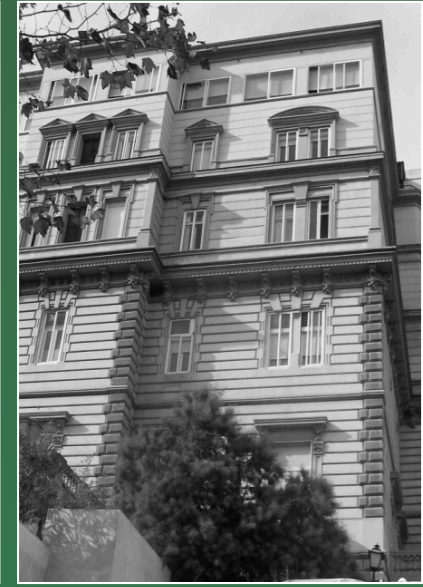


Barcelona, 2 de juliol de 2010 - HOSPITAL PLATÓ



II Jornades d'Atenció Compartida en Pneumologia Asma bronquial i Al·lèrgia Respiratòria AIS BARCELONA ESQUERRA

Nuevos tratamientos en asma

David de la Rosa Carrillo
Unitat de Pneumologia
Hospital Plató

Índice

1. Omalizumab
2. Otros tratamientos biológicos
3. Macrólidos
4. Nuevos tratamientos inhalados

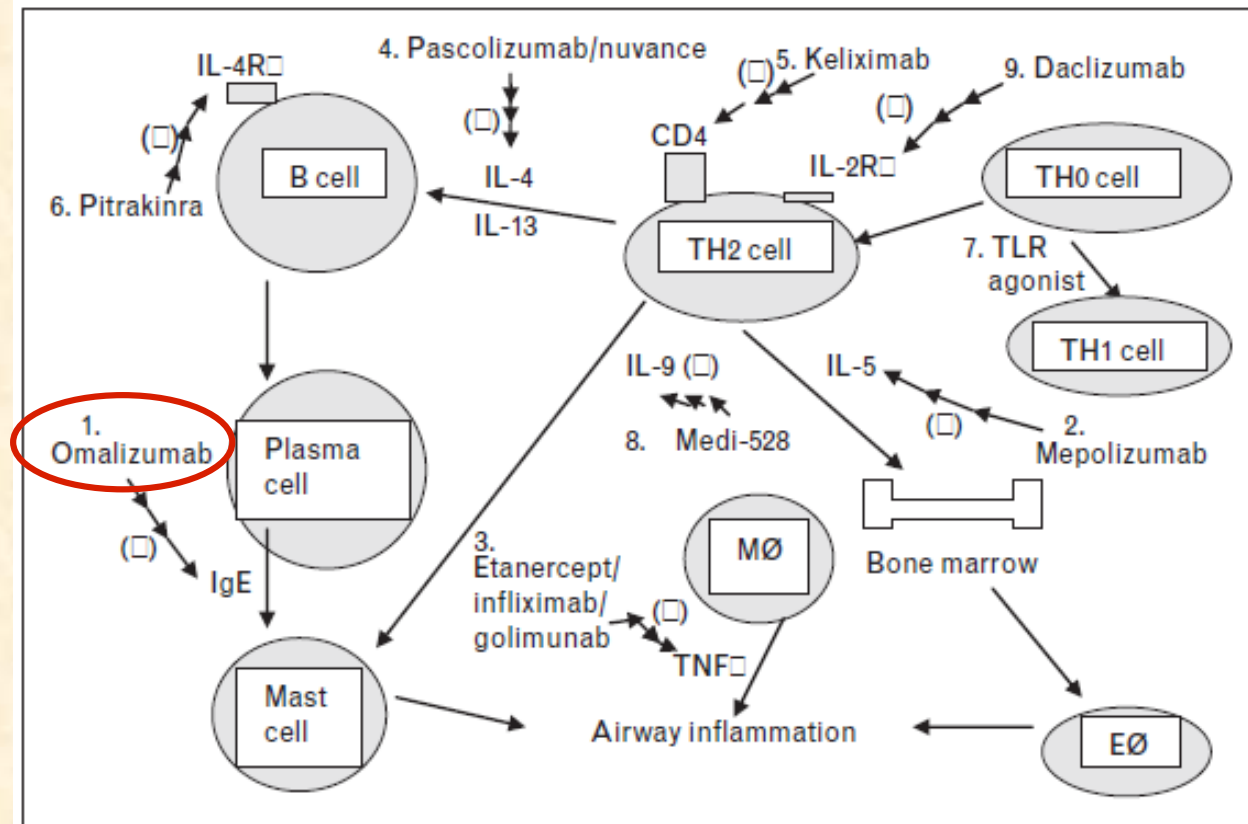


Índice

- 1. Omalizumab**
2. Otros tratamientos biológicos
3. Macrólidos
4. Nuevos tratamientos inhalados



