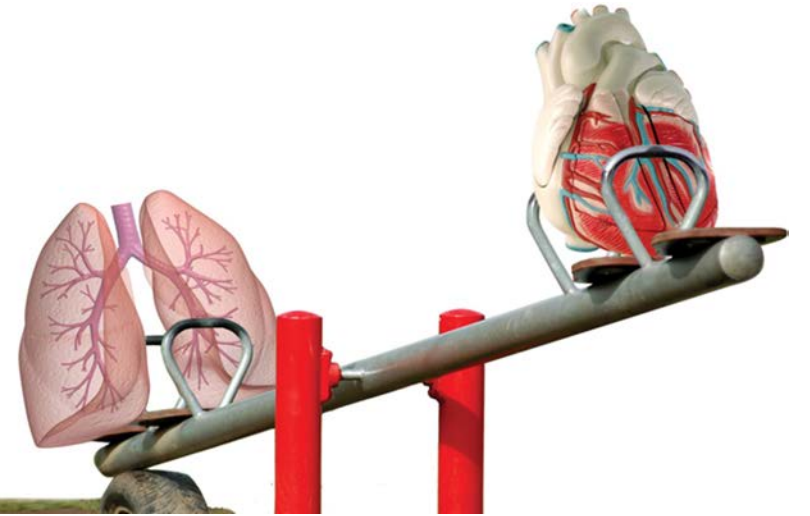


Herz trifft Lunge.



Alte Krankheitsbilder wie COPD, Asthma und Sarkoidose - aber auch neue Aspekte zur pulmonalen Hypertonie und COVID

Joachim Bargon
Klinik für Pneumologie



Frankfurter
Rotkreuz-
Kliniken

Interessenskonflikte

- Vorträge für
 - Boehringer
 - GSK
 - Astra
 - Berlin Chemie

COPD - Definition

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist charakterisiert durch eine **persistierende und progrediente Verengung der Atemwege (Atemwegsobstruktion)**

Atemwegsobstruktion hat 2 wesentliche Ursachen:

- eine **Entzündung im Bereich der kleinen Atemwege (obstruktive Bronchiolitis)** und
- eine **Destruktion von Lungengewebe (Emphysem)**

COPD Risikofaktoren

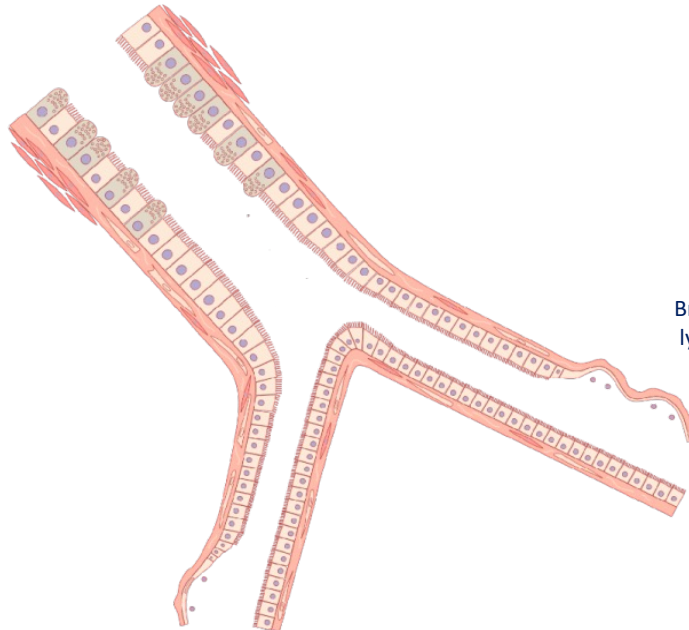
- genuine Faktoren
 - z. B. bronchiale Hyperreaktivität, genetische Prädisposition
- exogene Faktoren
 - z. B. **Tabakrauchen**, berufsbedingte inhalative Noxen und Umweltnoxen

COPD ist zurzeit die vierthäufigste Todesursache weltweit, und die Vorhersagen der WHO gehen davon aus, dass die COPD im Jahr 2030 die dritthäufigste Todesursache sein wird.¹

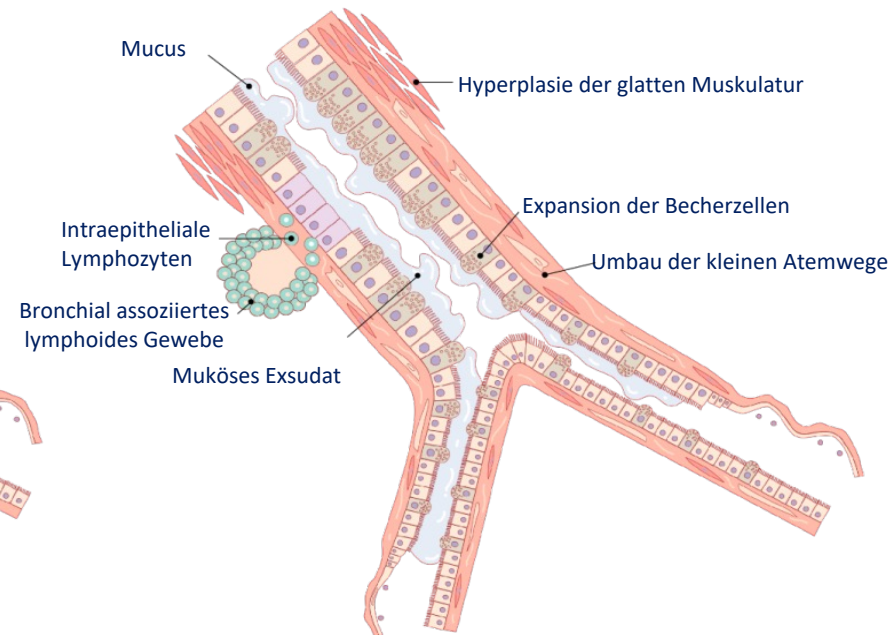
Woher kommt die Dyspnoe bei COPD?

COPD ist eine Erkrankung der tiefen Atemwege

Normaler tiefer Atemweg



Tiefer Atemweg bei COPD



Strukturelle Veränderungen, die man in den tiefen Atemwegen bei COPD sehen kann. Diese umfassen eine erhöhte Anzahl an Becherzellen und eine erniedrigte Anzahl an Clara Zellen, was zu Schleimpfropfen, Hyperplasie der glatten Muskulatur, Fibrose der Atemwegswände und bronchial assoziiertem lymphoidem Gewebe mit intraepithelialen Lymphozyten führt.

COPD, die Phänotypen



Behandlungsziel bei stabiler COPD

Symptome lindern
Belastbarkeit verbessern
Gesundheitszustand verbessern



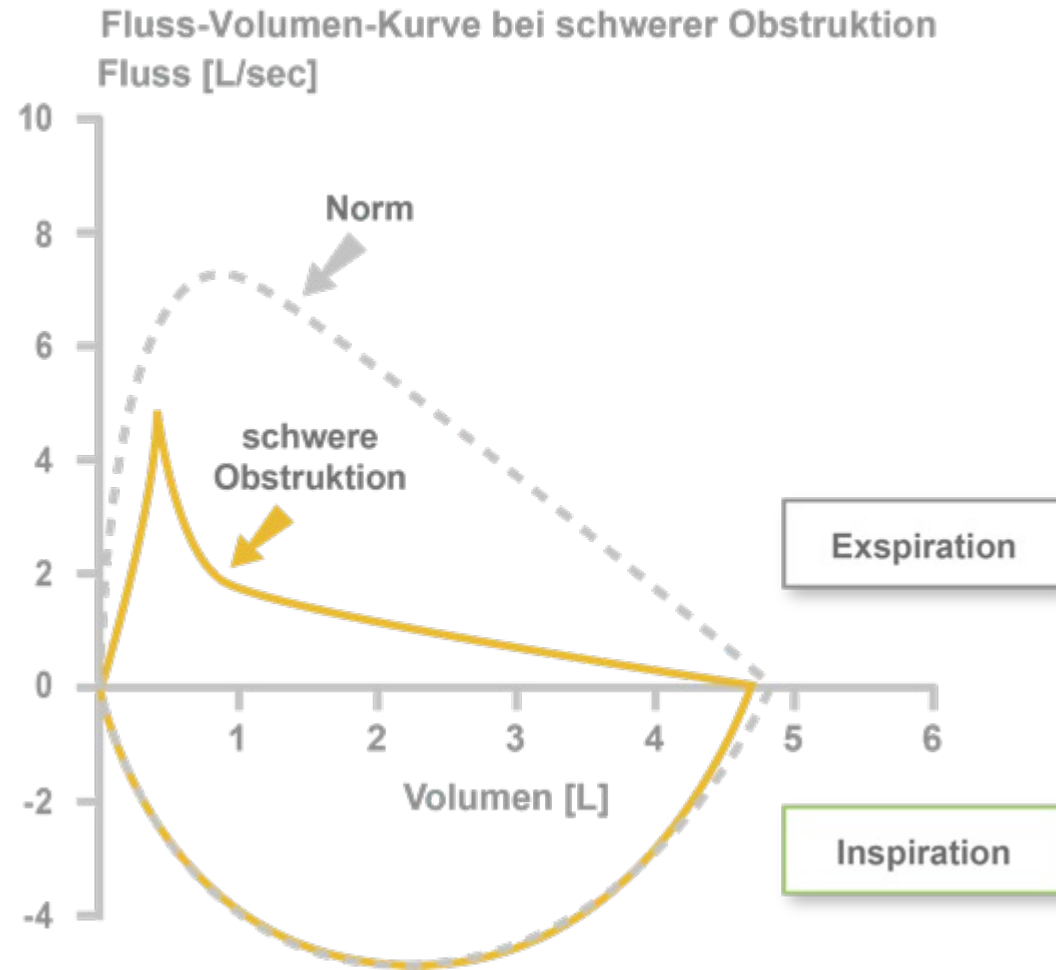
**Symptome
reduzieren**

Exazerbationen vorbeugen und behandeln
Komorbiditäten leitliniengerecht behandeln

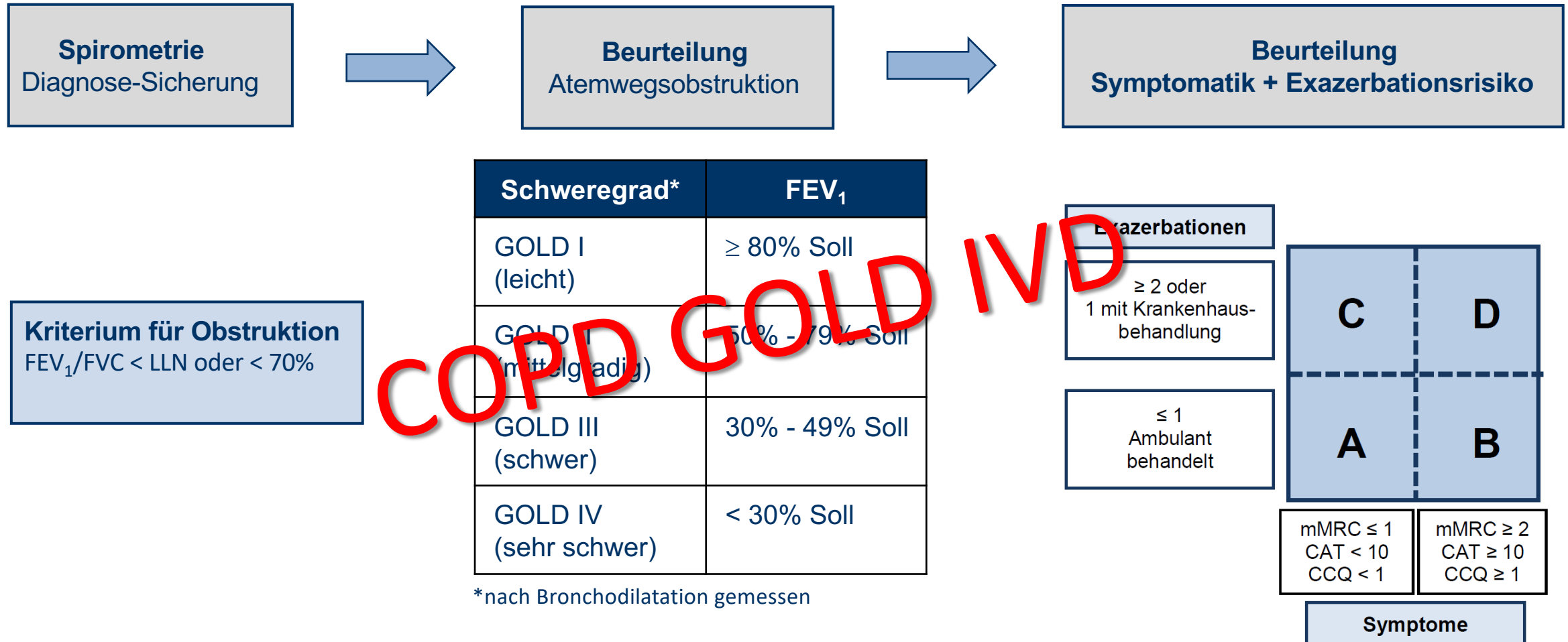


**Risiko
reduzieren**

Diagnostik der COPD – Spirometrie



Schweregrad und Einschätzung



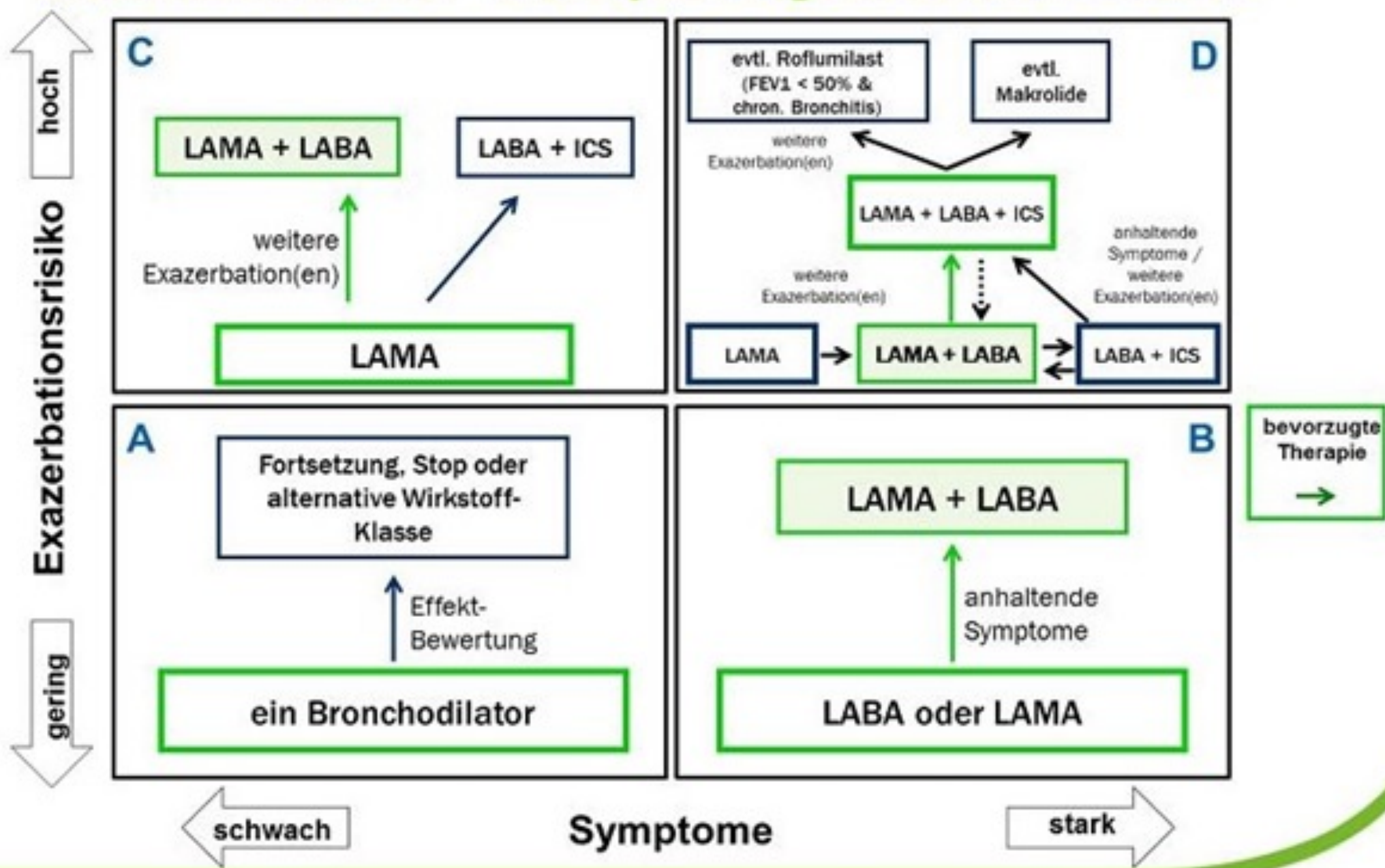
Modified Medical Research Council Dyspnoe Skala (mMRC)

