



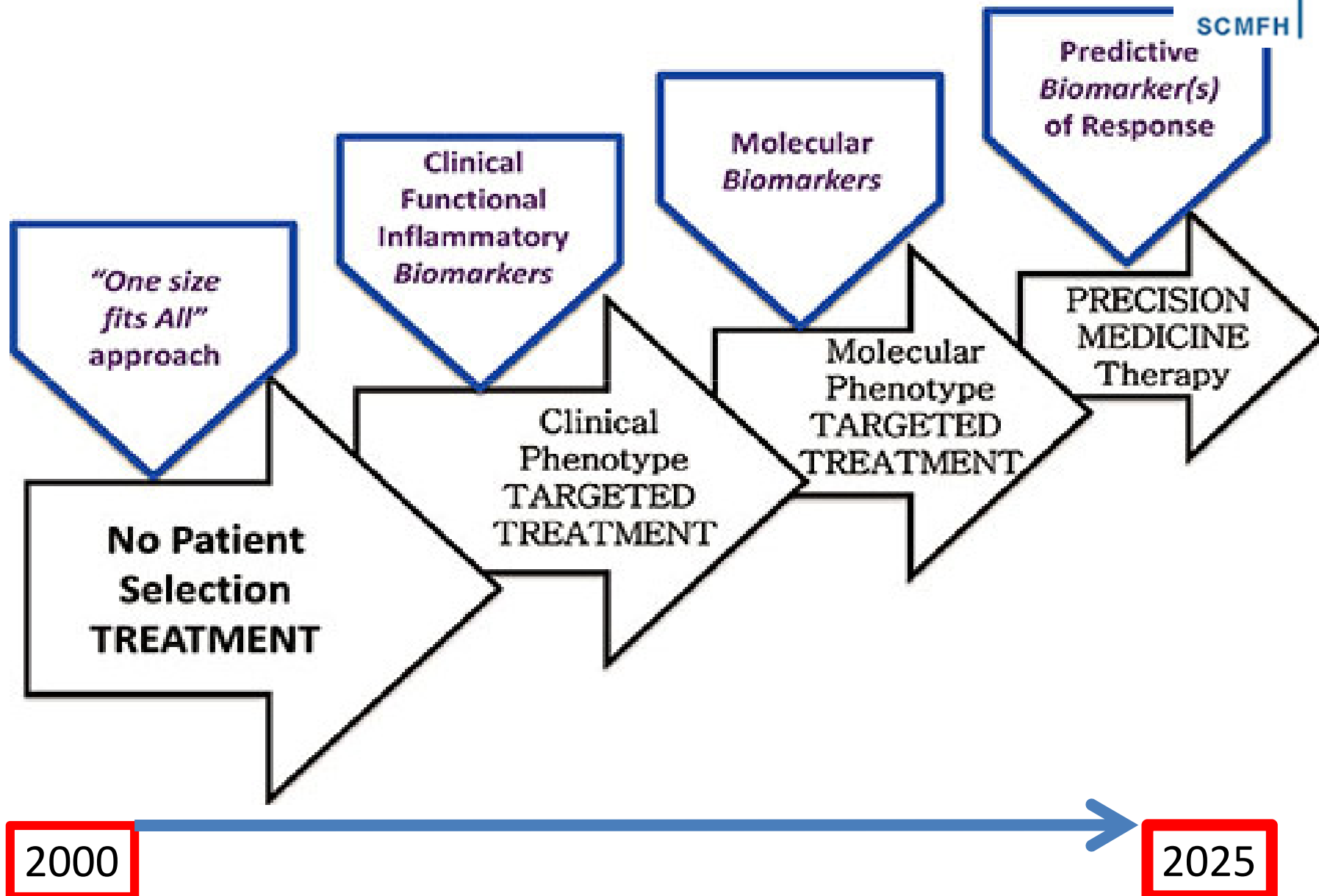
XIII JORNADA CIENTÍFICA DE LA SCMFH.
Talavera de la Reina (Toledo)
20 y 21 de Abril de 2018.

Enfermedades Inmunomediadas: Presente y futuro del asma grave

Dr. Álvaro Moreno Ancillo
Servicio de Alergia
Hospital Ntra. Sra. del Prado
GAI de Talavera de la Reina