Inflamación en el Asma

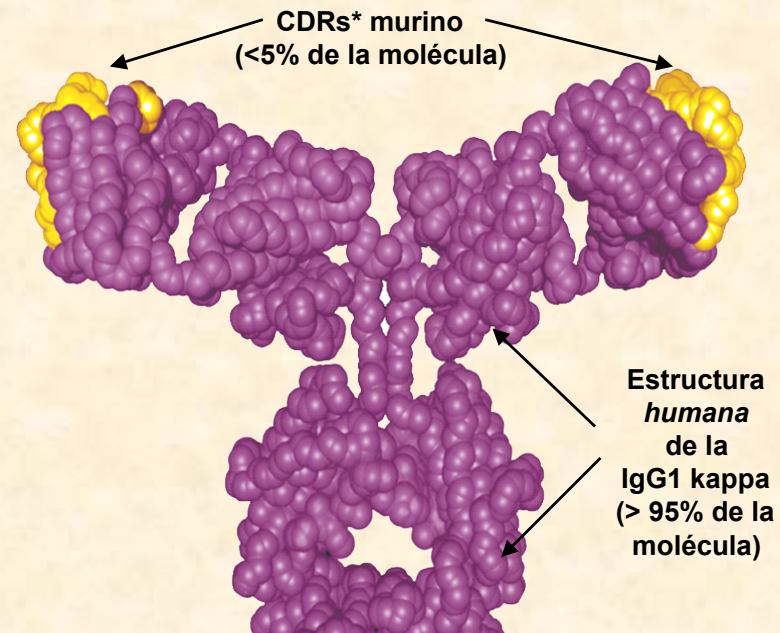


Gruenberg D, Busse W. *Curr Opin Pulm Med* 2010



Características de Omalizumab

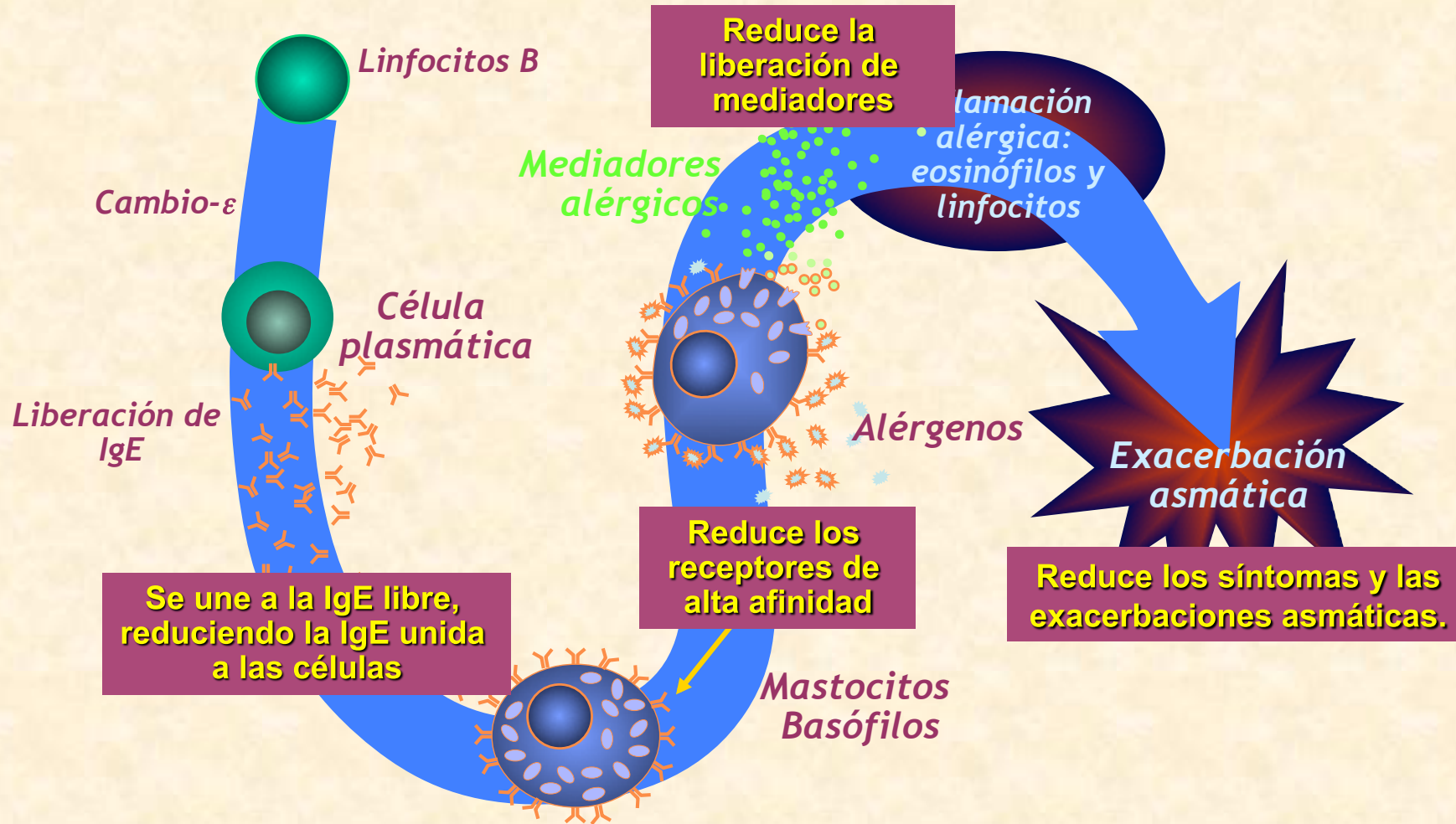
- Anticuerpo monoclonal humanizado frente a IgE
- Se une a IgE circulante
- Forma complejos Omalizumab-IgE, biológicamente inertes
- No activa el complemento