Grad	Beeinträchtigung
0	kurzatmig nur bei schwerer Anstrengung
1	kurzatmig bei schnellem Gehen oder bergauf Gehen
2	kurzatmig beim Gehen in der Ebene im Tempo Gleichaltriger
3	muss nach 100 m Gehen in der Ebene oder nach wenigen Minuten stehen bleiben, um zu verschnaufen
4	zu kurzatmig, um das Haus zu verlassen, bzw. kurzatmig beim An- und Ausziehen

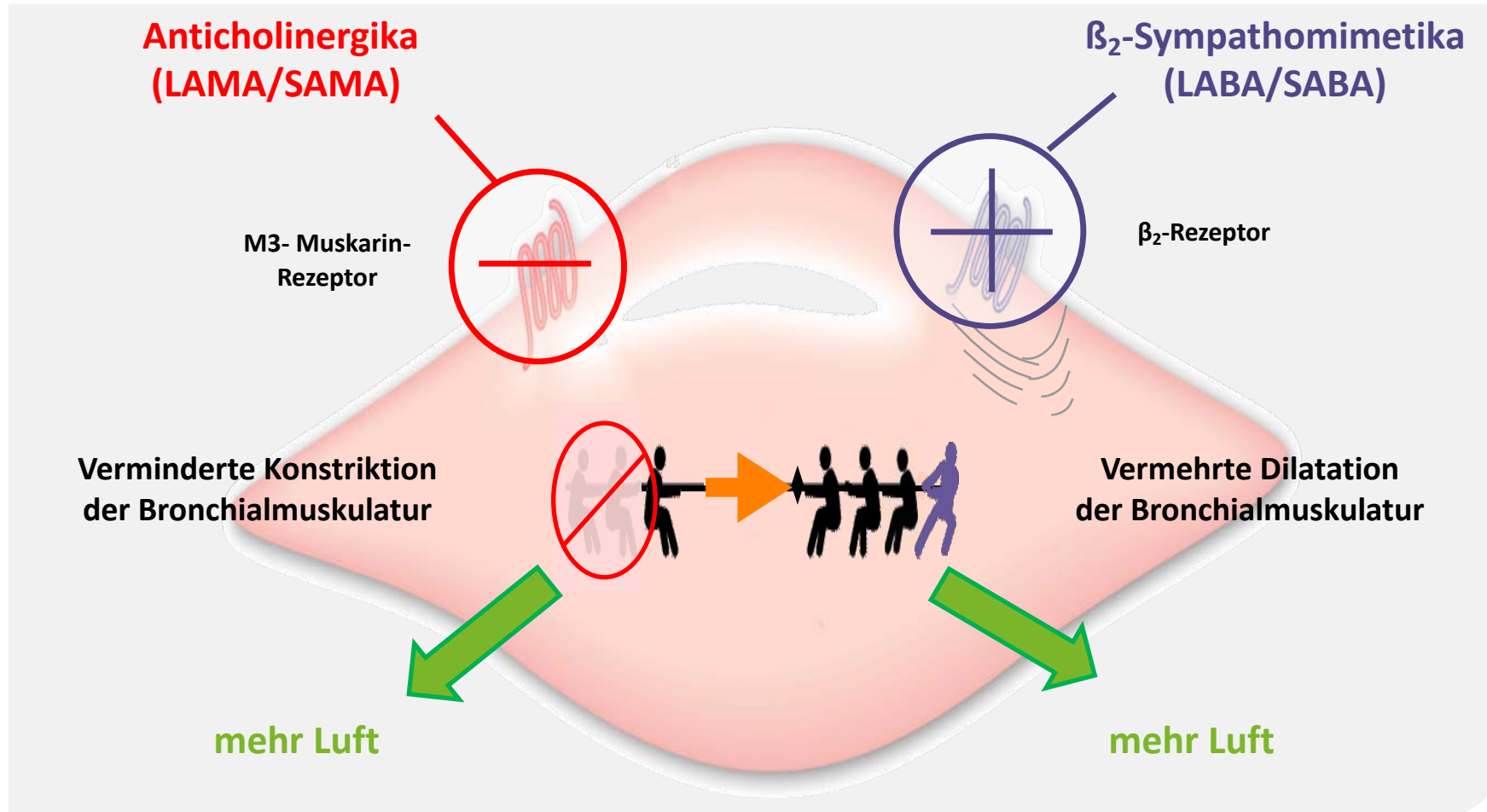
Die Therapie der COPD

- Die medikamentöse Therapie richtet sich nach den Stadium A-D
- Die nicht-medikamentöse Therapie nach GOLD 1-4

Medikamentöse Therapie-Algorithmen A bis D



Bronchodilatoren in der COPD-Therapie



Mod. nach: Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD
GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) website: <http://www.goldcopd.org>
Mod. nach: Proskocil BJ et al. Proc Am Thorac Soc 2005;2(4):305-310

EXAZERBATION

COPD Exazerbationen – liegt es schon am Namen?

- 59,2 % der COPD Patienten haben den Begriff „Exazerbation“ noch nie gehört
- Nur 1,6 % konnten ihn erklären
- Kessler et al . Chest 2006

Exazerbation Definition nach NVL

- Die AECOPD ist ein Akutereignis mit Dyspnoe und /oder Husten, das sich binnen weniger als 14 Tage verschlimmert. Tachykardie oder Tachypnoe können auftreten, oft begleitet von verstärkter lokaler oder systemischer Inflammation aufgrund von Atemwegsinfektionen, Umweltbelastung oder anderen Schadeinwirkungen auf die Atemwege.
- Der Schweregrad soll anhand von Symptomatik, klinischen Zeichen und Biomarkern differenziert werden

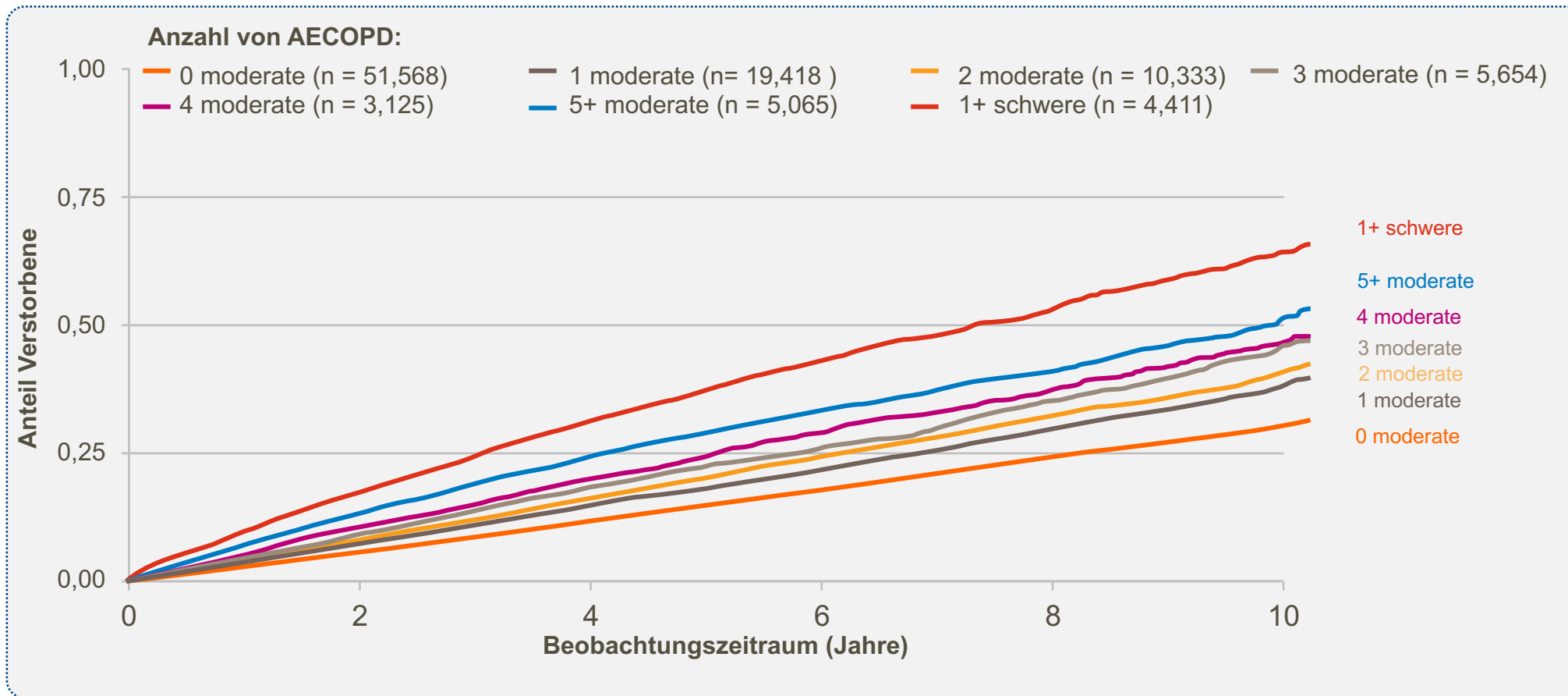
MEP-Fragebogen

Fragen

		JA	NEIN
1	Haben sich die Symptome Ihrer COPD-Erkrankung zwischenzeitlich seit dem letzten Besuch in der Praxis deutlich verschlechtert?	☐	☐
2	Haben Sie seit dem letzten Besuch in der Praxis wegen einer akuten Verschlechterung Ihrer COPD außerplanmäßig einen Arzt benötigt?	☐	☐
3	Hatten Sie wegen Ihrer COPD seit dem letzten Besuch in der Praxis einen stationären Krankenhausaufenthalt?	☐	☐
4	Haben Sie zwischenzeitlich seit dem letzten Besuch in der Praxis Ihr inhalatives Medikament häufiger einsetzen oder Ihr Bedarfsmedikament öfter anwenden müssen?	☐	☐
5	Haben Sie zwischenzeitlich seit dem letzten Praxisbesuch zusätzliche Medikamente zum Einnehmen wegen Ihrer COPD benötigt? [z. B. Antibiotika oder Kortison]	☐	☐

Zunahme des Gesamtmortalitätsrisikos

In Abhängigkeit von der Frequenz und dem Schweregrad der Exazerbationen



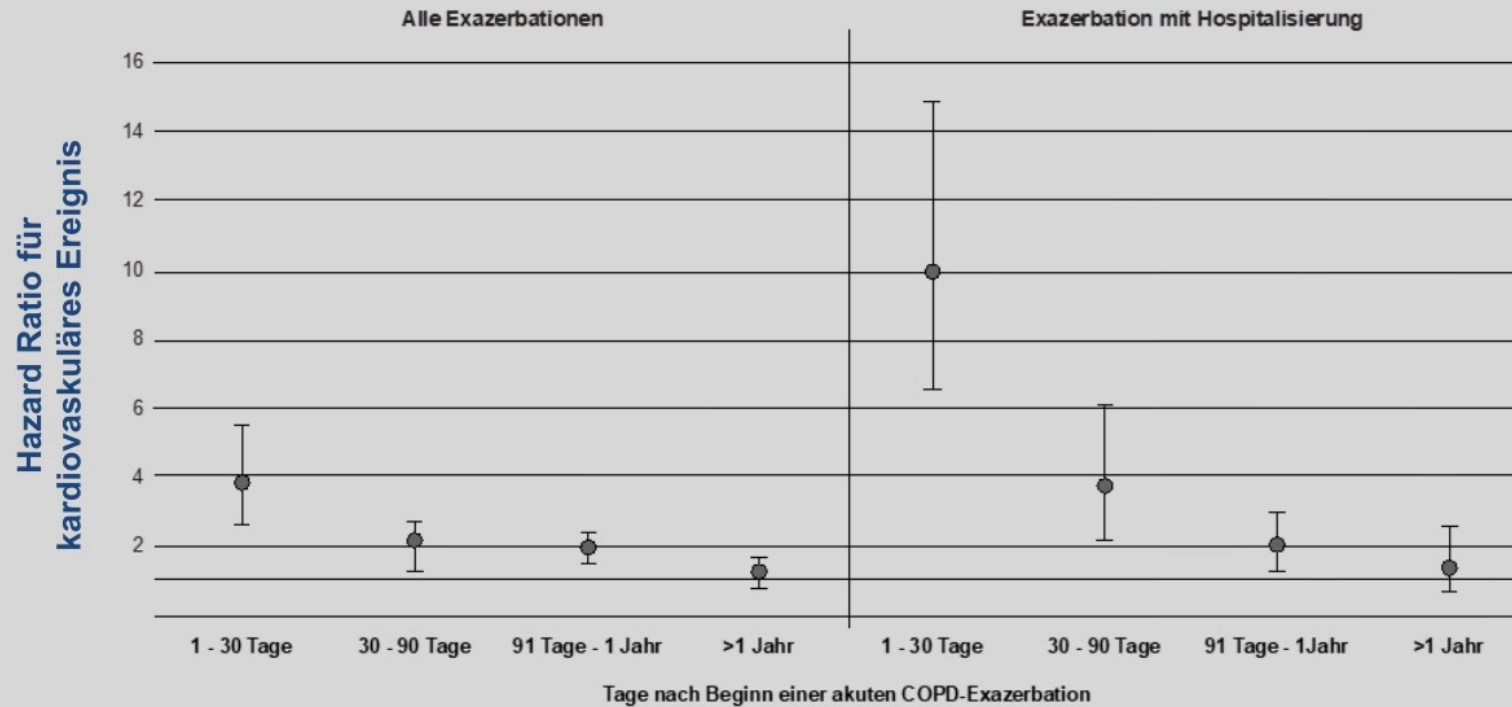

Patient*innen mit
≥1 schweren
Exazerbation
zeigten das größte
Gesamtmortalitäts-
risiko

AECOPD, acute exacerbation of COPD; COPD, chronic obstructive pulmonary disease

Populations-basierte Studie mit 99,574 COPD-Patient*innen der UK Clinical Practice Research Datalink, 1 January 2004–31 March 2015. Zeitpunkt bis zum Tod wurde mit Hilfe des Cox proportional hazards model ermittelt.

Adapted from Rothnie KJ, et al. Am J Resp Crit Care Med. 2018;198:464–471.

Zunahme des Risikos für ein kardiovaskuläres Ereignis nach einer COPD Exazerbation



~ 4-fache Erhöhung
des Risikos für ein
kardiovaskuläres
Ereignis für alle
Exazerbationen,

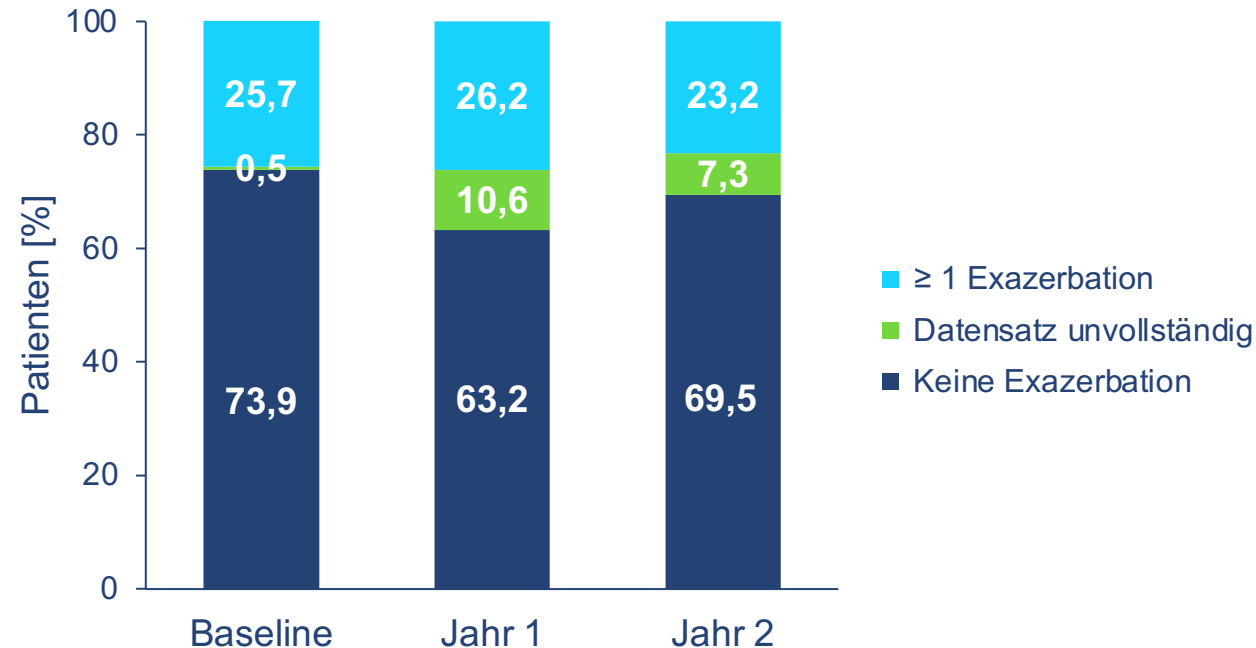
~ 10-fache Erhöhung
nach einer
Exazerbation mit
Hospitalisierung

Die Studienpopulation in Summit umfasste Patienten mit moderater COPD und kardiovaskulärer Erkrankung oder mit Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung: Teilnehmer im Alter von 40-59 Jahren mussten eine kardiovaskuläre Vorgeschichte haben, definiert als koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Erkrankung, Schlaganfall, myokardialer Infarkt, Diabetes Mellitus mit Organbeteiligung; Teilnehmer im Alter von 60-80 Jahren mussten entweder eine kardiovaskuläre Vorgeschichte haben, oder sie mussten 2 oder mehr Medikamente für folgende Erkrankungen erhalten : Hypercholesterolämie, Bluthochdruck, Diabetes Mellitus, periphere arterielle Erkrankung.