TREATMENT APPROACH EVOLUTION *ASTHMA*



Asma grave: prevalencia



350 millones de asmáticos

5-6% adultos ESPAÑA

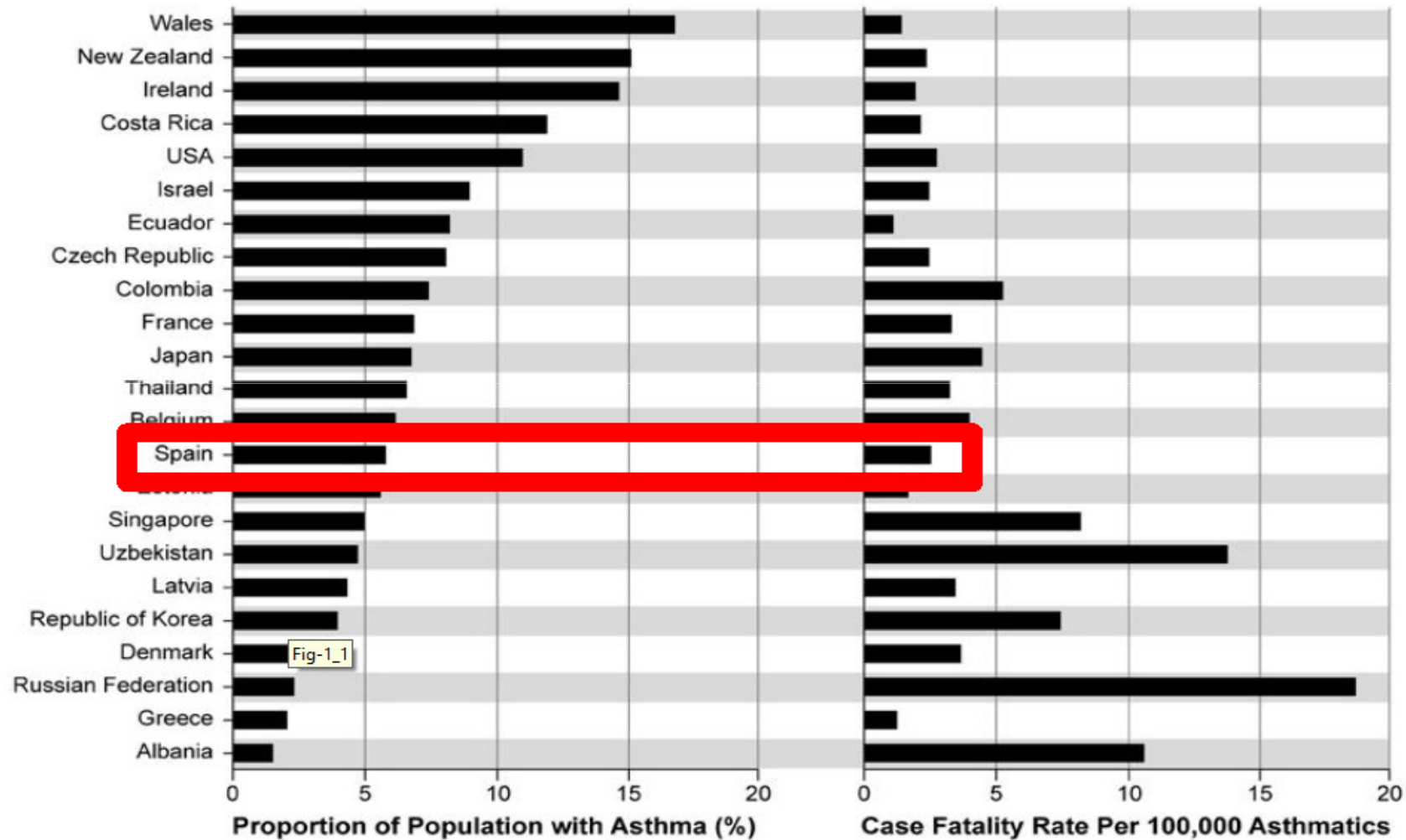
10% niños y adolescentes ESPAÑA



5-10% asma grave

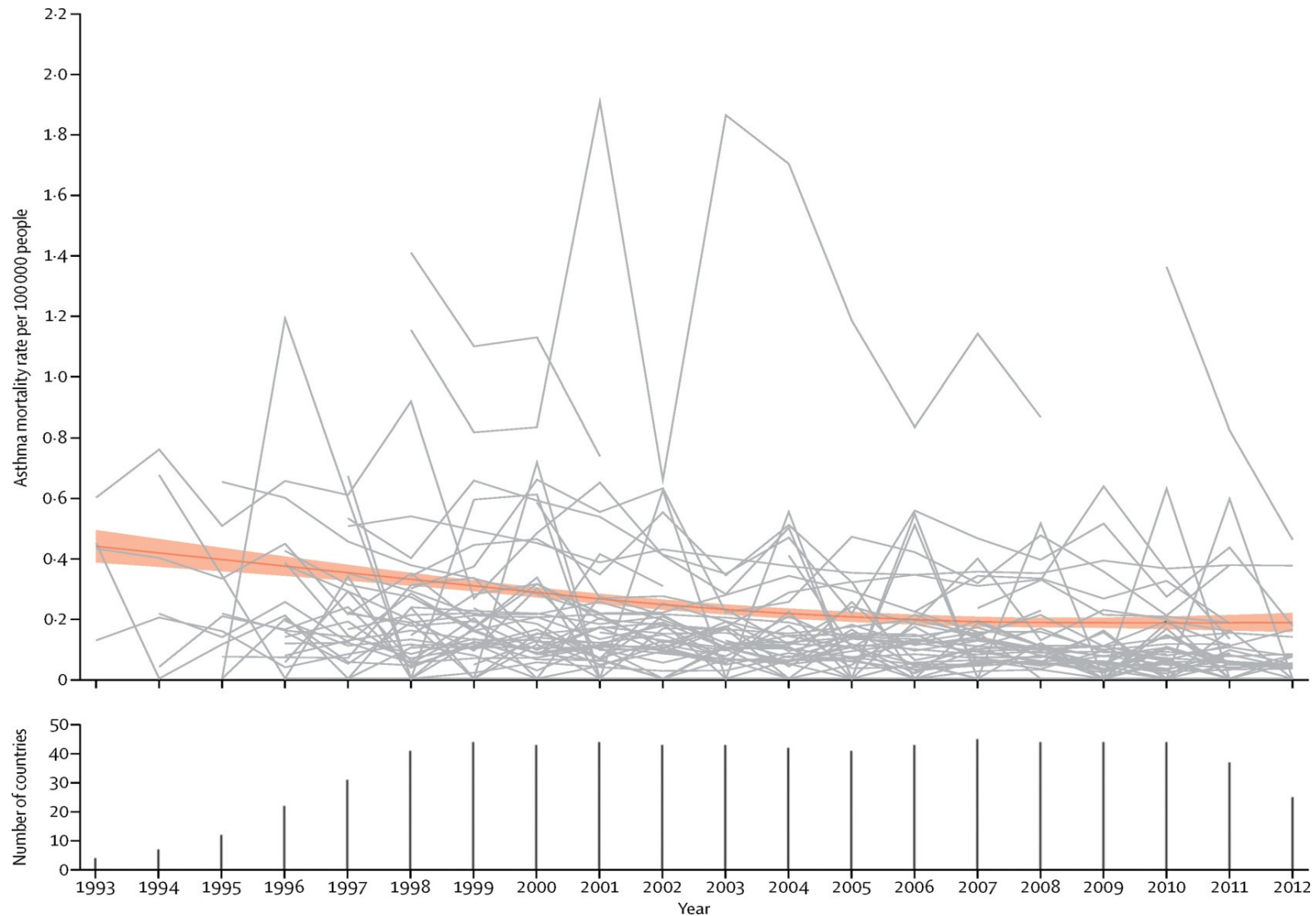
3.9% en un estudio en España

Asma grave: Prevalencia y Mortalidad

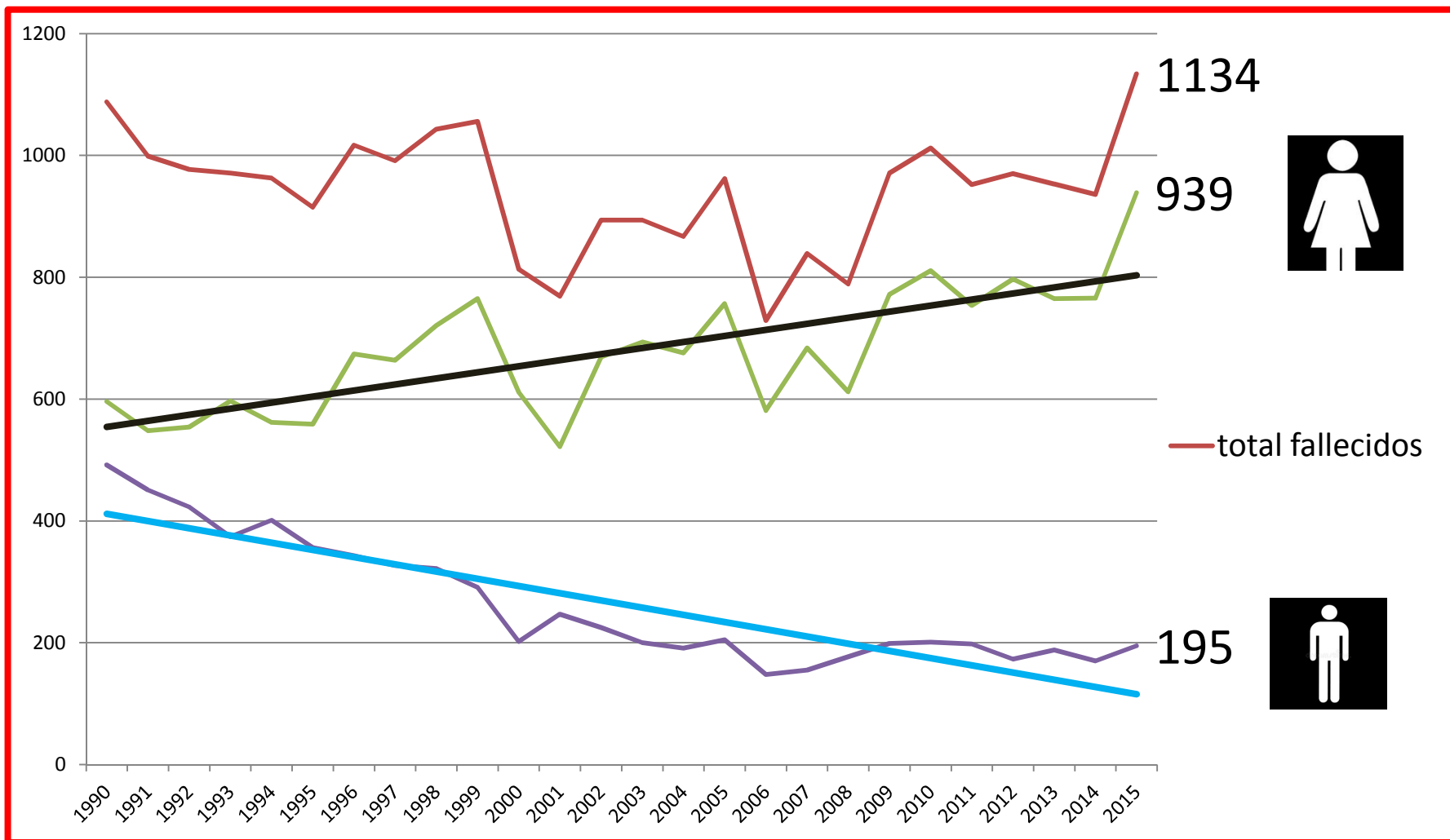


Masoli M et al. Allergy. 2004;59:469-78.