Boushey H. *J Allergy Clin Immunol.* 2001



Omalizumab



Omalizumab: *Indicaciones*

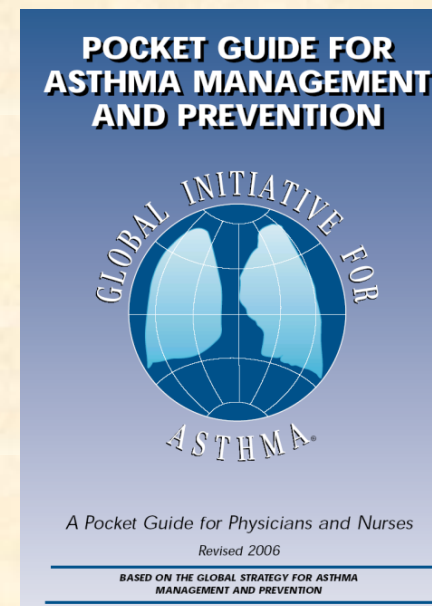
Pacientes
≥ 6 años

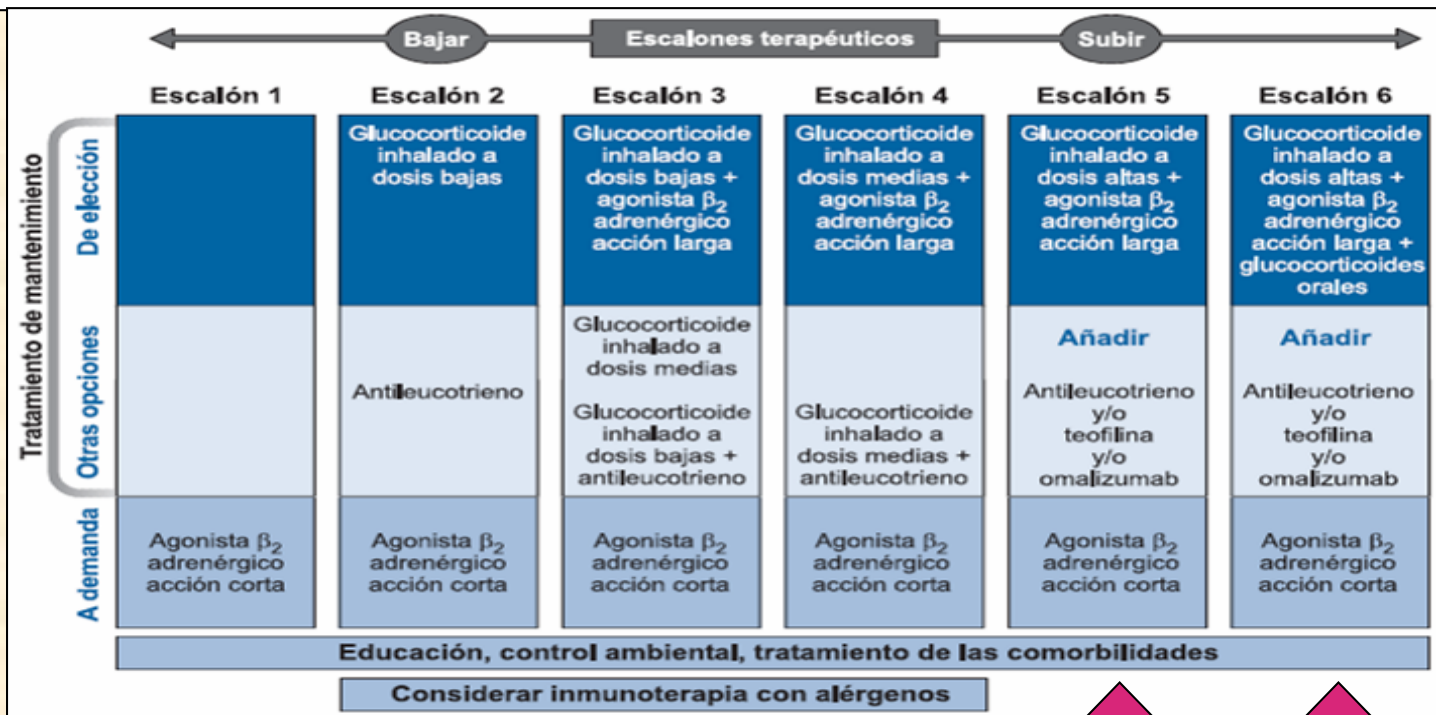
- Asma Alérgico Grave Persistente
- Prick Test positivo para al menos un alérgeno perenne
- IgE entre 30 - 1500 UI/mL
- FEV1 < 80%
- Síntomas diurnos y nocturnos frecuentes
- Múltiples exacerbaciones graves a pesar de dosis altas de CI y LABA



← Reduce					Treatment Steps					Increase →									
Step 1		Step 2		Step 3		Step 4		Step 5											
Asthma education										Environmental control									
As needed rapid-acting β_2 -agonist		As needed rapid-acting β_2 -agonist																	
Controller options	Select one		Select one		Add one or more		Add one or both												
	Low-dose inhaled ICS*		Low-dose ICS plus long-acting β_2 -agonist		Medium- or high-dose ICS plus long-acting β_2 -agonist		Oral glucocorticosteroid (lowest dose)												
	Leukotriene modifier**		Medium- or high-dose ICS		Leukotriene modifier		Anti-IgE treatment												
			Low-dose ICS plus leukotriene modifier		Sustained release theophylline														