Kardiovaskuläre Ereignisse umfassten: Kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, instabile Angina, transitorische ischämische Attacke

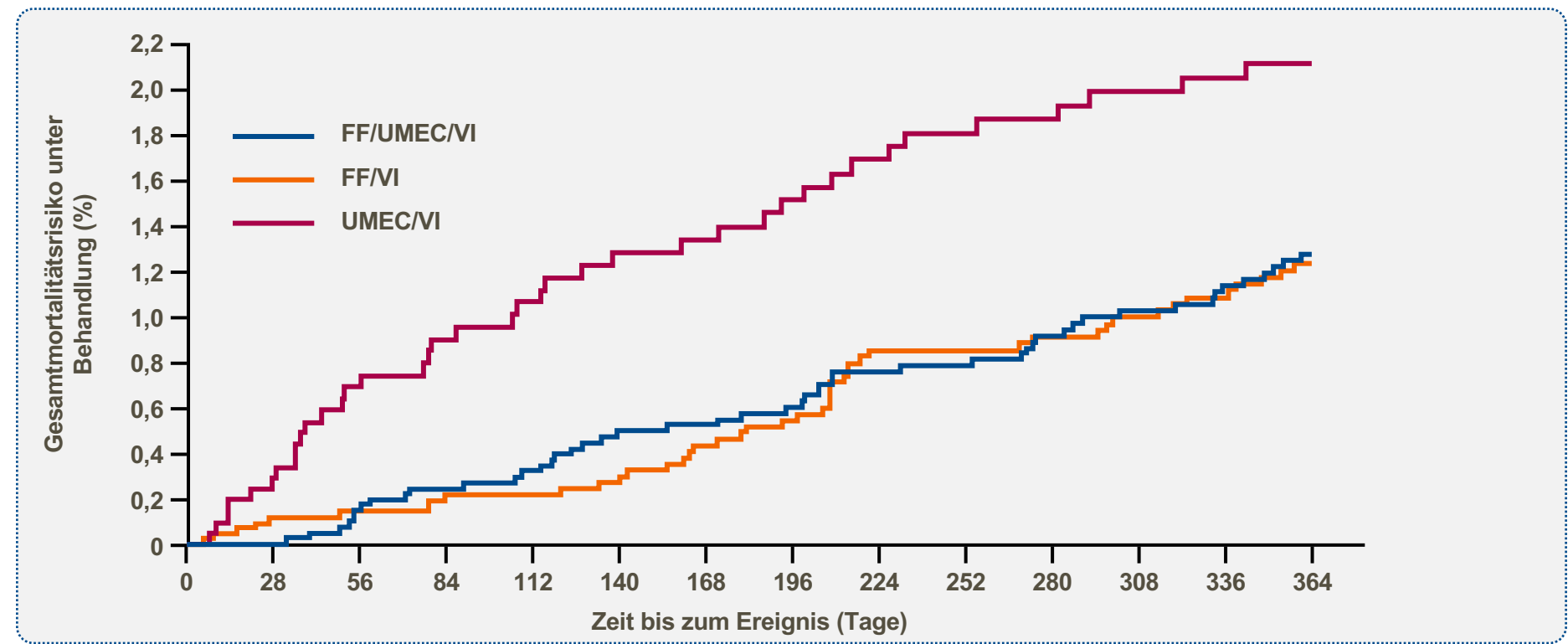
Die überwiegende Mehrheit der COPD-Patienten hat keine Exazerbationen

DACCORD – Anteil Patienten mit Exazerbationen



IMPACT: FF/UMEC/VI vs FF/VI vs UMEC/VI

On-treatment Gesamtmortalität¹



Relative Risikoreduktion^{1,2}:

FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI

42,1%

(95% KI: 0,38, 0,88)
p=0,011

FF/VI vs. UMEC/VI

38,7%

(95% KI: 0,40, 0,93)
p=0,022

N at risk															% Mortalität
FF/UMEC/VI	4.151	4.082	3.968	3.898	3.838	3.752	3.714	3.690	3.613	3.581	3.545	3.486	3.454	3.346	1,20 (N = 50)
FF/VI	4.134	3.984	3.798	3.694	3.619	3.496	3.443	3.391	3.291	3.258	3.230	3.182	3.152	3.044	1,19 (N = 49)
UMEC/VI	2.070	1.993	1.880	1.820	1.769	1.713	1.685	1.656	1.612	1.595	1.578	1.548	1.531	1.485	1,88 (N = 39)

In der Subgruppe, die vor Aufnahme in die Studie eine Therapie ohne ICS hatte, wurde kein Mortalitätsunterschied beobachtet.
FF, Fluticasonfuroat; UMEC, Umeclidinium; VI, Vilanterol

1. Lipson DA, et al. N Engl J Med. 2018;378:1671-1680 2. Lipson DA, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2020 Mar 12. doi: 10.1164/rccm.201911-2207OC. [Epub ahead of print]. Figure reproduced with permission of the authors and the publisher under a Creative Commons licence (CC BY-NC 4.0). Diese Diagramme wurden unabhängig von GSK von den Originaldaten erstellt.

Faktoren, die vor Verordnung von inhalativen Kortikosteroiden zu berücksichtigen sind

Je höher die Eosinophilen und je häufiger Exazerbationen, desto mehr Profit durch ICS

Pro ICS	ICS-Nutzung kann erwogen werden	Contra ICS
• Hospitalisierungen auf Grund von COPD-Exazerbationen in der Vergangenheit* • ≥2 moderate COPD-Exazerbationen pro Jahr* • >300 eosinophile Granulozyten pro μL Blut • Aktuelle oder vergangene Asthma-Diagnose	• 1 moderate COPD-Exazerbation pro Jahr* • 100-300 eosinophile Granulozyten pro μL Blut	• Wiederholte Pneumonien • <100 eosinophile Granulozyten pro μL Blut • Infektionen mit Mycobakterien in der Vergangenheit

* Trotz leitliniengerechter Therapie mit langwirksamen Bronchodilatoren.
Mod. nach Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): 2020 GOLD Report. www.goldcopd.org

9. Indikation für ICS überprüfen!

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
5-2 Ein Absetzversuch inhalativer Corticosteroide soll unternommen werden, wenn bei Patient*innen mit COPD: ▪ Eosinophile < 100 Zellen/μl im Differentialblutbild und ▪ keine klinischen asthmatischen Komponenten vorhanden sind oder ▪ in der Vergangenheit unter ICS eine Pneumonie aufgetreten ist.	↑↑

- Versorgungsproblem: die Indikation zur Gabe von ICS wird nicht häufig genug überprüft.

Der ideale Inhalator

- **Vom Patienten angenommen und verstanden**
- Hohe Dosiergenauigkeit
- Dosisangabe und Restmenge
- Handliches Format
- Umweltfreundlich
- Hoher Feinpartikelgehalt

Was hat jeder Patient?



Richtig inhalieren
Videos mit Bedienungsanleitungen
unter www.atemwegsliga.de

Deutsche Atemwegsliga e.V.

Pulverinhalatoren

Dosier-Aerosole

--	--	--	--

Inhalierhilfen

--	--	--	--

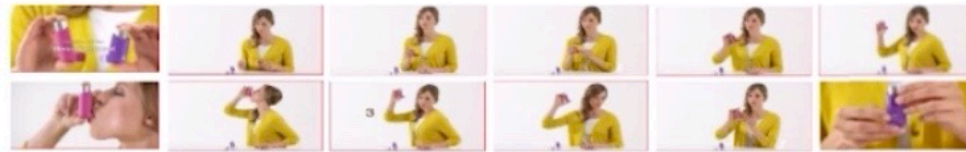
Weitere Systeme

		Alle Videos finden Sie auf unserem YouTube - Kanal	
--	--	--	--

www.youtube.com/atemwegsliga

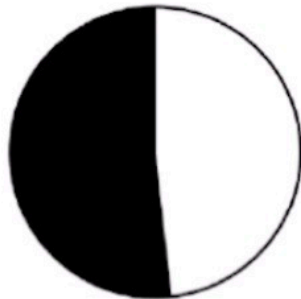
Optimizing inhalation technique using web-based videos in obstructive lung diseases

Tobias Müller^a, Annegret Müller^a, Christian Hübel^a, Verena Knipel^b,
Wolfram Windisch^b, Christian Gabriel Cornelissen^a, Michael Dreher^{a,*}



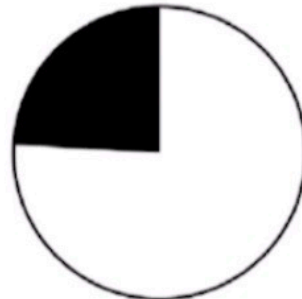
$p=0.0008$

screening



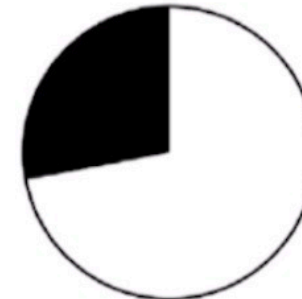
Total=112

after video



Total=58

follow up



Total=50

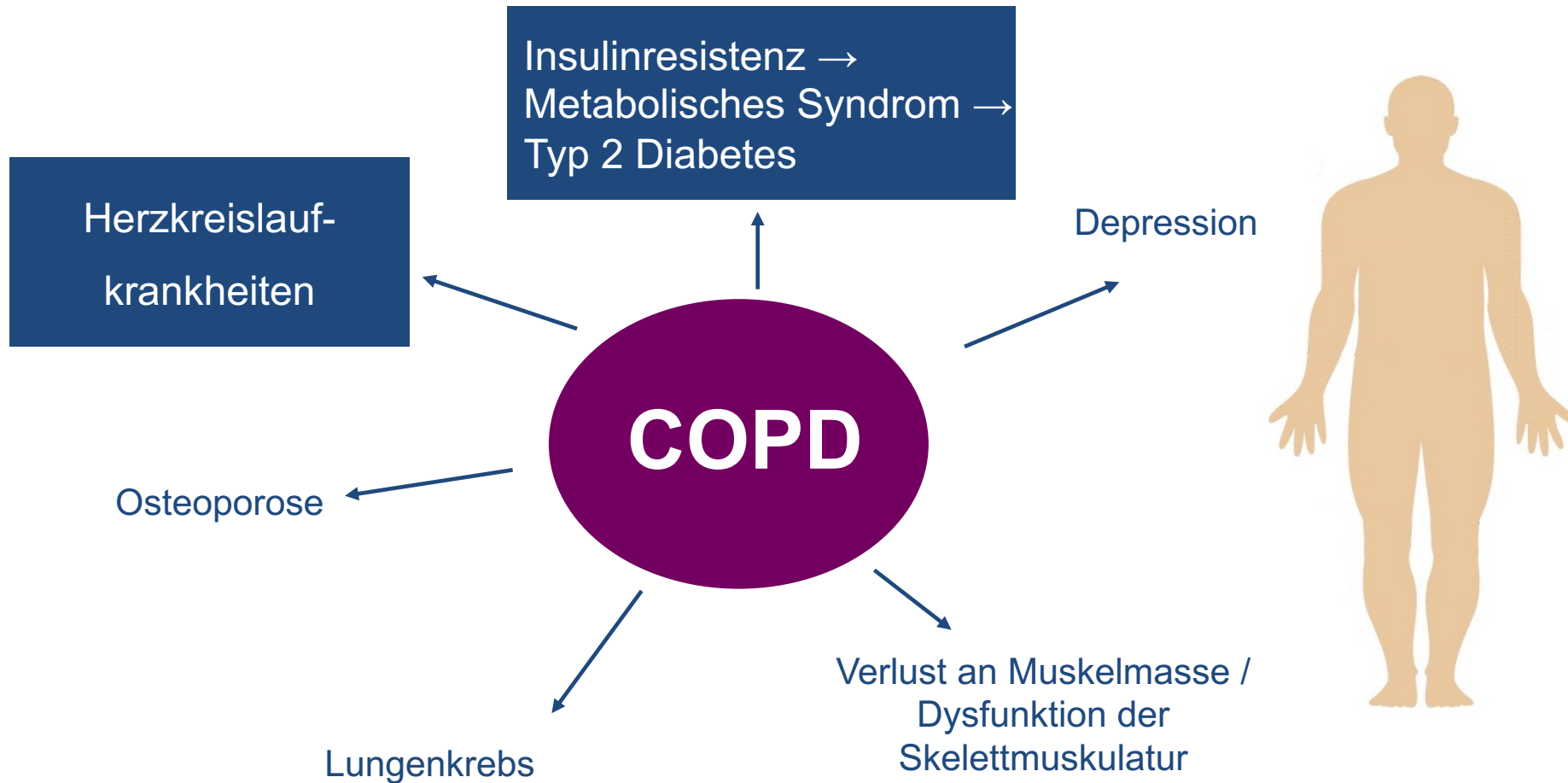
■ incorrect inhalation technique
□ correct inhalation technique

Nicht-medikamentöse Therapien

- Insbesondere Raucherentwöhnung und Patientenschulung sind wichtige Bausteine im COPD-Management

Prävention	Nicht-medikamentöse Behandlung	Apparative/operative Behandlung
Raucherentwöhnung	Körperliches Training	Langzeit-O ₂ -Therapie
Schutzimpfungen	Patientenschulung	Nichtinvasive Beatmung
Arbeitsplatzhygiene	Physiotherapeutische Atemtherapie	Lungenvolumenreduktion
	Ernährungsberatung	Lungentransplantation

COPD ist eine Multisystemerkrankung



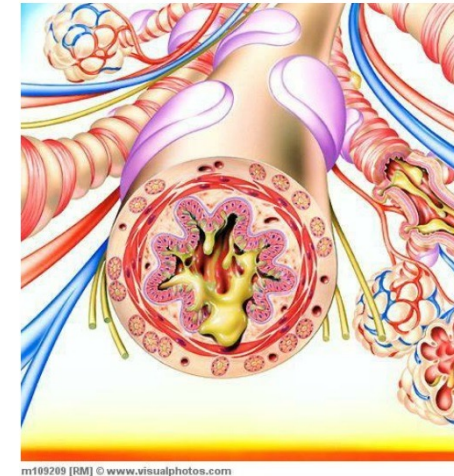
Körperliches Training, Lungensport

- Patienten mit COPD profitieren von körperlichem Training bzgl. Belastbarkeit, Dyspnoe und Lebensqualität (Evidenzgrad A)



Asthma – Definition und Diagnose

- Asthma ist eine chronische Erkrankung, gekennzeichnet durch^{1,2}
 - Entzündliche Prozesse
 - Episoden mit verstärkten Symptomen
 - Exazerbationen mit fortschreitender Entzündung
- Asthma wird diagnostiziert anhand von
 - Anamnese: Keuchen, Husten, Engegefühl in der Brust und Schwierigkeiten beim Ausatmen
 - Lungenfunktion evtl. Provokation
 - Allergieabklärung



Asthmakontrolle

	Kontrolliertes Asthma bei Kindern	Kontrolliertes Asthma bei Erwachsenen	Teilweise kontrolliertes Asthma	Unkontrolliertes Asthma
Kriterium			1 – 2 Kriterien erfüllt	mindestens 3 Kriterien erfüllt
Symptome tagsüber	keine	≤ 2 x / Woche	> 2 x / Woche	
Symptome nachts	Keine	keine	jedes Symptom	
Bedarfsmedikation	Keine	≤ 2 x / Woche	> 2 x / Woche	
Aktivitäts- Einschränkung	Keine	keine	jede Einschränkung	
FEV ₁	normal	normal	vermindert	
Exazerbation	keine	keine	mindestens 1 x / Jahr	aktuell