Asma grave: Mortalidad

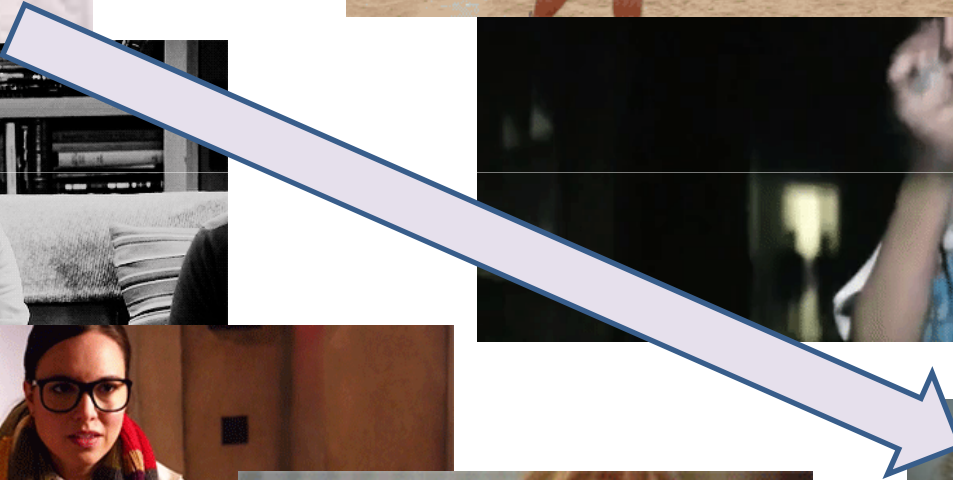
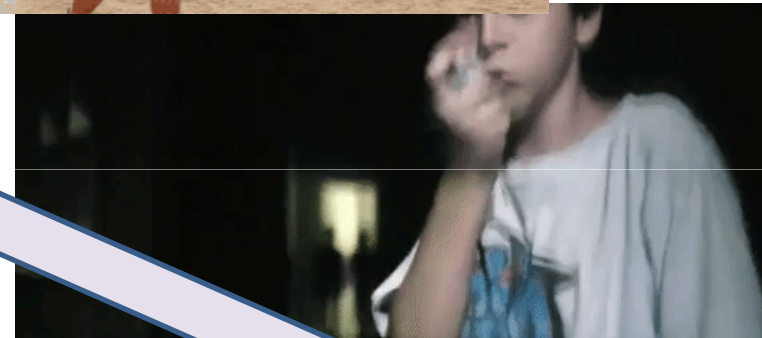


