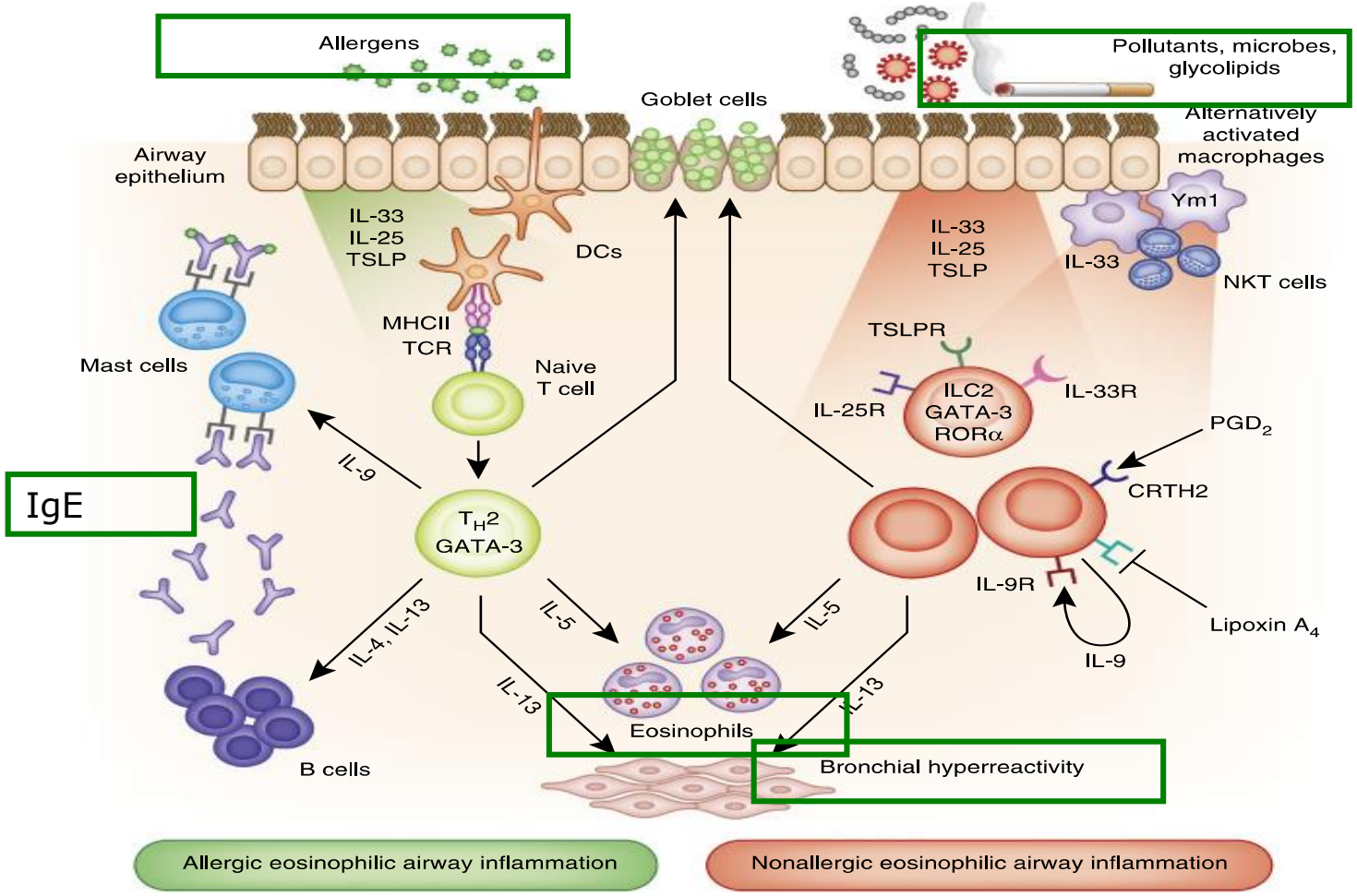
TH2-low

TH2 high Endotüüp



Lambrecht & Hammad. Nat Immunol. 2015

Mõõdetavad biomarkerid