Neue NVL Asthma

Update 2020

www.leitlinien.de

Stufe 1		Stufe 2		Stufe 3	Stufe 4	Stufe 5
Bedarfstherapie: ICS/Formoterol oder SABA		Langzeittherapie: ICS niedrigdosiert + SABA bei Bedarf oder Bedarfstherapie: ICS/Formoterol		Langzeittherapie: ICS niedrigdosiert + LABA (bevorzugt) oder ICS mitteldosiert Bedarfstherapie: SABA oder ICS/Formoterol	Langzeittherapie: ICS mittel- bis hochdosiert + LABA (bevorzugt) oder ICS mittel- bis hochdosiert + LABA + LAMA Bedarfstherapie: SABA oder ICS/Formoterol	Langzeittherapie: ICS in Höchstdosis + LABA + LAMA Bedarfstherapie: SABA oder ICS/Formoterol
Alternativen in begründeten Fällen: ICS niedrigdosiert als Langzeittherapie + SABA als Bedarfstherapie		LTRA als Langzeittherapie + SABA als Bedarfstherapie		ICS niedrigdosiert + LAMA ICS niedrigdosiert + LTRA	ICS mittel- bis hochdosiert + LABA + LTRA ICS mittel- bis hochdosiert + LAMA	Biologika: Omalizumab oder Mepolizumab Reslizumab Benralizumab oder Dupilumab OCS (zusätzlich oder alternativ)

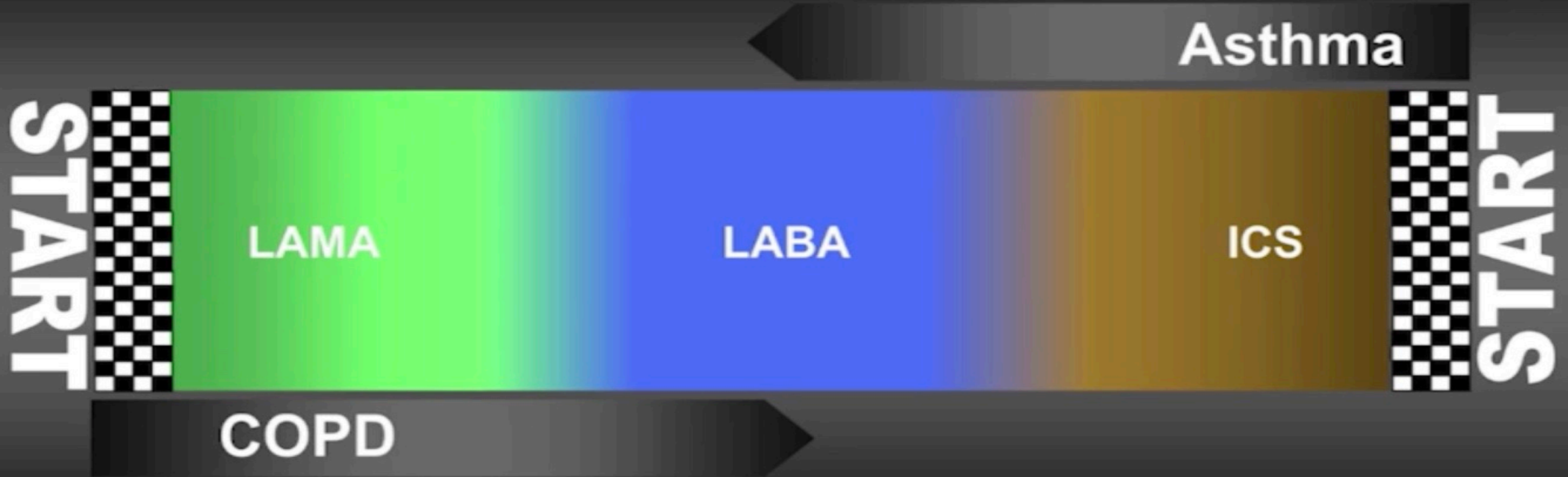
Generell:

Asthmaschulung, Allergie-/Umweltkontrolle, Beachtung von Komorbiditäten

Allergen-Immuntherapie (bei gegebener Indikation)

COPD und Asthma: Inhalative Therapie

de Zeeuw J.: mod. Darstellung nach Leitlinien: GINA (www.ginasthma.com) und GOLD (www.goldcopd.org)



ORIGINAL ARTICLE

Controlled Trial of Budesonide–Formoterol as Needed for Mild Asthma

Richard Beasley, D.Sc., Mark Holliday, B.Sc., Helen K. Reddel, Ph.D.,
Irene Braithwaite, Ph.D., Stefan Ebmeier, B.M., B.Ch., Robert J. Hancox, M.D.,
Tim Harrison, M.D., Claire Houghton, B.M., B.S., Karen Oldfield, M.B., Ch.B.,
Alberto Papi, M.D., Ian D. Pavord, F.Med.Sci., Mathew Williams, Dip.Ex.Sci.,
and Mark Weatherall, F.R.A.C.P., for the Novel START Study Team*

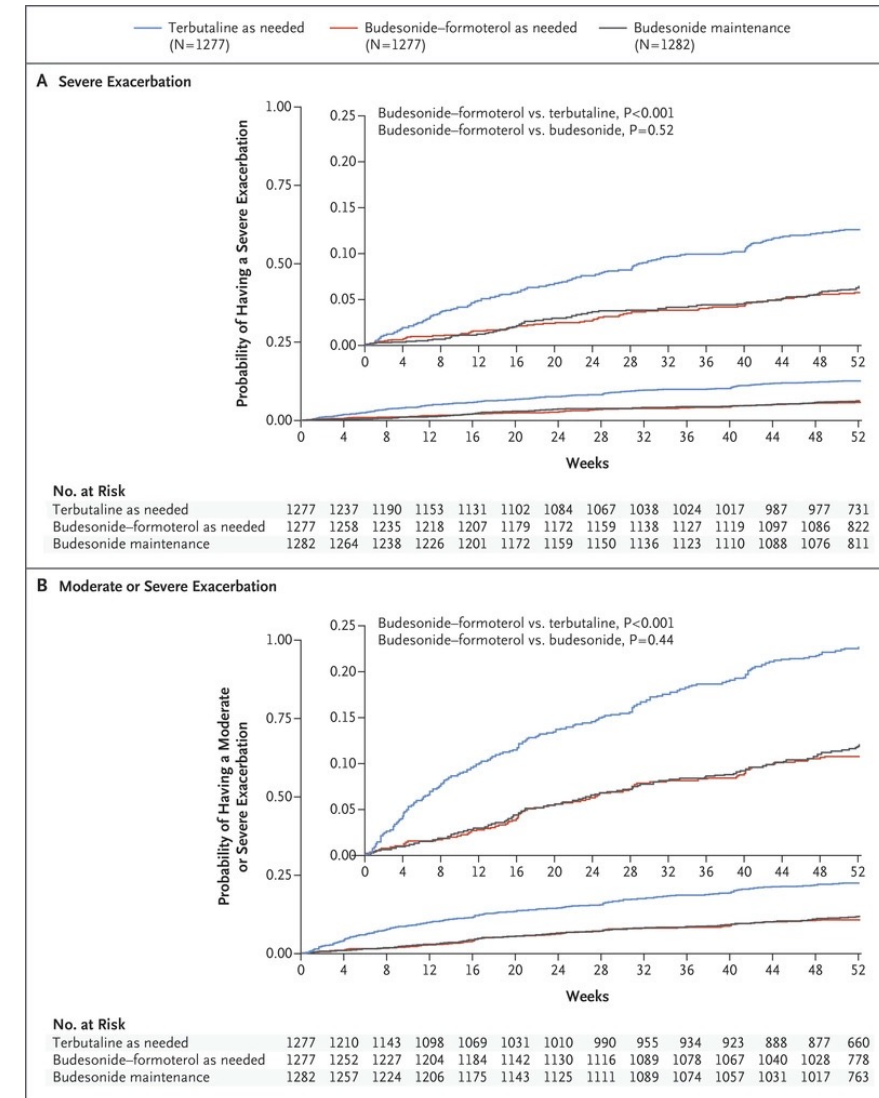


52 Wochen Studie mit 668 Patienten
randomisiert

- 1: Albuterol bei Bedarf
- 2: Budesonid 2x200 plus Albuterol b. B.
- 3: Budesonid-Formoterol bei Bedarf

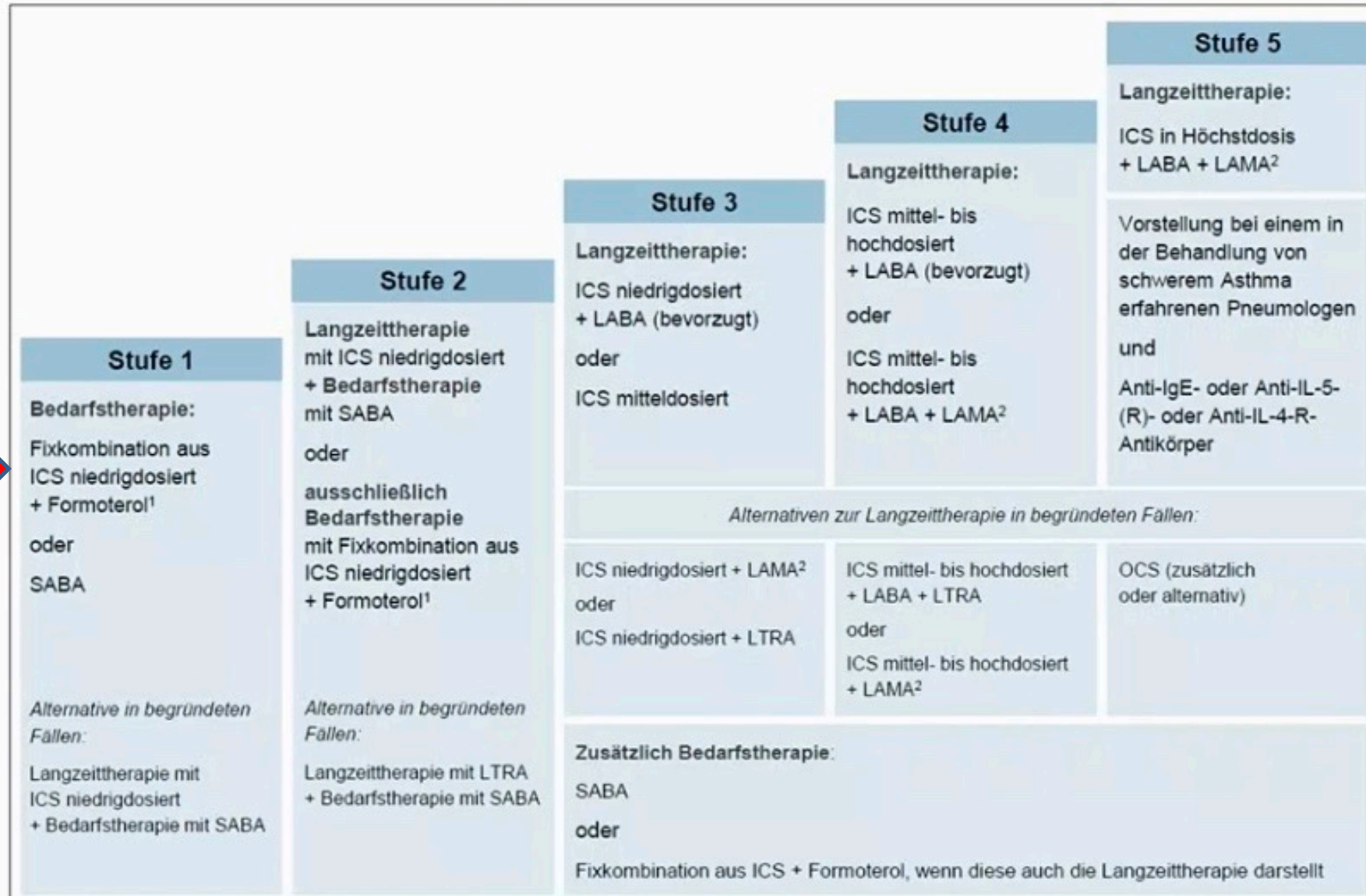
Ergebnis:
schwere Exazerbationen mehr in 1 und 2 als
in 3

Verbrauch ICS pro Tag:
Budesonid Dauertherapie: 222ug
Bud/Form b.B.: 107 ug



Beasley, NEJ 2019

Nationale Versorgungsleitlinie Asthma 2020:



Disease-modifying anti-asthmatic drugs

„DMAADs“

```
graph TD; DMAADs[„DMAADs“] --- H[ ]; H --- ICS[ICS ± LABA ± LAMA]; H --- LTRA[LTRA]; H --- Biologika[Biologika]; H --- AIT[AIT-Präparate];
```

ICS ± LABA ± LAMA

LTRA

Biologika

AIT-Präparate

Schweres Asthma: 6 Biologika zugelassen

Auswahl nach:

Anamnese

Biomarkern

Co-Morbiditäten

Dosierungs-Intervallen

Anti-IgE

Omalizumab s.c.

Prädiktoren:

- Early-Onset-Asthma
- Allergien
- Erhöhung Gesamt-IgE
- Allergen-spez. IgE
- Co-Morbiditäten:
Urticaria/CRSwNP/AR

Anti-IL-5-(R)

Mepolizumab s.c.

Reslizumab i.v.

Benralizumab s.c.

Prädiktoren:

- Intrinsisches Asthma
- (Adult-Onset-Asthma)
- Bluteos. $\geq 300/\mu\text{l}$, bes.
Hypereos. ($> 1500/\mu\text{l}$)
- Co-Morbidität:
CRSwNP/EGPA

Anti-IL-4/13

Dupilumab s.c.

Prädiktoren:

- FeNO ≥ 25 ppb
- Bluteosinophile $\geq 150/\mu\text{l}$
- (Allergien/Allergen-spez. IgE)
- (Erhöhung Gesamt-IgE)
- Co-Morbiditäten:
Neurodermitis/CRSwNP

Anti-TSLP

Tezepelumab s.c.

Prädiktoren:

- FeNO ≥ 25 ppb
- Bluteosinophile $\geq 150/\mu\text{l}$
(auch bei niedrigen Typ-2-
Markern Ansprechen möglich)
- Co-Morbidität:
CRSwNP

- Patient mit Dyspnoe beim Hausarzt, der schickt ihn zur Diagnostik zu den Spezialisten

Pneumologe/in :

Lungenfunktion normal

BGA in Ruhe normal

Unspezifische Provokation:

Keine Hyperreagibilität

Rö Thorax unauffällig

Keine pneumologische Ursache der Luftnot :

Vorstellung beim Kardiologen

Kardiologe/in

EKG: normal

Echo: LV Funktion normal

Belastungs-EKG: Abbruch wegen Luftnot

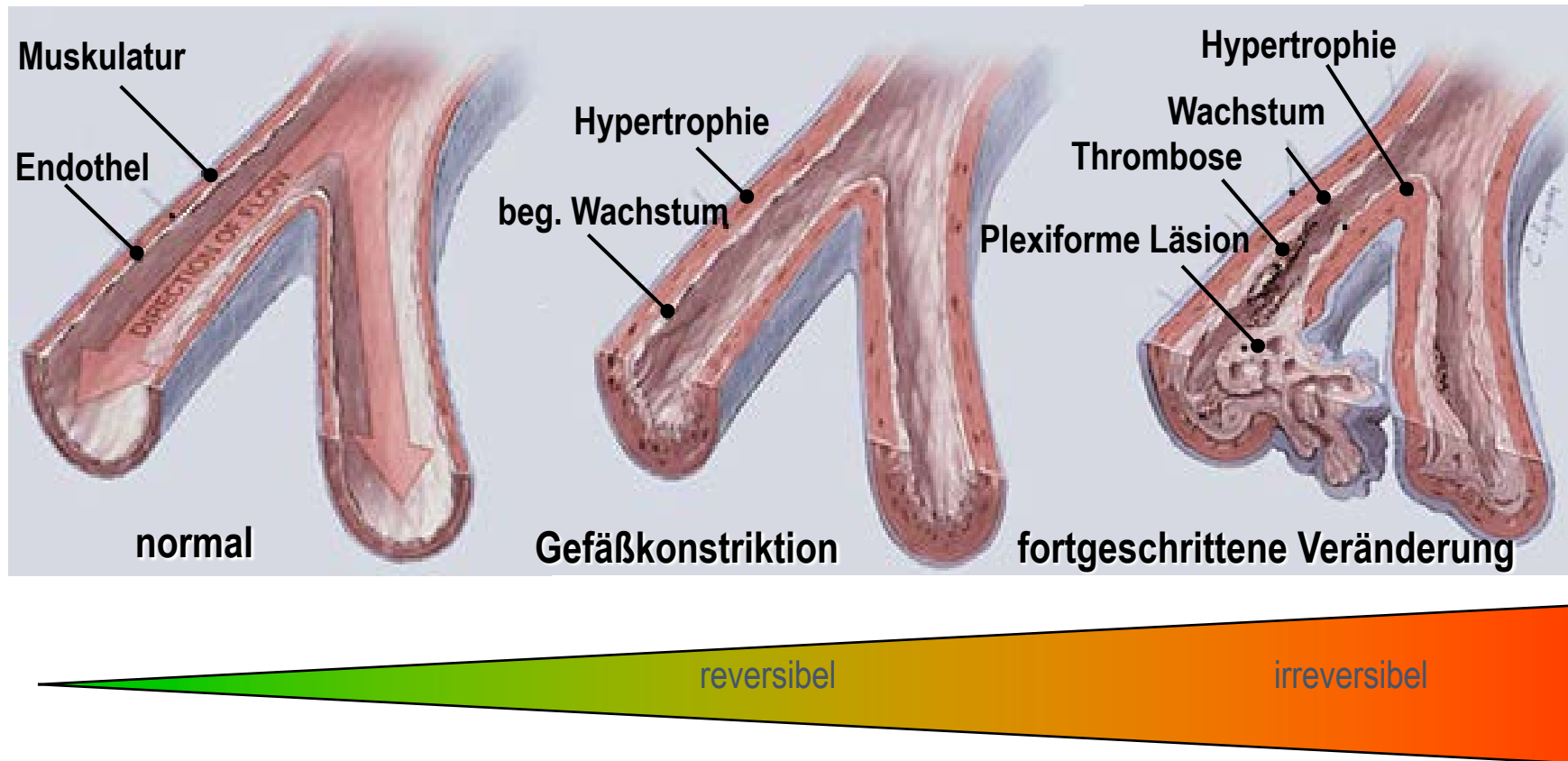
Keine kardiale Ursache der Luftnot:
Vorstellung beim Pneumologen

