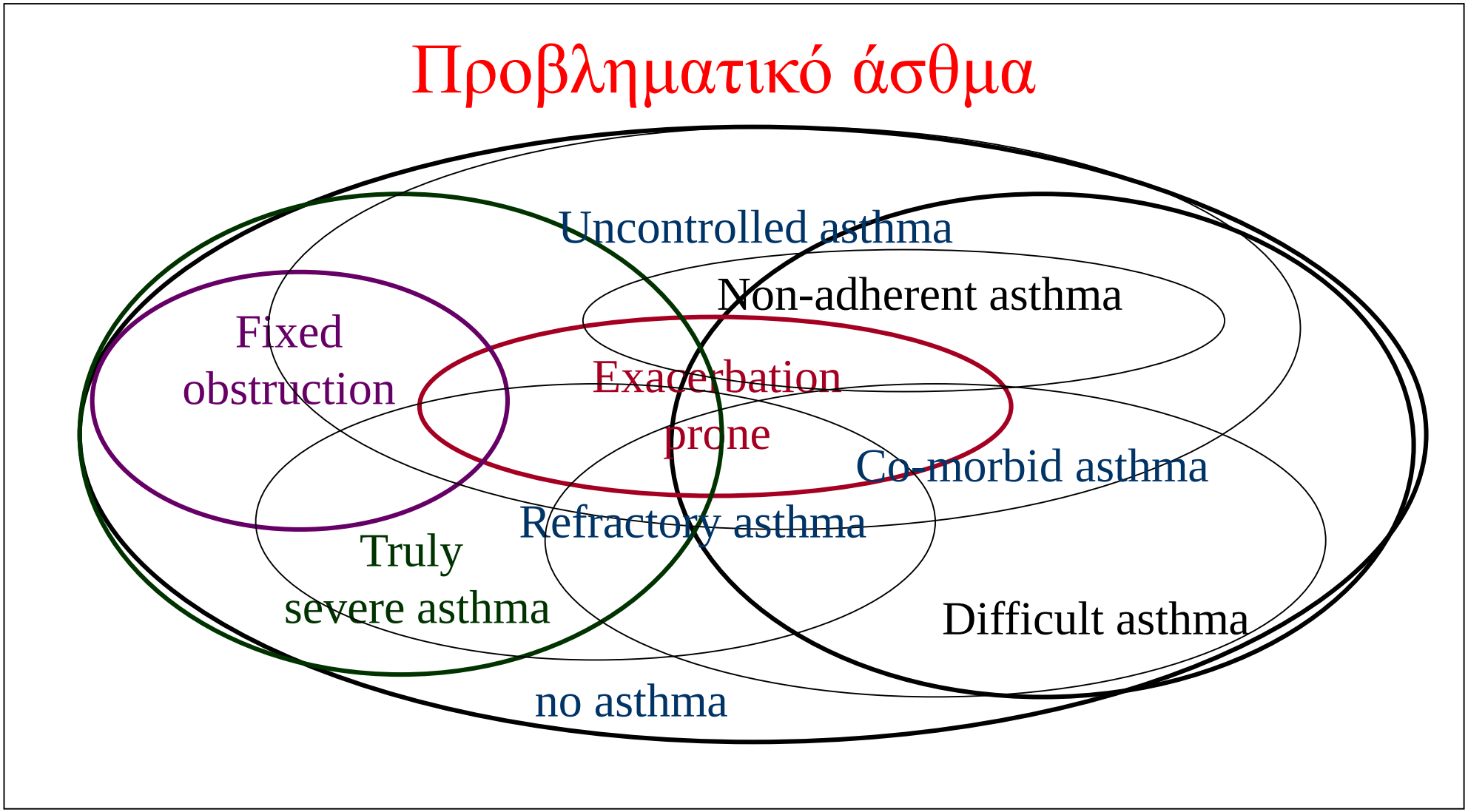
Φαινότυποι

Πορπόδης Κωνσταντίνος

Πνευμονολόγος

Λέκτορας ΑΠΘ

Σοβαρό άσθμα



NAEPP 1997, ERS 1999, GINA 2002, ATS & SARP 2002, ENFUMOSA 2003, BIOAIR 2005
TENOR 2004, Paris 2007, ERS 2008, PSACI 2008, WHO 2009, U-BIOPRED 2011

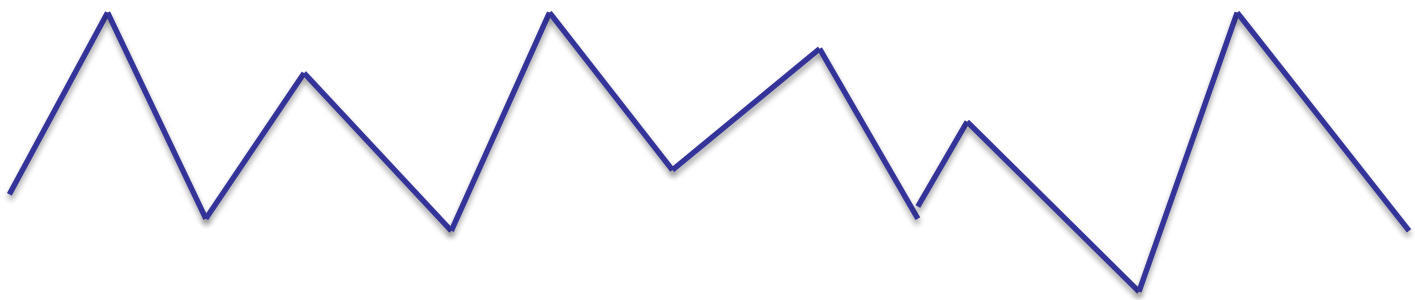
Σοβαρό άσθμα και αυξημένη χρήση πόρων υγείας

Health care utilization parameters	Cases (n=21)		Non-cases (n=77)		p-value
	n	%	n	%	
GP visits: ≥ 4 last yr	15	71.4	23	29.9	0.02
Chest physician visits: ≥ 4 last yr	17	81.0	60	77.9	0.78
Emergency visits: ≥ 2 last yr	15	71.4	24	31.2	0.01
Exacerbations: ≥ 2 last yr *	12/13	92.3	29/51	56.9	0.02
Hospital admissions: ≥ 2 last yr	4	19.0	4	5.2	0.04
Maintenance oral corticosteoids	8	38.1	26	33.8	0.71
Ever ICU admission	3	14.3	8	10.4	0.62
Ever mechanical ventilation	3	14.3	2	2.6	0.03

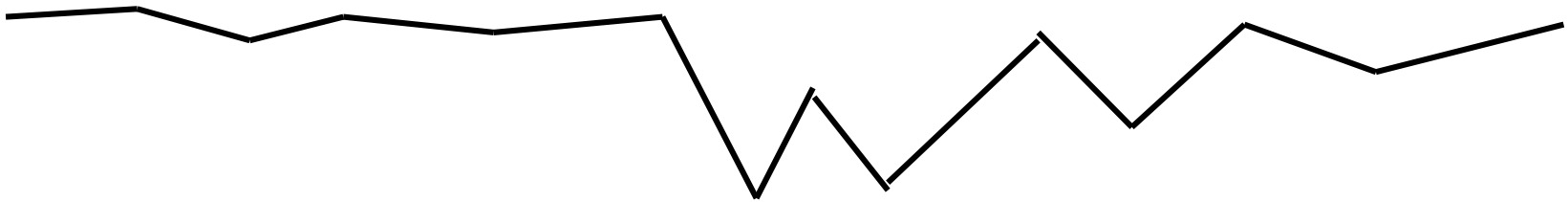
PARAPLU study, AJRCCM 2001;163:1093-1096

Ασταθές (Brittle) σοβαρό άσθμα

- Τύπος Ι: Μεγάλη μεταβλητότητα της PEF παρά τη μέγιστη θεραπεία



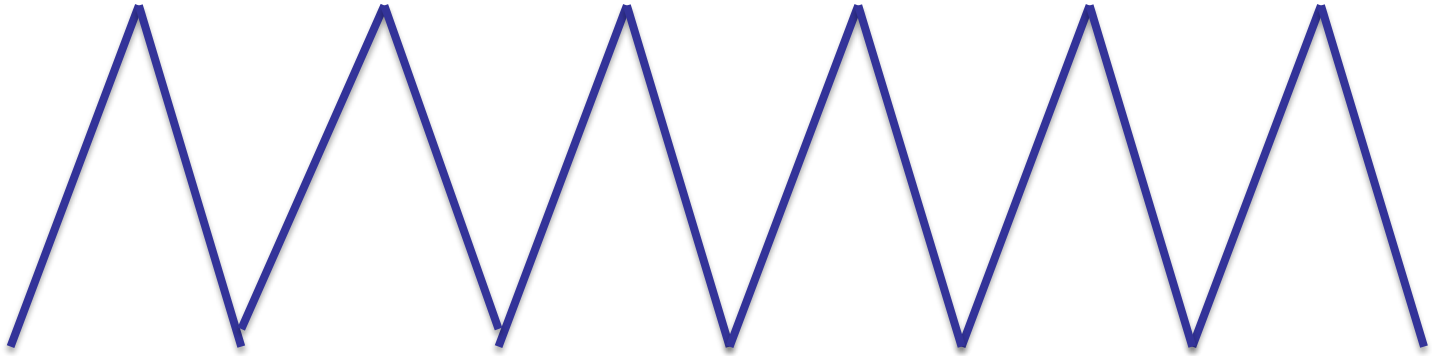
- Τύπος ΙΙ: Ξαφνική μεγάλη παρόξυνση σε ελεγχόμενους ασθενείς



Ayres J, Miles J, Barnes PJ: Thorax 1998

Νυχτερινό σοβαρό άσθμα

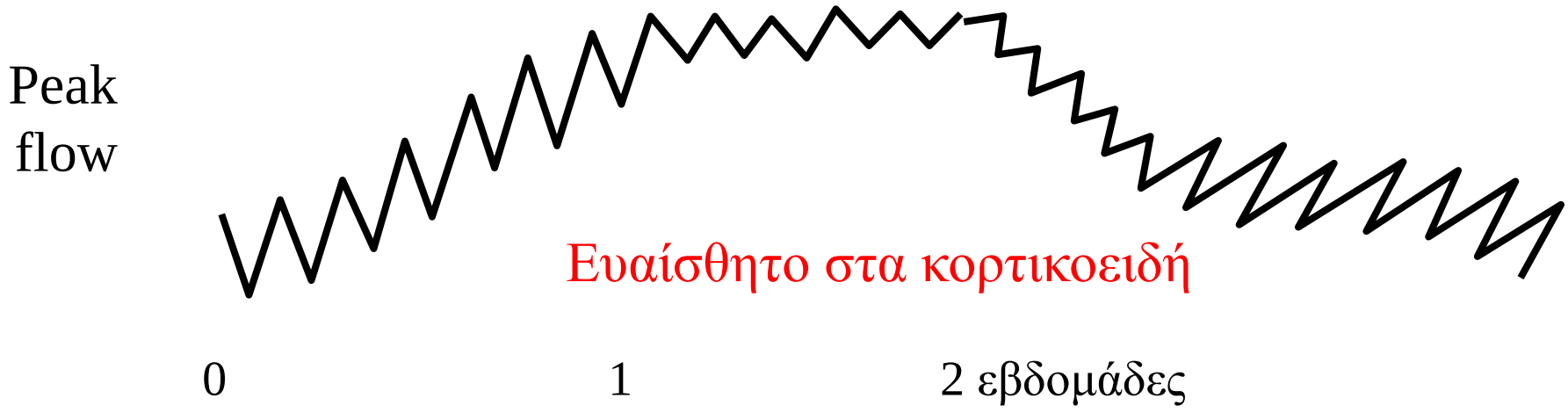
- Νυχτερινή υπεραντιδραστικότητα
- Μεγάλη διακύμανση της PEF