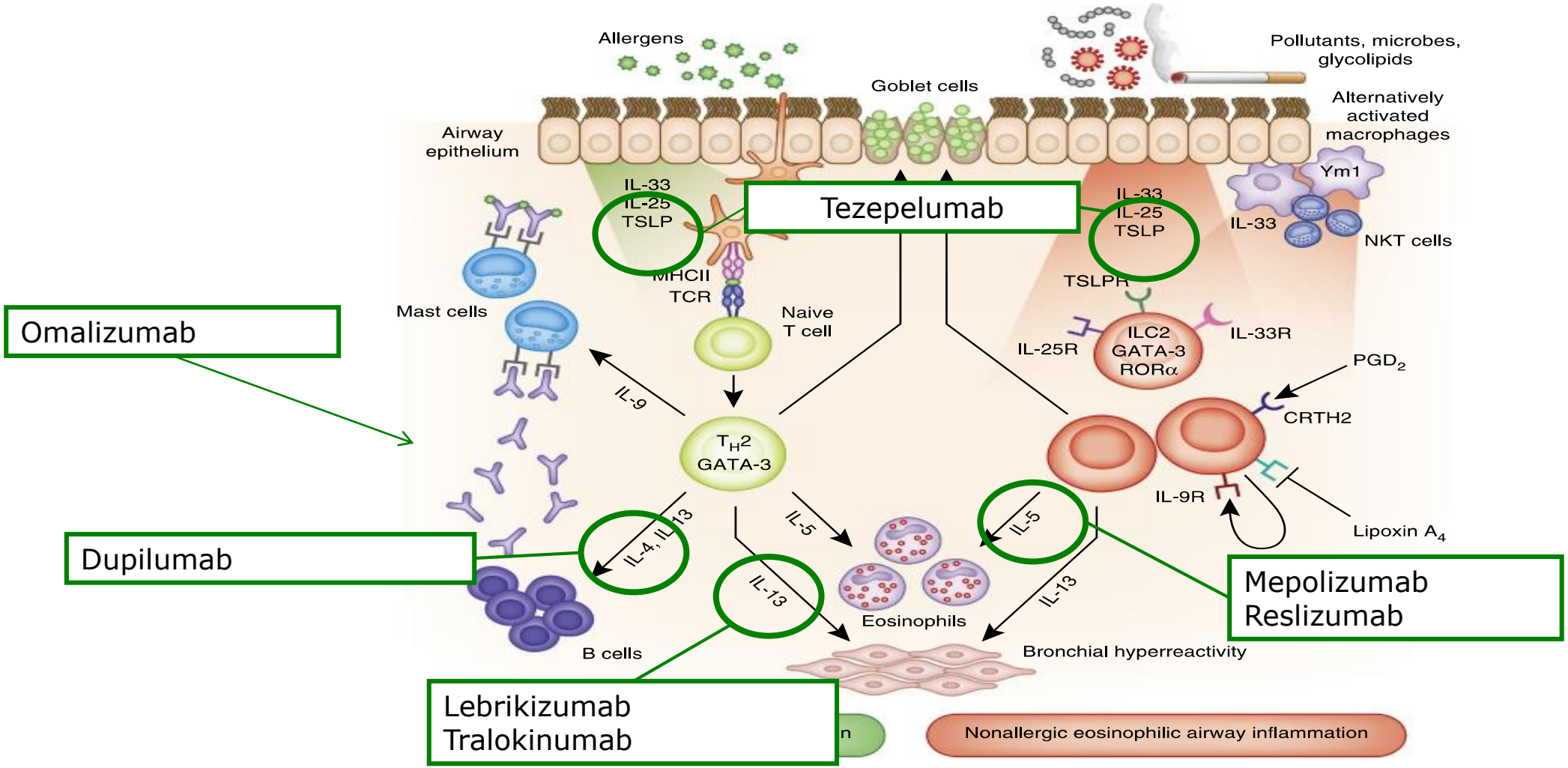


IgE

neutrofiilid

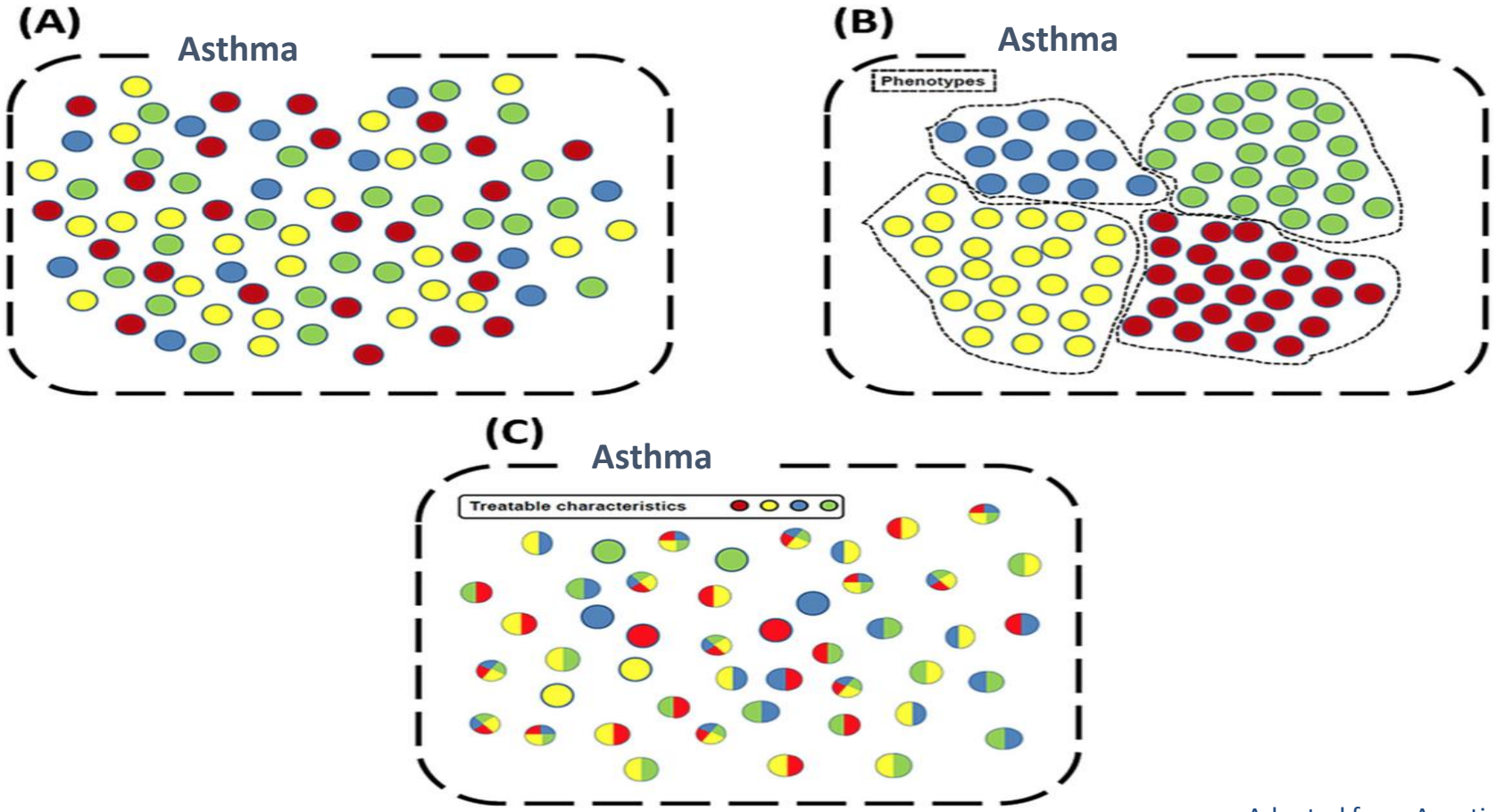