Pulmonale Hypertonie

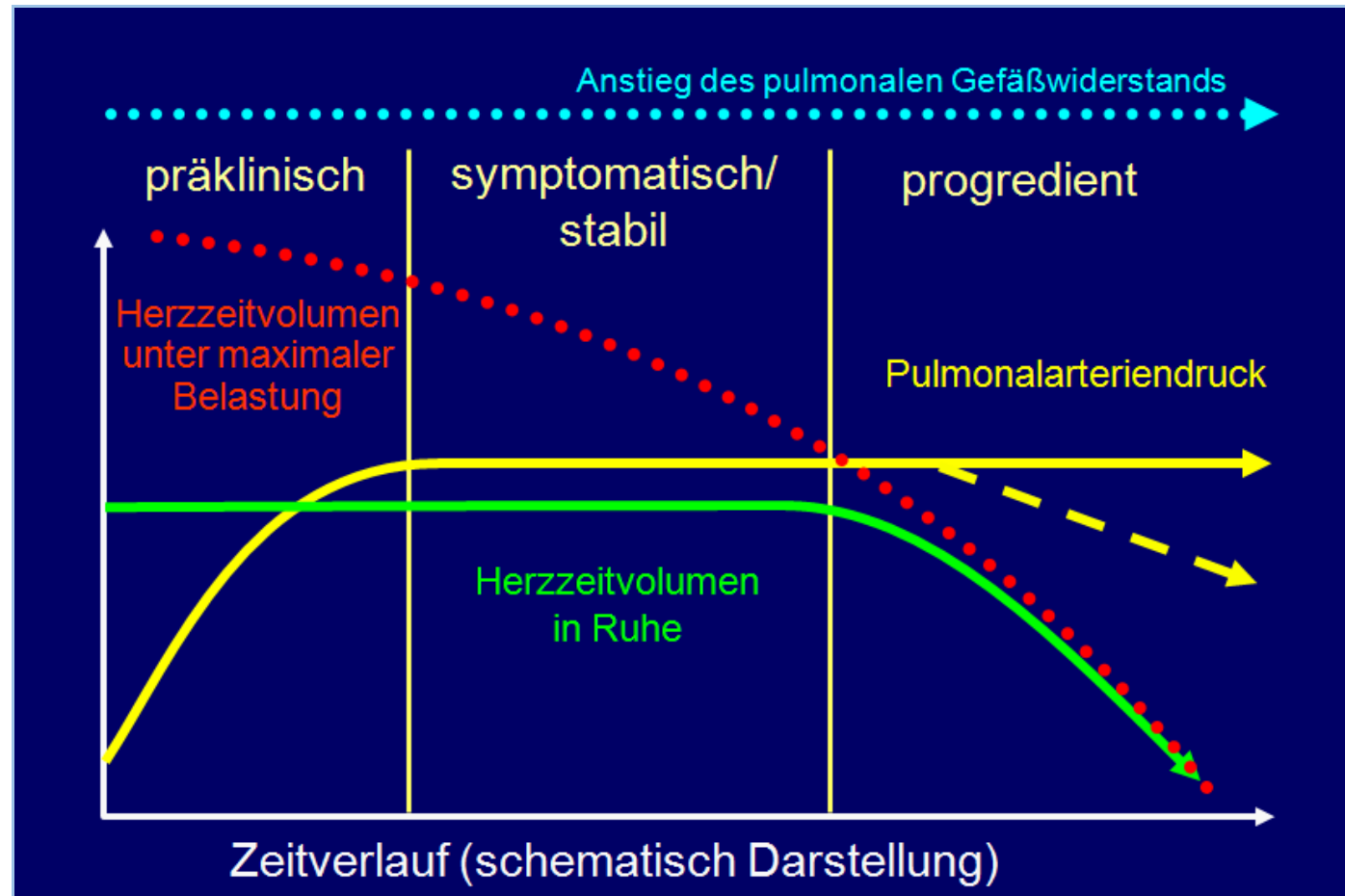
- latent: mittlerer PAP zwischen 21 und 24 mmHg
- manifest: mPAP über 25 mmHg

Seit dem 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension ist die Diagnose "pulmonale Hypertonie" bereits ab einem mPAP von 20 mmHg zusammen mit einem pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR) von mehr als 3 WU zu stellen. Die medikamentöse Therapie erfolgt aber leitliniengerecht erst ab einem mPAP von 25 mmHg.

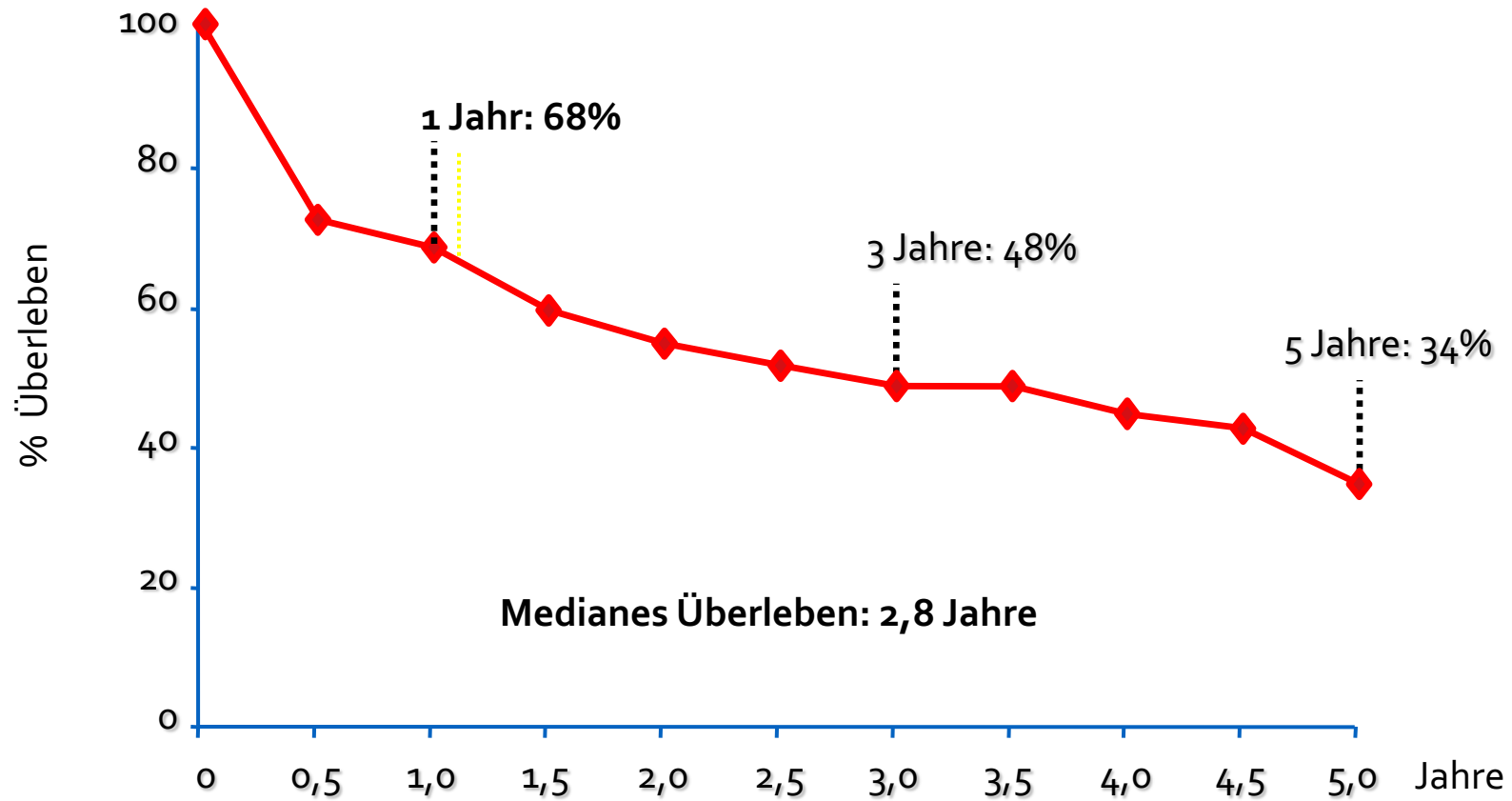
Pathomorphologie der Pulmonalen Hypertonie

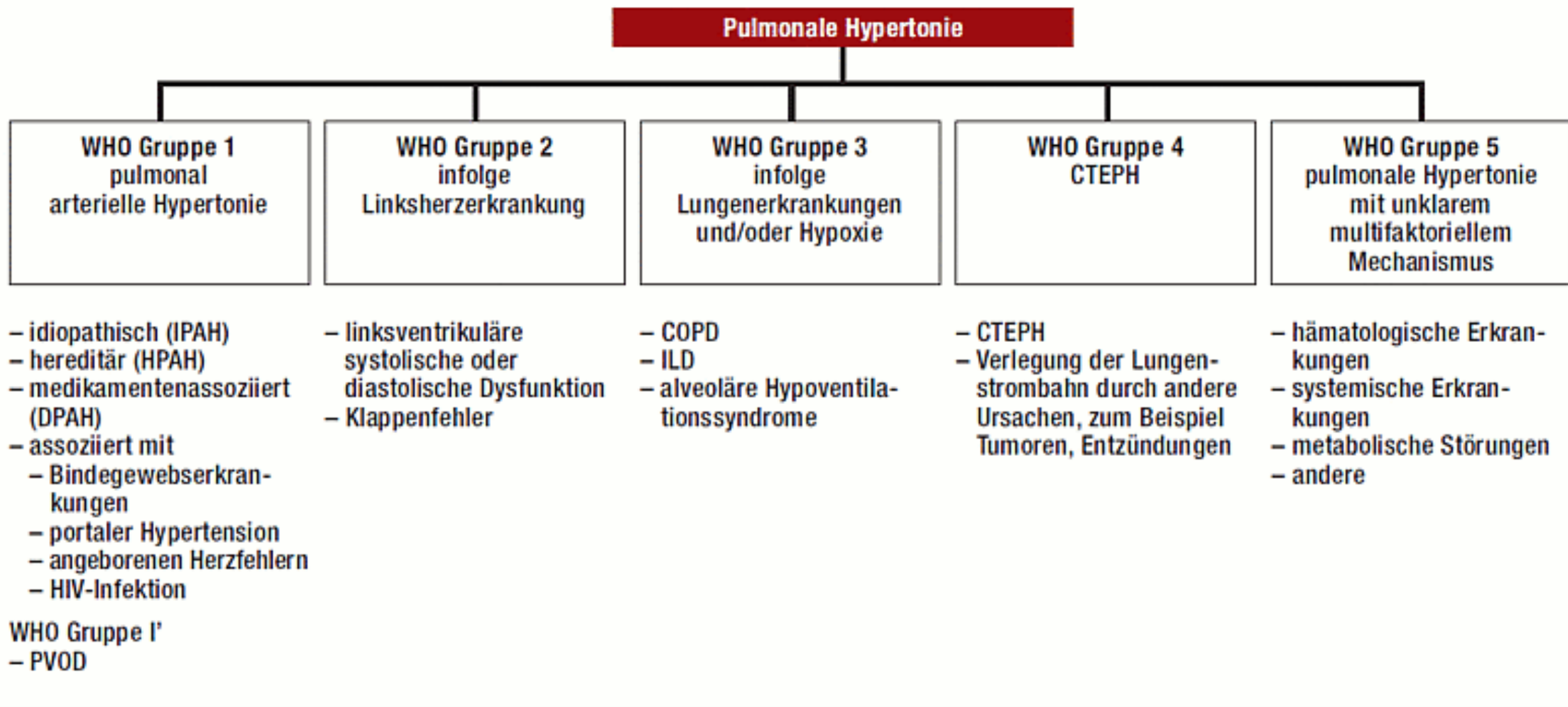


Natürlicher Krankheitsverlauf



PAH – Prognose ohne spezifische Therapie





Die wichtigsten Formen der pulmonalen Hypertonie (modifiziert nach [1, 2])

COPD, chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CTEPH, chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; HIV, humanes Immundefizienzvirus; ILD, interstitielle Lungenerkrankung; PAH, pulmonal arterielle Hypertonie; PVOD, pulmonale veno-okklusive Erkrankung;

präkapillär

mPAP ≥ 25 mmHg

PAWP ≤ 15 mmHg

DPG ≥ 7 mmHg und/oder PVR > 3 WU

gemischt prä-/postkapillär

mPAP ≥ 25 mmHg

PAWP > 15 mmHg

DPG ≥ 7 mmHg und/oder PVR > 3 WU

postkapillär

mPAP ≥ 25 mmHg

PAWP > 15 mmHg

DPG < 7 mmHg und/oder PVR ≤ 3 WU

Gruppe 1: pulmonalerterielle
Hypertonie

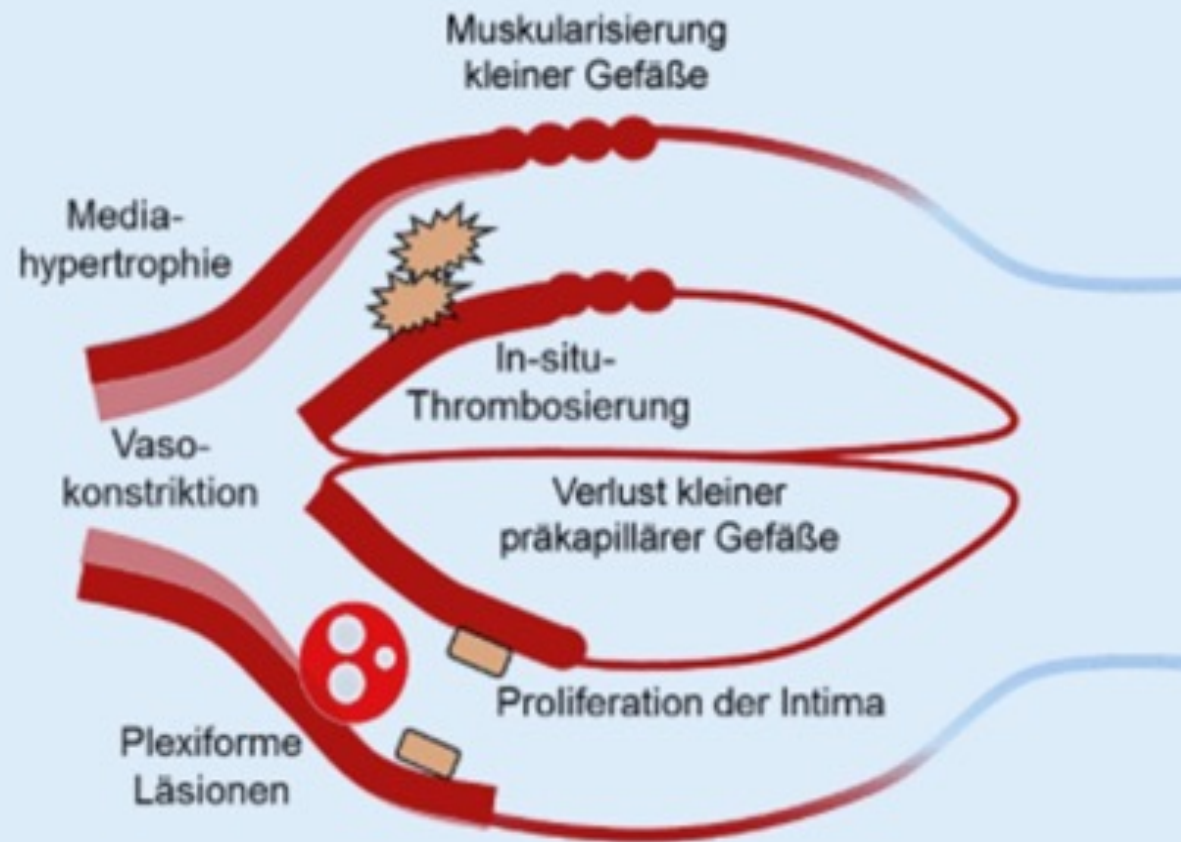
Gruppe 3:
PH bei
Lungenerkrankungen/Hypoxie