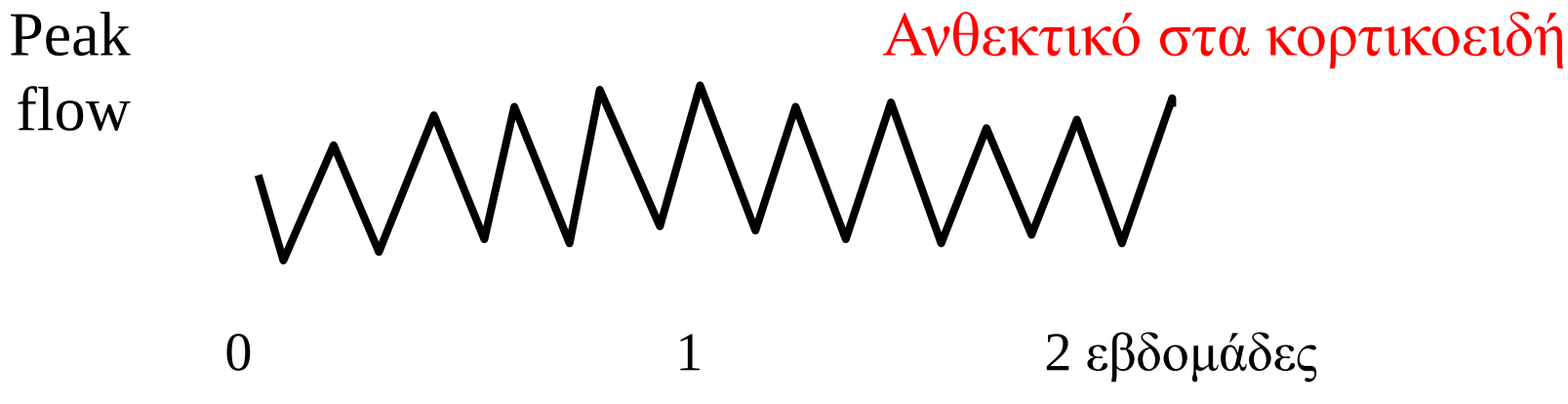


Teraschima T: Chest 2002, Barnes PJ. ERJ 1998

Κορτικοεξαρτώμενο σοβαρό άσθμα

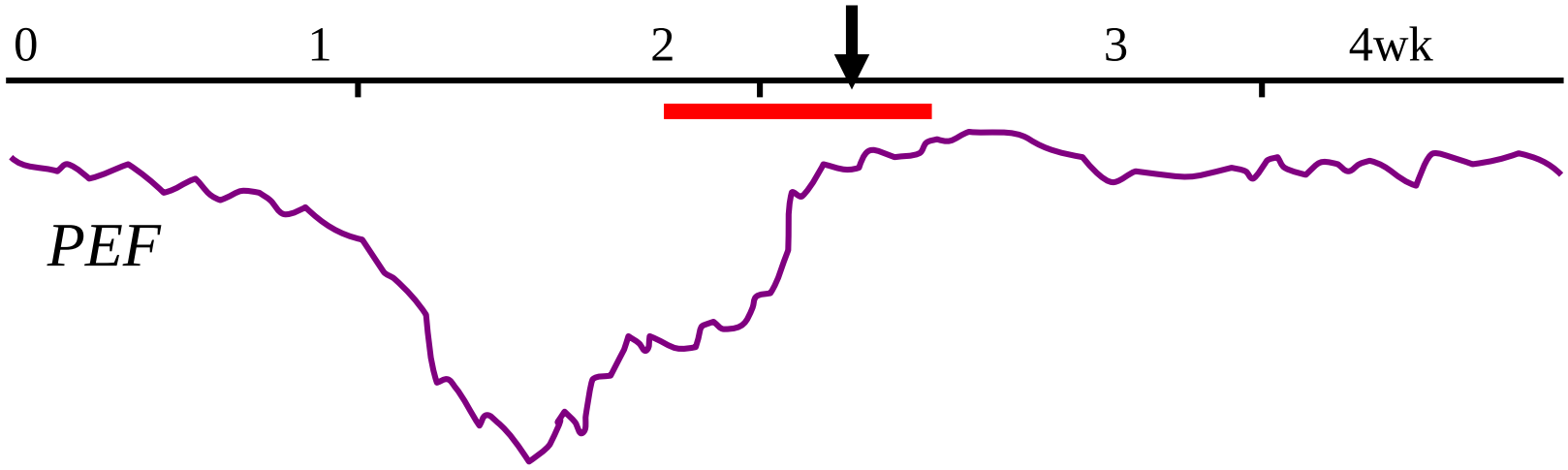
Prednisolone 30-40 mg om





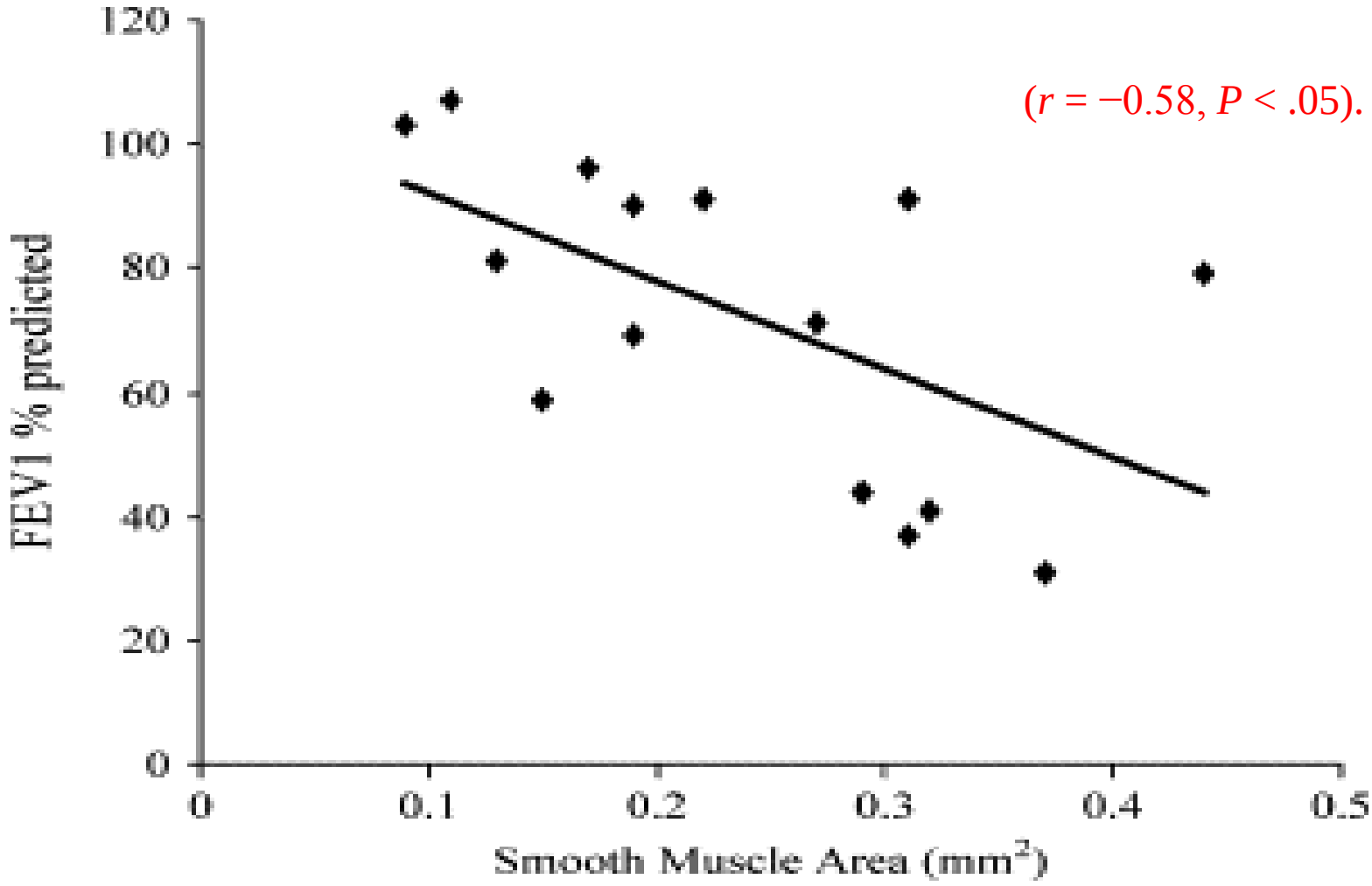
Προεμμηνορυσιακό σοβαρό άσθμα

- Παρόξυνση άσθματος ~7 μέρες πριν την περίοδο
- Βελτίωση με την έμμηνο ρύση



Beynon H et al: Lancet 1988

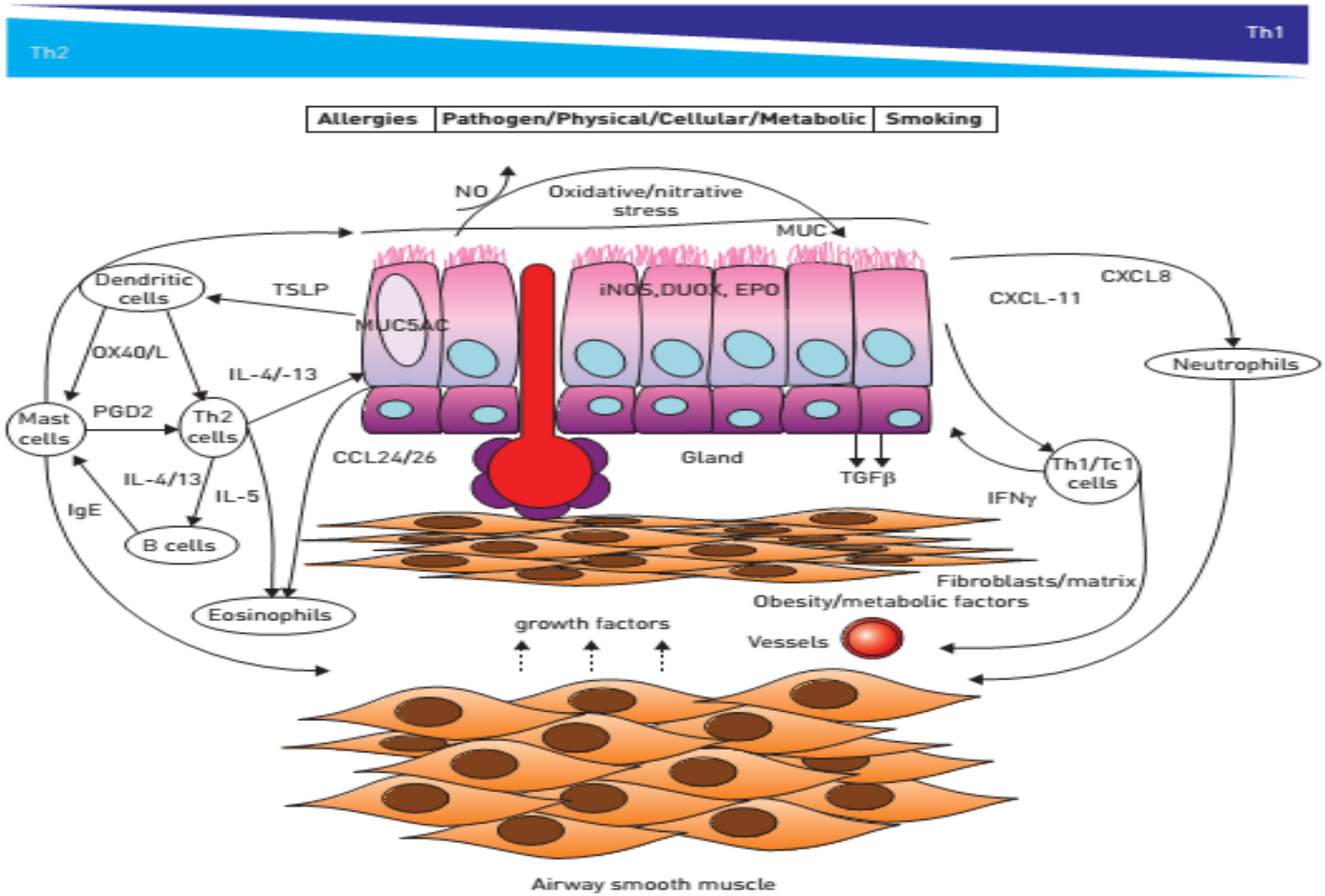
Σταθερό (Fixed) σοβαρό άσθμα



($r = -0.58$, $P < .05$).

Pepe C et al, J Allergy Clin Immunology 2005;116:544-9)

Είναι το σοβαρό άσθμα μια ενιαία νόσος?



ERS/ATS Guidelines Severe Asthma Eur Respir J. 2014

Ορισμός σοβαρού άσθματος

- Άσθμα που χρήζει υψηλές δόσεις ICS και 1 δεύτερο σταθεροποιητικό (και/ή CS), για να μην εξελιχθεί σε μη ελεγχόμενο

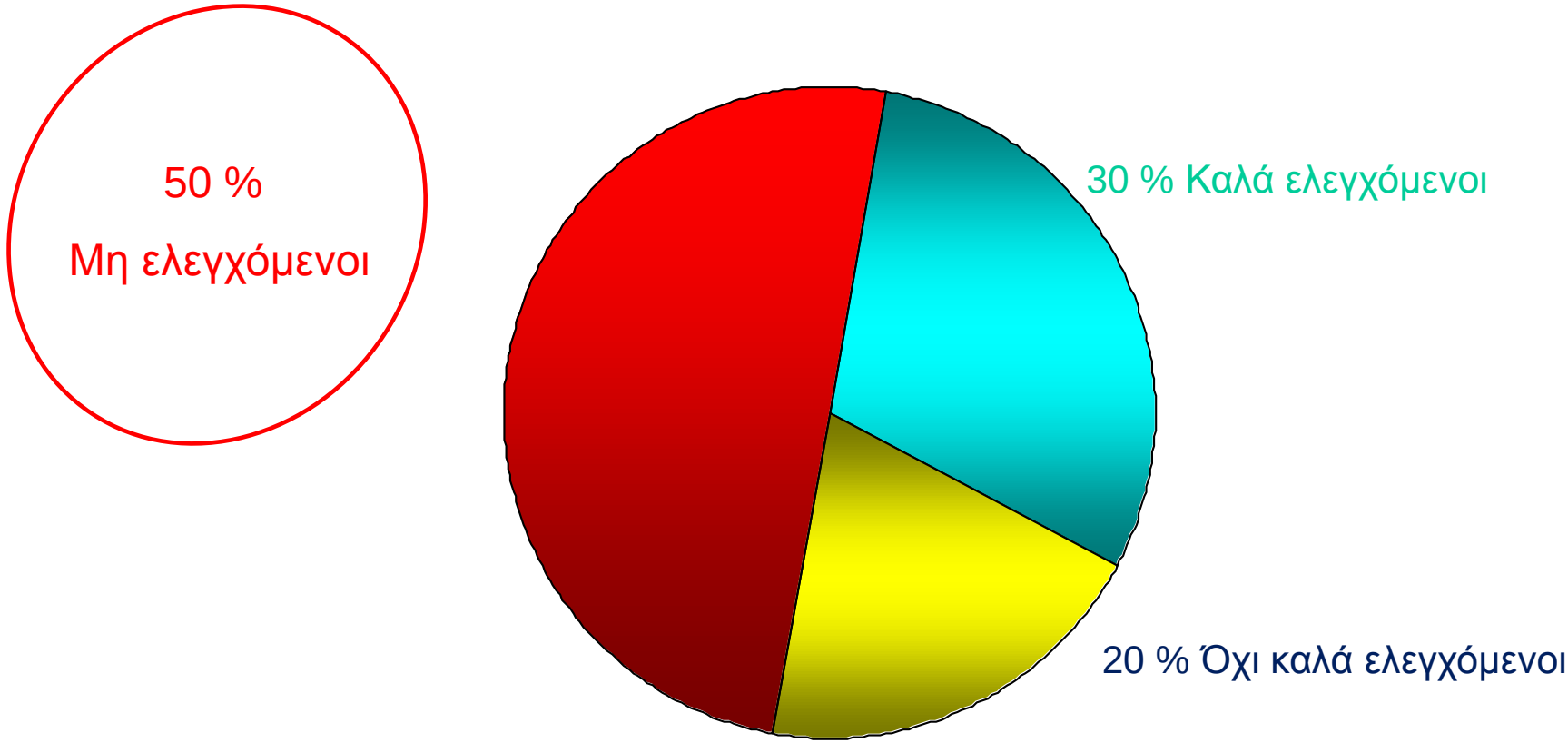
  ή παραμένει"μη ελεγχόμενο" παρά αυτή τη θεραπεία

- Ελεγχόμενο άσθμα που χειροτερεύει με τη μείωση των υψηλών δόσεων ICS ή συστηματικών CS (ή επιπλέοντα βιολογικά)

ERS/ATS Guidelines Severe Asthma Eur Respir J. 2014

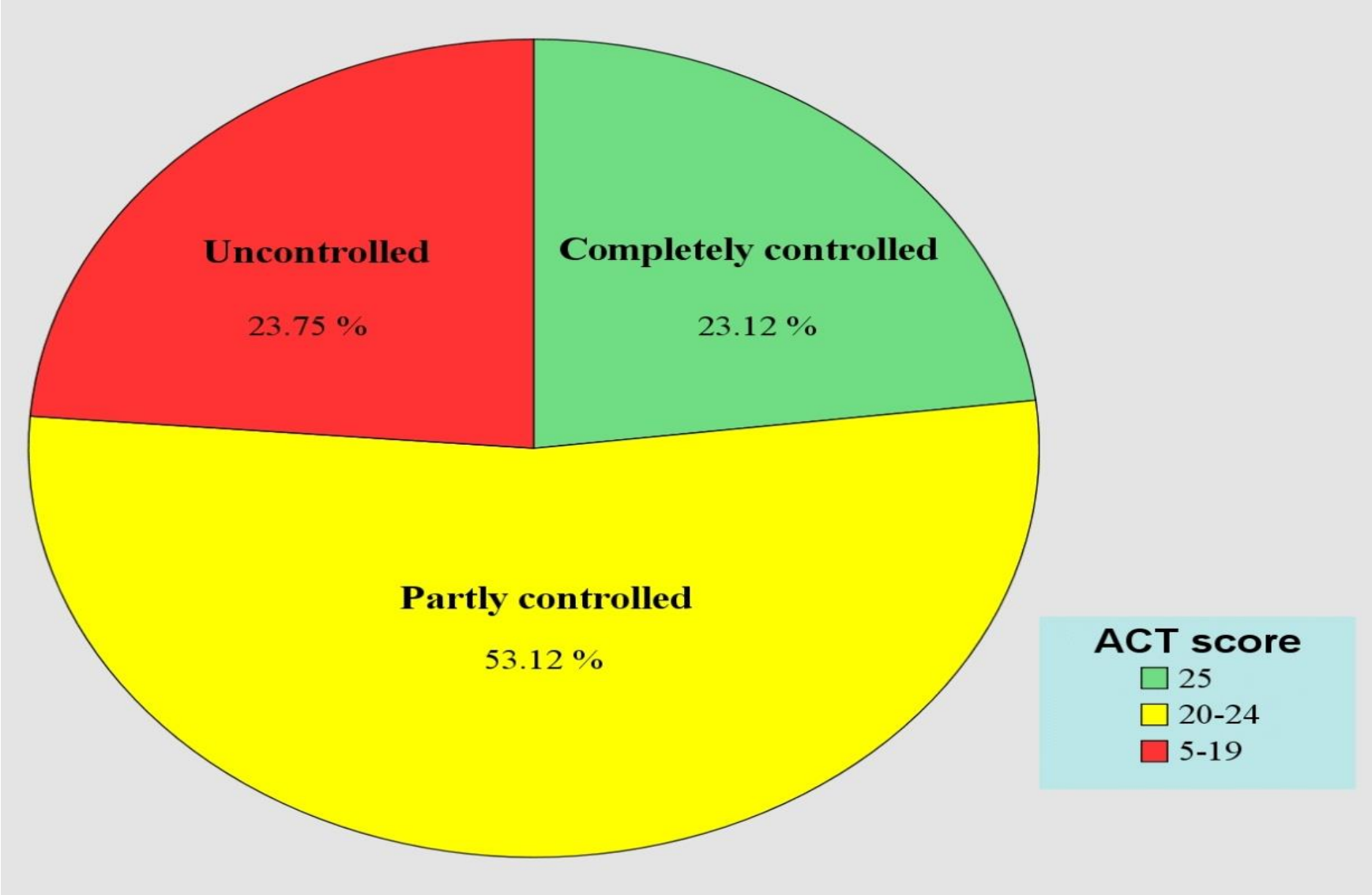
Τι έχουμε πετύχει έως τώρα στον ΕΛΕΓΧΟ του άσθματος ?