Lambrecht & Hammad. Nat Immunol. 2015

Endotüüpimise mõju



Lambrecht & Hammad. Nat Immunol. 2015

Personaliseeritud meditsiin



Adapted from Agusti *et al*, Thorax 2014

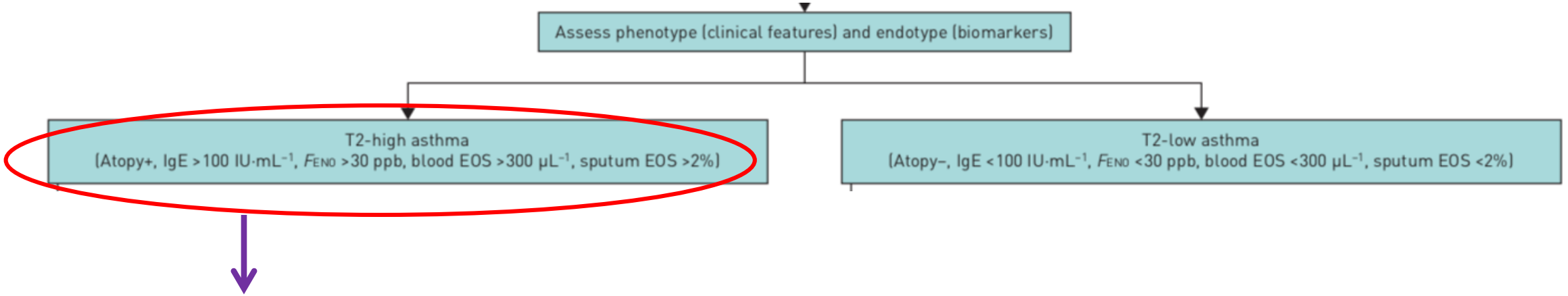
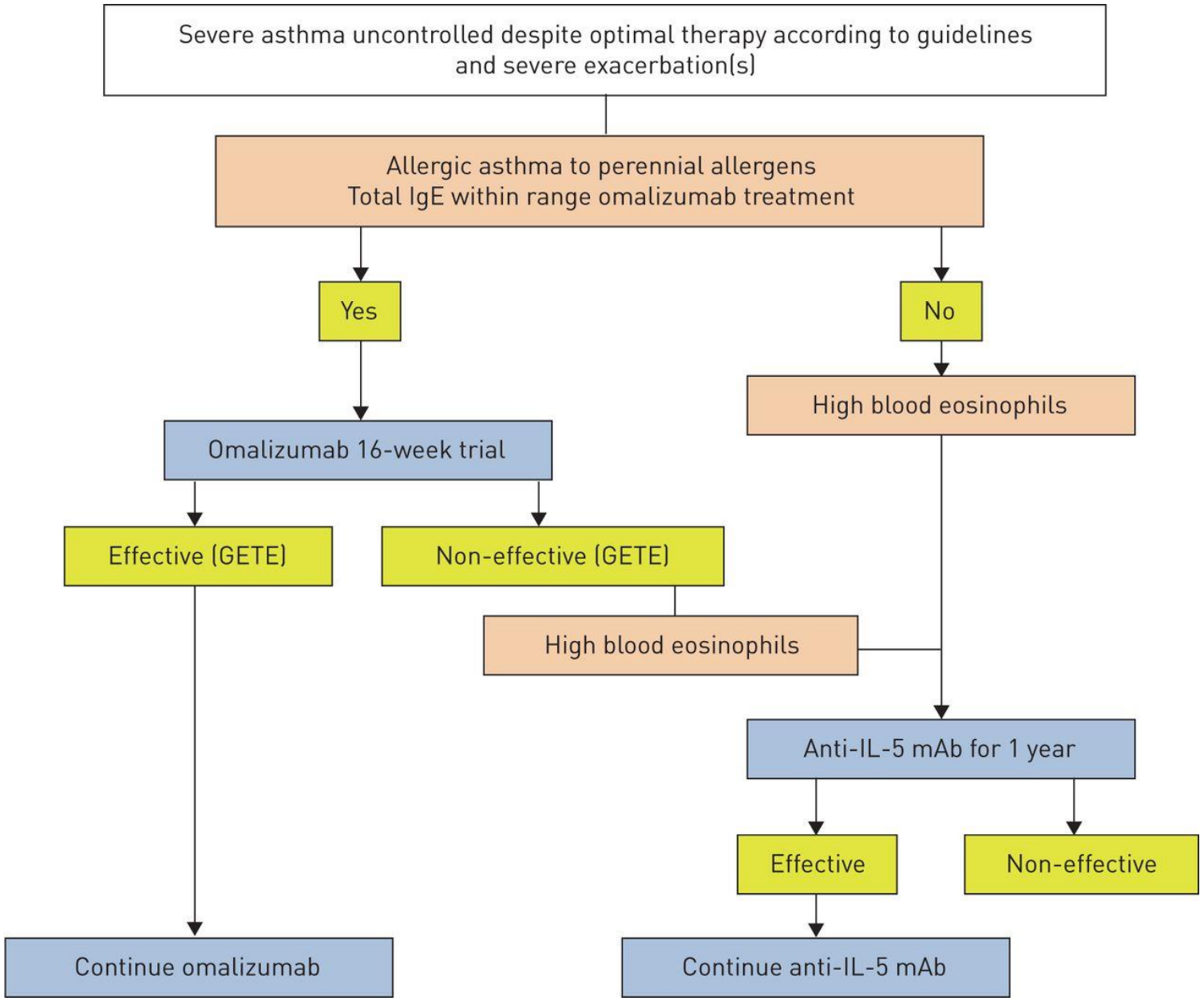