Asma grave: Mortalidad



Fuente: Elaboración propia. Tomada de INE

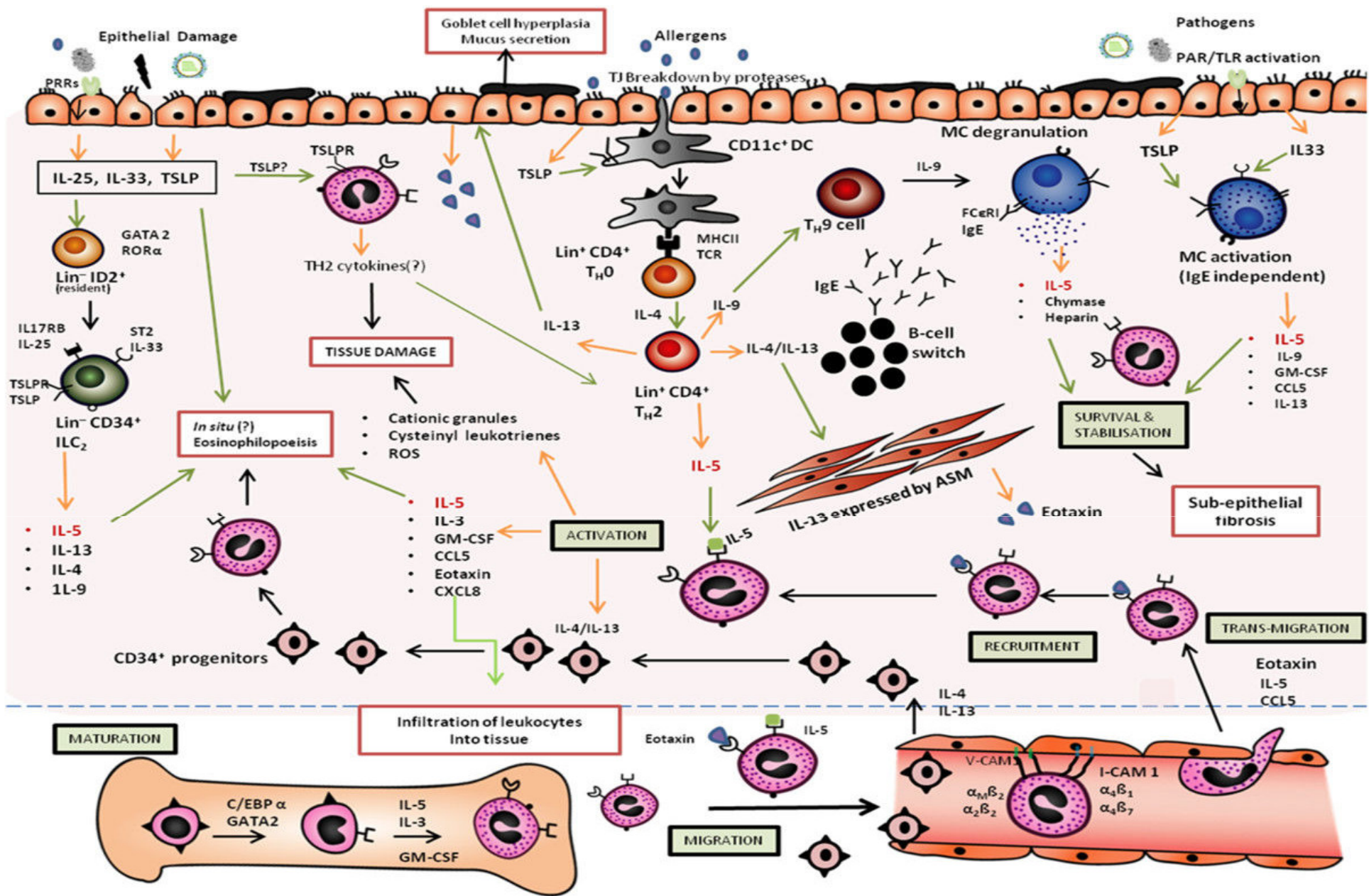
Concepto de asma



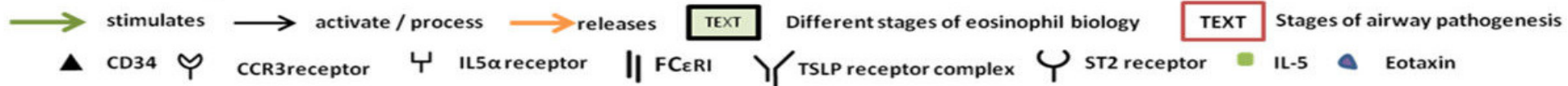
Concepto de asma

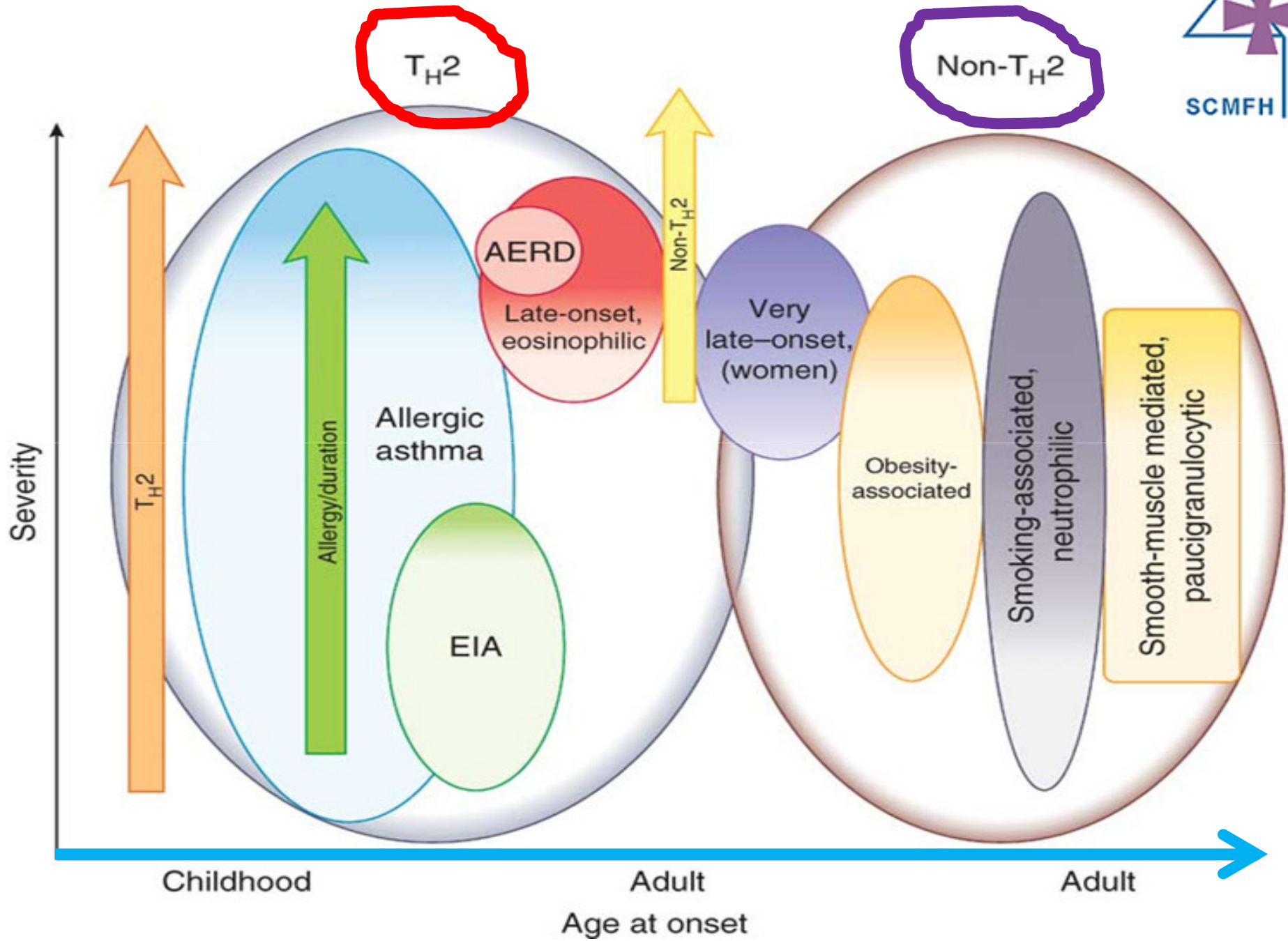


El asma es un **síndrome** que incluye diversos **fenotipos clínicos** que comparten manifestaciones clínicas similares, pero de etiologías probablemente diferentes. Ello condiciona la propuesta de una definición precisa, las habitualmente utilizadas son meramente descriptivas de sus características clínicas y fisiopatológicas. Desde un punto de vista pragmático, se la podría definir como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia **intervienen diversas células** y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial (HRB) y una obstrucción variable del flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente.



Index to follow diagram:





Debbie Maizels

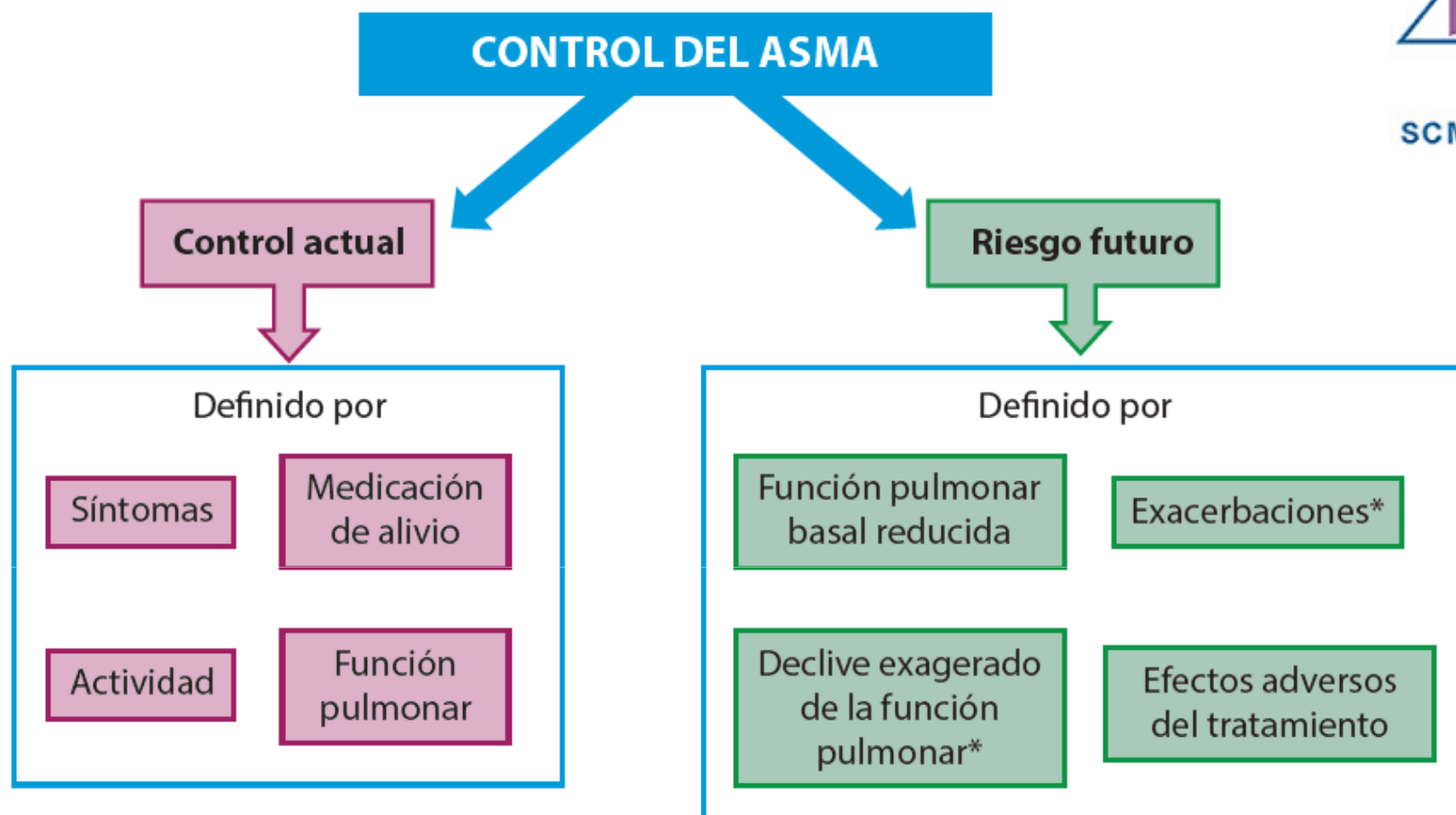
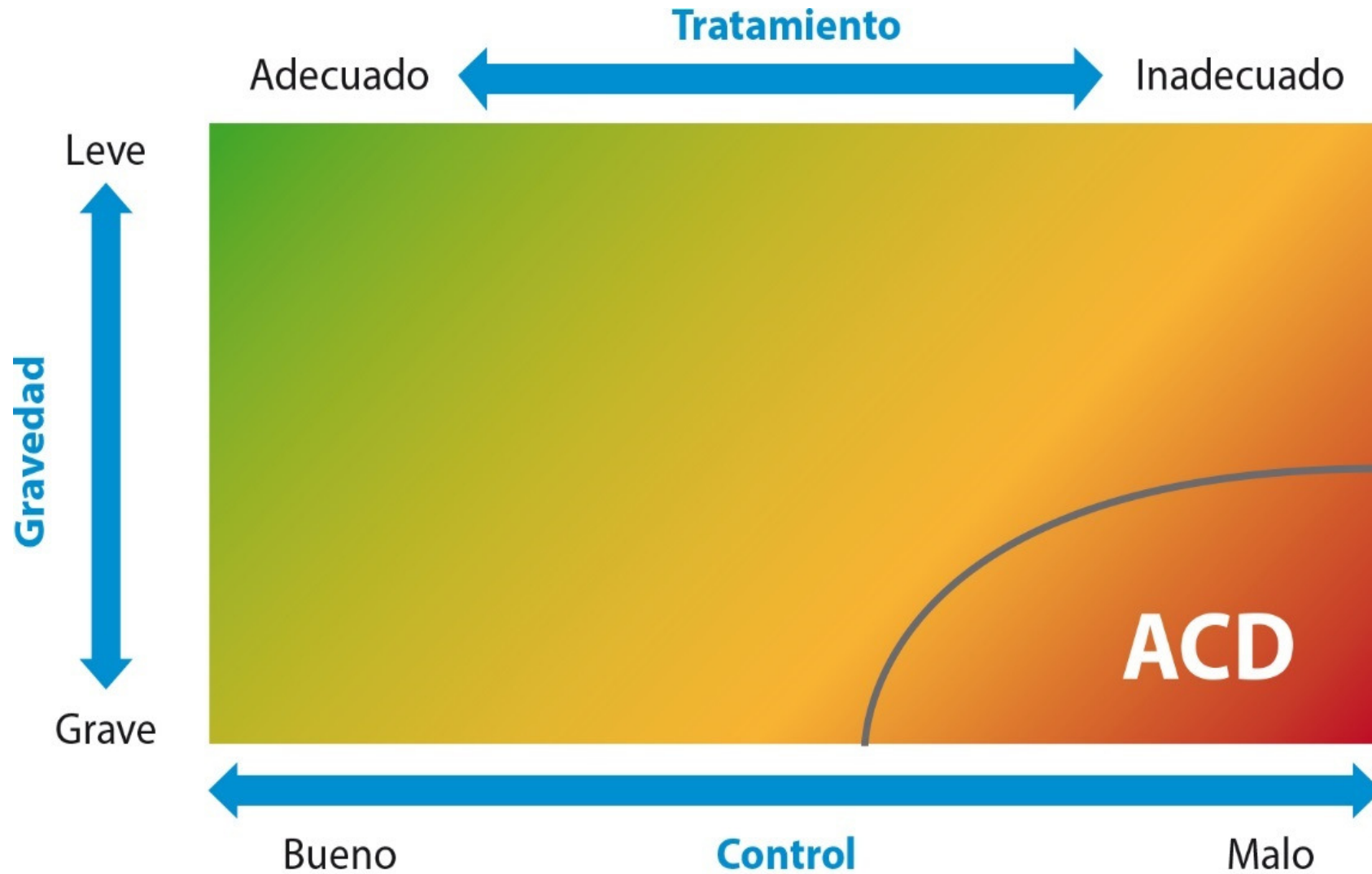


Figura 2.4. Dominios que conforman y determinan el grado de CONTROL.

