

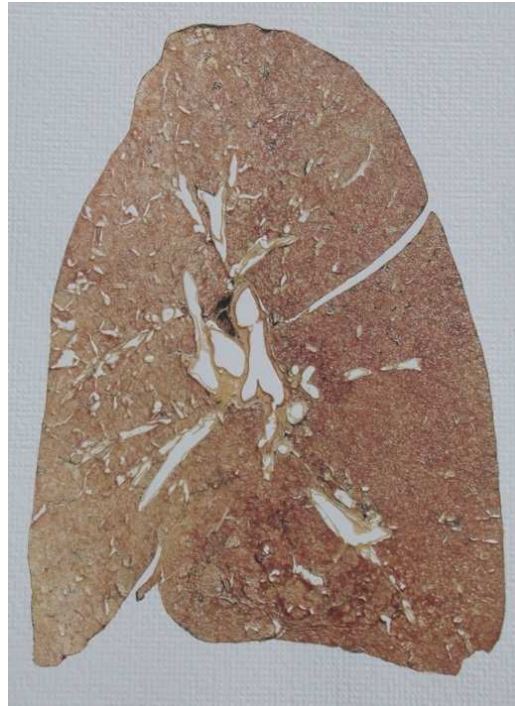


Immuntherapie bei COPD

8. November 2012, Solothurn
Prof. Markus Solèr

COPD

- Chronische, langsam progrediente Lungenerkrankung
- Einhergehend mit chronischer Bronchialobstruktion
- Destruktion von Lungenparenchym:
elastische Fasern, Gefäßquerschnitt, Alveolaroberfläche



Therapie-Optionen

- Prophylaktische Massnahmen
 - Raucherentwöhnung
 - Impfungen: Grippe und Pneumokokken
- Pharmakotherapie
- Rehabilitation/Training
- Langzeitsauerstoff (LTOT)
- Chirurgie:
 - Emphysemchirurgie (LVRS), endobronchiale LVRS, Lungentransplantation

Immunologische Ansätze in der Therapie

- Pneumokokken-Impfung
- Grippe-Impfung
- Orale Immunstimulation (Broncho-Vaxom)

Pneumokokken

Polysaccharid-Kapsel

- Virulenzfaktor
- Antigene Eigenschaften

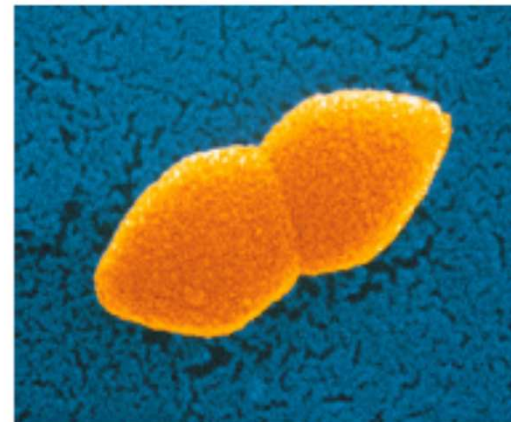
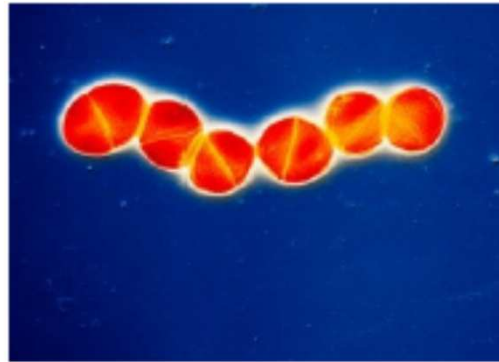
93 Kapseltypen

>40 Serotypen

- Zwei Drittel der Infekte durch 8–10 Serotypen verursacht

Gesunde Träger (im Nasen-Rachenraum)

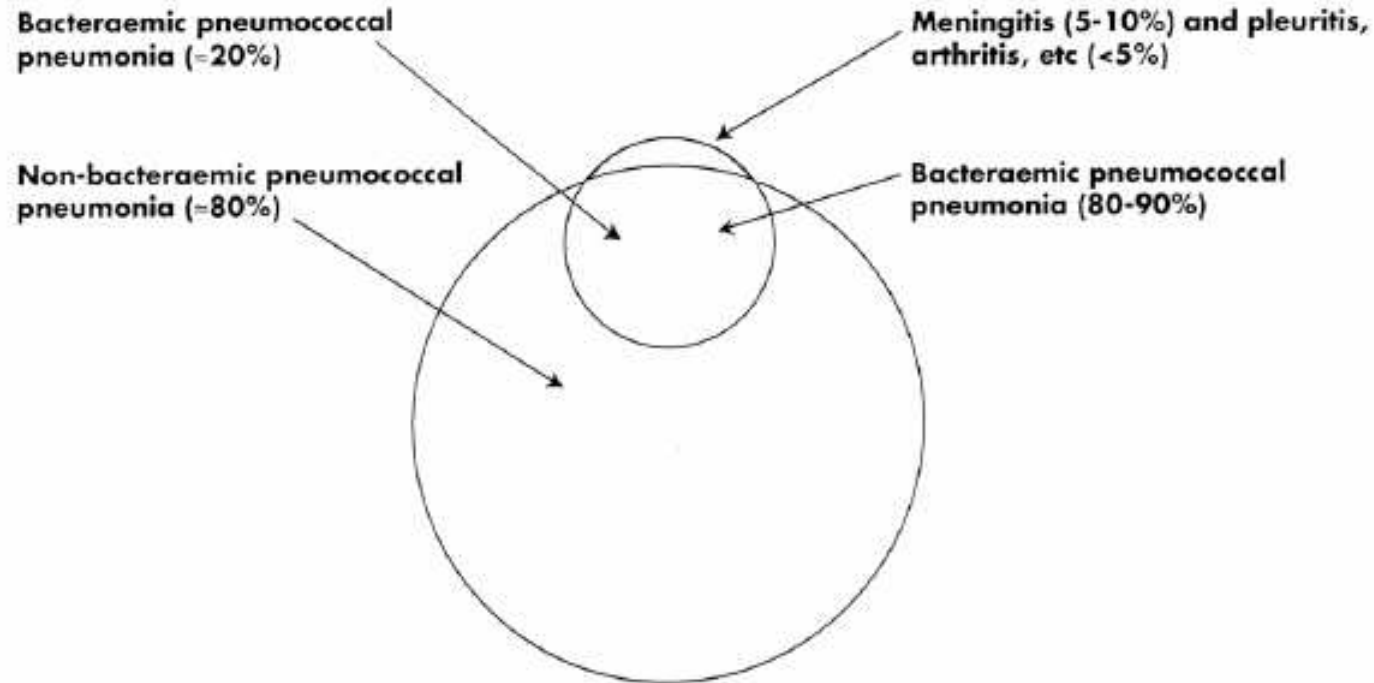
- ca. 60% der Kinder,
- 30% der Erwachsenen