			Low-dose ICS plus sustained release theophylline																

* ICS=inhaled glucocorticosteroids
 ** =Receptor antagonist or synthesis inhibitors





Omalizumab: *Administración*



- Inyección s.c. cada 2 - 4 semanas
- Las dosis se determinan según los niveles de IgE y peso corporal
- Polvo estéril liofilizado
- Vial de un solo uso que se reconstituye con agua estéril para inyección
- Una vez reconstituido es estable 4 h (T° ambiente) ó 8 h (nevera)
- Hospital de Día:
 - Observación 2h (cinco primeras dosis)
 - Dispensación hospitalaria



Omalizumab: *Dosificación*

	Baseline IgE (IU/mL)	Bodyweight (kg)							
		>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150	>150-200
Cada 4 semanas	30-100	150	150	150	150	150	300	300	225
	>100-200	300	300	300	300	300	225	300	375
	>200-300	300	300	225	225	225	300	375	525
	>300-400	225	225	225	300	300	450	525	
	>400-500	225	300	300	375	375	525	600	
	>500-600	300	300	375	450	450	600		
	>600-700	300	375	450	450	525			
	>700-800	375	450	450	525	600			
Cada 2 semanas	>800-900	375	450	525	600				
	>900-1000	450	525	600					
	>1000-1100	450	600						
	>1100-1200	525	600						
	>1200-1300	525							
	>1300-1500	600							