TABLE 2 Clinical features and biomarkers that can be used to differentiate between allergic and eosinophilic T2-high severe asthma

	Anti IgE **allergic-predominant asthma**	Antieosinofiilne **eosinophilic-predominant asthma**
1	Early onset	Late onset
2	SPT/RAST+ with clinically significant allergies#	SPT/RAST− or + with no clinically significant allergies
3	IgE >100 IU·mL^{-1}	IgE <100 IU·mL^{-1}
4	Allergic rhinitis	Nasal polyps
5	High FENO (30–50 ppb)	Very high FENO (>50 ppb)
6	Blood eosinophils <300 cells·µL^{-1}	Blood eosinophils >300 cells·µL^{-1}#

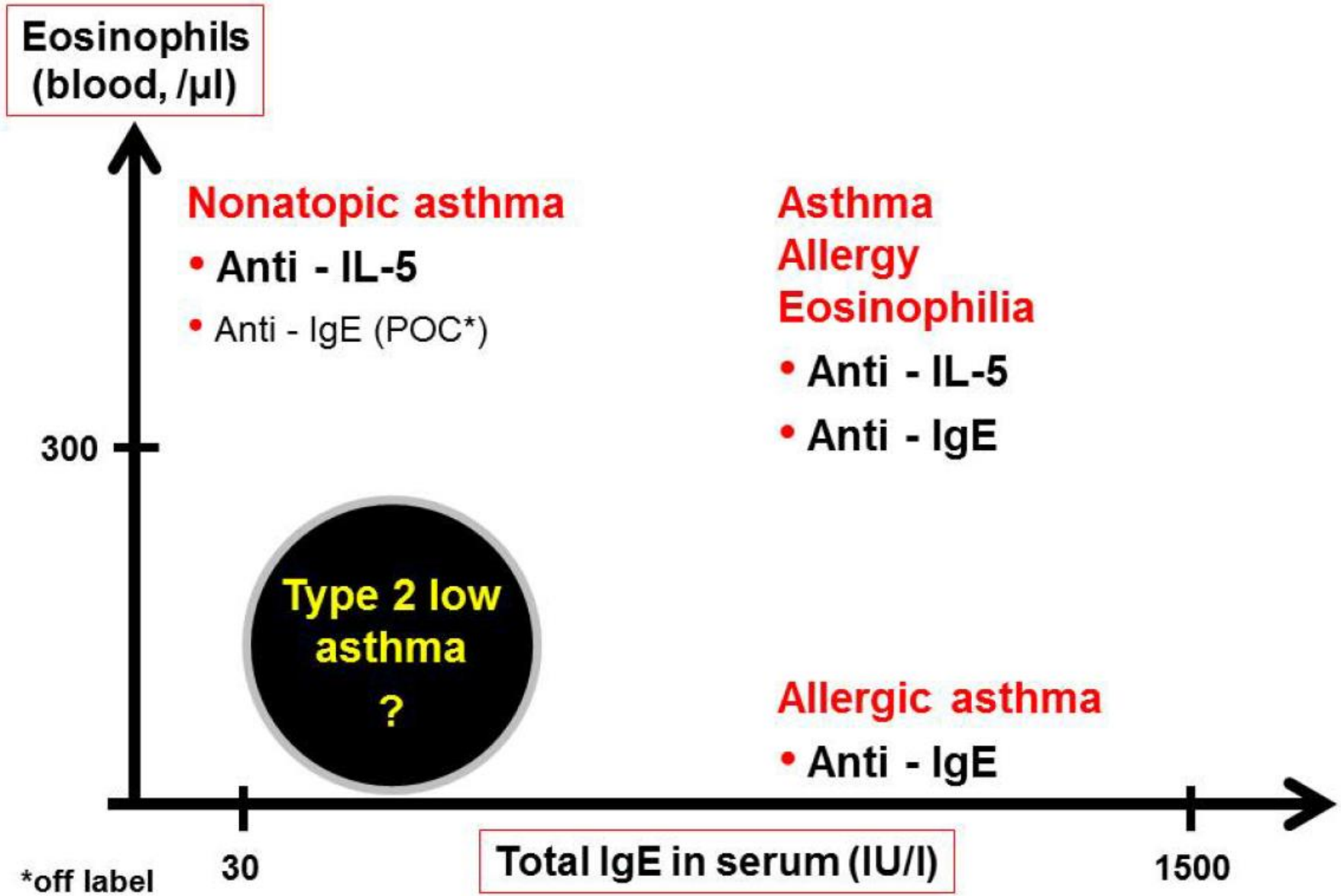
SPT: skin prick test; RAST: radioallergosorbent test; FENO: exhaled nitric oxide fraction. Check the number of relevant patient characteristics per column. If a patient has more features from column A or B it is more likely that he/she has allergic- or eosinophilic-predominant asthma, respectively. If the patient shares features from both columns, it is more likely that he/she suffers from eosinophilic/allergic overlap asthma. #: obligatory characteristics for allergic and/or eosinophilic asthma.

Zervas *et al*, ERJ Open 2017



- **Anti - IgE**
  - **Omalizumab**
- **Anti - IL-5**
  - **Mepolizumab**
  - **Reslizumab**
  - **Benralizumab (anti-IL-5 receptor)**
- **Anti - IL-13**
  - **Lebrikizumab >>**
  - **Tralokinumab >>**
- **Anti - IL-4 / IL-13**
  - **Dupilumab (anti-IL-4/IL-13 receptor)**

©2017 by European Respiratory Society
Jean Bousquet et al. Eur Respir J 2017;50:1701782


Eosinophils
(blood, /µl)
Nonatopic asthma
• Anti - IL-5
• Anti - IgE (POC*)
Asthma
Allergy
Eosinophilia
• Anti - IL-5
• Anti - IgE
300
Type 2 low
asthma
?
Allergic asthma
• Anti - IgE
*off label
30
Total IgE in serum (IU/l)
1500

Ravi koodiga 345R või 242R tähistatud ravimiteenusega (raske astma bioloogiline ravi) alustatakse vähemalt kolmest pulmonoloogist või kliinilisest immunoloogist-allergoloogist koosneva ekspertkomisjoni otsusel järgmiste tingimuste koosesinemise korral