Pneumokokken-Infekte

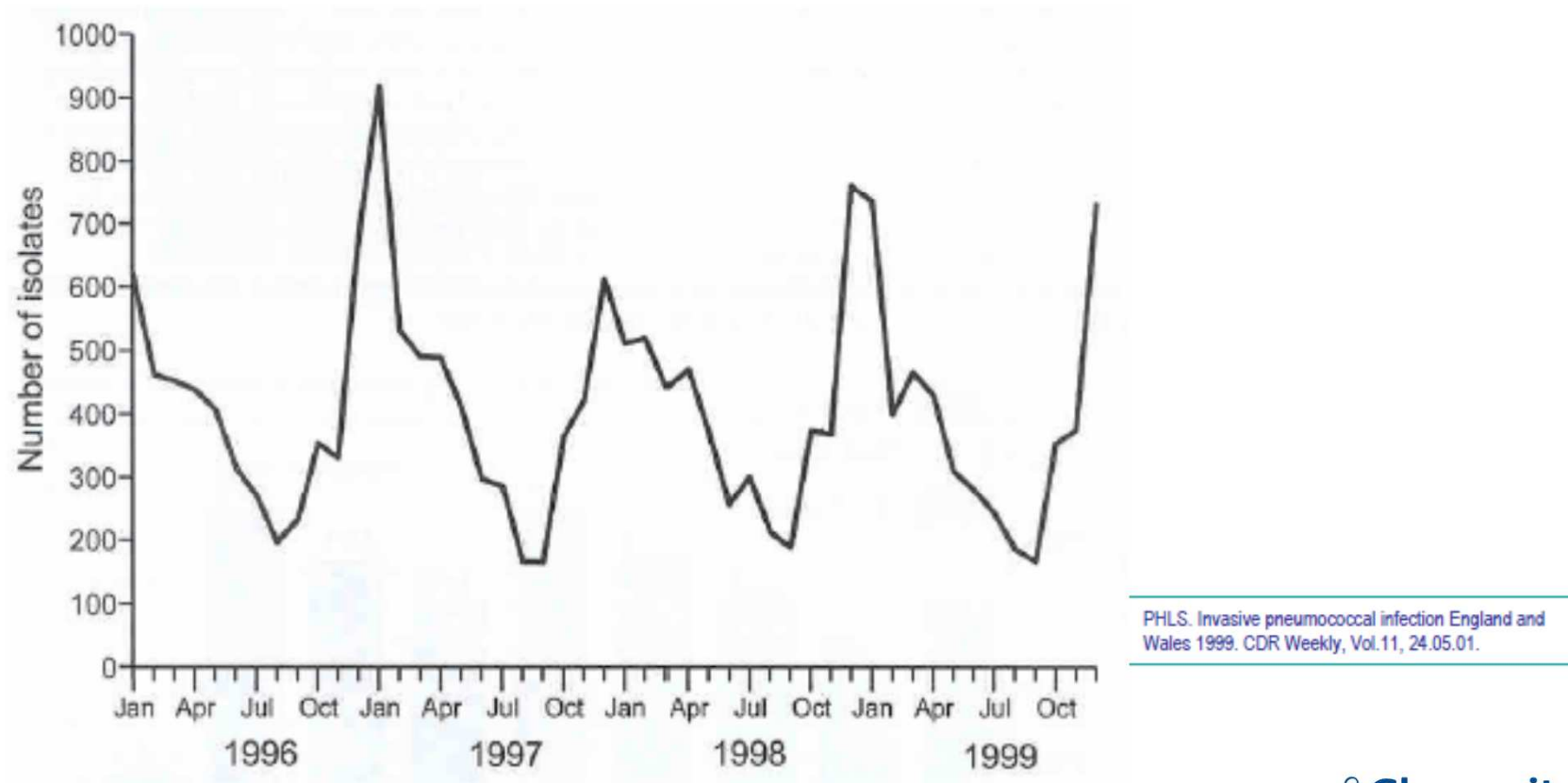
Pneumokokkenpneumonie

Invasive Pneumokokkenerkrankung



Invasive Pneumokokken-Isolate

England und Wales: 1996–1999



Entwicklung der Pneumokokken-Impfung

- ♦ 1881 Pneumococcus wird unabhängig voneinander von Pasteur und Sternberg isoliert
- ♦ 1911 Erste klinische Studie mit einem Impfstoff, der ganze Bakterien enthält
- ♦ 1930 Die ersten polyvalenten Impfstoffe mit abgetöteten Serotypen von partiell gereinigtem Kapselmaterial werden entwickelt
- ♦ 1940er Hexavalente Polysaccharidimpfstoffe werden auf dem Markt verfügbar und später zurückgezogen
- ♦ 1977 14-valenter Impfstoff wird in den USA zugelassen
- ♦ 1983 23-valenter Impfstoff wird in den USA zugelassen
- ♦ 1999 7-valenter konjugierter Impfstoff wird in den USA zugelassen

Limitierungen