- INSPIRE: **Τηλεφωνικές συνεντεύξεις από 3405 ασθενείς σε 11 χώρες**
  - **(8 Ευρωπαϊκές)**



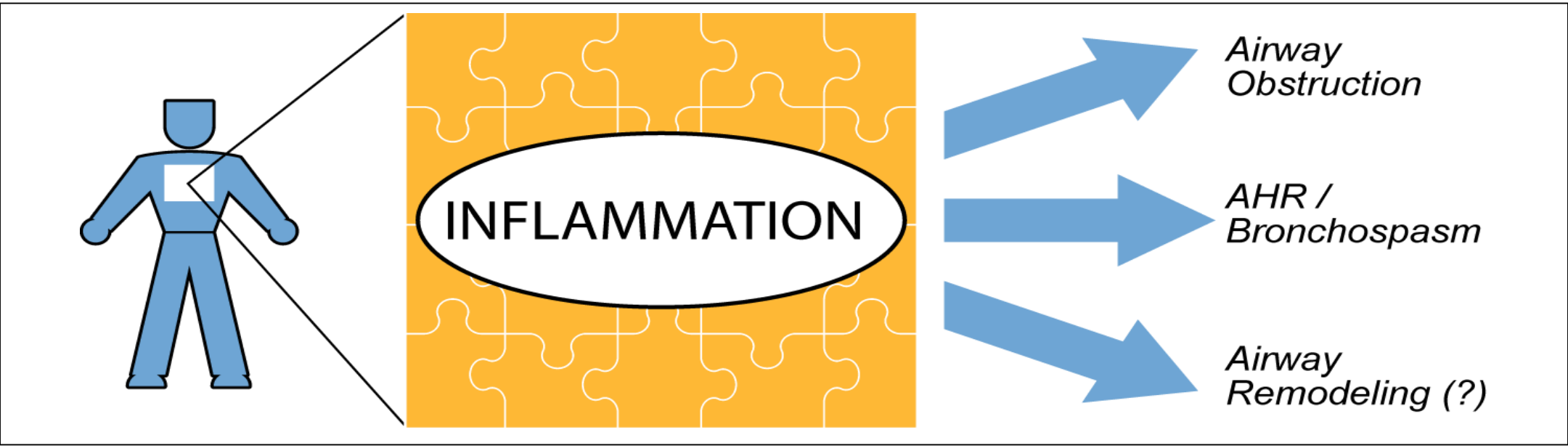
The INSPIRE study. BMC Pulm Med. 2006

Έλεγχος του άσθματος. ACT



Papakosta et al, J Asthma 2011

Διαφορετικότητα



- Γενετική προδιάθεση
- Αλλεργία
- Περιβαλλοντικά ερεθίσματα

- Διαφορετικές οδοί φλεγμονωδών αντιδράσεων

Διαφορετική έκφραση των συμπτωμάτων

Φαινότυπος

- Φαινότυπος : Σύνολο χαρακτηριστικών που μπορούν να κατατάξουν έναν ασθενή σε μια ομάδα

- (Οποιοδήποτε παρατηρήσιμο χαρακτηριστικό ή γνώρισμα μιας ασθένειας, όπως η μορφολογία, χωρίς καμία επίπτωση ενός μηχανισμού)

Βιβλιογραφία φαινοτύπων άσθματος

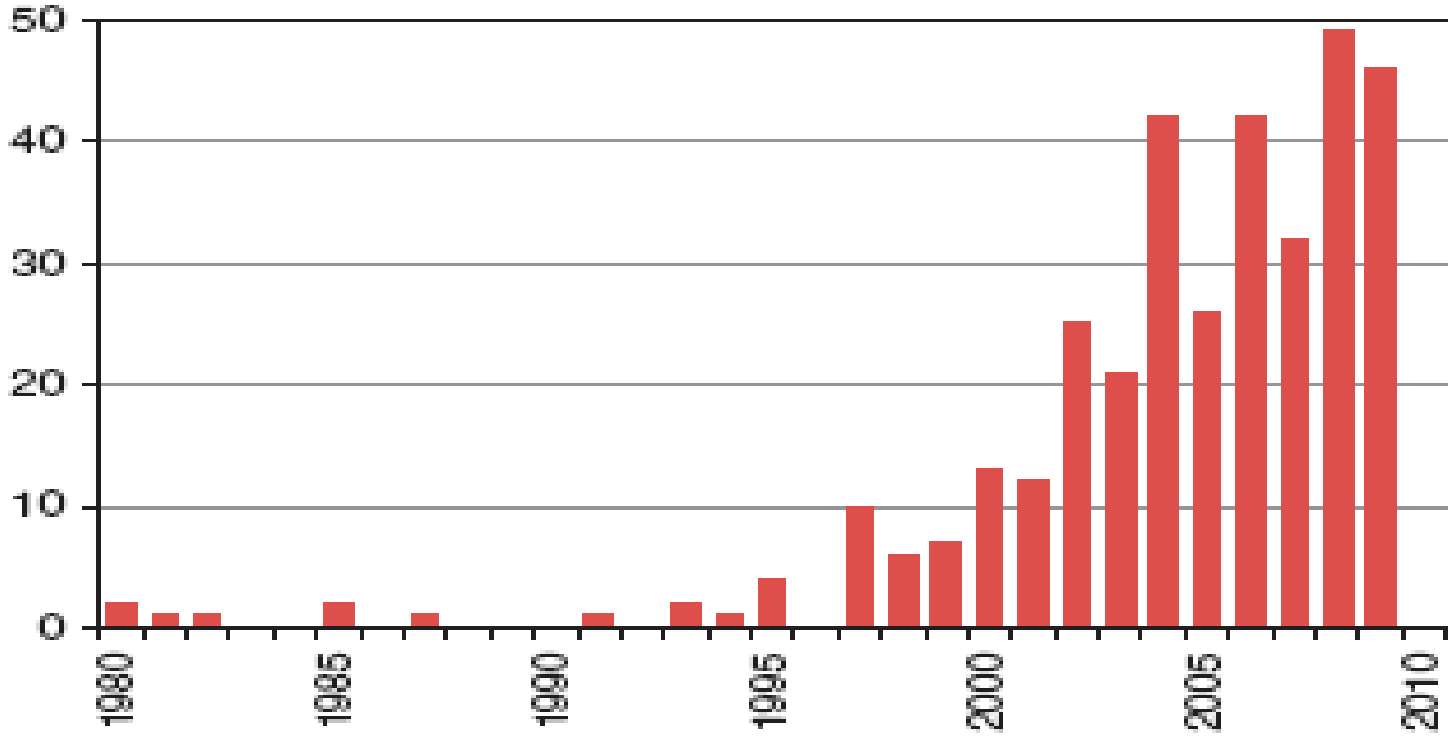
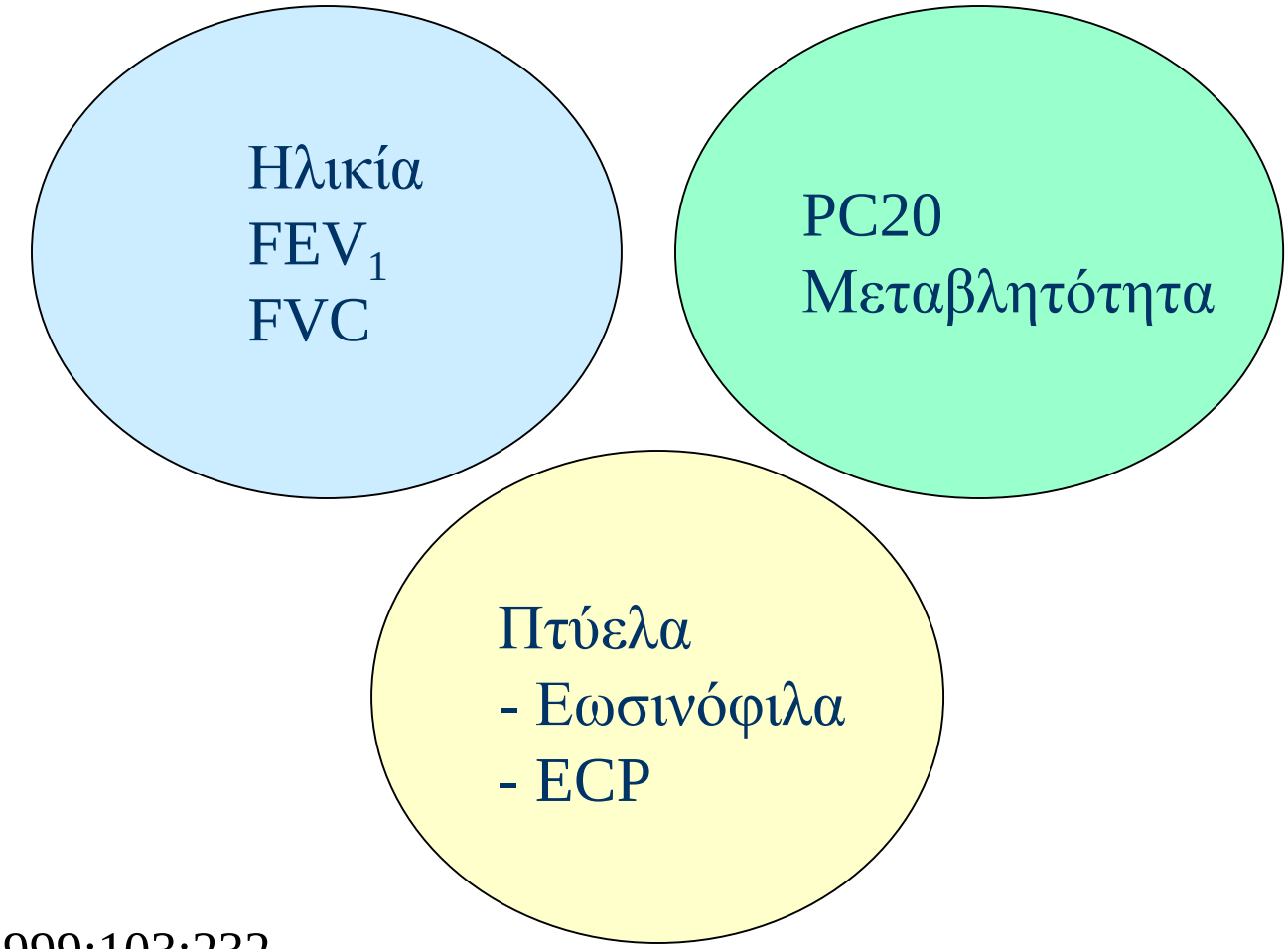


Fig. 1. Annual tally of articles found in Pubmed using the terms '*phenotyp** *AND* (*wheez** *OR asthma*) *AND* (*child** *OR pediatric**)' (all terms searched in all fields, excluding articles with 'genetics' as a keyword].

Spycher BD Clinical & Experimental Allergy 2010

Αναζήτηση δεικτών που μπορούν να παρέσχουν πληροφορίες για τη νόσο



Rosi *et al*. JACI 1999;103:232

Οι αρχικοί φαινότυποι

- Εξωγενές άσθμα
- Ενδογενές άσθμα

- Πρώιμης έναρξης (<20 ετών)
- Καθυστερημένης έναρξης

Miranda, J Allergy Clin Immunol, 113 2004

Βαρύτητα του άσθματος σε σχέση με την ηλικία έναρξης

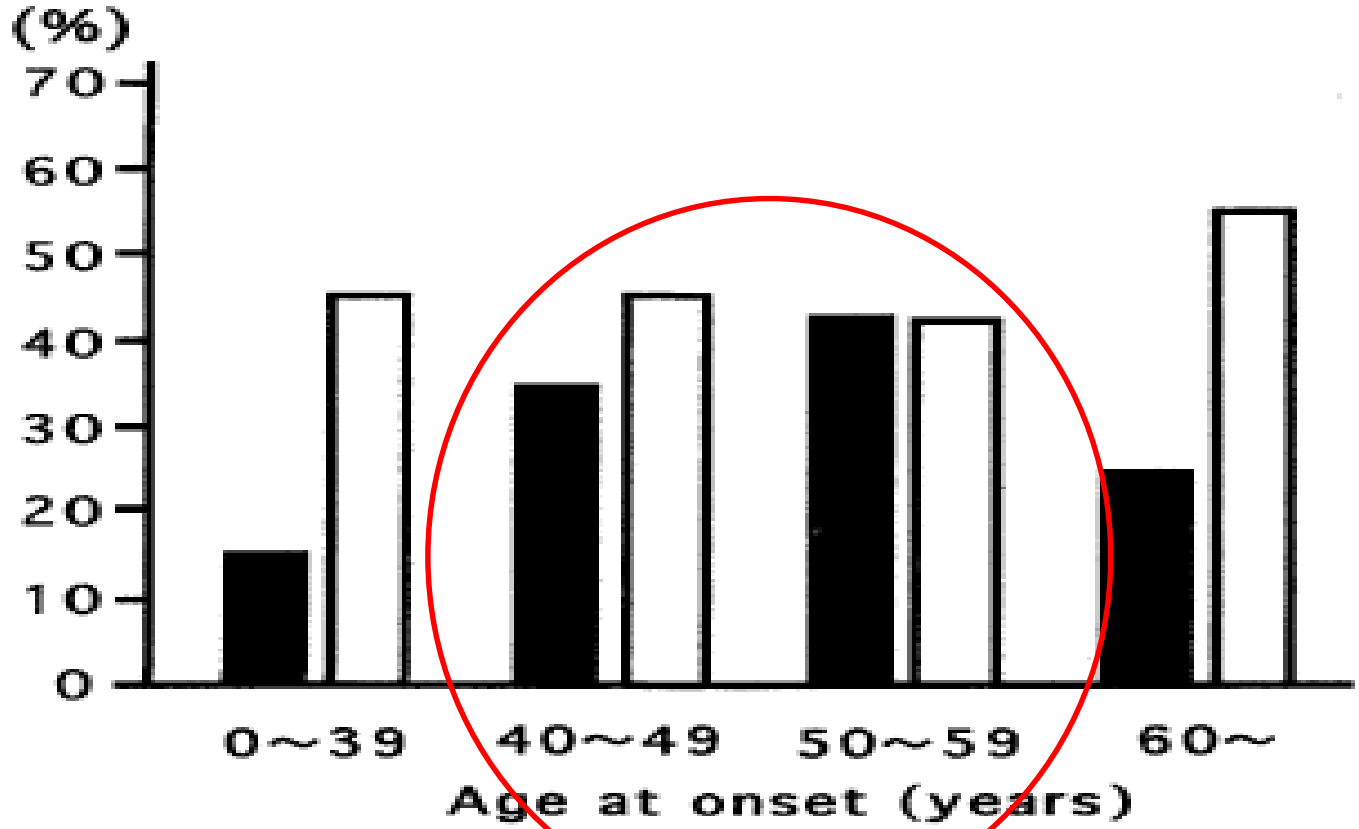
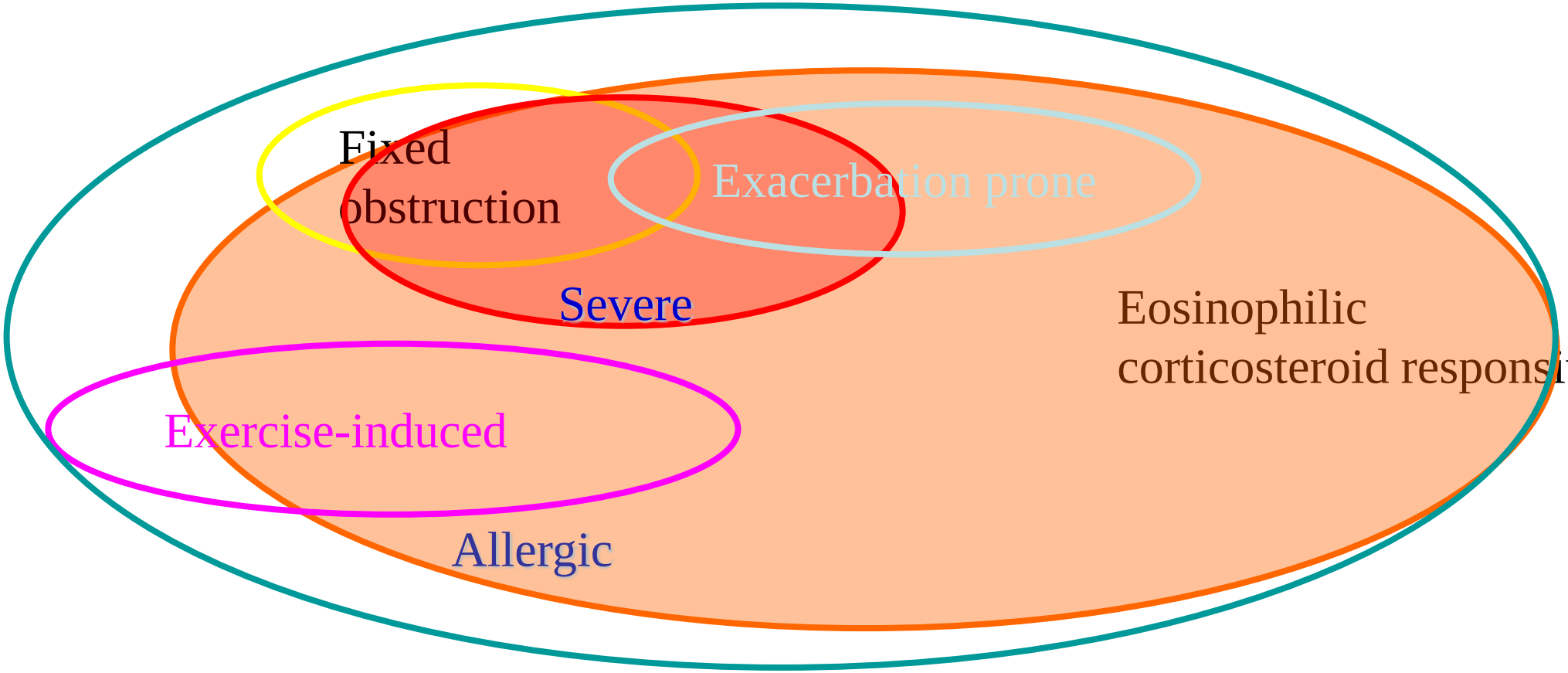