*Valorar factores de riesgo.



Concepto de asma grave

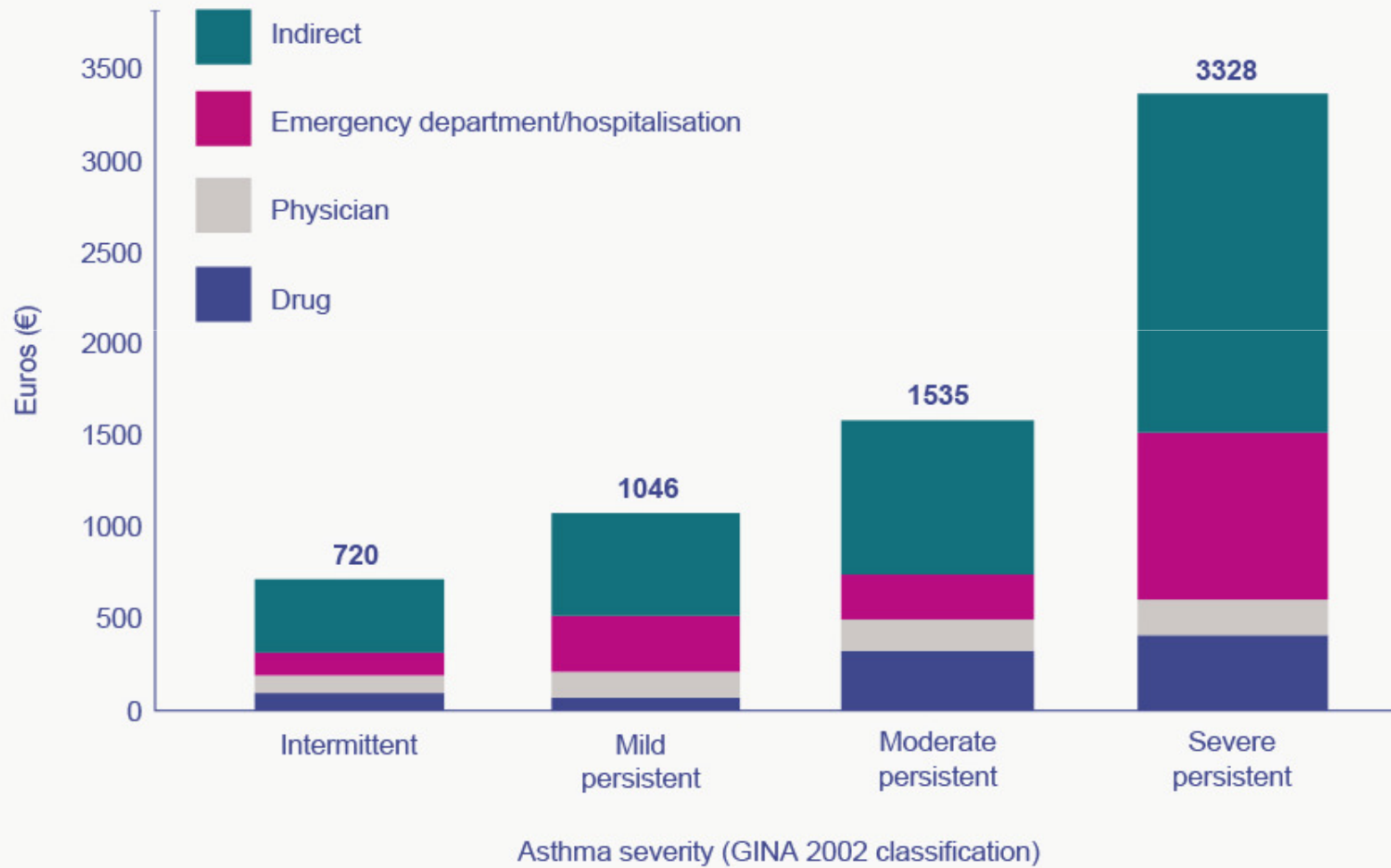


Task Force ERS/ATS 2014

El asma grave se caracteriza por la **Necesidad de precisar múltiples fármacos y a altas dosis para su tratamiento** (escalones 5-6 de GEMA y 5 de GINA)

1. Incluye tanto a pacientes controlados, como a no controlados.
2. Se asocia a un mayor consumo de recursos económicos en comparación con el asma moderada o leve.

Costes del asma grave



Concepto de asma grave NO controlada

Task Force ERS/ATS 2014



AGNC

Asma mal controlada a pesar del tratamiento con:

- una **combinación de GCI/LABA**, a dosis elevadas el último año, o bien
- **glucocorticoides orales** durante al menos 6 meses ese periodo

Asma Grave No Controlada



AGNC → Medir la falta de control

- **Objetivada mediante cualquiera de las siguientes:**

- **ACT < 20 o ACQ > 1,5.**
- **≥ 2 exacerbaciones graves**
- **≥ 2 ciclos de glucocorticoides orales (≥ 3 días)**
- **≥ 1 hospitalización por exacerbación grave**
- **Limitación crónica del flujo aéreo**
 - Relación FEV1/FVC < 70 % o
 - FEV1 < 80 %, tras BD, pero que revierte tras ciclo de glucocorticoide oral (30 mg/día durante 2 semanas).

año previo

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO



		Escalón 1	Escalón 2	Escalón 3	Escalón 4	Escalón 5	Escalón 6
TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO	De elección		GCI a dosis bajas	GCI a dosis bajas + LABA	GCI a dosis medias + LABA	GCI a dosis altas + LABA	GCI a dosis altas + LABA + tiotropio o ARLT o teofilina
	Otras opciones		ARLT	GCI a dosis medias ----- GCI a dosis bajas + ARLT	GCI a dosis medias + ARLT	Si mal control añadir: - Tiotropio y/o - ALRT y/o - Teofilina Si persiste mal control, se ha de considerar tratamiento por fenotipos: - Omalizumab: asma alérgica - Mepolizumab o reslizumab: asma eosinofílica de inicio tardío - Azitromicina: asma neutrofílica - Reducción ponderal: asma asociada a obesidad	Si persiste mal control considerar: - Termoplastia y/o - Triamcinolona IM o Glucocorticoides VO
	A demanda	SABA		SABA o GCI a dosis bajas + formoterol			
Educación, control ambiental, tratamiento de la rinitis y otras comorbilidades							
Considerar inmunoterapia con alérgenos							

*tras confirmar la correcta adhesión terapéutica y empleo del inhalador/es

Escalón 5

**GCI a dosis altas
+
LABA**

Si mal control añadir:

- Tiotropio y/o
- ALRT y/o
- Teofilina

Si persiste mal control, se ha de considerar tratamiento por fenotipos:

- Omalizumab: asma alérgica
- Mepolizumab o reslizumab: asma eosinofílica de inicio tardío
- Azitromicina: asma neutrofílica
- Reducción ponderal: asma asociada a obesidad