- Die Impf-Serotypen decken >80% der invasiven Isolate ab
- Polysaccharid-Impfstoffe induzieren kein Immungedächtnis (keine T-Zell-Antwort) !
- Konjugat-Impfstoff bewirkt T-Zell-Stimulation (V7, V13)
- Impfschutz abhängig von Alter und Intervall seit Impfung:

Altersgruppe (Jahre)	Anzahl Fallkontrollpaare	Zeit nach der Impfung		
		< 3 Jahre	> 3-5 Jahre	> 5 Jahre
18-55	125	93 (82-97)*	89 (74-96)	85 (62-94)
55-64	149	88 (70-95)	82 (57-93)	75 (38-90)
65-74	213	80 (51-92)	71 (30-88)	58 (-2-83)
75-84	188	67 (20-87)	53 (-15-81)	32 (-67-72)
>85	133	46 (-31 - 78)	22 (-90-68)	-13 (-174-54)

* 95% Konfidenzintervall in Klammern

Shapiro et al., N Engl J Med, 1991

stClaraspital

In besten Händen.

Zusatznutzen bei Grippe- und Pneumokokken-Impfung

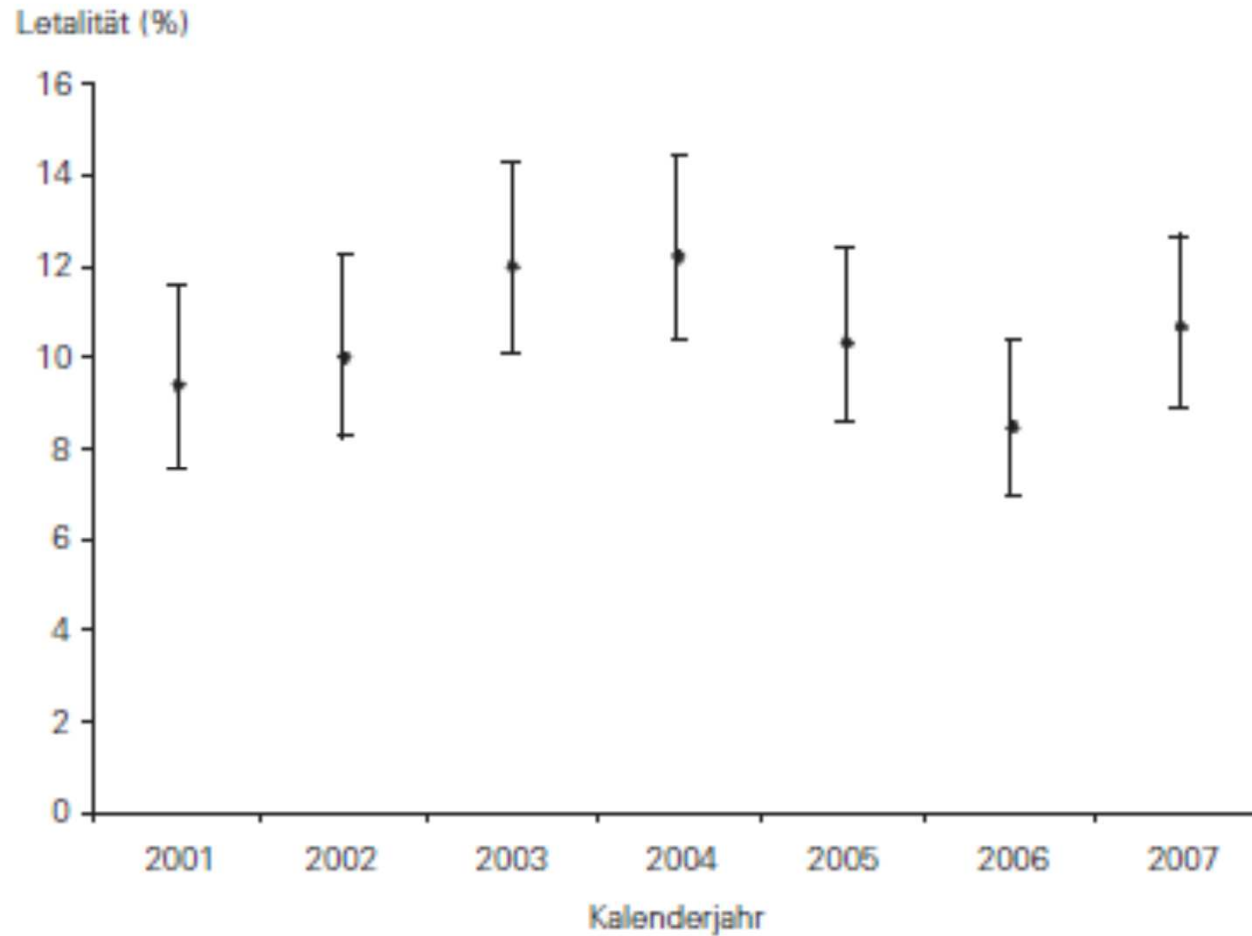
- 1 x Pneumokokken-Impfung (PV-23), jährlich Grippe-Impfung