Fig. 6 Frequency of asthma patients with severe and mild asthma in each group of age at asthma onset.
■ : sever asthma, □ : mild asthma

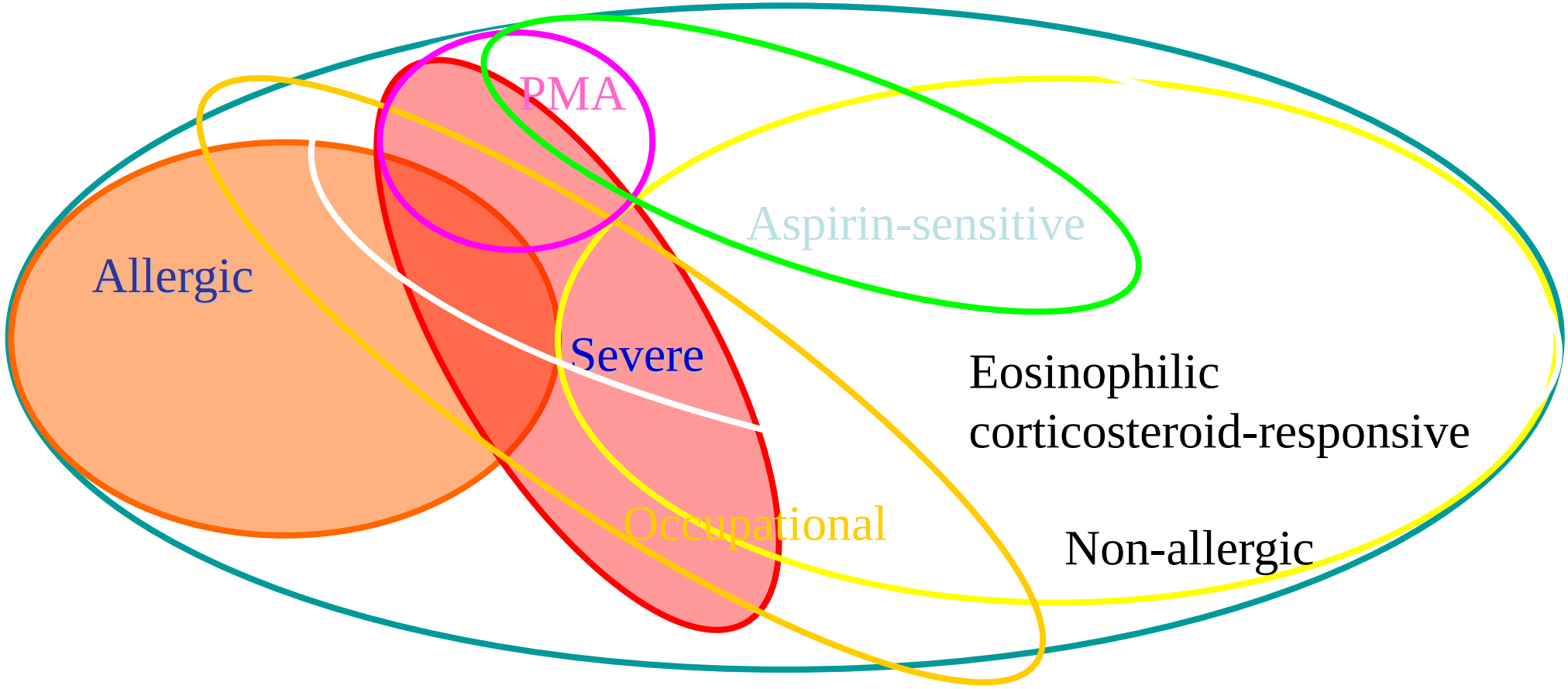
Yokota S et al

Φαινότυποι Άσθματος Πρώιμης Έναρξης



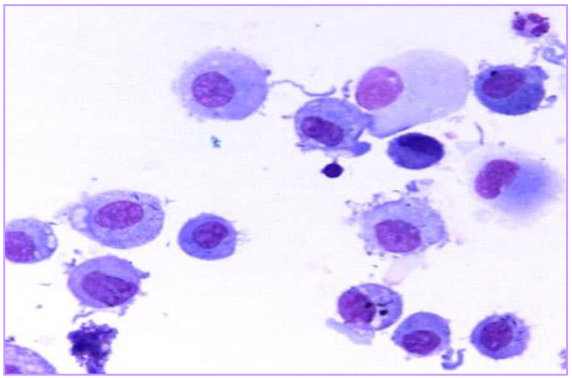
Wenzel SE, Lancet 2006

Φαινότυποι Άσθματος Όψιμης Έναρξης

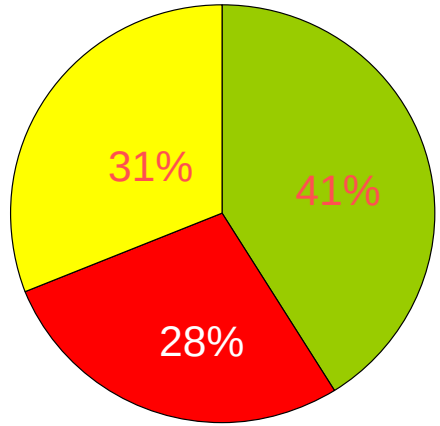


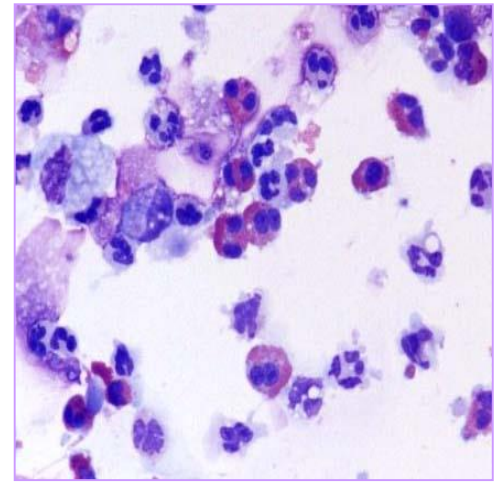
Wenzel SE, Lancet 2006

Φλεγμονώδεις Φαινότυποι

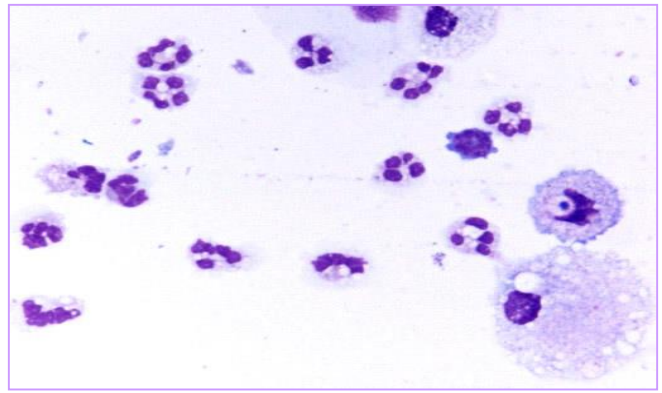


Ακοκκιοκυτταρικό





Εωσινοφιλικό



Ουδετεροφιλικό

Simpson et al Respirology 2006