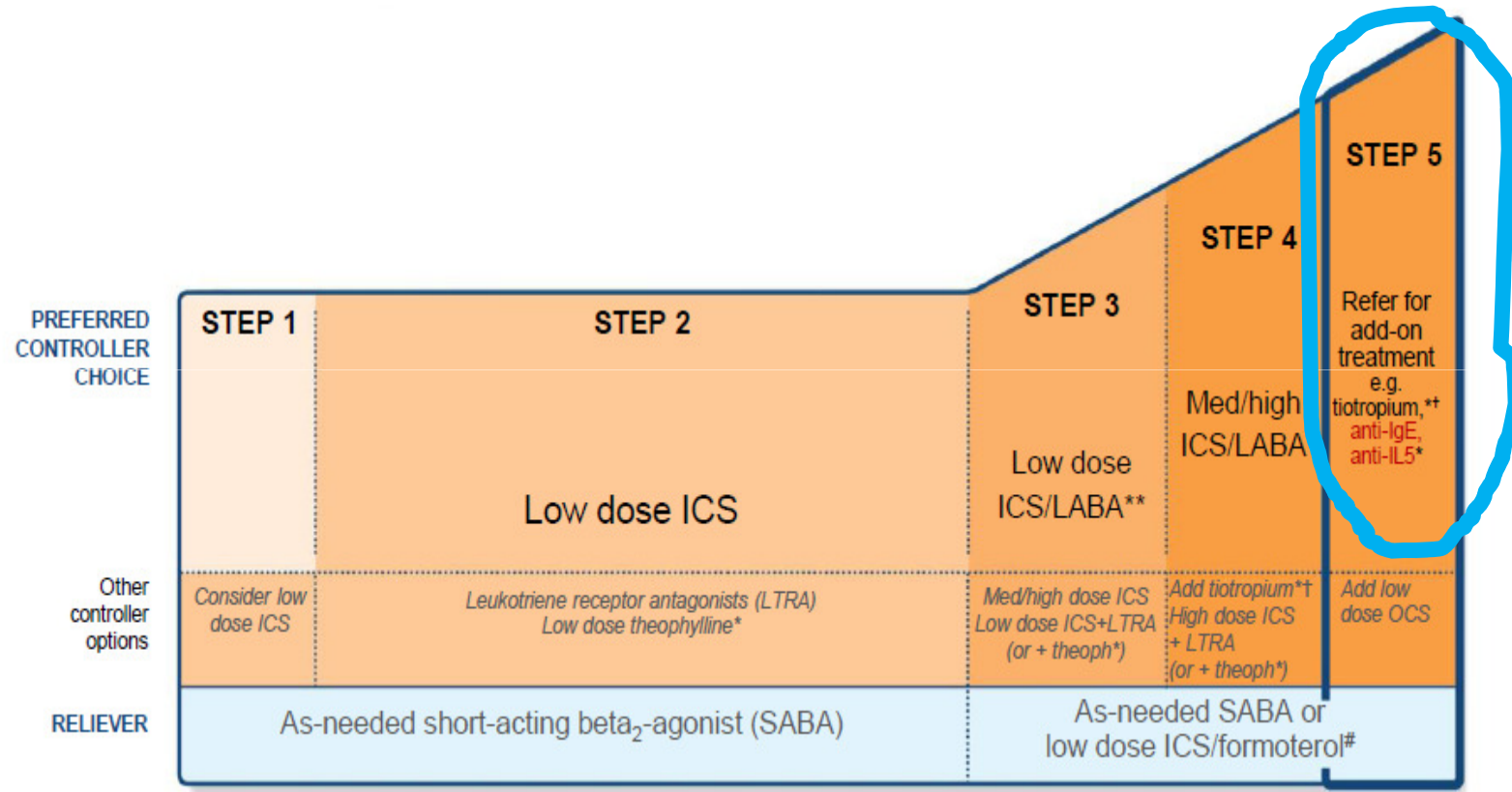
Escalón 6

**GCI a dosis
altas
+
LABA
+
tiotropio o
ARLT o teofilina**

Si persiste mal control considerar:

- Termoplastia y/o
- Triamcinolona IM o Glucocorticoides VO

Step 5 – higher level care and/or add-on treatment



*Not for children <12 years

**For children 6-11 years, the preferred Step 3 treatment is medium dose ICS

#For patients prescribed BDP/formoterol or BUD/ formoterol maintenance and reliever therapy

† Tiotropium by mist inhaler is an add-on treatment for patients ≥12 years with a history of exacerbations

Asma: células y citoquinas



-
- P Linfocitos T (LT):** están elevados en la vía aérea, con un desequilibrio en la relación LTh1/Th2, con predominio de los Th2, que liberan citoquinas específicas, incluidas IL 4, 5, 9, y 13, que orquestan la inflamación eosinofílica y la producción de IgE por los linfocitos B. Los LT reguladores están disminuidos y los LT NK elevados⁴⁰.

 - P Mastocitos:** están aumentados en el epitelio bronquial e infiltran el músculo liso de la pared. Su activación libera mediadores con efecto broncoconstrictor y proinflamatorio, como histamina, leucotrienos y prostaglandina D2⁴¹. Se activan por alérgenos, estímulos osmóticos (como en la broncoconstricción inducida por ejercicio) y conexiones neuronales.

 - P Eosinófilos:** están elevados en la vía aérea y su número se relaciona con la gravedad. Están activados y su apoptosis inhibida. Liberan enzimas inflamatorias que dañan las células epiteliales y generan mediadores que amplifican la respuesta inflamatoria⁴².

 - P Neutrófilos:** están elevados en la vía aérea en algunos pacientes con asma grave, durante exacerbaciones y en asmáticos fumadores. Su papel fisiopatológico no está bien establecido y su aumento puede ser debido al tratamiento glucocorticoideo⁴³.

 - P Células dendríticas:** son presentadoras de antígeno que interactúan con células reguladoras de los ganglios linfáticos y estimulan la producción de Linfocitos Th2⁴⁴.

 - P Macrófagos:** pueden ser activados por alérgenos a través de receptores de baja afinidad para la IgE y liberar mediadores que amplifican la respuesta inflamatoria, especialmente en el asma grave⁴⁵.
-

Asma: células y citoquinas



Quimiocinas. Fundamentalmente expresadas por las células epiteliales, son importantes en el reclutamiento de las células inflamatorias en la vía aérea.

Cisteinileucotrienos. Potentes broncoconstrictores liberados por mastocitos y eosinófilos.

Citoquinas. Dirigen y modifican la respuesta inflamatoria en el asma y determinan su gravedad³⁷. Las más relevantes:

- IL-1 β y TNF α : amplifican la respuesta inflamatoria. **N**
- GM-GSF: prolongan la supervivencia de los eosinófilos en la vía aérea.
- Citoquinas derivadas de células Th2, que incluyen:
 - IL-4: Importante para la diferenciación de células Th2 y la síntesis de IgE.
 - IL-5: necesaria para la diferenciación y supervivencia de los eosinófilos
 - IL-13: importante para la síntesis de la IgE.

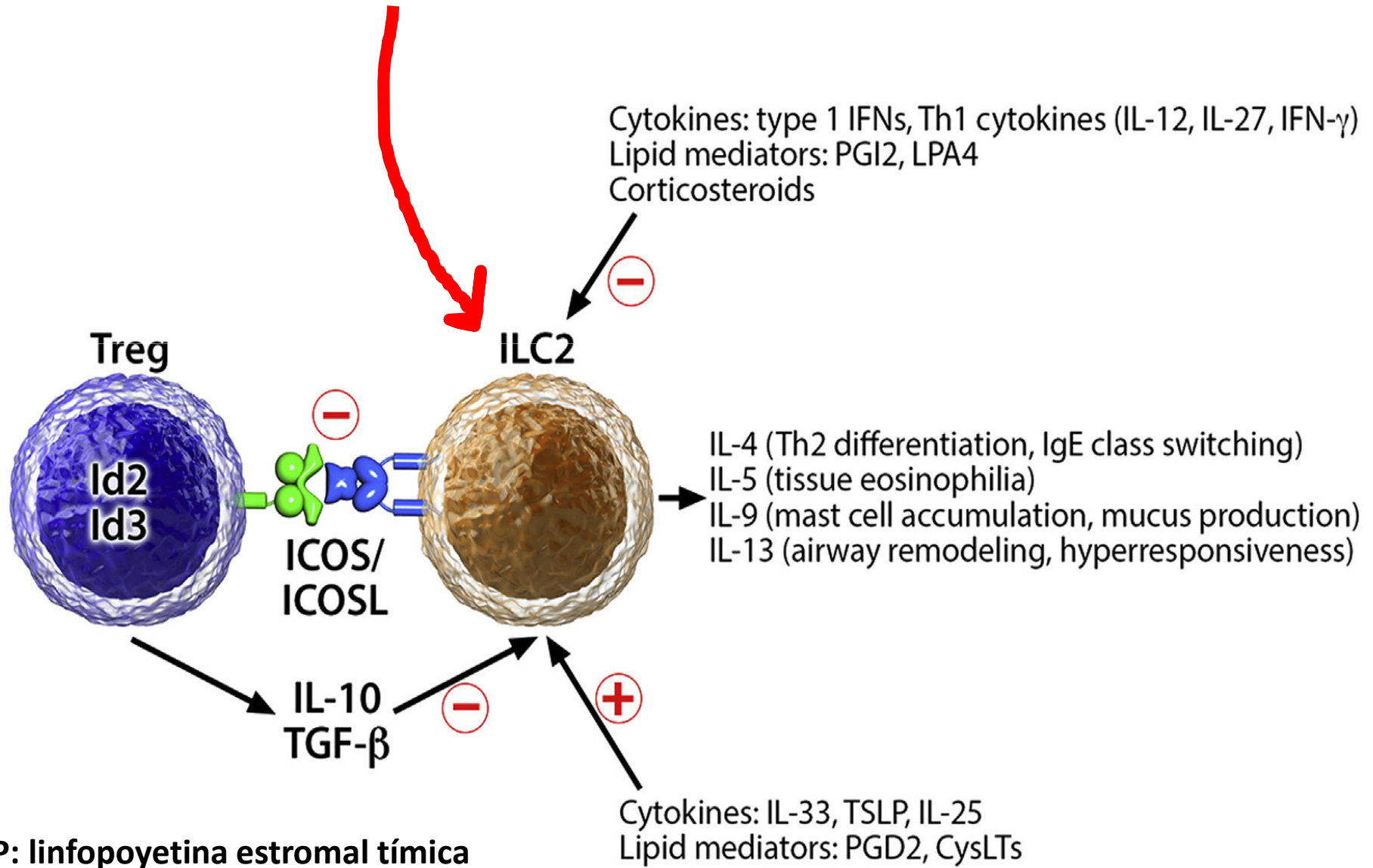
Histamina. Liberada por los mastocitos, contribuye a la broncoconstricción y la respuesta inflamatoria.