Impfung	Spitalaufnahme wegen Pneumonie		Todesfälle (alle Ursachen)	
	% Reduktion	95% C.I.	% Reduktion	95% C.I.
Nur Influenza	52	18,72	70	57,89
Nur Pneumokokken	27	-13,52	34	6,54
Beide Impfungen	63	29,80	81	68,88

Die Studie schloss 1898 COPD-Patienten ein, die während 3 aufeinanderfolgenden Grippeepidemien von 1993 bis 1996 beurteilt wurden.

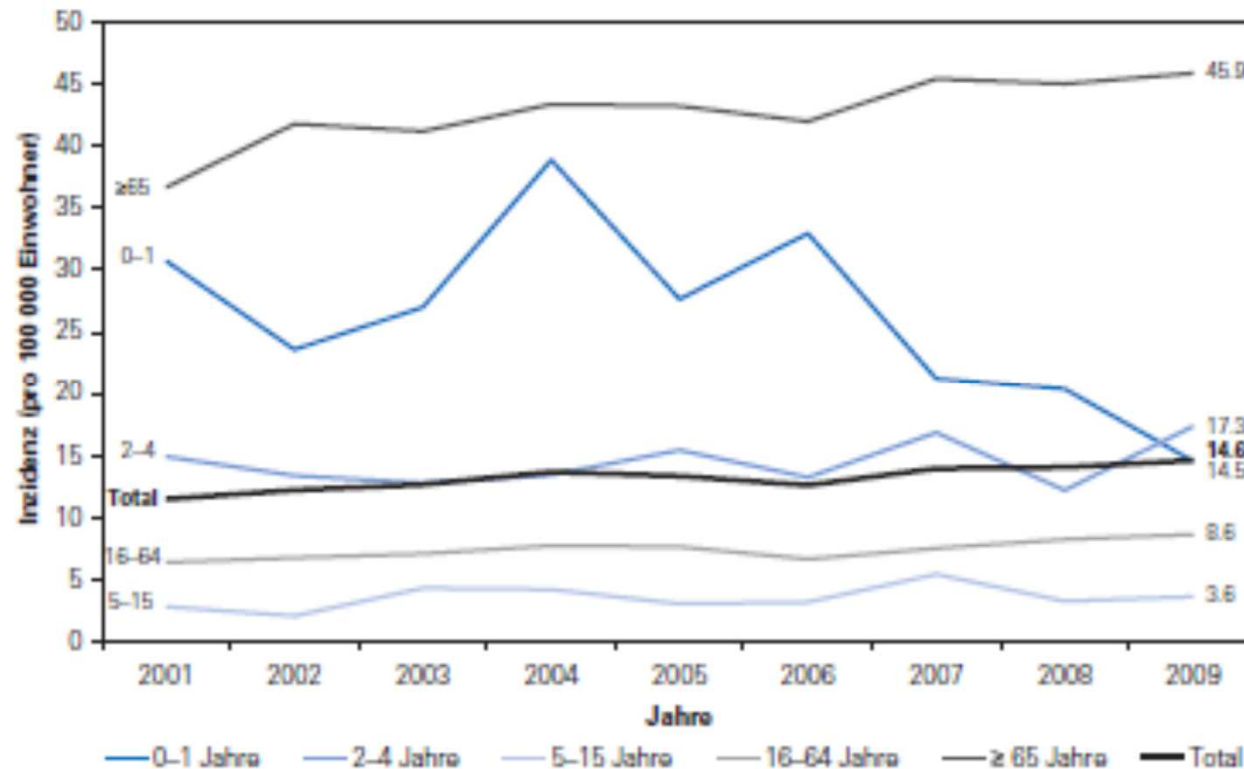
Nichol K.L. Vaccine 1999;17:S91-S93.

Letalität der invasiven Pneumokokkenerkrankungen in der Schweiz



BAG-Bull 2008, Nr. 46

Inzidenz invasiver Pneumokokken-Erkrankungen in der Schweiz



Div. Altersklassen
pro 100'000 EW

Schutzeffekt der 23-valenten Pneumokokkenimpfung

Alter	n Paare	<3Jahre	3-5 Jahre	>5 Jahre
<55	125	93 (82-97)	89 (74-96)	85 (62-94)
55-64	149	88 (70-95)	82 (57-93)	75 (38-90)
65-74	213	80 (51-92)	71 (30-88)	58 (-2-83)
75-84	188	67 (20-87)	53 (-15-81)	32 (-67-72)
>85	133	46 (-31-78)	22 (-90-68)	-13 (-174-54)

- Schutzeffekt nimmt ab mit dem Alter
- Schutzeffekt nimmt ab mit dem Abstand zur Impfung