Omalizumab: *Efectos secundarios*

> 8.000 pacientes ensayos clínicos
> 80.000 pacientes en práctica clínica real

➤ RA más frecuentes (entre 1% y 1‰):

- Cefalea, síntomas pseudogripales, fatiga.
- Reacciones locales leves y transitorias

➤ RA raras (<1‰):

- *Anafilaxia*: No evidencia de más riesgo en práctica clínica
- *Infecciones parasitarias*: No evidencia de más riesgo o gravedad
- *Trombocitopenia*: Clínicamente no relevante
- *Neoplasias*: Incidencia comparable a la población general



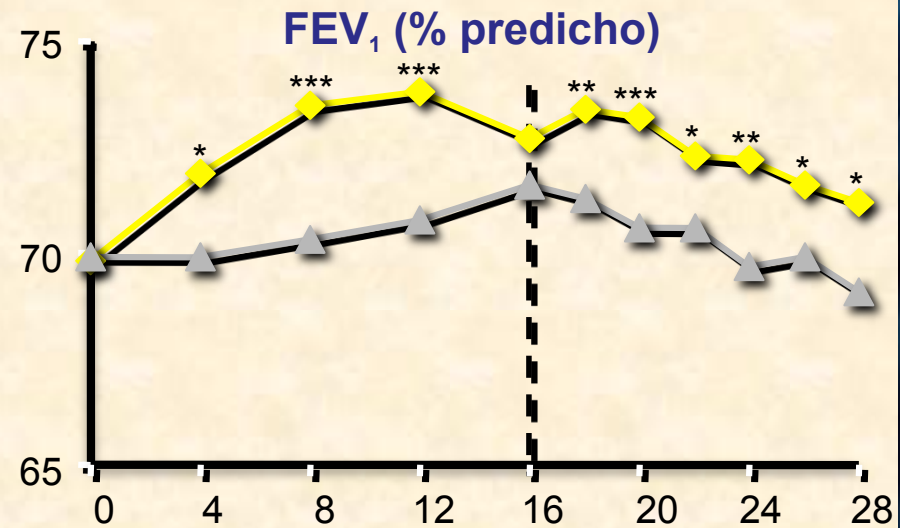
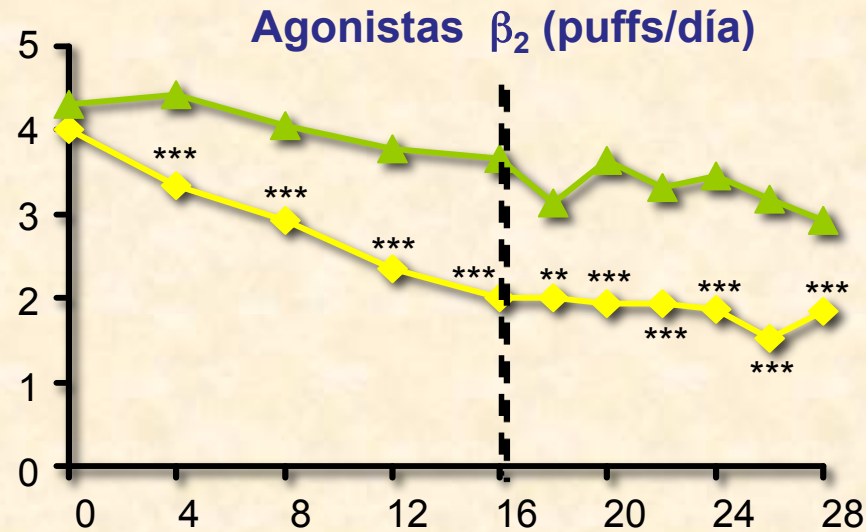
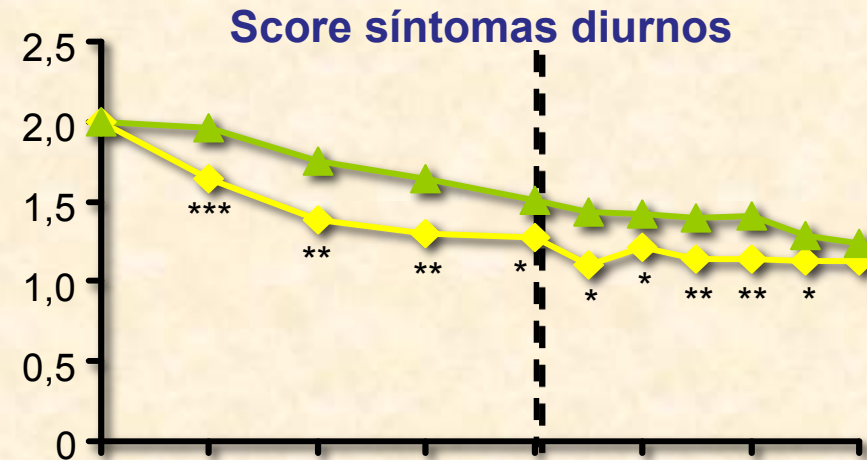
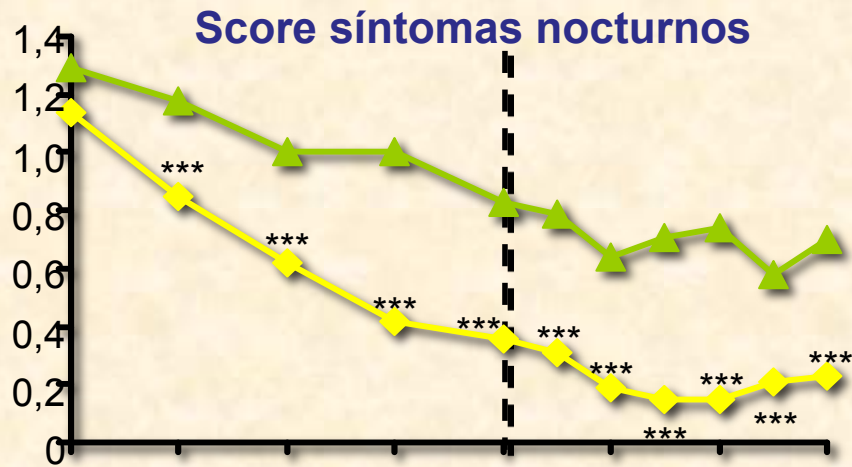
Omalizumab: *Eficacia*