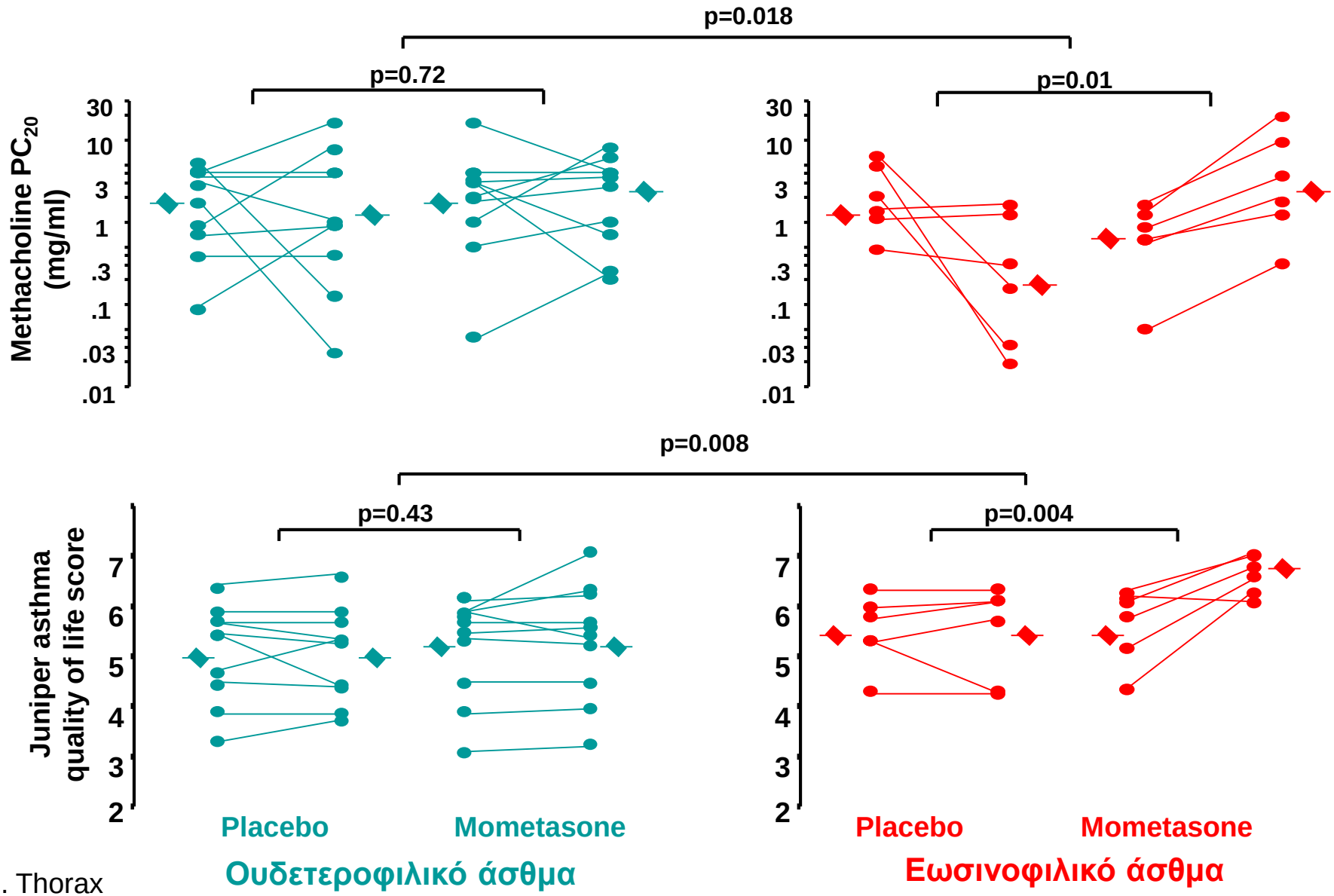
Εωσινοφιλικό άσθμα

Εωσινόφιλα στα πτύελα > 3% ή στο αίμα > 300 / μL ή FE_{NO} > 50 ppb

Ουδετεροφιλικό άσθμα

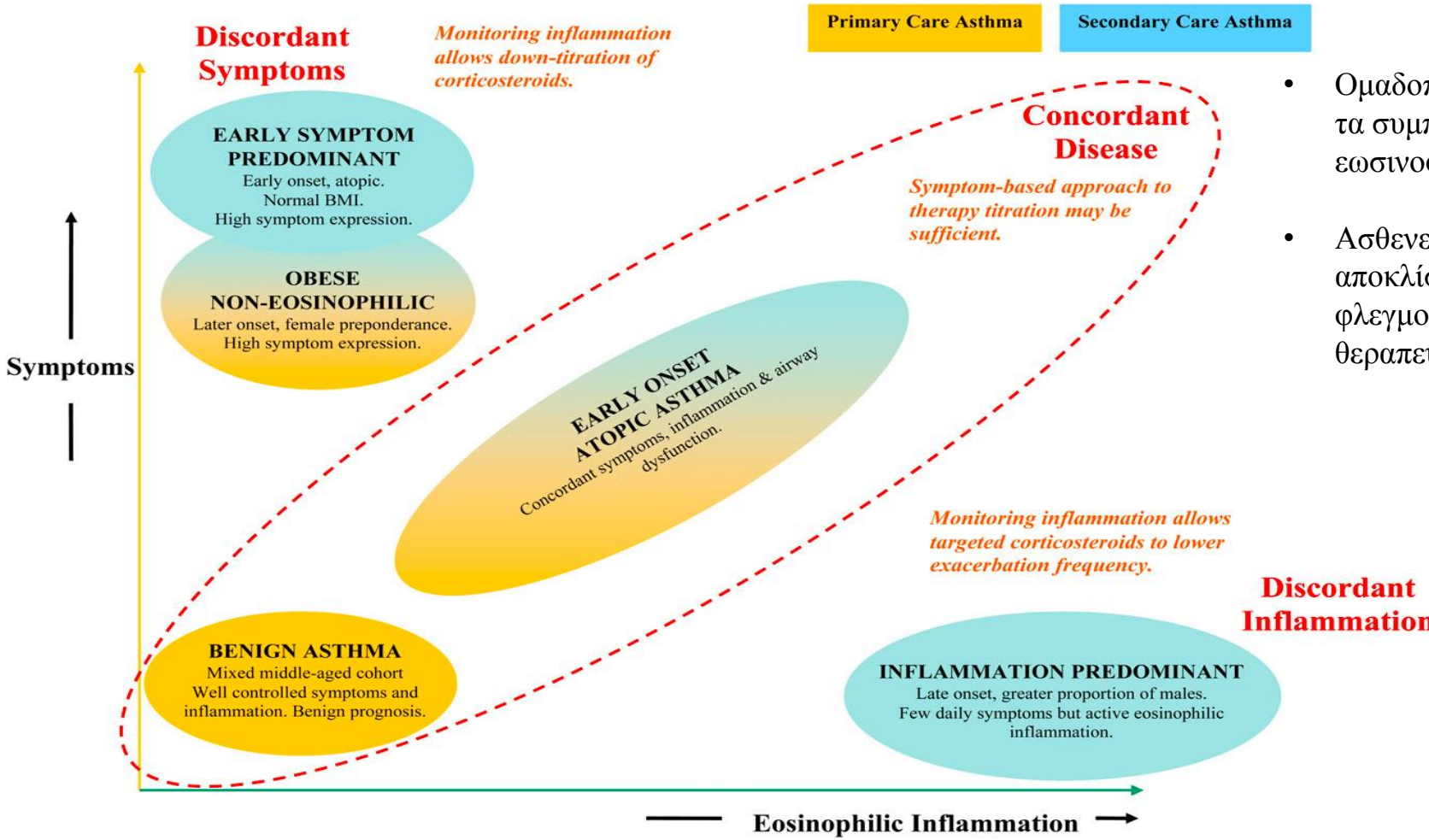
Ουδετερόφιλα στα πτύελα > 60%

Απάντηση στα ICS



Berry et al. Thorax 2007; 62:1043-1049

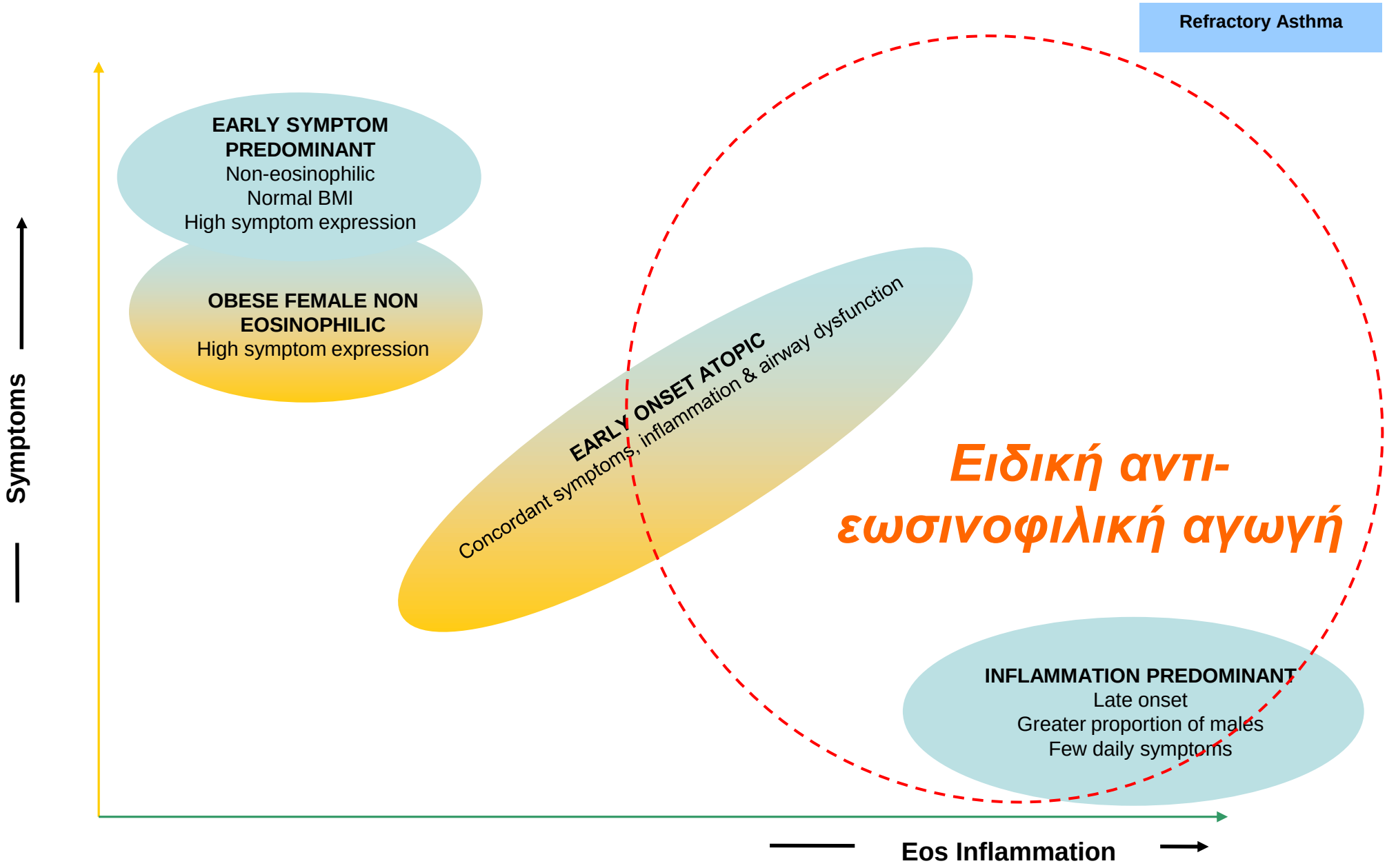
Κλινικοί Φαινότυποι άσθματος ενηλίκων



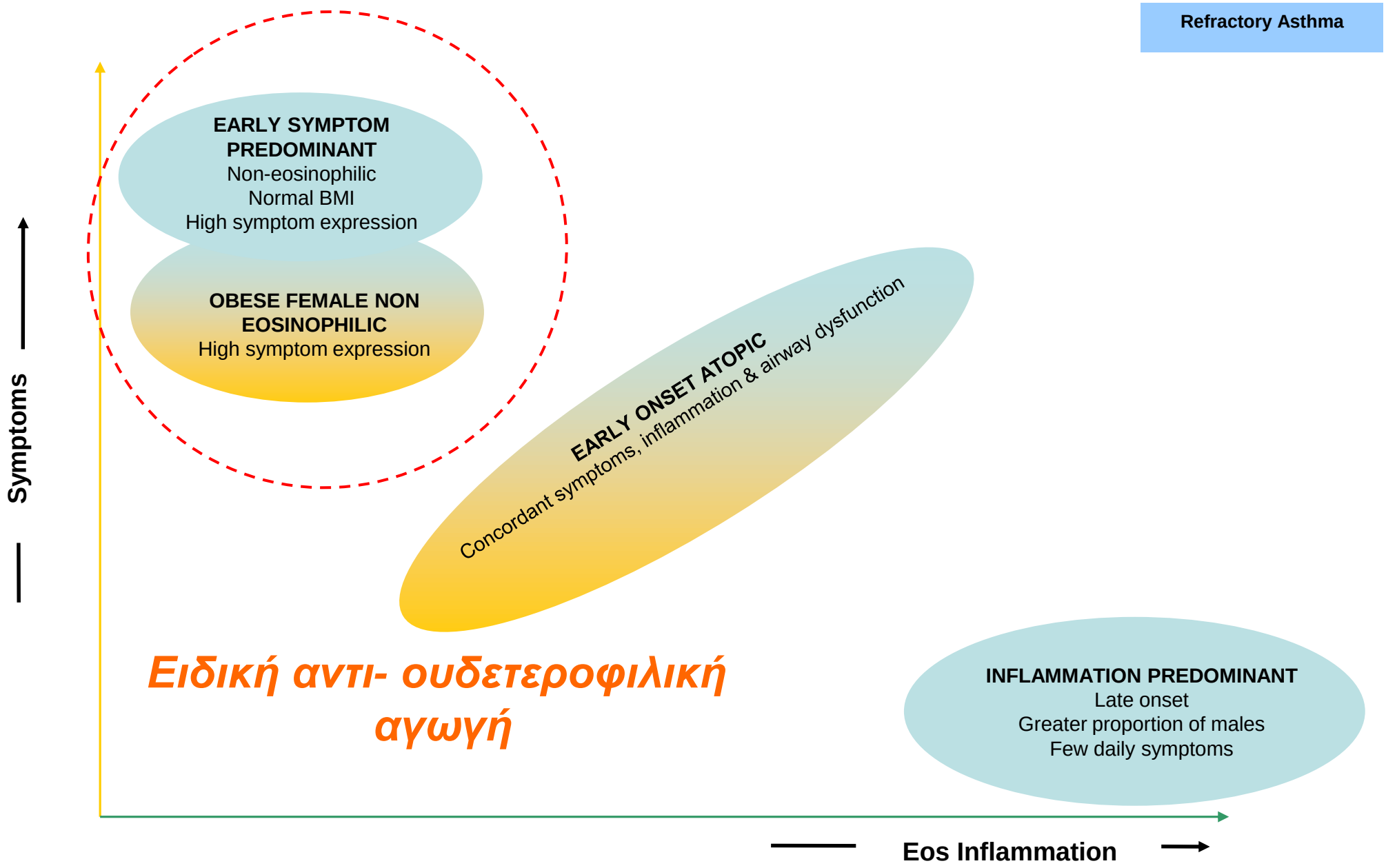
- Ομαδοποίηση ασθενών ανάλογα με τα συμπτώματα και την εωσινοφιλική φλεγμονή
- Ασθενείς με τις μεγαλύτερες αποκλίσεις σε συμπτώματα και φλεγμονή είναι πιο δύσκολο να θεραπευτούν