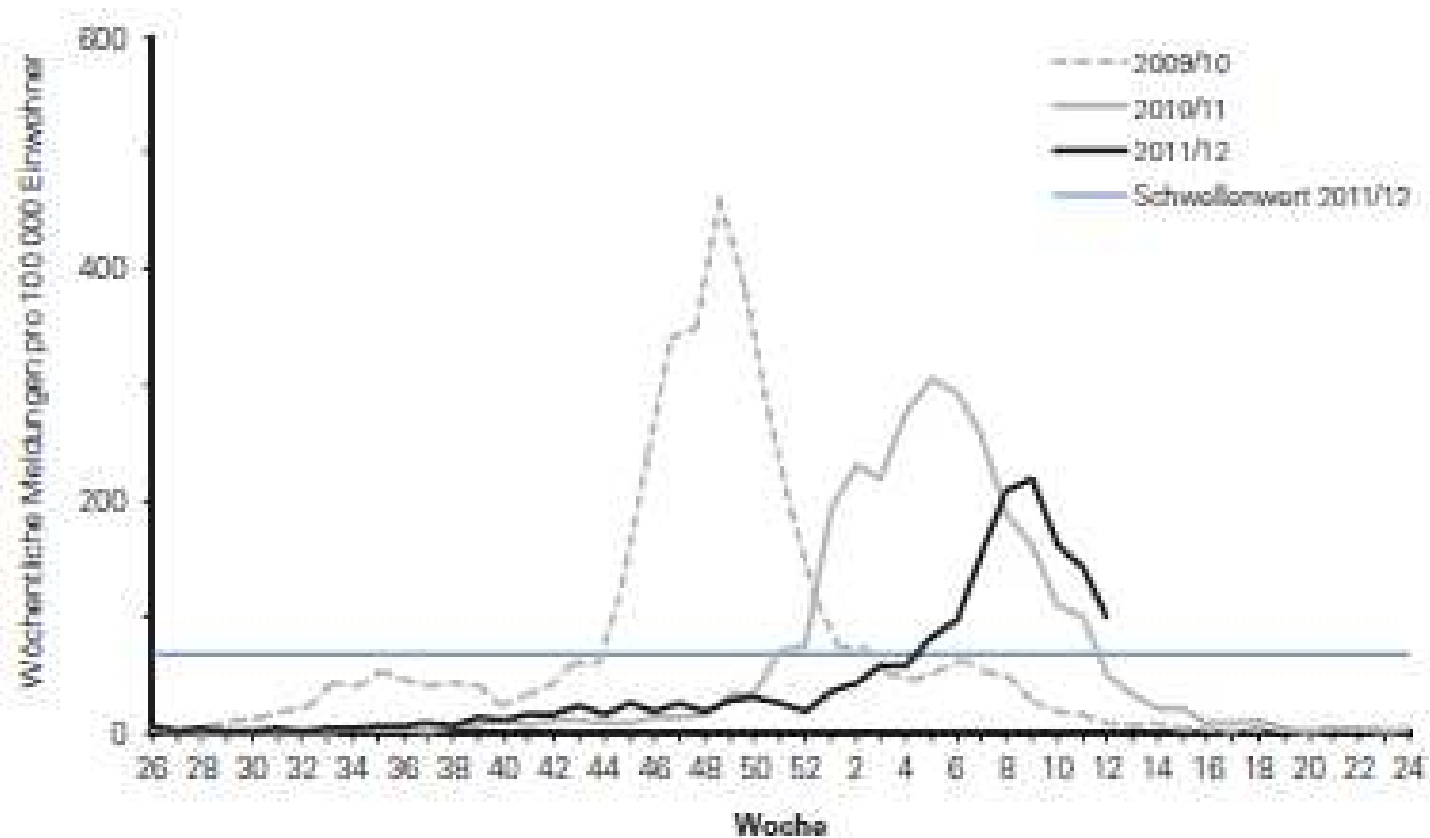
Konklusionen Pneumo-Impfung bei COPD

- Schlechte Daten für 23-valenten Impfstoff bei COPD
- Ungenügende Daten für Revakzination
- Keine Daten für den neuen 13-valenten Konjugat-Impfstoff, aber viele positive mechanistische Aspekte / Hoffnungen

Grippe-Impfung

- Gegen Influenza A und B-Viren
 - Hämagglutinine (3) und Neuraminidasen (2)
- Inaktivierte Impfstoffe mit 3 Virustypen
- induzieren Virus-neutralisierende Antikörper
- Herstellung ca. 9 Monate!
- Zusammensetzung gemäss epidemiologischen Überwachungsdaten
- Dauer des Impfschutzes 4–6 Monate!

Grippe-Welle in der Schweiz



Wirksamkeit der Grippe-Impfung

- 264 Mitarbeiter aus dem Gesundheitswesen
 - Schutz vor Infl.A&B: 1.7 vs. 13.4 % Infektionen
 - Schutz vor Infl.A: 88%, Infl. B: 89%
 - Kumulativ Tage mit febriler respiratorischer Infektion: n.s.
 - Kumulativ Tage mit Arbeitsabsenz: n.s.