- 1) raviks **omalizumabiga** on patsiendil IgE vahendatud astma ning seerumi üld-IgE tase on üle 76 RÜ/ml; pediaatrilistel patsientidel (6–12-aastased) IgE tasemega alla 200 RÜ/ml on püsiv *in vitro* reaktiivsus (RAST) aastaringsele allergeenile; raviks anti-interleukiin-5-ga on patsiendil lämmastikmonooksiidi (NO) sisaldus väljahingatavas õhus olnud kõrgem kui 50 ppb eelneva 12 kuu jooksul;
  2) astma on puudulikult kontrollitud vaatamata pikaajalisele igapäevasele suures annuses (väljendatud budesoniidiekvivalendina vastavalt *the Global Initiative for Asthma* kehtivale definitsioonile) inhaleeritava glükokortikosteroidi (GKS) ja pikatoimelise β_2-agonisti kooskasutamisele;
  3) astma kontroll on jäänud puudulikuks vaatamata sellele, et punktis 2 nimetatud ravile on lisatud kolmas astmat kontrolliv ravim, milleks võib olla antileukotrieen, pikatoimeline teofülliinpreparaat või pikatoimeline antikolinergiline aine. Lisaraviga saavutatud efekt, selle puudumine või ravimi talumatus on dokumenteeritud patsiendi haigusloos;
  4) patsient, kes vajab regulaarset süsteemset GKS-ravi või korduvaid pikaajalisi GKS-ravi kuure, samuti patsient, kellele süsteemne GKS-ravi on kaasuvate haiguste tõttu absoluutselt vastunäidustatud (nt raskekujuline osteoporoos, diabeet, paranematud peptilised haavandid) või kellel on sõltuvus süsteemsest GKS-st, või patsient, kellel on olnud kolm või enam raskekujulist astma ägenemist, millest vähemalt ühe puhul haige pöördus tervishoiuteenuse osutaja poole ja ülejäänud kahe puhul oli vajalik ravi muutmine;
  5) patsient on haigust vallandavat tegurit (nt allergeen) võimalikult vältinud või selle mõju vähendanud;
  6) patsient ei suitseta;
  7) patsient on ettekirjutatud astma raviskeemi järginud ning ravisoostumus on hinnatud piisavaks.

- Kui raviks **benralizumabiga** (kood 242R) on patsiendil eosinofiilide arv perifeerses veres ravi alustamisel ≥300 rakku/µl või on esinenud ≥450 rakku/µl eelneva 12 kuu jooksul ning lämmastikmonooksiidi (NO) sisaldus väljahingatavas õhus on olnud kõrgem kui 50 ppb eelneva 12 kuu jooksul, võtab haigekassa tasu maksmise kohustuse üle alates kolmandast ravikuurist ning ravimiteenust on lubatud kodeerida ühele raviarvele koefitsiendiga 2.

- (38) Kui patsiendil on ravi alustamisel **mepolizumabi** või benralizumabiga (kood 242R) eosinofiilide arv perifeerses veres <300 rakku/µl või ravi alustamisel reslizumabiga (kood 242R) eosinofiilide arv perifeerses veres <400 rakku/µl, võtab haigekassa tasu maksmise kohustuse üle ainult edasiste ravikuuride eest pärast lõikes 36 nimetatud perioodi ja seda tingimusel, et vähemalt kolmest pulmonoloogist või kliinilisest immunoloogist-allergoloogist koosneva ekspertkomisjoni hinnangul on astma ravi tulemused kolme kuu möödumisel ravi alustamisest mepolizumabi või benralizumabiga (kood 242R) või 16 nädala möödumisel ravi alustamisest reslizumabiga (kood 242R) kliiniliselt oluliselt paranenud, võttes arvesse spiromeetrilise uuringu tulemusi, päevaste ja öiste sümptomite sagedust ja raskust, hooravimi kasutamist, ägenemiste arvu, erakorralise arstiabi vajadust ning muutust elukvaliteedis võrreldes ravieelse perioodiga. Ravimiteenust benralizumabiga (kood 242R) on lubatud kodeerida ühele raviarvele koefitsiendiga 2.

Astma bioloogiline ravi PERH-s (veebruar 2019.a.)

- Anti IgE ravi

kättesaadav alates 2001.a.

6 patsienti

- IL- 5 ravi

kättesaadav alates 2015 (kliiniline ravimuuring , HK hinnakirjas alates 2017)

7 patsienti

Kokkuvõtteks



Optimaalne bioloogiline ravi hästi selekteeritud ja varasemalt maksimaalset ravi saanud raske astma korral annab võimalsue parandada haiguskontrolli ja vähendada süsteemse glükokortikosteroidi kasutamist ning parandada elukvaliteeti.

Pigem õige ravim õigele patsiendile, kui rohkem ravimit