- ↓ Exacerbaciones
- ↓ demanda asistencial (urgencias, hospitalizaciones)
- Mejora puntuación síntomas, FEV₁, PEF
- Mejora síntomas patologías atópicas concomitantes
- ↓ consumo corticoides, medicación de rescate
- Mejora el cumplimiento terapéutico
- ↑ Calidad de vida

Pooled analysis. Bousquet et al, *Allergy* 2005

Humbert M, *Allergy* 2005





Omalizumab: *Valoración de respuesta*

- Tasa de respuesta variable: 60-90%
- Independiente del nivel de IgE, edad, uso de corticoides, FEV₁
- Mínimo 16 semanas (algunos pacientes requieren más)

Valoración clínica de la respuesta:

- ↓ exacerbaciones, ↓ medicación rescate, ↑ CVRS,
- ↓ corticoides (orales / inhalados) en respondedores



Omalizumab: ¿Durante cuánto tiempo?

Original article

After 6 years with Xolair; a 3-year withdrawal follow-up

Background: This study reports the clinical and immunological state of patients 3 years after a 6-year period of Xolair treatment for severe allergic asthma.

Methods: The patient's cat allergen sensitivity, measured as CD-sens, IgE and IgE- and IgG4 antibodies, was analysed and compared with asthma severity evaluated from FEV₁ and a questionnaire.

Results: Three years after treatment with Xolair was stopped, 12/18 patients reported improved or unchanged asthma compared with ongoing Xolair treatment. Most of the patients were in a stable clinical condition, 16/18 had not increased nightly asthma attacks and 14/18 little or no increase in medication. The CD-sens to cat was still significantly lower ($P < 0.02$) than untreated patients with allergic asthma and lower than expected from their serum IgE antibody levels.

Conclusion: Most of the patients in this study had, still 3 years after closing of 6 years Xolair treatment, a surprisingly mild and stable asthma. Interestingly, the observed, considerable, downregulation of basophil allergen sensitivity, CD-sens, most likely representing mast cell allergen sensitivity, contributed to the clinical results.

**A. Nopp¹, S. G. O. Johansson^{1,2},
J. Adédoyin¹, J. Ankerst³,
M. Palmqvist⁴, H. Öman⁵**

¹Department of Medicine, Clinical Immunology and Allergy Unit, Karolinska Institute, Stockholm;

²Department of Clinical Immunology and Transfusion Medicine, Karolinska University Hospital, Stockholm; ³Clinical Sciences, Department of Medicine, Lund; ⁴Department of Respiratory Medicine and Allergology, Sahlgrenska University Hospital, Göteborg; ⁵MIAB, Uppsala, Sweden

Key words: CD-sens; IgE antibody; omalizumab.