Haldar, Pavord, Shaw, et al.: , 2008

Εωσινοφιλικός φαινότυπος άσθματος

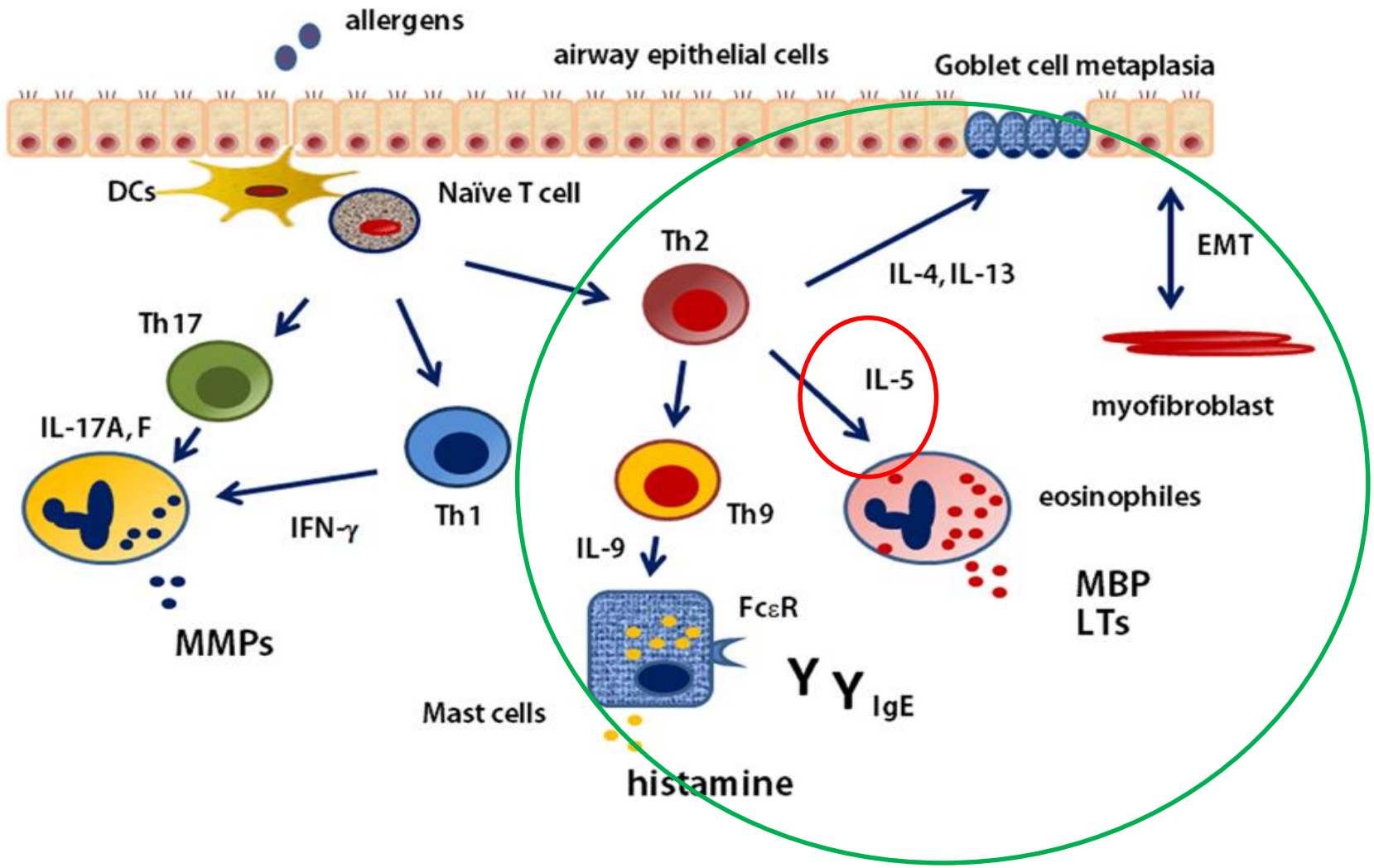


Ουδετεροφιλικός φαινότυπος άσθματος

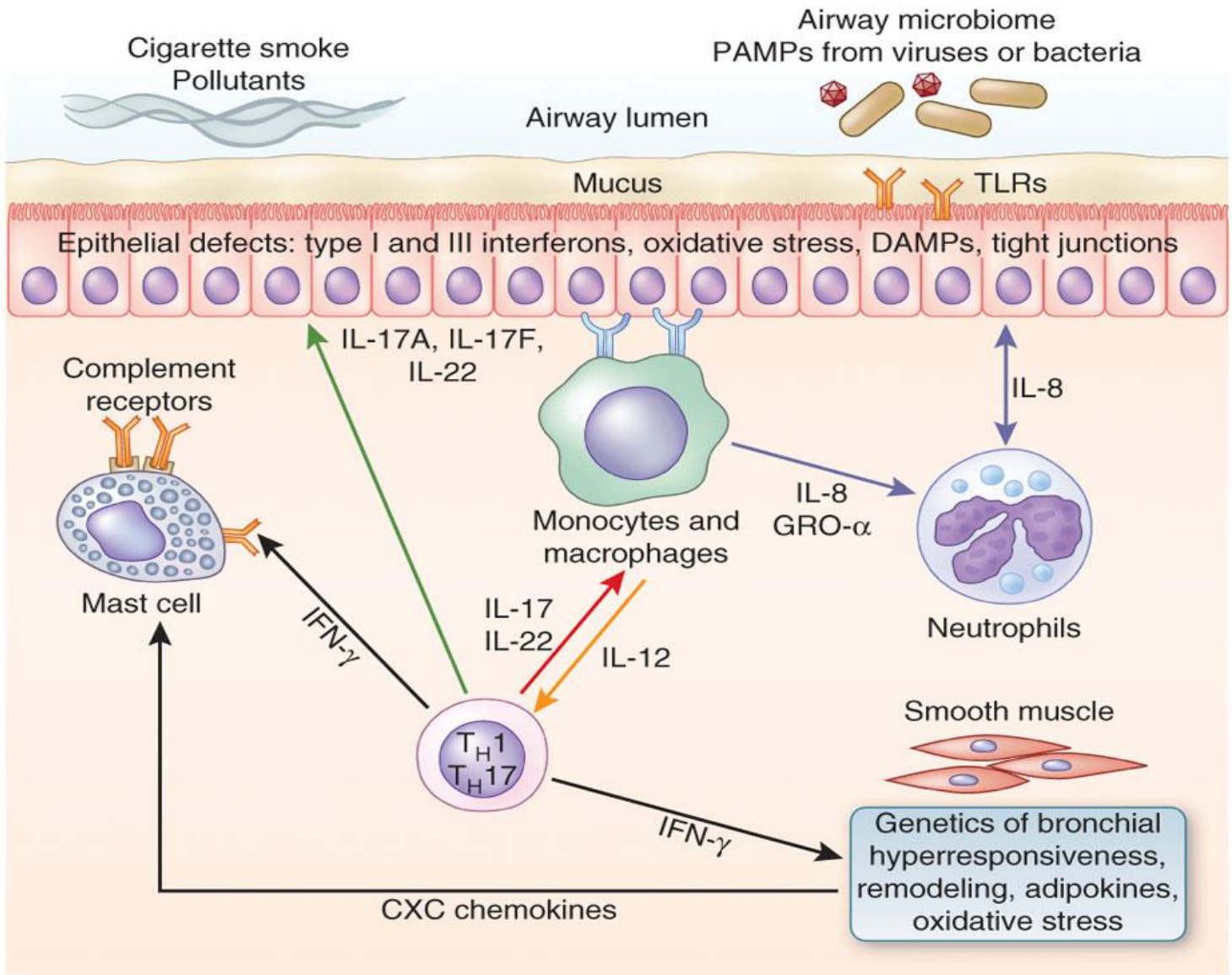


Ειδική αντι- ουδετεροφιλική αγωγή

Έμφυτη ανοσολογική απόκριση στο άσθμα



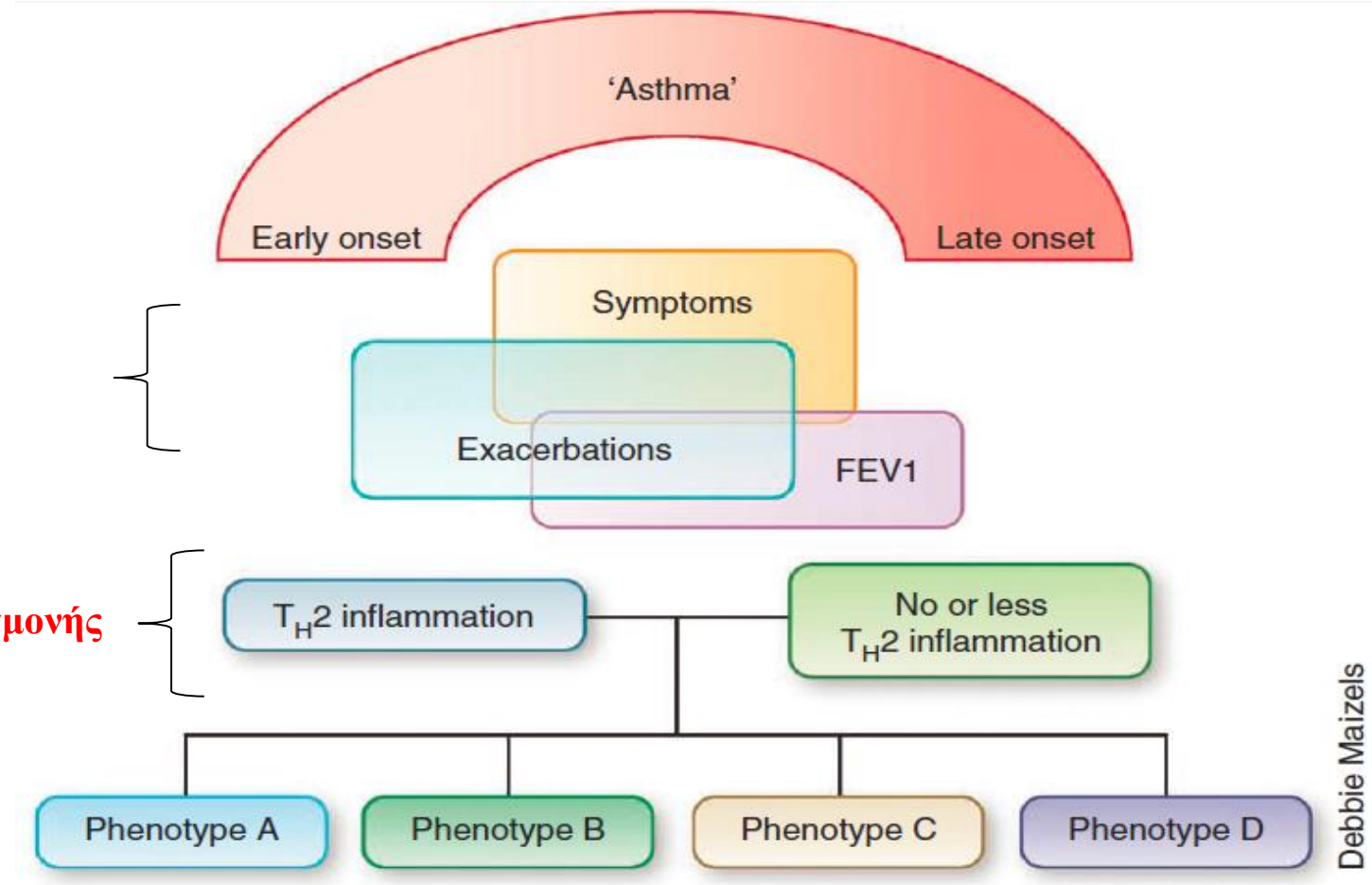
Non-T_H2 άσθμα



Τη Φαινότυποι

Κύριες παράμετροι

Χαρακτηριστικά φλεγμονής



Sally E Wenzel, Nature Medicine Vol. 18 ,2012

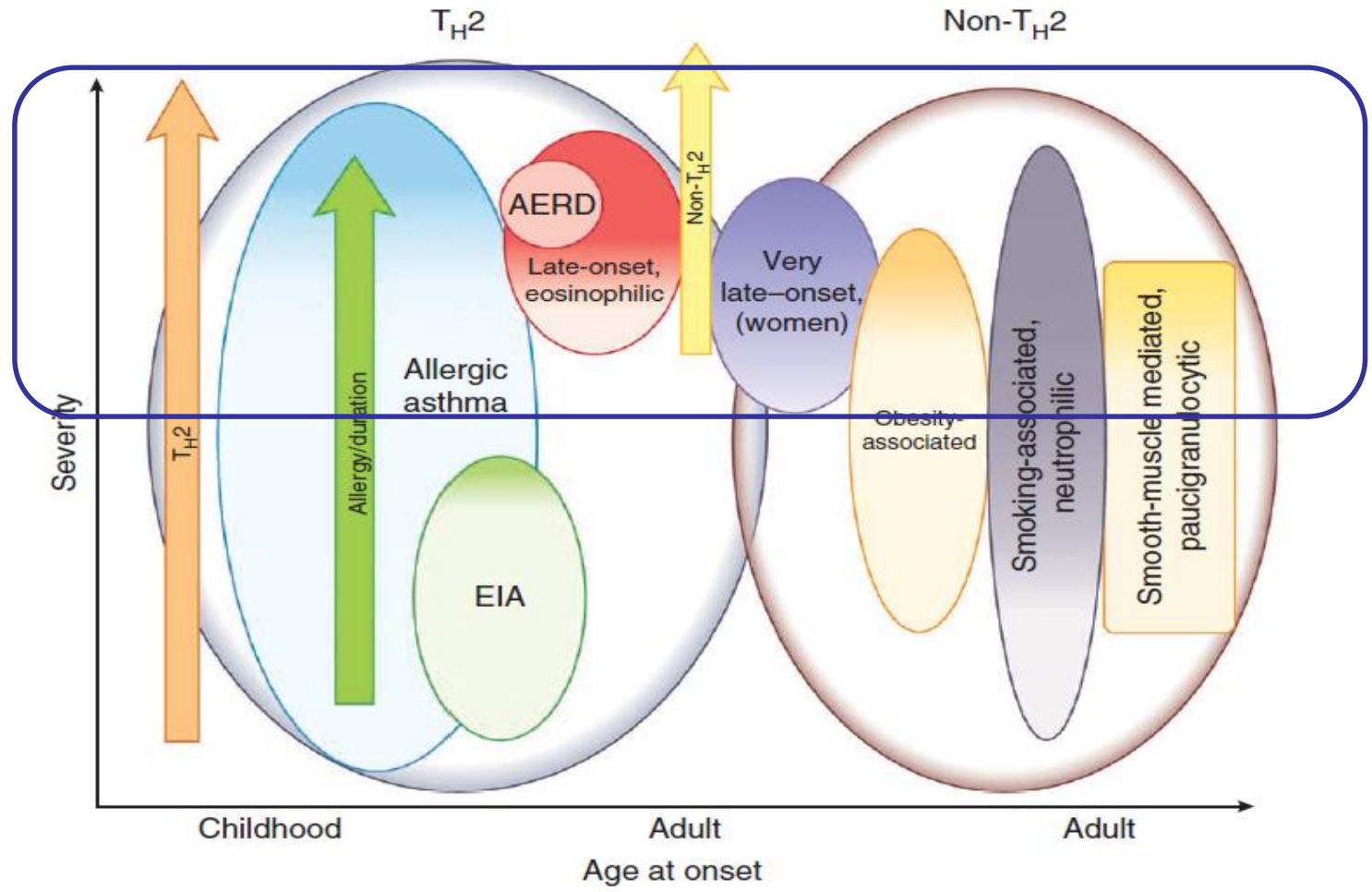
Φαινότυποι και θεραπευτικές στοχεύσεις

Table 1 Asthma phenotypes in relation to characteristics

	Natural history	Clinical and physiological features	Pathobiology and biomarkers	Genetics	Response to therapy
Early-onset allergic	Early onset; mild to severe	Allergic symptoms and other diseases	Specific IgE; T_H2 cytokines; thick SBM	17q12; T_H2-related genes	Corticosteroid-responsive; T_H2-targeted
Late-onset eosinophilic	Adult onset; often severe	Sinusitis; less allergic	Corticosteroid-refractory eosinophilia; IL-5		Responsive to antibody to IL-5 and cysteinyl leukotriene modifiers; corticosteroid-refractory
Exercise-induced		Mild; intermittent with exercise	Mast-cell activation; T_H2 cytokines; cysteinyl leukotrienes		Responsive to cysteinyl leukotriene modifiers, beta agonists and antibody to IL-9
Obesity-related	Adult onset	Women are primarily affected; very symptomatic; airway hyperresponsiveness less clear	Lack of T_H2 biomarkers; oxidative stress		Responsive to weight loss, antioxidants and possibly to hormonal therapy
Neutrophilic		Low FEV1; more air trapping	Sputum neutrophilia; T_H17 pathways; IL-8		Possibly responsive to macrolide antibiotics

Σοβαρότητα Άσθματος και Ηλικία

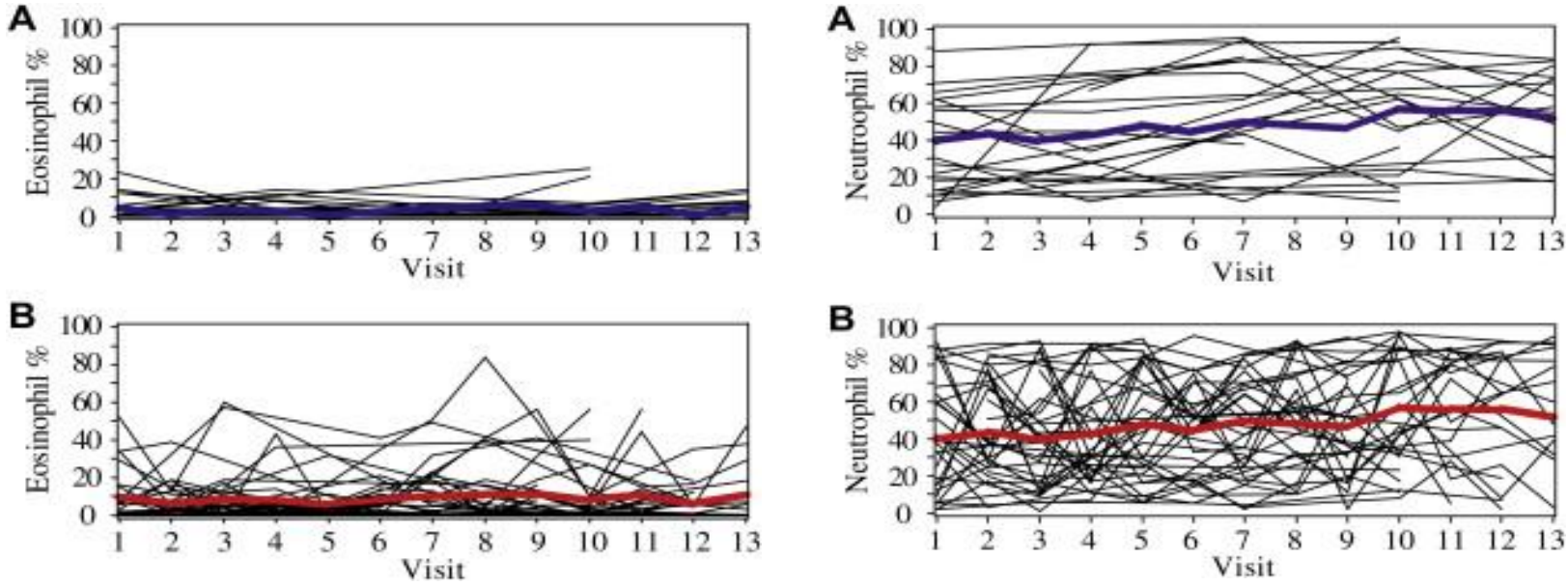
Κλινικοί φαινότυποι σοβαρού άσθματος και η σημασία τους



Wenzel S., Nature Medicine 2012

Είναι άραγε σταθεροί οι φαινότυποι άσθματος ?