Gruppe 4: chronisch
thromboembolische
PH

Gruppe 5: PH aufgrund
unklarer und/oder
multifaktorieller Mechanismen

Gruppe 2:
PH bei
Linksherzerkrankungen

Gruppe 5: PH aufgrund
unklarer und/oder
multifaktorieller Mechanismen

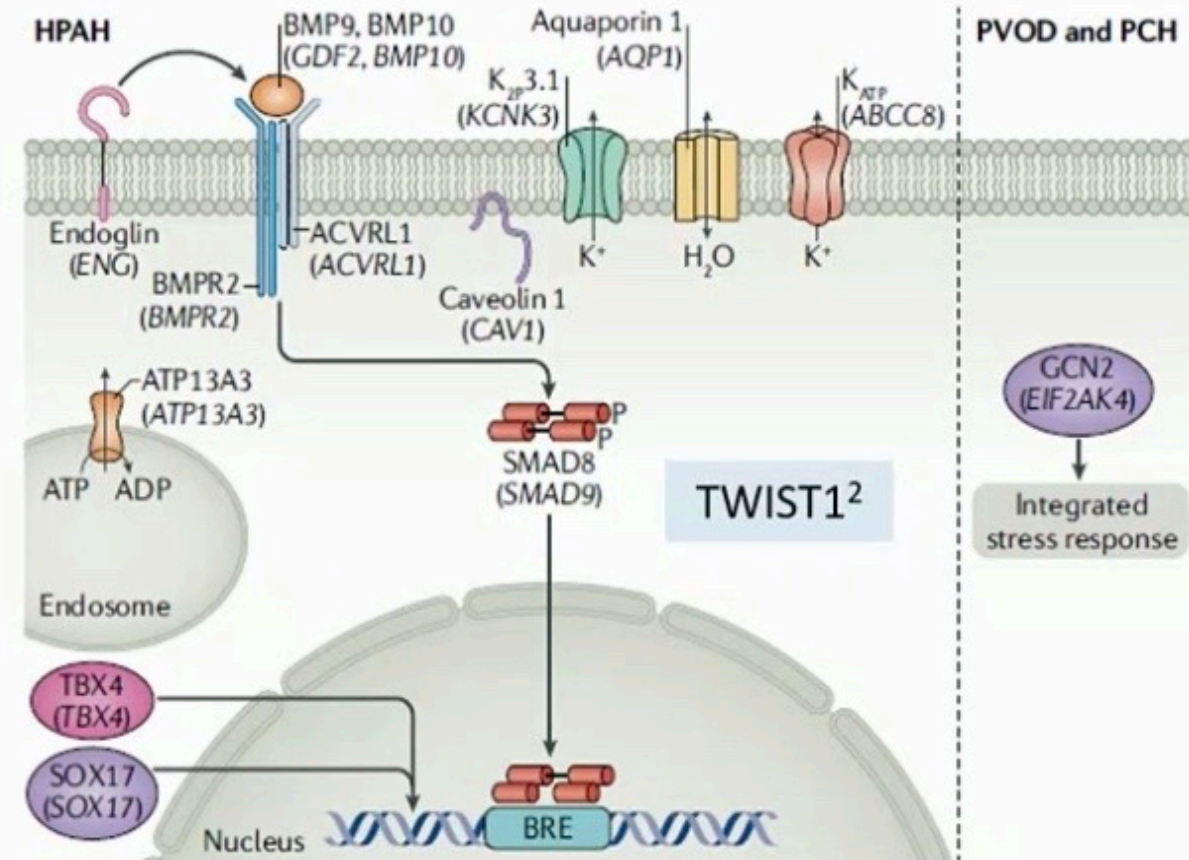


Genetisches Netzwerk der PAH

- BMPR2=bone morphogenetic protein receptor type 2
- SMAD= mothers against decapentaplegic homologue
- BRE= BMP-responsive element
- ACVRL1= ALK1=activin receptor-like 1
- ATP13A3= probable cation-transporting ATPase 13A3
- PARP1= poly(ADPribose)polymerase 1
- TWIST1= twist related protein 1
- ACVR= Activin receptor

Molecular genetic framework underlying pulmonary arterial hypertension

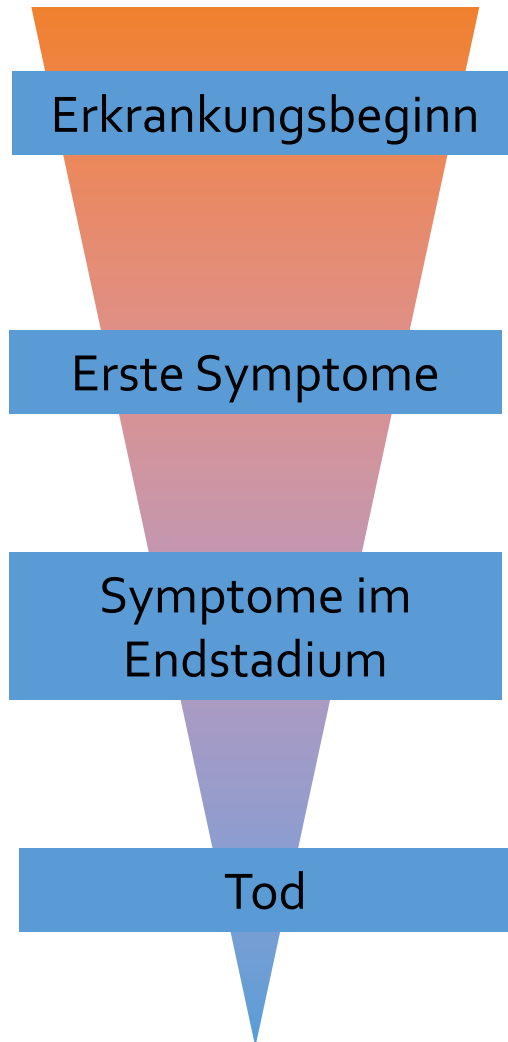
Laura Southgate^{1,2}, Rajiv D. Machado¹, Stefan Gräf^{3,4,5} and Nicholas W. Morrell^{1,3,5*}



Southgate et al. Nat Rev Cardiol 2020;Feb17:85-95

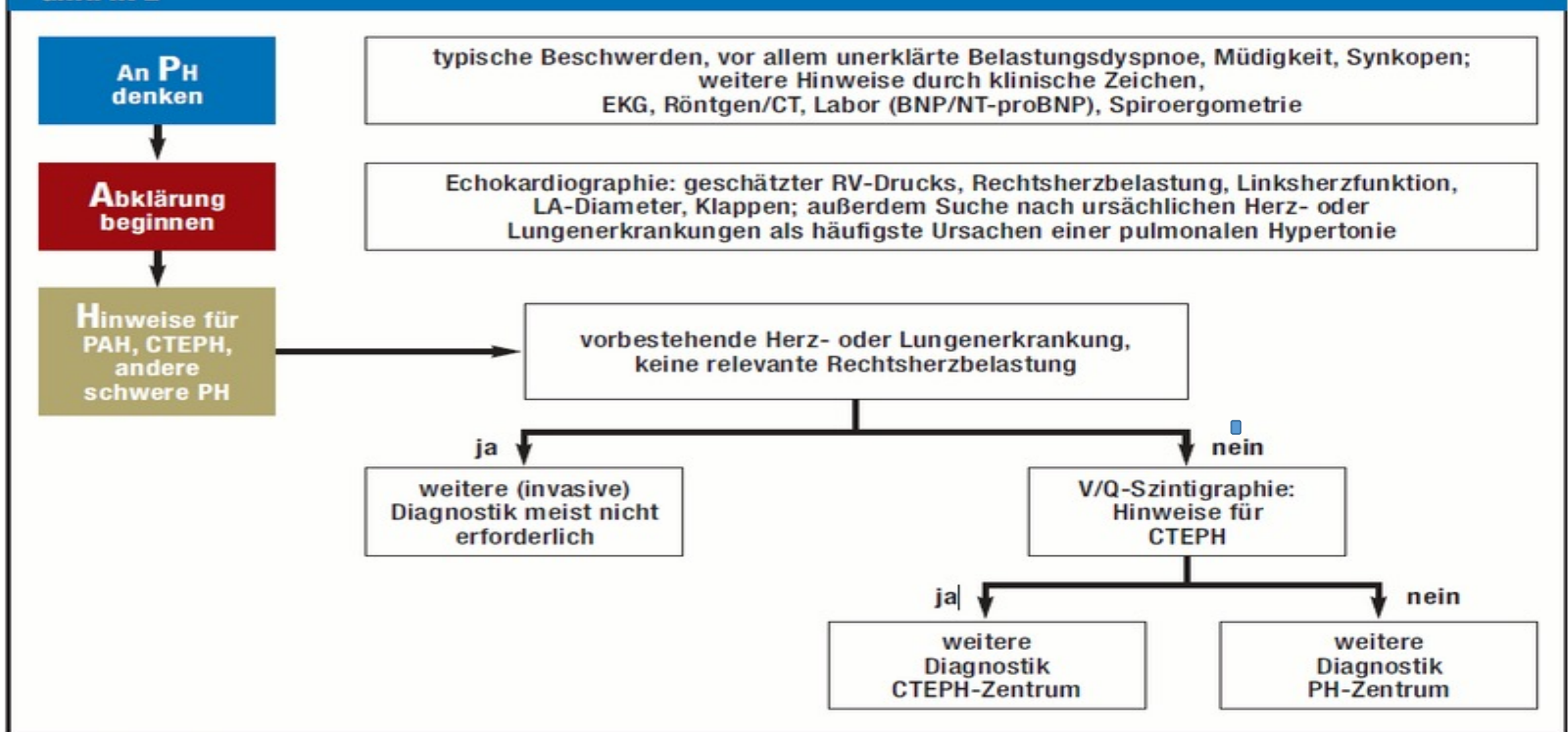
¹Lönn et al. Mol Cell 2010, 40: 521-532

Symptome PAH



Häufigkeit bei idiopathischer bzw. familiärer PAH	als erstes Symptom	bei Diagnose
Luftnot bei Belastung	60 %	98 %
Müdigkeit	20 %	73 %
thorakale Schmerzen	7 %	47 %
Schwächeanfall	12 %	41 %
Beinödeme*	3 %	33 %

*Beinödeme sind als erstes Symptom selten und treten erst spät im Krankheitsverlauf auf

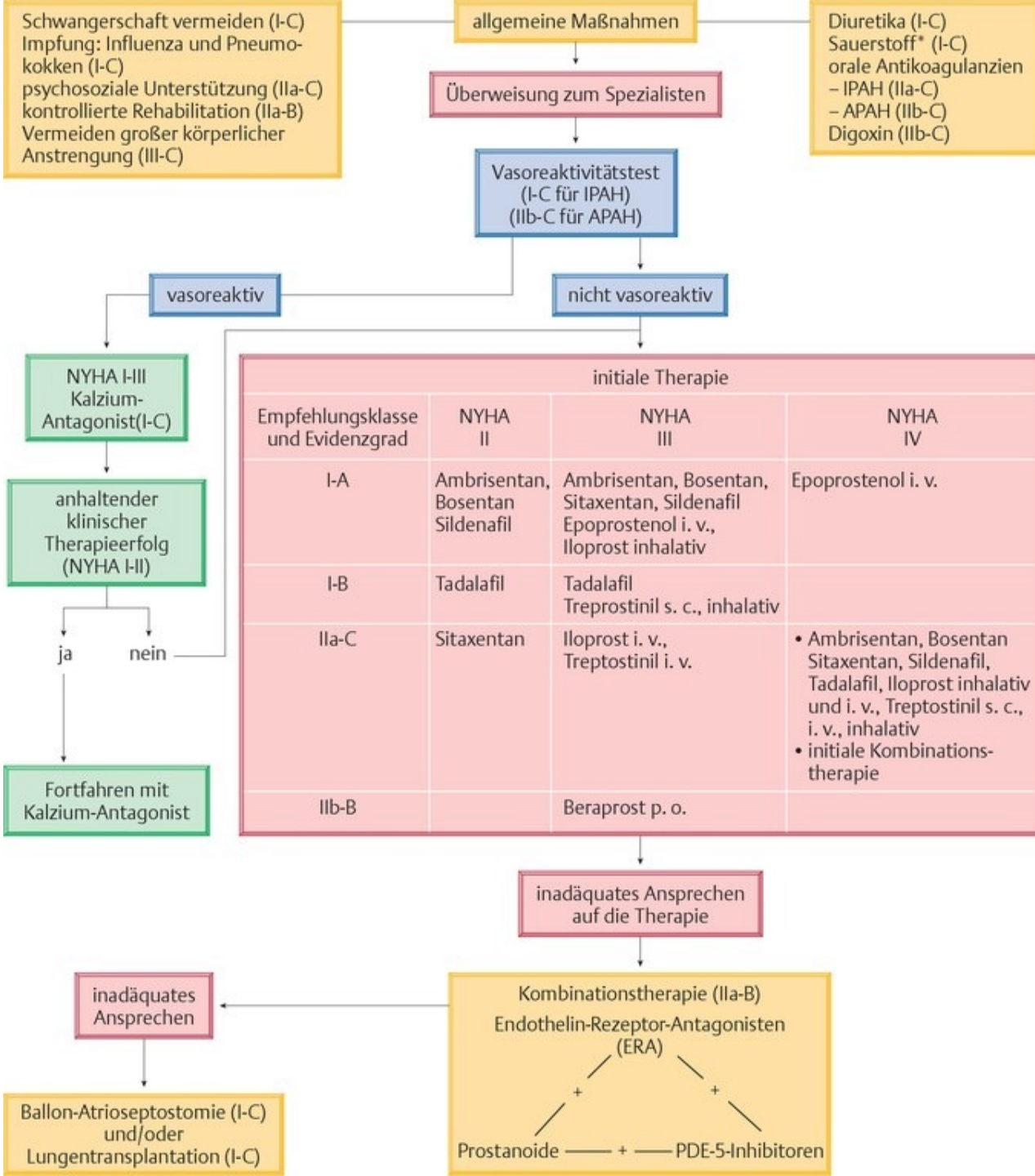


Initiale Diagnostik bei Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie

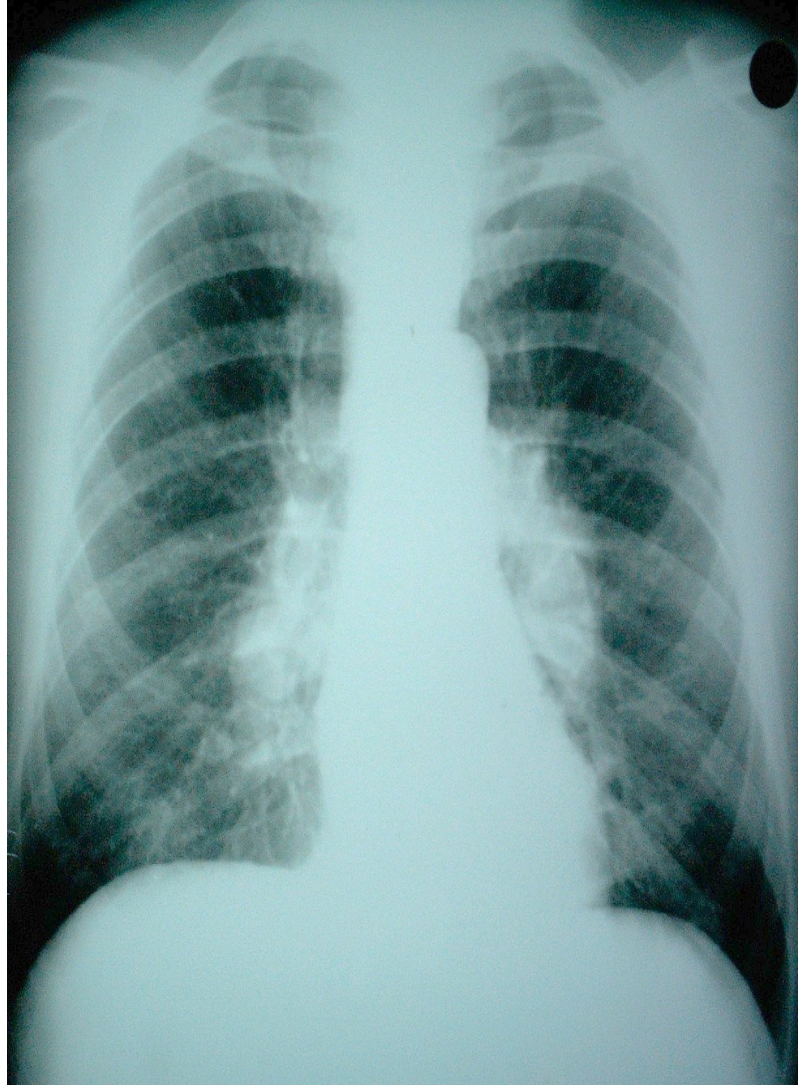
BNP, Brain Natriuretic Peptide; CT, Computertomographie; CTEPH, chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; EKG, Elektrokardiogramm; PAH, pulmonal arterielle Hypertonie; PH, pulmonale Hypertonie; LA, linker Vorhof; NT-proBNP, N-terminales Fragment of pro Brain Natriuretic Peptide; RV, rechter Ventrikel; V/Q, Ventilations-Perfusions-Szintigraphie;