Óxido Nítrico: Potente vasodilatador producido predominantemente en las células epiteliales por la enzima óxido nítrico sintetasa inducible.

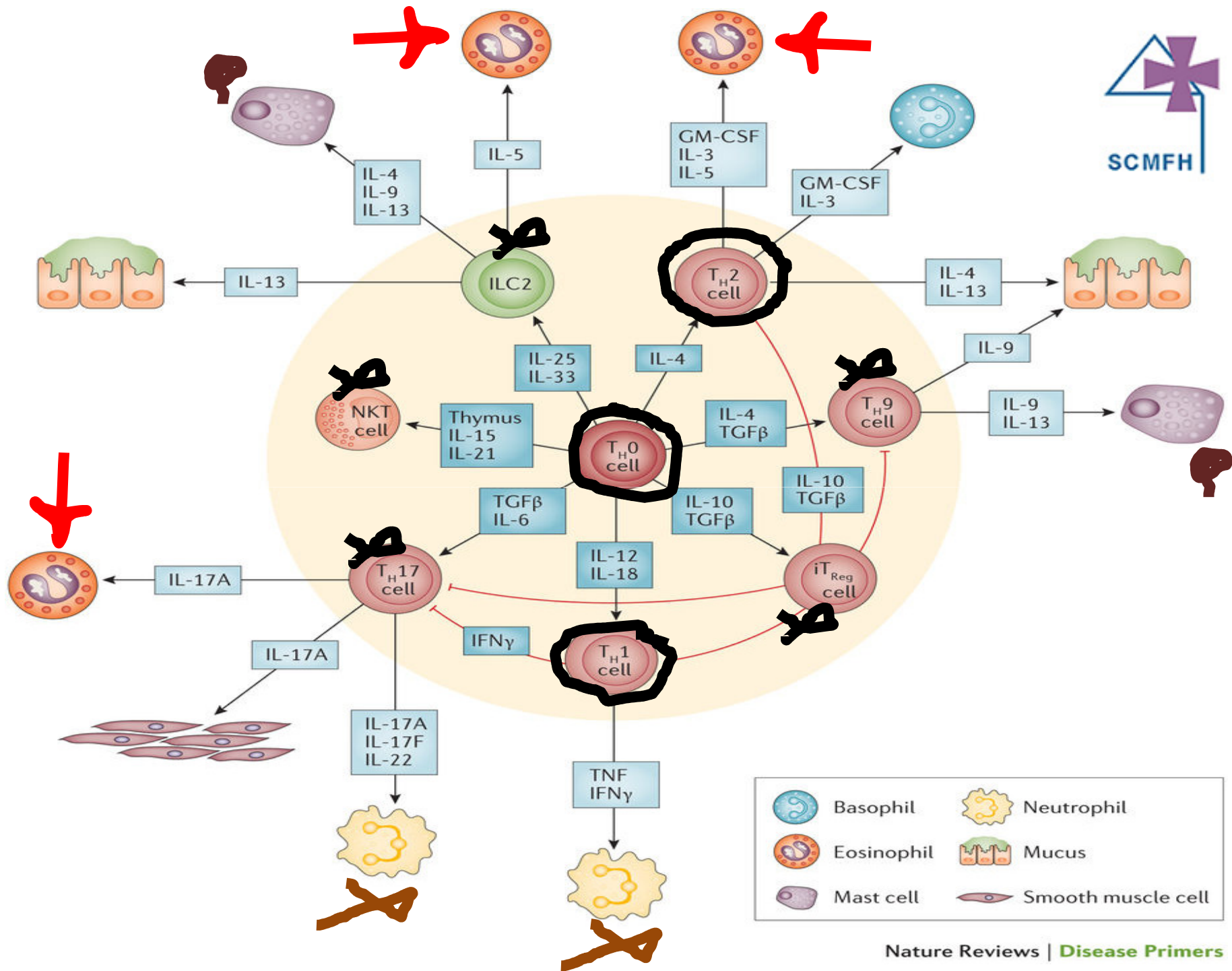
Prostaglandina D2: Broncoconstrictor derivado fundamentalmente de los mastocitos, está implicada en el reclutamiento de células Th2 en las vías respiratorias.

GM-GSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, TNF: Factor de Necrosis tumoral.