Wilde JA et al: JAMA 1999; 281: 908

- 1100 Transportangestellte, 2 Jahre in Folge geimpft
 - Schutz vor serologisch gesicherter Influenza 50% im ersten Jahr (schlechtes Impfstoffprofil)
 - Schutz von 86% im zweiten Jahr (besseres Impfstoffprofil)

Bridges CB et al.: JAMA 2000; 284: 1655

- Metaanalyse: 50–80% Schutz vor Influenza A&B-Infekten

Wirksamkeit bei COPD

- Keine grösseren Studien bei COPD!
- Studien bei älteren Personen (>65Jahre)
- Review 2005:
 - Kein signifikanter Schutz vor Influenza!
 - 54–58% Reduktion von Pneumonien, Spitaltagen, Tod an Influenza und/oder Pneumonie
- Fall–Kontroll–Studie 2008 mit 1173 Fällen, 2346 Kontrollen, 3 Grippe–Saisons:
 - Kein Unterschied in der Pneumonie–Häufigkeit
- Kohortenstudie 2012: 12.6 Mio «Personen–Grippe–Saisons»
 - Reduktion von Spitaltagen/Eintritten und Todesfällen in der Grippe–Saison (OR 0.86 (0.79–0.929))

Grippe-Impfung: Empfehlung

Jährlich impfen bei

- Chronischen Krankheiten (wie COPD)
- Auch kombiniert mit Pneumokokken-Impfstoff (nur 1 x)
- Fortgeschrittenem Alter (obwohl weniger Immunantwort, kürzere Serumspiegel-Verläufe)
- Epidemiologisch ergibt sich offenbar ein langfristig-kumulativer Schutzeffekt !
- Kosteneffizient!

Orale Immunstimulation (OM-85)

Orale Immunstimulation (OM-85)

- Bakterenlysat aus Kulturen von:
 - Streptococcus pneumoniae
 - Streptococcus pyogenes
 - Haemophilus influenzae
 - Klebsiella pneumoniae
 - Staphylococcus aureus
 - Klebsiella ozoneae
 - Neisseria catarrhalis
 - Streptococcus viridans
- Hauptsächliche Bakterien bei respiratorischen Infekten
- Stimulation der spezifischen und der angeborenen Immunitäts-Mechanismen

Orale Immunstimulation

- Potenziert die immunologischen Reaktionen gegen diverse Pathogene (Bakterien, Virus, Parasiten)



Unspezifische Immunantwort

Anzahl und Aktivität der Makrophagen

Phagozytose

– Antigen Präsentation

– NK-Zell Aktivität

Spezifische Immunantwort

T-Zell-Proliferation (Th1, Th2):

Aktivität der zytotoxischen T-Zellen (zellvermittelte Immunantwort)

B-Lymphozytenaktivität: sIgA
Synthese (humorale Immunantwort)

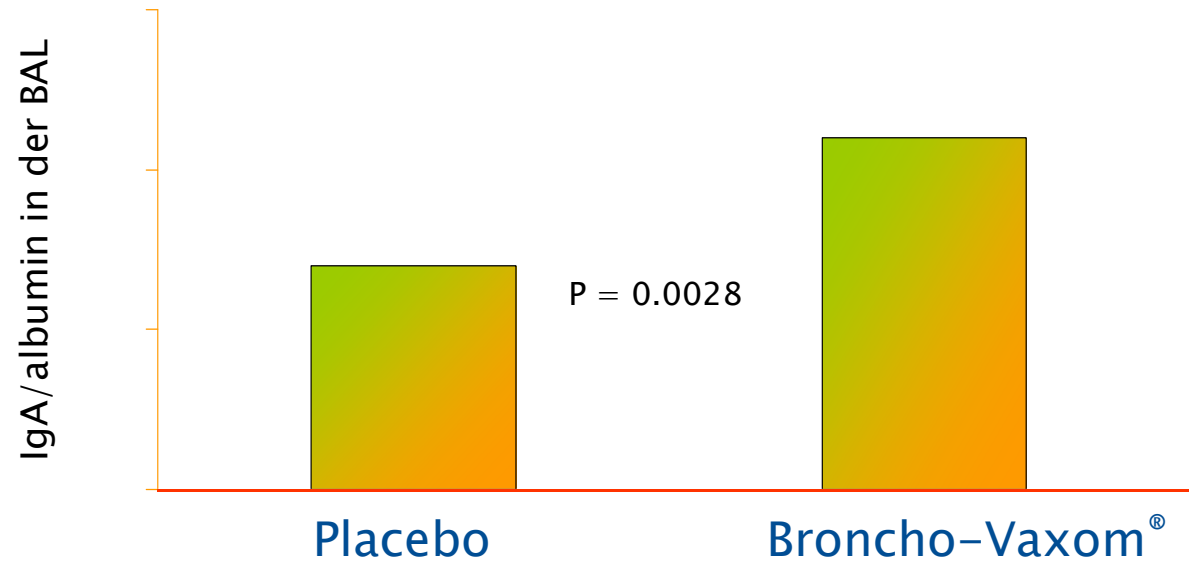
Broncho-Vaxom[®] und sIgA

Randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Studie

20 Patienten mit chronischer Bronchitis – 10 Broncho-Vaxom[®]
– 10 Placebo

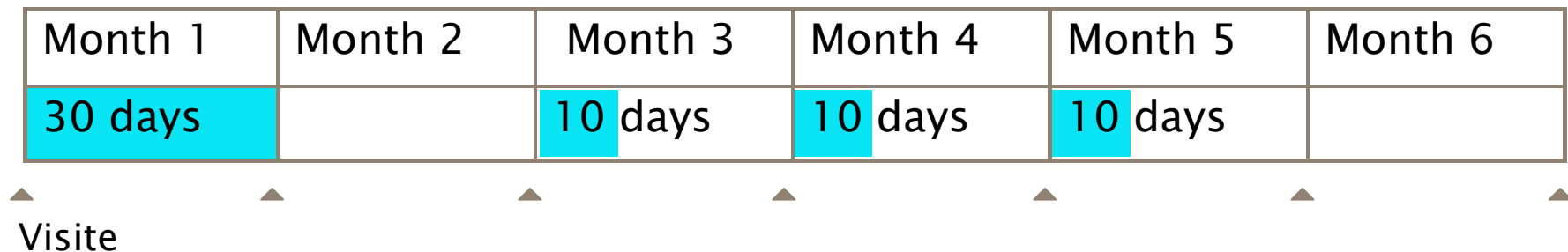
3x10 Tage orale Behandlung

IgA/Albumin in der BAL (Tag90 vs Tag0)