Anna Nopp, PhD
Clinical Immunology and Allergy Unit
Karolinska University Hospital L2:04
S-171 76 Stockholm
Sweden

Accepted for publication 8 June 2009

Allergy 2009



Índice

1. Omalizumab

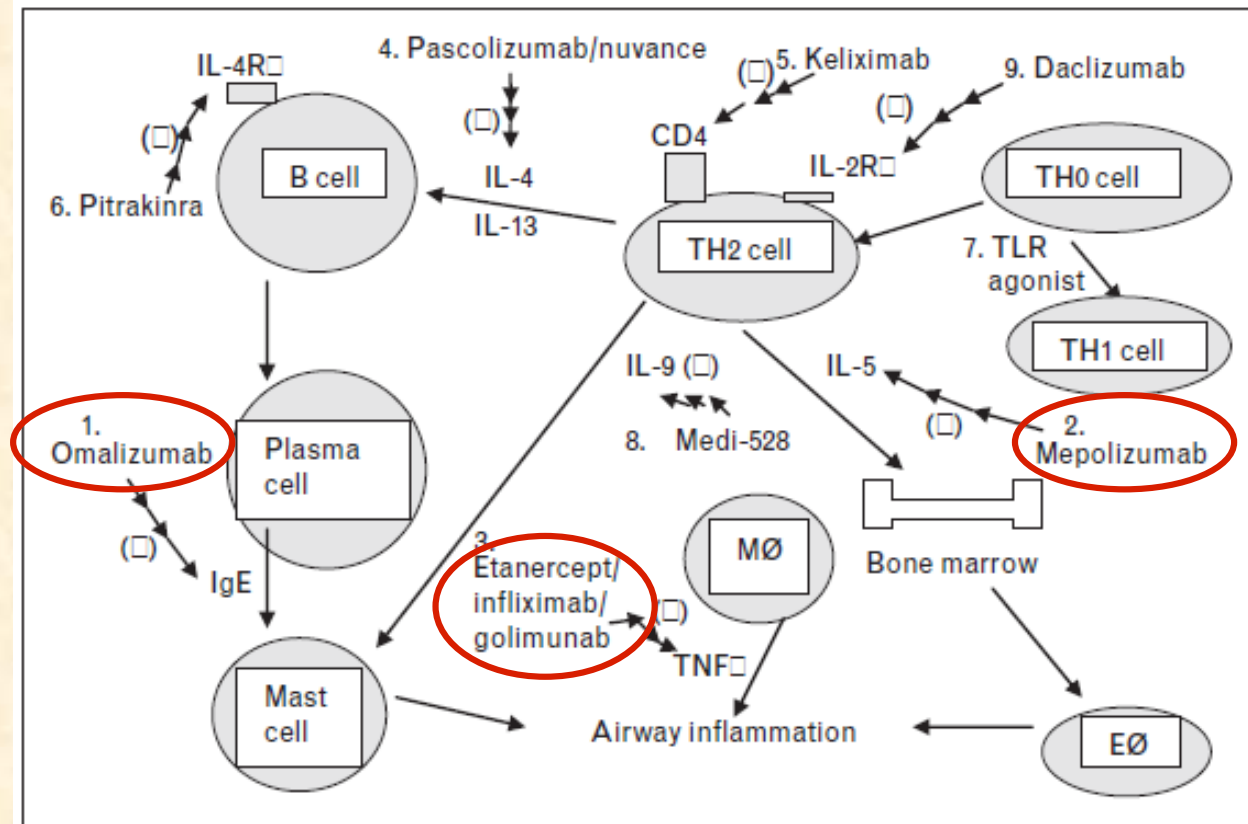
2. Otros tratamientos biológicos

3. Macrólidos

4. Nuevos tratamientos inhalados



Inflamación en el Asma



Gruenberg D, Busse W. *Curr Opin Pulm Med* 2010



Otros ttos biológicos: *Anti-IL-5*

MEPOLIZUMAB

- Estudios en Asma Persistente con eosinofilia en esputo
 - ↓ Exacerbaciones
 - Mejoría cuestionarios control asma
 - ↓ dosis esteroides orales
 - ↓ eosinofilia esputo y sangre
- No efectos secundarios significativos