Prognose Parameter bei PAH

- Cell free DNA (cfDNA) wurde bei Patienten mit PAH gemessen.
- cfDNA ist ein Marker für Zellläsionen und Zell-Turnover, erhöht z.B. bei Transplantatabstossung und Sepsis.
- Ergebnis: Patienten mit den höchsten Werten von cfDNA im Blut hatten das grösste Risiko für Mortalität und progredienten Verlauf



Sarkoidose



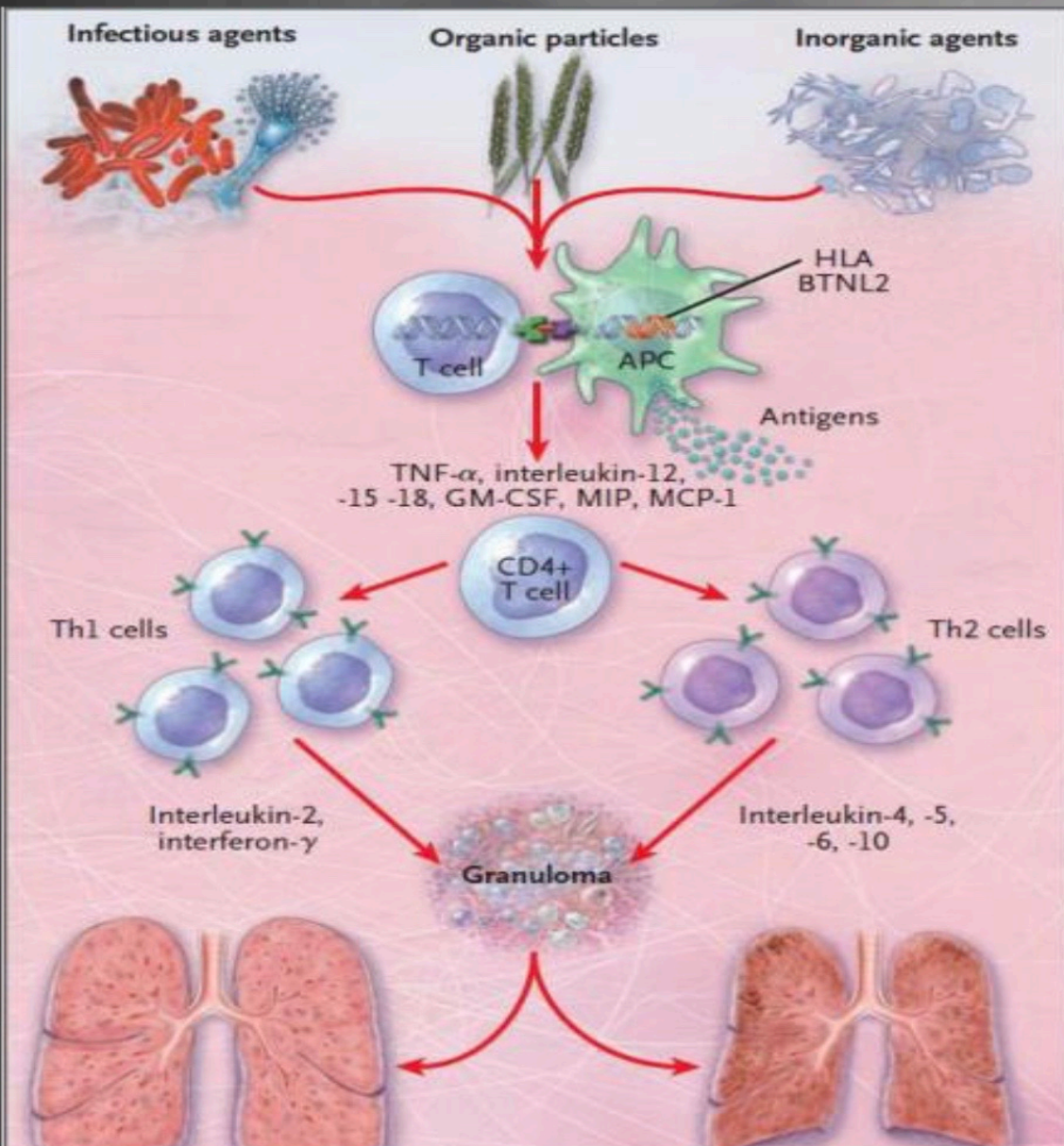
Bihiläre Lymphadenopathie

**Synonyma: M. Boeck,
M. Besnier-Boeck-Schaumann**

Klinik:

- Husten, (Belastungs-)Dyspnoe
- Allgemeine Abgeschlagenheit

Hypothese zur Immunopathogenese der Sarkoidose



Antigene provozieren Immunantwort

Antigenpräsentierende Zellen (APC) produzieren TNF- α , sezernieren IL-12, -15 und -18, Macrophage inflammatory protein 1 (MIP-1), Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) und Granulocyte colony stimulating factor (GM-CSF)

CD4+ T-Zellen interagieren mit APC, um die Bildung von Granulomen zu initiieren CD4+T-Zellen setzen Interleukin-2 und Interferon- γ frei

Die Effektivität des Antigen-Prozessings und -Präsentation und Zytokinfreisetzung ist möglicherweise genetisch beeinflusst

Sarkoidose-Granulome bestehen aus Makrophagen und ihren Derivaten: Epitheloidzellen, Riesenzellen und T-Zellen

Sie können bestehen bleiben, sich auflösen oder zu Fibrose führen

Klinisches Bild der Sarkoidose

- A Interskapuläre Hautplaques
- B Lupus pernio
- C Anteriore Uveitis mit Synechien
- D vergrößerte knotige Tränendrüse
- E endobronchiales Pflastersteinrelief
- F ipsilaterale Facialisparesie und Hirnnervenbeteiligung mit Hörminderung
- G Spinalkanalraumforderung im T1 gewichteten MRT
- H Gallium Scan bei Beteiligung von Nase, Parotis, Lunge, Leber, Milz, Subcutis und Lymphknoten
- I Hypermetabolismus in Leber, Milz und L im PET-Scan mit 18 FDG
- J Aspergillom re. Lunge
- K Hypodense knotige Raumforderung im Abdomen-CT
- L Chiasma-Opticum-Beteiligung im GD-verstärkten MRT
- M Granulomatöse Beteiligung des Humerus im T1-gewichteten MRT

Spontane Rückbildung pulmonale Sarkoidose

- **Akute Sarkoidose (LöfgrenSyndrom)** **>80%**
- **Chronische Sarkoidose**

Typ I	Bihiläre Lymphadenopathie (BHL)	55-90 %
Typ II	BHL + Granulome im Parenchym	40-70 %
Typ III	Parenchymbeteiligung ohne BHL	10-20 %
Typ IV	Fibrose (evt. LK-Verkalkungen)	0 %

Kardiale Sarkoidose

- Klinisch:
- In den meisten Fällen asymptomatisch
 - Arrhythmien
 - AV-Block
 - Kardiomyopathien
 - Klappendysfunktionen
- Studie aus USA
 - Mortalität der Sarkoidose zwischen 1-8%
 - 50% davon kardiale Ursache, davon 40% klinisch vorher unauffällig.
 - In Japan 80%
 - Todesursache kardial
 - Mehr Frauen als Männer

Silvermann et al: Circulation 1978

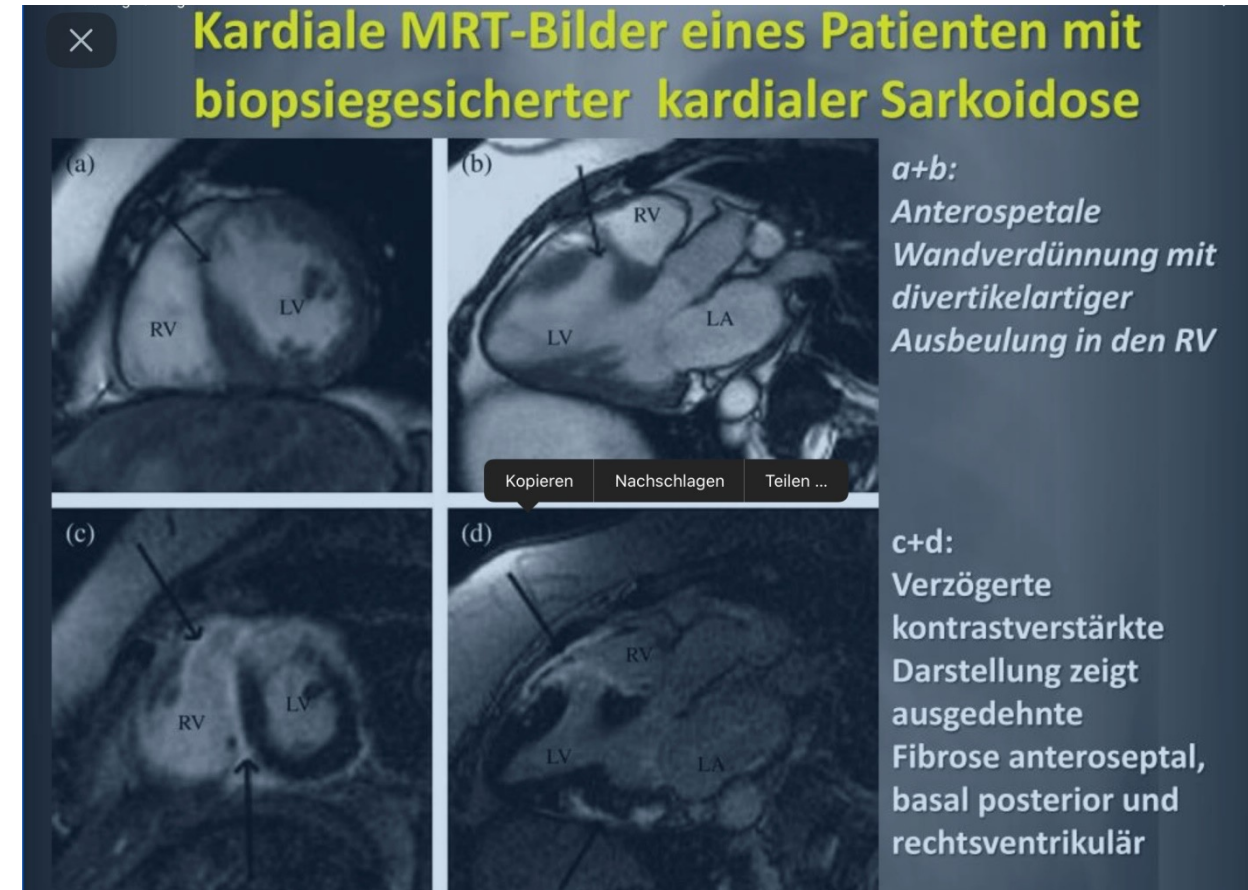
Hu X et al: Sarcoidosis 2016

Intrakardiale Reizleitungsstörungen

- Häufigste Manifestation: AV-Block Grad III
- Granulomatöse Beteiligung des Reizleitungssystems bei 55% der an Sarkoidose verstorbenen Patienten
- EKG-Abnormalitäten bei 50% der asymptomatischen Patienten

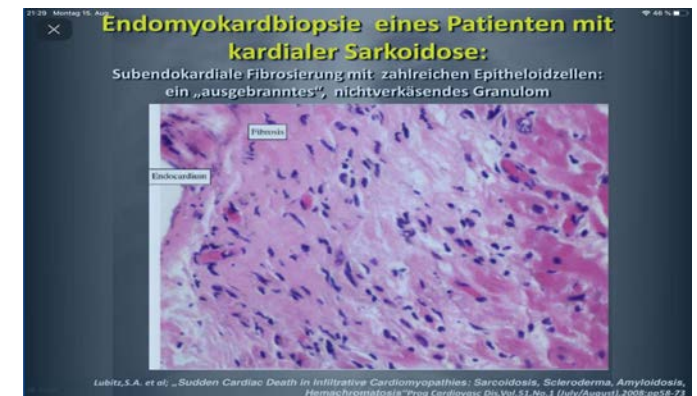
Diagnostik

- Echokardiographie-Sensitivität 14%



Endomyokardiale Biopsie

- Sicherstes Diagnosekriterium eines Herzbefalls mit hoher Spezifität
- Geringe Sensitivität, geringe Trefferquote wegen fokalem Verteilungsmuster (11-30%)
- Prädilektionsstelle im apikalen Sputum
- Trefferquote bei Kardiomyopathie höher als bei Patienten mit Reizleitungsstörungen
- Strenge Indikation, erst nach MRT

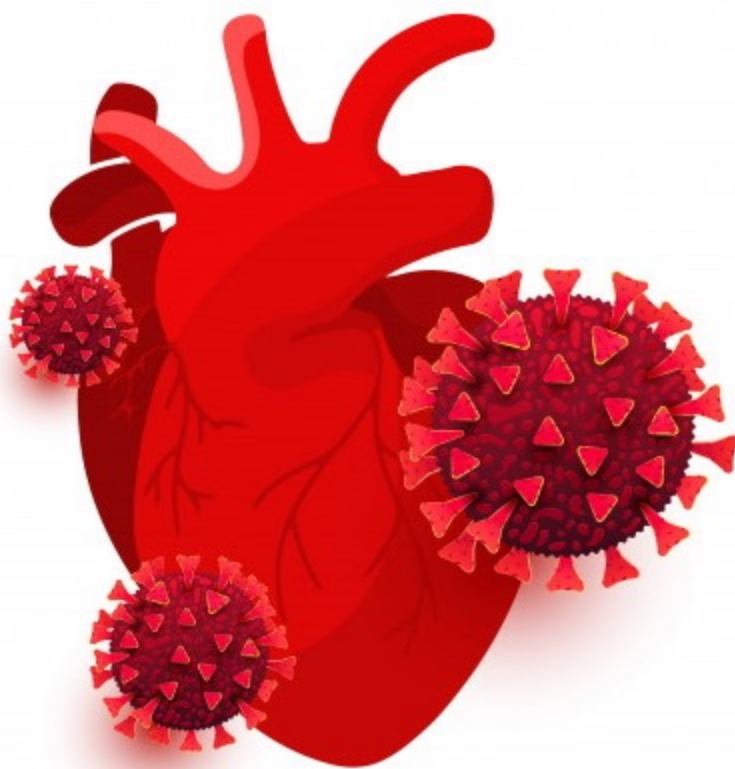


Sarkoidose – Absolute Therapieindikationen

- Rascher Lungenfunktionsverlust: VC, DLCO
- **Herzbeteiligung**
- Nierenbeteiligung, Hypercalcaemie
- ZNS-Befall
- Knochenbefall
- Ausgedehnter Hautbefall
- Ikterus
- Augenbefall, Uveitis

Therapieoptionen bei Sarkoidose

1. Glukokortikosteroide (systemisch, 0,5 – 1,5 mg/kgKG)
2. Kombinationen zur Steroideinsparung
 - Methotrexat
 - Azathioprin
 - Cyclophosphamid
3. Immunmodulatoren
 - Cyclosporin-A
 - Tacrolimus
4. Antizytokine (Anti-TNF-alpha)
 - Pentoxifyllin
 - Talidomid
 - Etanercept
 - Infliximab