Oral Immunostimulation: OM-85

- Double-blind, randomised, placebo-controlled trial (44 private physicians (39 CH, 5 D))
- Patients 40–75 y, acute Ex. of CB, History of chronic bronchitis
- FEV₁ > 50% pred. in previous year
- Treatment: OM-85 or placebo 1 capsule/d

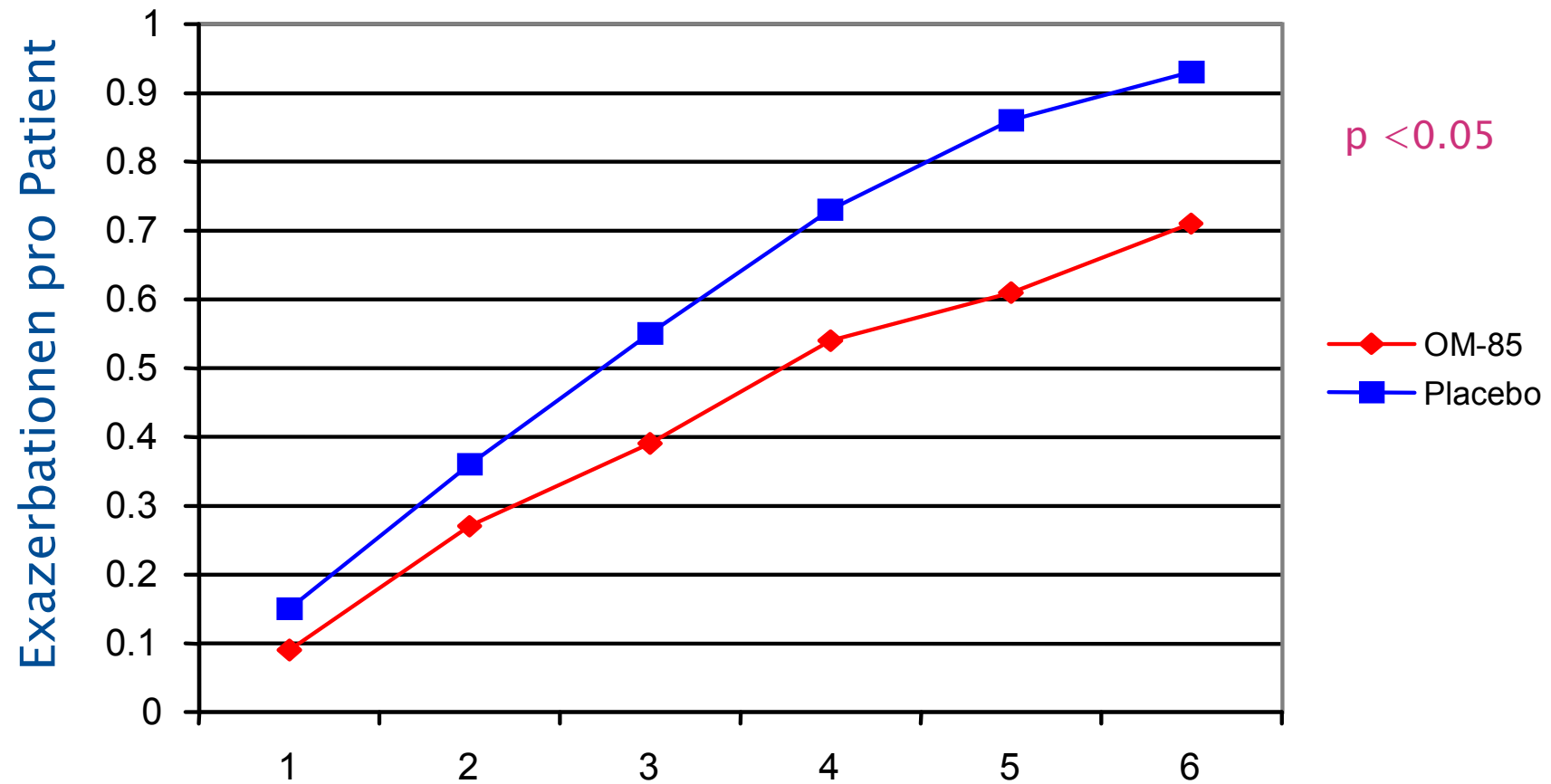


Patienten

273 Patienten randomisiert:

	OM-85	Placebo
	142	131
Alter(Jahre)	57±10	58±10
% Frauen	45	56
Raucher (%)	33	28
Ex-Raucher (%)	28	31
Nichtraucher (%)	39	41
FEV ₁ (% pred.)	85.0	82.6
Exacerbationen im Vorjahr	2.9±1.6	3.3±1.6