Μόνο το 1/3 των ασθενών παρέμεινε σταθερό
στον ίδιο φλεγμονώδη φαινότυπο



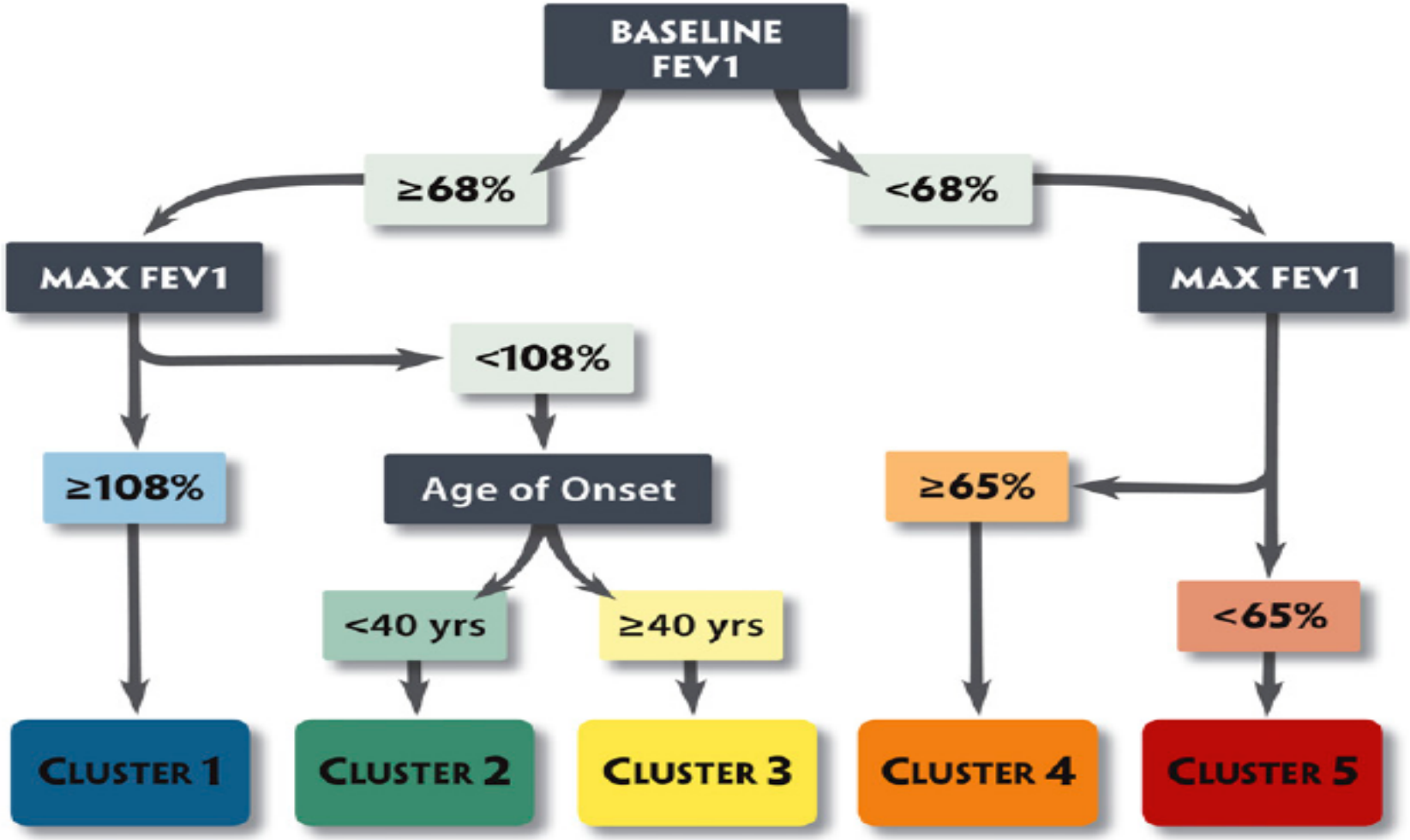
A. Μέτριο άσθμα

B. Σοβαρό άσθμα

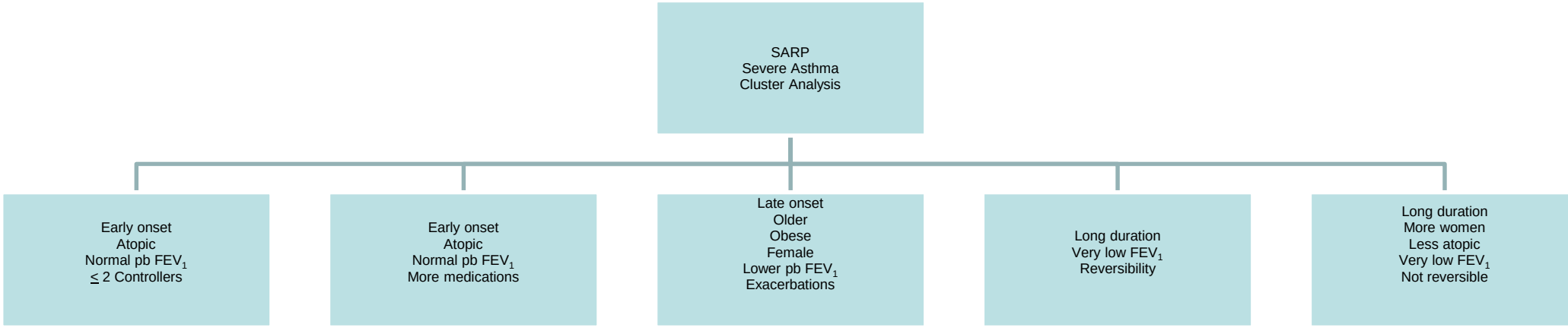
Al Samri et al JACI 2010

Φαινότυποι Σοβαρού Άσθματος

Φαινότυποι σοβαρού άσθματος με μαθηματικά μοντέλα

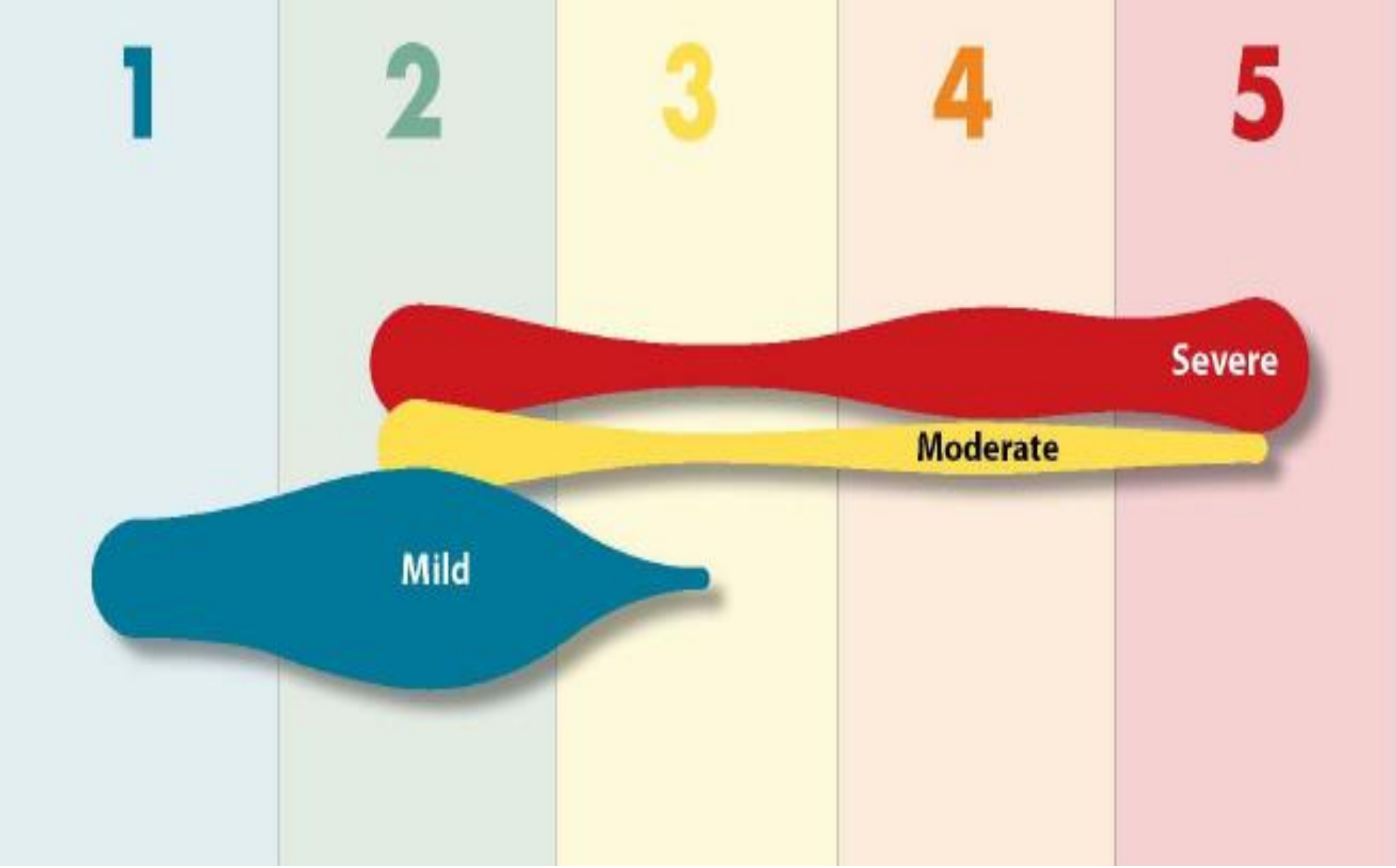


Moore et al AJRCCM 2010



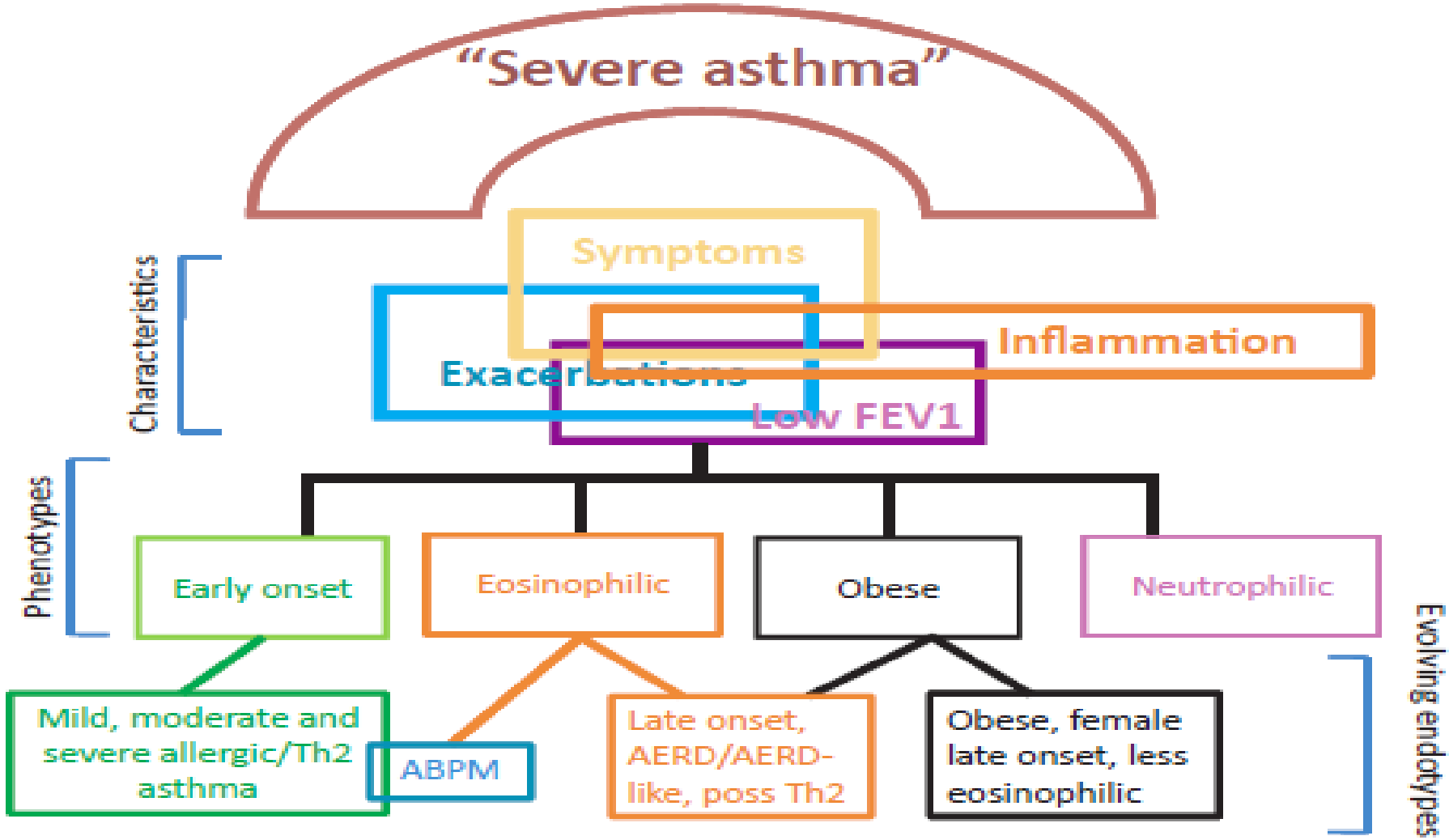
1 2 3 4 5

Moore *et al*. Am J Respir Crit Care Med 2010;181:315-323



Moore et al AJRCCM 2010

Σοβαρό άσθμα: Από τους φαινότυπους στους ενδότυπους



Wenzel SE, Clin Exp Allergy 2012

Φαινότυποι & Ενδότυποι Σοβαρού Άσθματος

Οι φαινότυποι μπορεί να είναι παρόντες σε πολλούς ενδότυπους και ο ενδότυπος μπορεί να περιέχει περισσότερους από 1 φαινότυπο

TABLE I. Proposed relationship between asthma phenotypes and endotypes: asthma phenotypes can be present in more than 1 endotype, and endotypes can contain more than 1 phenotype

Phenotype:	Eosinophilic asthma
	Endotypes: allergic asthma (adult),* aspirin-sensitive asthma, severe late-onset hypereosinophilic asthma,* ABPM*
Phenotype:	Exacerbation-prone asthma
	Endotypes: allergic asthma (adult),* aspirin-sensitive asthma,* late-onset hypereosinophilic asthma, API-positive preschool wheezer,* ABPM,* viral-exacerbated asthma, premenstrual asthma
	Phenotype: Obesity-related asthma
	Endotypes: airflow obstruction caused by obesity, severe steroid-dependent asthma, severe late-onset hypereosinophilic asthma*
Phenotype:	Exercise-induced asthma
	Endotypes: cross-country skiers' asthma, other forms of elite-athlete asthma, allergic asthma, API-positive preschool wheezer*
Phenotype:	Adult-onset asthma
	Endotypes: aspirin-sensitive asthma,* infection-induced asthma, severe late-onset hypereosinophilic asthma*
Phenotype:	Fixed airflow limitation
	Endotypes: noneosinophilic (neutrophilic) asthma
Phenotype:	Poorly steroid-responsive asthma
	Endotypes: noneosinophilic (neutrophilic) asthma, steroid-insensitive eosinophilic asthma, airflow obstruction caused by obesity

Lötvall J.et al JACI 2011

Φαινότυποι & Ενδότυποι Σοβαρού Άσθματος

Box 1
Phenotyping severe asthma according to clinical physiology, pathophysiology, and treatment response

1. Clinical/physiology-related phenotypes
   a. Type and number of exacerbations (eg, exacerbation-prone asthma, near-fatal asthma)
   b. Pattern of airflow obstruction (eg, fixed airway obstruction, small airway obstruction)
   c. Presence of comorbidities (eg, obesity-related asthma, asthma with rhinosinusitis)
2. Pathology/pathophysiology-related phenotypes
   a. Type of inflammation (eg, eosinophilic and/ or neutrophilic, paucigranulocytic)
   b. Structural changes (eg, remodeling)
   c. Site of inflammation (eg, large and/or small airways)
   d. Smooth muscle abnormality
3. Treatment-related phenotypes
   a. Corticosteroid responsiveness (eg, corticosteroid-dependent or corticosteroid-resistant asthma)
   b. β-adrenergic responsiveness
   c. Immunomodulated treatment response (eg, anti-IgE, anti–interleukin [IL]-5)
   d. Inflammatory-based treatment (eg, anti–IL-5, CXCR2)
   e. Smooth muscle–targeted therapy (eg, bronchial thermoplasty)