Flood-Page P. et al. *AJRCCM* 2007

Haldar P. et al. *NEJM* 2009

Nair P. et al. *NEJM* 2009



Otros ttos biológicos: *Anti-TNF α*

ETANERCEPT, INFLIXIMAB, GOLIMUMAB

- Estudios con pocos pacientes, poca duración
- \uparrow muy discreto de FVC, FEV1 y Peak-Flow
- \uparrow discreto de control de síntomas
- \uparrow CVRS
- Efectos 2^{os}:
 - \uparrow infecciones graves (NAC, TBC, sepsis)
 - \uparrow neoplasias (mama, linfoma, melanoma, colon, hipernefroma)

Erzurum SC. et al. *NEJM* 2006

Erin EM. et al. *AJRCCM* 2006

Wenzel SE. et al. *AJRCCM* 2009



Índice

1. Omalizumab
2. Otros tratamientos biológicos
- 3. Macrólidos**
4. Nuevos tratamientos inhalados



Macrólidos

Referencia	Diseño	n	Fármaco	Resultados
Spector et al, 1974	Aleatorizado, doble ciego, grupos cruzados	74	Troleandomicina	↓expectoración, ↑PFR, ↓uso de BD y CCT sistémicos
Cochrane, 2005	Revisión de 7 estudios	416	Claritromicina, Roxitromicina, Troleandomicina	↓síntomas, ↑PFR, ↓inflamación eosinofílica (NS)
Fonseca-Aten, 2006	Aleatorizado, doble ciego, durante exacerbación	43	Claritromicina	↓citokinas sobre todo si <i>C pneumoniae</i> y <i>M pneumoniae</i>
Hahn, 2006	Aleatorizado, doble ciego	45	Azitromicina	↓síntomas, ↓uso de BD rescate
Piacentini, 2007	Aleatorizado, doble ciego	16	Azitromicina	↓neutrófilos, ↓HRB
Simpson, 2008	Aleatorizado, doble ciego	45	Claritromicina	↓IL-8, ↓neutrófilos, ↓síntomas, ↑CVRS



Índice

1. Omalizumab
2. Otros tratamientos biológicos
3. Antiinflamatorios
- 4. Nuevos tratamientos inhalados**



Nuevos ttos inhalados: *Ciclesonida*

- Corticoide inhalado
- Perfil farmacológico exclusivo
 - 52% depósito pulmonar
 - Se activa en el pulmón y se une a proteínas
 - Bajo depósito orofaríngeo
- Eficacia similar a CI actuales
- Efectos adversos similares a placebo
- No suprime eje Hipotálamo-Hipófisis
- Comodidad
 - 1 sólo vez al día
 - No requiere agitarlo
 - No requiere cámara

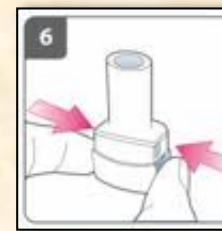
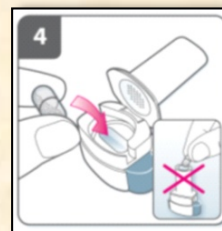
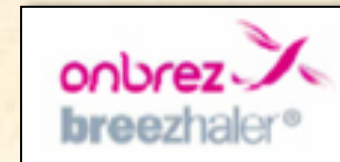


<i>DOSIS EQUIPOTENTES DE LOS PRINCIPALES CIs</i>			
	DOSIS BAJA µg/día	DOSIS MEDIA µg/día	DOSIS ALTA µg/día
Alvesco® (Ciclesonida)	80-160	161-320	321-1.280
Budesonida	200-400	401-800	801-1.600
Fluticasona	100-250	251-500	501-1.000
Beclometasona	200-500	501-1.000	1.001-2.000



Nuevos ttos inhalados: *Indacaterol*

- Agonista parcial del receptor β_2
- Acción broncodilatadora prolongada (24h)
- Rápido inicio de acción
- Estudios cortos en Asma
- Buen perfil de seguridad cardiovascular
- Pocos efectos secundarios



CONCLUSIONES

- Omalizumab es un tratamiento plenamente establecido en asma alérgica grave
- Se están desarrollando nuevas terapias biológicas para otros fenotipos de asma
- Se está estudiando la posible aplicación de macrólidos como antiinflamatorios o inmunomoduladores
- Tendencia al desarrollo de nuevos fármacos inhalados de una única toma diaria



Muchas Gracias