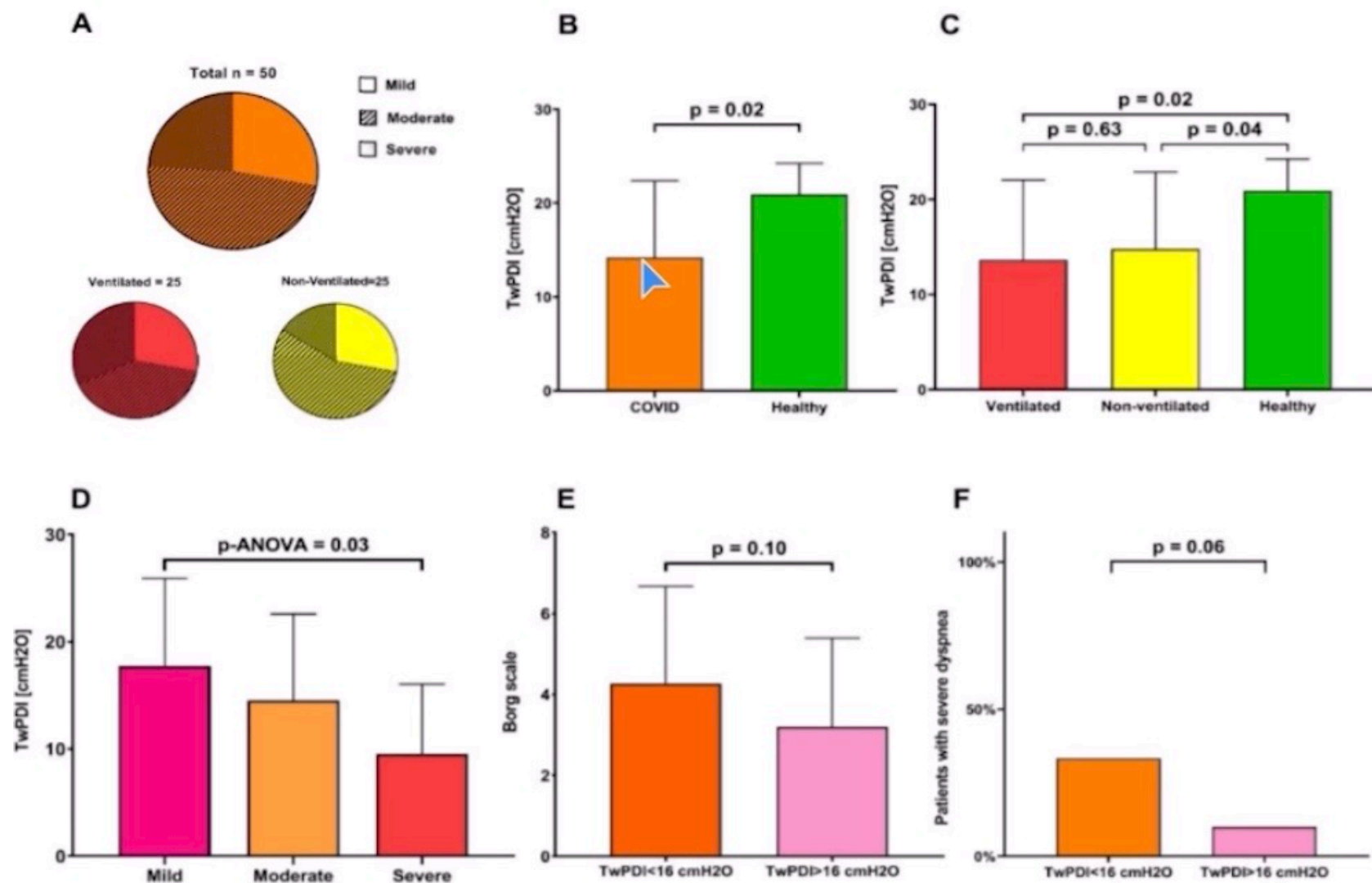
COVID-19
CORONAVIRUS

Long Covid Symptome

- Long-Covid-Fatigue: ausgeprägte Erschöpfung und Belastungsintoleranz mit Verstärkung bei leichter Anstrengung
- Belastungsdyspnoe, Schmerzen beim Atmen, Brennen im Thorax
- neurologisch-kognitive Einschränkungen

Diaphragm dysfunction as a determinant of dyspnea in patients one year after COVID-19 related ARDS

Jens Spießhöfer/Aachen, Janina Friedrich, Binaya Regmi, Alexander Kersten, Gernot Marx, Nikolaus Marx, Ayham Daher, Michael Dreher



- Diaphragmale Dysfunktion (Atemmuskelschwäche) ist 12 Monate nach schwerem COVID-19 Verlauf detektierbar.
- Diaphragmale Dysfunktion könnte Dyspnoe und Fatigue bei diesen Patienten erklären.
 - > Diagnostik bei **Long COVID** entsprechend anpassen
 - > **Atemmuskeltraining als mögliche Therapie**

Woran müssen Kardiologen und Pneumologen bei ihren Patienten weiter arbeiten?

Nicht-artgerechte Haltung



20.000 m



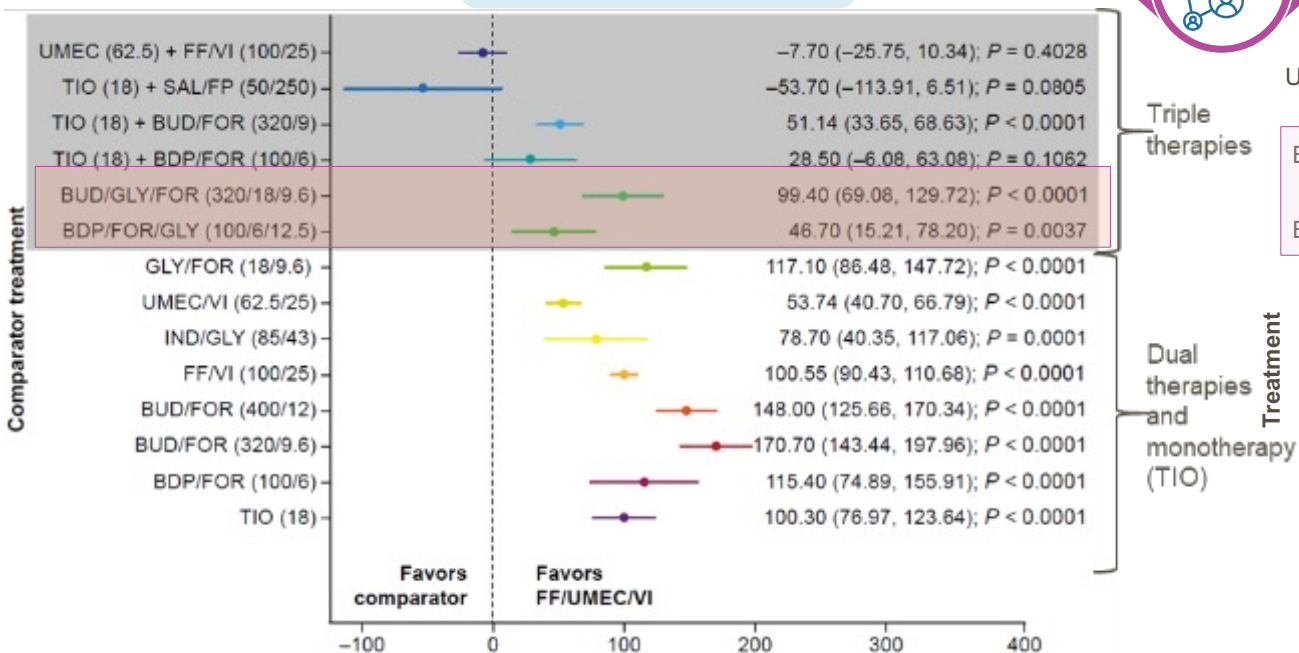
400 m

Lisa Lustichs
l@stich.de



Die Verbesserung der Lungenfunktion (FEV₁) nach 12 und 24 Wochen war unter FF/UMEC/VI signifikant größer als bei den meisten Komparatoren

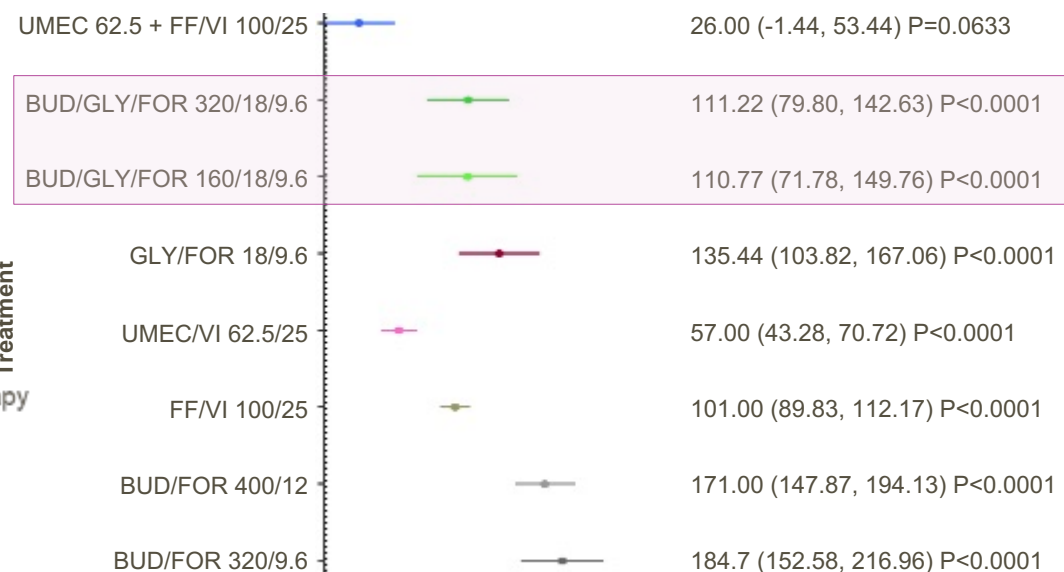
Bei 12 Wochen



Mittlerer Unterschied in der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (KI) von FF/UMEC/VI 100/62,5/25 vs andere

Vorteil FF/UMEC/VI

Bei 24 Wochen



Mittlerer Unterschied in der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (KI) von UMEC/VI 100/62,5/25 vs andere

Vorteil FF/UMEC/VI

Nach 52 Wochen waren keine Vergleiche von FF/UMEC/VI mit anderen Triple-Therapien möglich

Die Ergebnisse dieser NMA deuten auf eine günstige langfristige Wirksamkeit mit FF/UMEC/VI hin, die in den Wochen 12 und 24 signifikant größere Verbesserungen des trough-FEV₁ Werts im Vergleich zu den meisten anderen häufig verwendeten Therapien zeigt

Frequentist NMA FE model, trough FEV₁ in mL.

BDP, beclomethasone dipropionate; BUD, budesonide; CFB, change from baseline; CI, confidence interval; FE, fixed effect; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FF, fluticasone furoate; FOR, formoterol; FP, fluticasone propionate; GLY, glycopyrronium bromide; IND, indacaterol; NMA, network meta-analysis; SAL, salmeterol; SITT, single-inhaler triple therapy; TIO, tiotropium; UMEC, umeclidinium; VI, vilanterol

Source: Comparative efficacy of FF/UMEC/VI versus other triple therapies for the treatment of COPD: a systematic literature review and network meta-analysis, ATS 2022, May 13–18, San Francisco. Ismaila et al. ATS 2022.

PM-DE-FVU-PPT-220001 – Juli 2022

Überlegene Verbesserung der Lungenfunktion gegenüber anderen SITTs (Netzwerk-Metaanalyse)

Mit **TRELEGY Ellipta**
mehr Luft für
Ihre Patienten:



Differenz des FEV₁ Talwerts unter
FF/UMEC/VI gegenüber BUD/FOR/GLY
nach 24 Wochen: 111,2 ml
(95%-KI: 79,8; 142,6); p < 0,0001



Differenz des FEV₁ Talwerts unter
FF/UMEC/VI gegenüber BDP/FOR/GLY nach
12 Wochen: 46,7 ml
(95%-KI: 15,2; 78,2); p = 0,0037

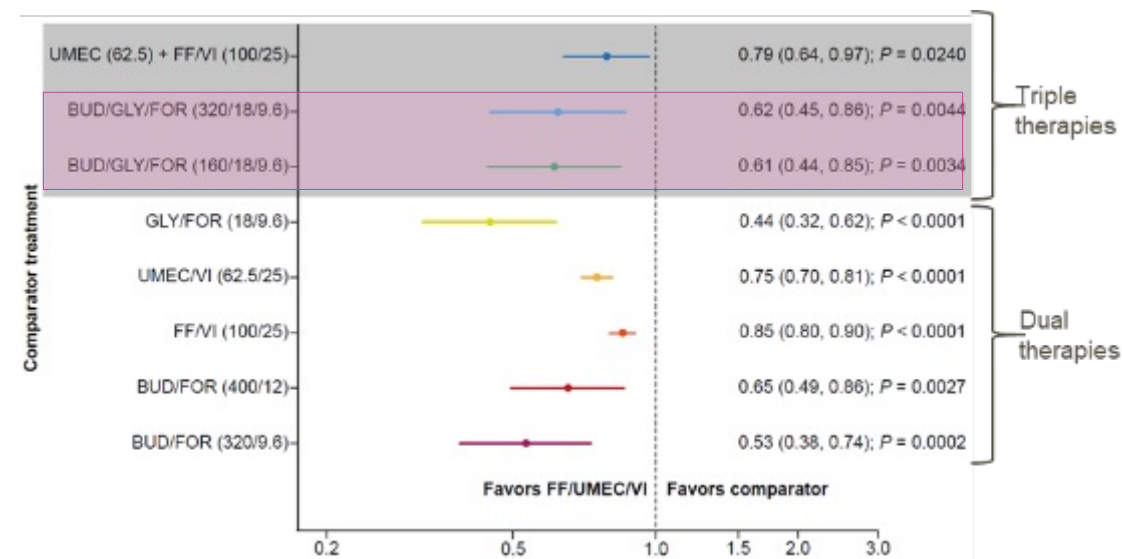
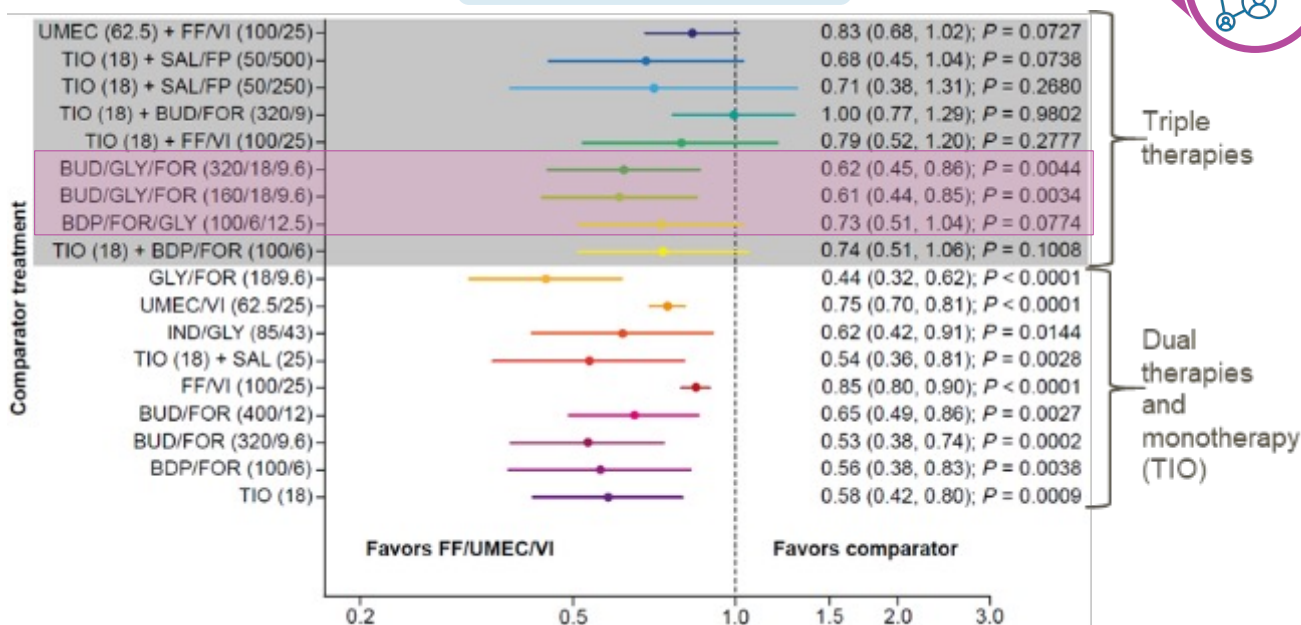
Die jährlichen Exazerbationsraten waren unter FF/UMEC/VI signifikant geringer als bei meisten Komparatoren

In mehreren Studien wurde eine erhebliche **Heterogenität** bei der **Definition** von moderaten und schweren Exazerbationen beobachtet

Jährliche Raten moderater/schwerer Exazerbationen

Alle Studien

Subgroup analysis of studies with ≥ 24 weeks follow-up



IRR (CI) von FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs andere
Vorteil FF/UMEC/VI

IRR (CI) von FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs andere
Vorteil FF/UMEC/VI

Die Ergebnisse dieser NMA deuten auf eine günstige Langzeitwirksamkeit einer SITT-Therapie mit FF/UMEC/VI hin, die im Vergleich zu den meisten anderen häufig verwendeten Therapien signifikant größere Verbesserungen bei jährlichen moderaten/schweren Exazerbationen zeigt

Frequentist NMA FE model, combined moderate/severe annual exacerbations.

BDP, beclomethasone dipropionate; BUD, budesonide; CI, confidence interval; FE, fixed effect; FF, fluticasone furoate; FOR, formoterol; FP, fluticasone propionate; GLY, glycopyrronium bromide; IND, indacaterol; NMA, network meta-analysis; SAL, salmeterol; SITT, single-inhaler triple therapy; TIO, tiotropium; UMEC, umeclidinium; VI, vilanterol. Source: Network meta-analysis of the efficacy of FF/UMEC/VI versus other triple therapies for the treatment of COPD: a comparison of annual moderate and severe exacerbations. ATS 2022, May 13–18, San Francisco. Ismaila et al. ATS 2022