Kumulierte Anzahl Exacerbationen



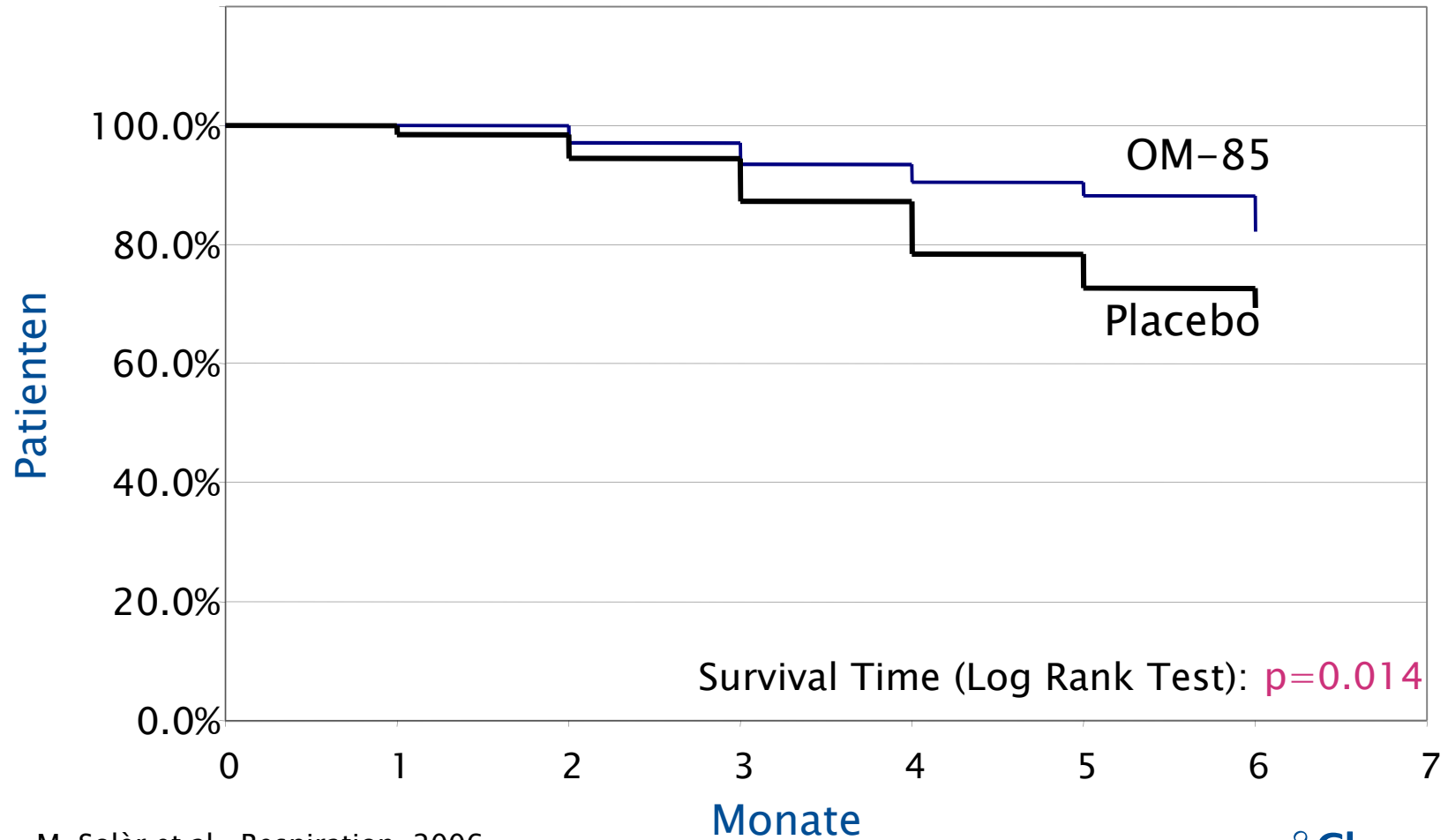
M. Solèr et al., Respiration, 2006

stClaraspital

In besten Händen.

M. Solèr et al., Respiration, 2006

Patienten ohne Exacerbationen



OM-Studie: Zusammenfassung

OM-85 war wirksam als Prophylaxe-Massnahme bei ambulanten Patienten mit chronischer Bronchitis und leichter COPD:

- Es reduzierte die Anzahl akuter Exacerbationen um 23.7% über 6 Monate
- Der Effekt war am deutlichsten bei Ex-Rauchern

OM-85: Prophylaxe bei COPD

Montreal, ambulante Patienten mit COPD, 6 Monate

	<u>Placebo</u>	<u>OM-85</u>	<u>p:</u>
Alter	67	65	n.s.
FEV ₁	44±11%	42±12%	n.s.
≥1 Exac.	43.7%	44.5%	n.s.
Hosp. für LRTI	23.2%	16.2%	0.089
Tage im Spital	3.4	1.5	0.037

OM-85: Prophylaxe bei Betagten

Chronische Bronchitis, Altersheim-Bewohner

	<u>Placebo</u>	<u>OM-85</u>	<u>p:</u>
n=	143	147	
Alter (Jahre)	82±8	82±7	n.s.
FEV ₁	55±23%	55±24%	n.s.
Untere AW-Infekte	156	112	<0.05
Akute Bronchitis	133	80	<0.01
Pneumonien	23	32	n.s.



Manage Stable COPD: Treatment (GOLD 2006)

Immunregulatoren

Broncho-Vaxom®: Studien zeigen eine Abnahme im Schweregrad und in der Häufigkeit akuter Exacerbationen bei COPD

(Collet 1997, Am J Resp Crit Care Med, 156, 1719–24)–(Li, 2004, Chin Med J, 117, 6, 828–34)

Additional research is required before GOLD could recommend regular use of this therapy (Evidence B)

Immunstimulation bei COPD?

Wertigkeit

- Pneumokokken-Impfung 1 x ++
- Grippe-Impfung: jeden Herbst ++
- Orale Immunstimulation: jeden Herbst +