Gaga M, Zervas E, Samitas K, Bel E. Clin Chest Med. 2012

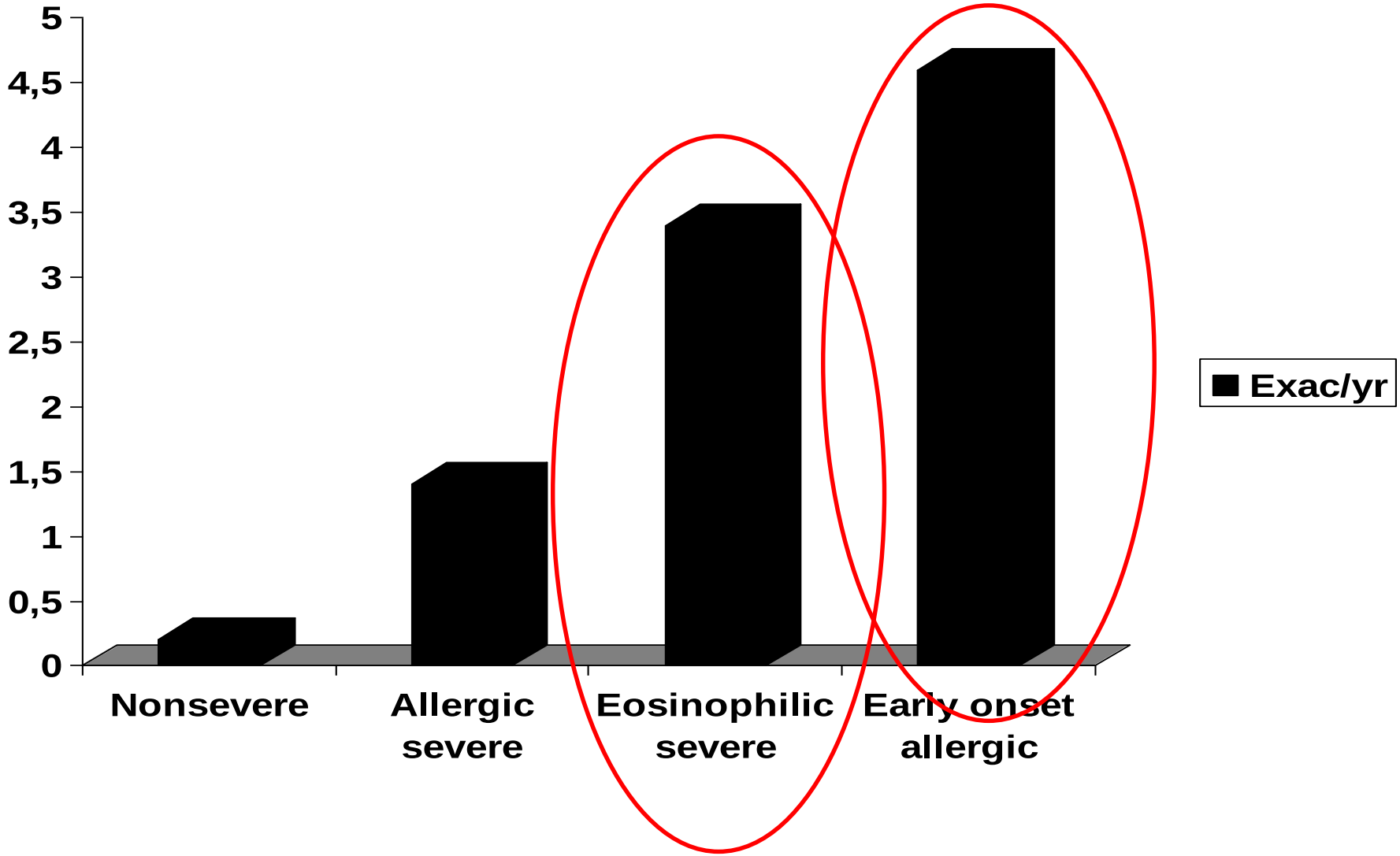
Θεραπείες ανά φαινότυπο

Characteristic	Associations	Specifically targeted treatments
Severe allergic asthma	Blood and sputum eosinophils High serum IgE High FeNO	Anti-IgE (adults and children) Anti-IL-4/IL-13 Anti-IL-4 receptor
Eosinophilic asthma	Blood and sputum eosinophils Recurrent exacerbations High FeNO	Anti-IL-5 Anti-IL-4/IL-13 Anti-IL-4 receptor
Neutrophilic asthma[¶]	Corticosteroid insensitivity Bacterial infections	Anti-IL-8 CXCR2 antagonists Anti-LTB4 (adults and children) Macrolides (adults and children)
Chronic airflow obstruction	Airway wall remodelling as increased airway wall thickness	Anti-IL-13 Bronchial thermoplasty
Recurrent exacerbations	Sputum eosinophils in sputum Reduced response to ICS and/or OCS	Anti-IL5 Anti-IgE (adults and children)
Corticosteroid insensitivity	Increased neutrophils in sputum[¶]	p38 MAPK inhibitors Theophylline (adults and children) Macrolides (adults and children)

FeNO: exhaled nitric oxide fraction; IL: interleukin; LTB4: leukotriene B4; ICS: inhaled corticosteroid; OCS: oral corticosteroid; MAPK: mitogen-activated protein kinase. [#]: Unless otherwise stated, these potential treatments apply to adults; [¶]: neutrophilic asthma is rare in children.

Chung et al ERJ 2014

Παροξύνσεις βάσει φαινοτύπων



McDonald V, Clin Exp Allergy 2013

Συμπεράσματα

- Το σοβαρό άσθμα δεν είναι μια ενιαία νόσος, αλλά έχει πολλά πρόσωπα
- Ο διαχωρισμός σε T_H2/Non-T_H2 είναι εφικτός στην καθημερινή πράξη
- Το εωσινοφιλικό σοβαρό άσθμα είναι ένας ξεχωριστός φαινότυπος
- Η εξέλιξη στην έρευνα ανοίγει το δρόμο για πιο στοχευόμενες και πιθανόν πιο αποτελεσματικές θεραπείες.

Γιατί φαινοτυπική διαχείριση ?

- Η νόσος είναι πολύπλοκη και η κατηγοριοποίηση της δύσκολη

- Τα συμπτώματα και η φλεγμονή συχνά δεν συνδέονται

- Οι θέσεις ομοφωνίας φαίνεται να μην πιάνουν το στόχο τους (έλεγχος του άσθματος)

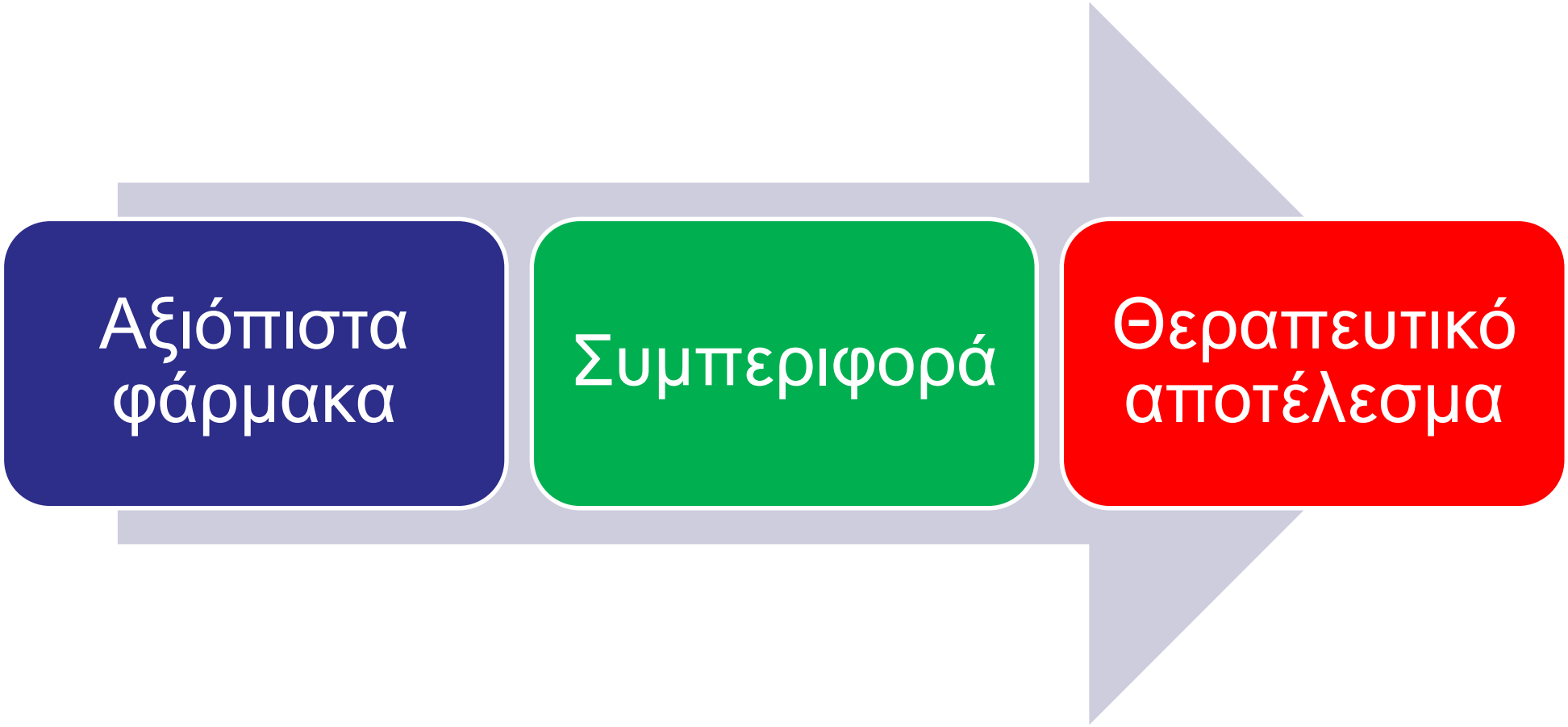
- Οι φαινότυποι του σοβαρού άσθματος βοηθούν στην καλύτερη κατανόηση της νόσου και την στόχευση της θεραπείας

Γιατί φαινοτυπική διαχείριση ?

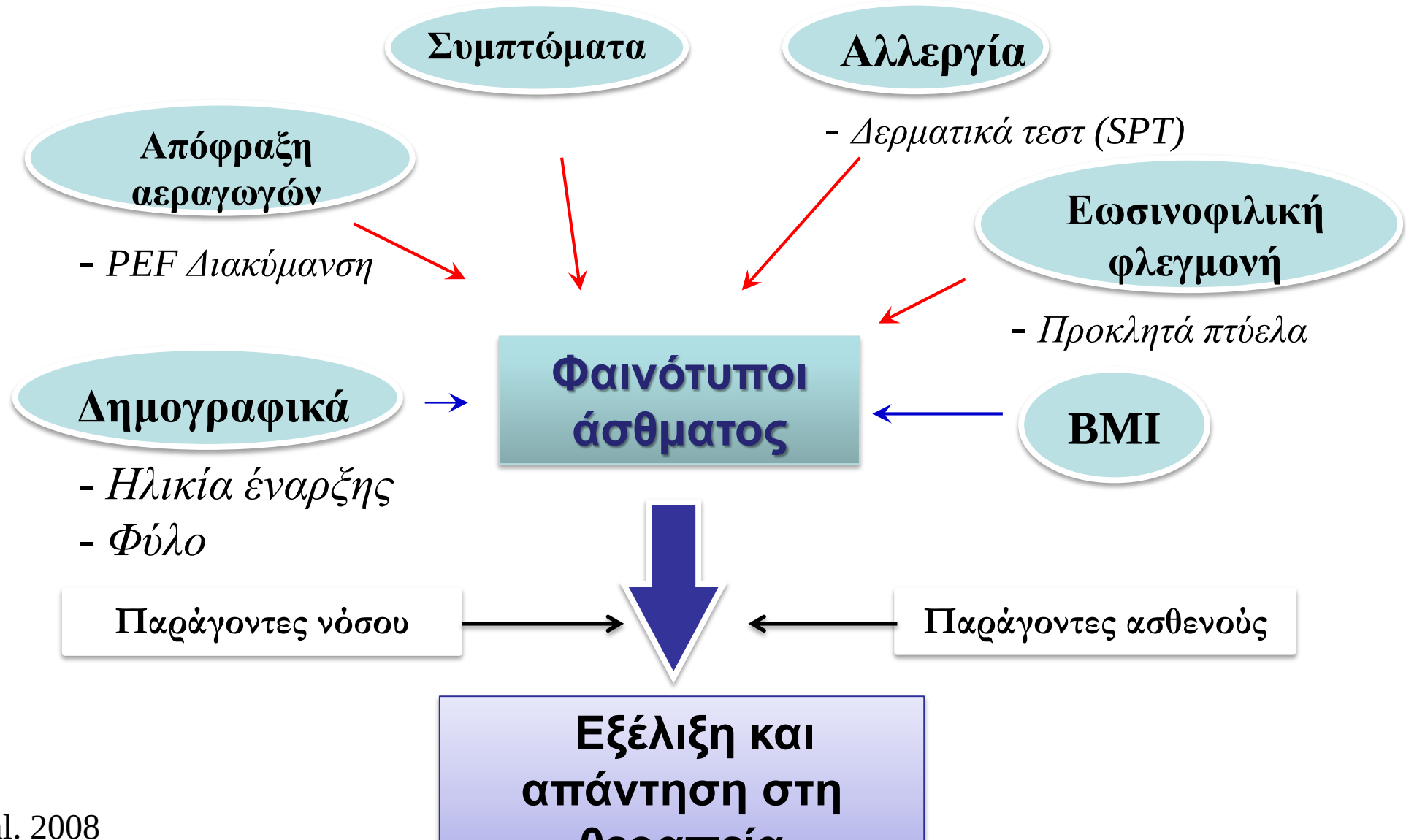
Η αναζήτηση της φαινοτυπικής έκφρασης της νόσου έχει νόημα όταν τη χρησιμοποιείς για να στοχεύσεις καλύτερα την θεραπεία

McDonald V, Clin Exp Allergy 2013

Διασύνδεση φαινοτύπων και θεραπειών



Παράγοντες αξιολόγησης φαινοτύπων



Haldar et al. 2008

GINA 2014 – Θεραπευτικά Βήματα

	Βήμα 1	Βήμα 2	Βήμα 3	Βήμα 4	Βήμα 5
ΠΡΟΤΙΜΩΜΕΝΗ ΕΠΙΛΟΓΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΕΛΕΓΧΟΥ		Χαμηλή δ… ICS	Χαμηλή δόση …/LABA	Μεσαία/ Υψηλή δόση ICS/LABA	Παραπέμψτε για επιπρόσθετη θεραπεία π.χ. …
Άλλ… …ς ελέγχου	Εξετάστε το ενδεχόμενο χαμηλής δόσης ICS	Ανταγωνιστής υποδοχέα λευκοτριενίων (LTRA) Χαμηλή δόση θεοφυλλίνης*	Μεσαία/ Υψη… Χαμηλή δόση ICS + LTRA (ή + θεοφυλλίνη*)	…ICS + LTRA (ή + θεοφυλλίνη*)	…θέστε χαμηλή δόση OCS
ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	Κατ' επίκληση β_2 αγωνιστής βραχείας δράσης (SABA)		Κατ' επίκληση SABA ή χαμηλή δόση ICS/φορμοτερόλης**		

Εμπειρική αγωγή

Προσωποποιημένη στρατηγική

ICS: εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, LABA: β2-αγωνιστής μακράς δράσης, OCS: από του στόματος λαμβανόμενα κορτικοστεροειδή

*Για παιδικά ηλικίας 6-11 ετών, δεν συνιστάται η θεοφυλλίνη, και η προτιμώμενη θεραπεία από το Βήμα 3 είναι η μέτρια δόση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (ICS)

**Η χαμηλή δόση ICS/φορμοτερόλης είναι η ανακουφιστική αγωγή για τους ασθενείς, στους οποίους έχει συνταγογραφηθεί χαμηλή δόση βουδεσονίδης/φορμοτερόλης ή χαμηλή δόση μπεκλομεθαζόνης/φορμοτερόλης ως θεραπεία συντήρησης ή ανακουφιστική θεραπεία

Ερωτήσεις