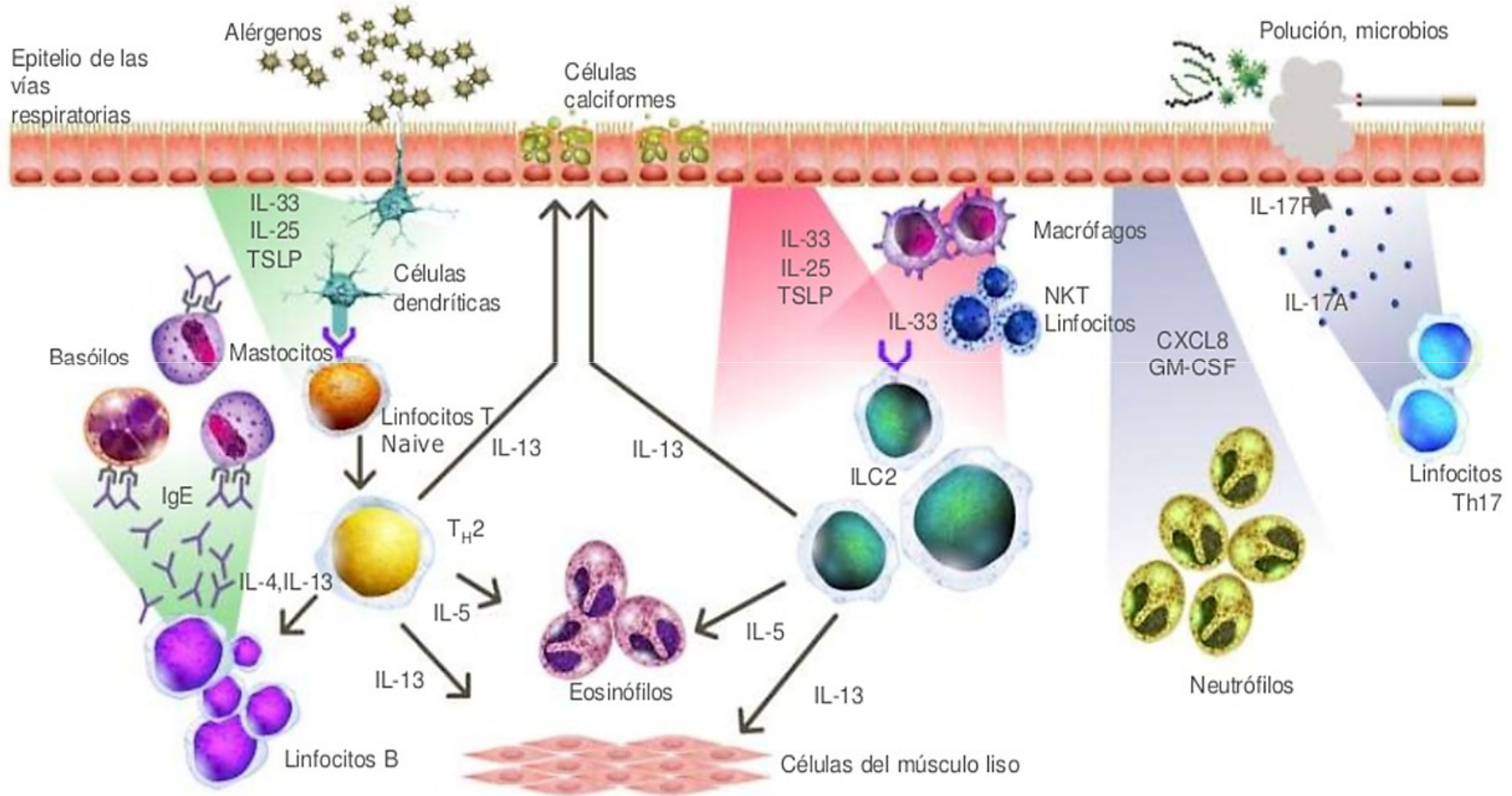
Asma Grave tipo T2



TSLP: linfopoyetina estromal tímica



Asma Grave: fenotipos




Asma alérgica eosinofílica

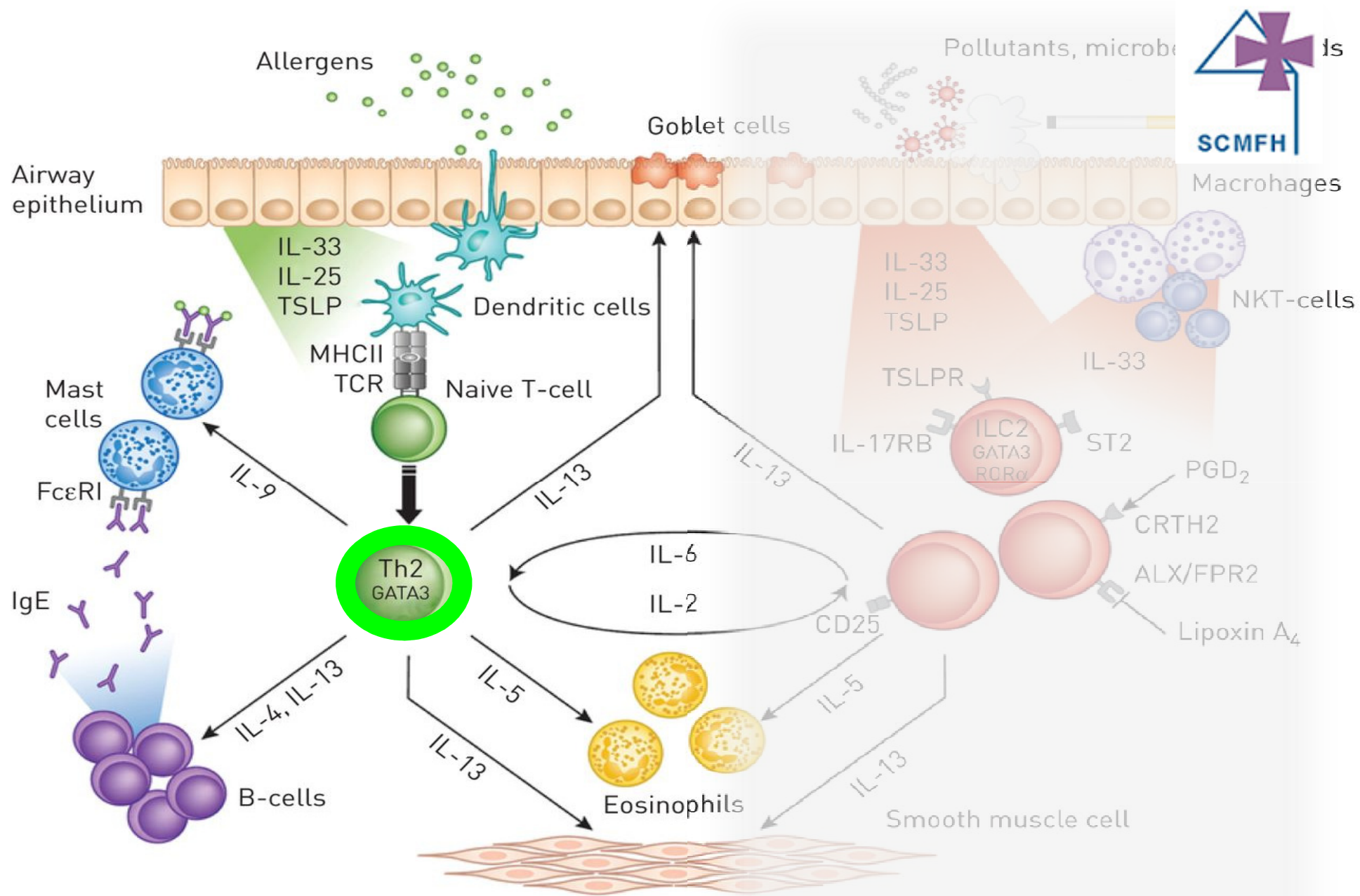
Asma no alérgica eosinofílica

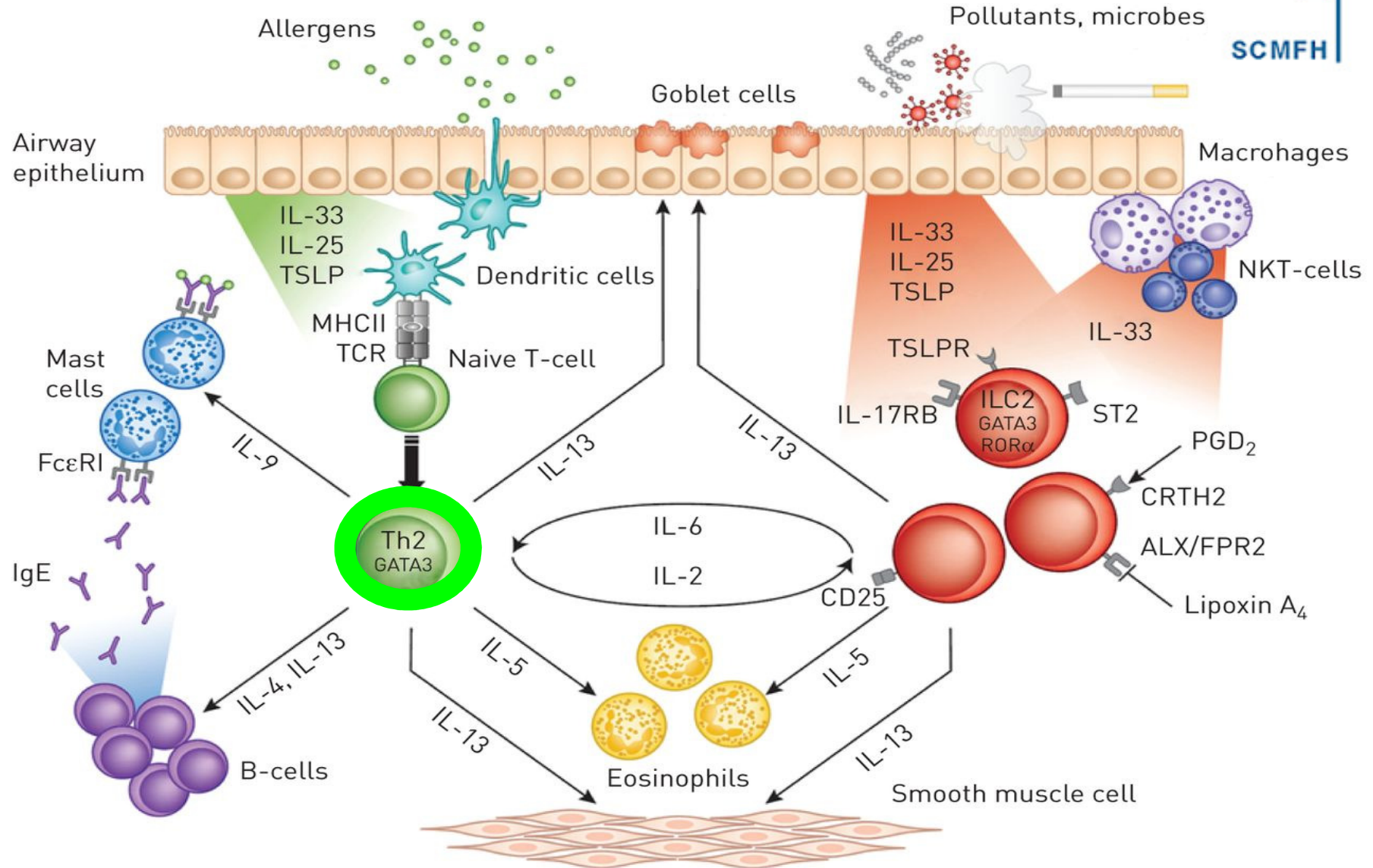
Asma neutrofílica

Características clínicas, biológicas y terapéuticas de los fenotipos del Asma Grave del adulto



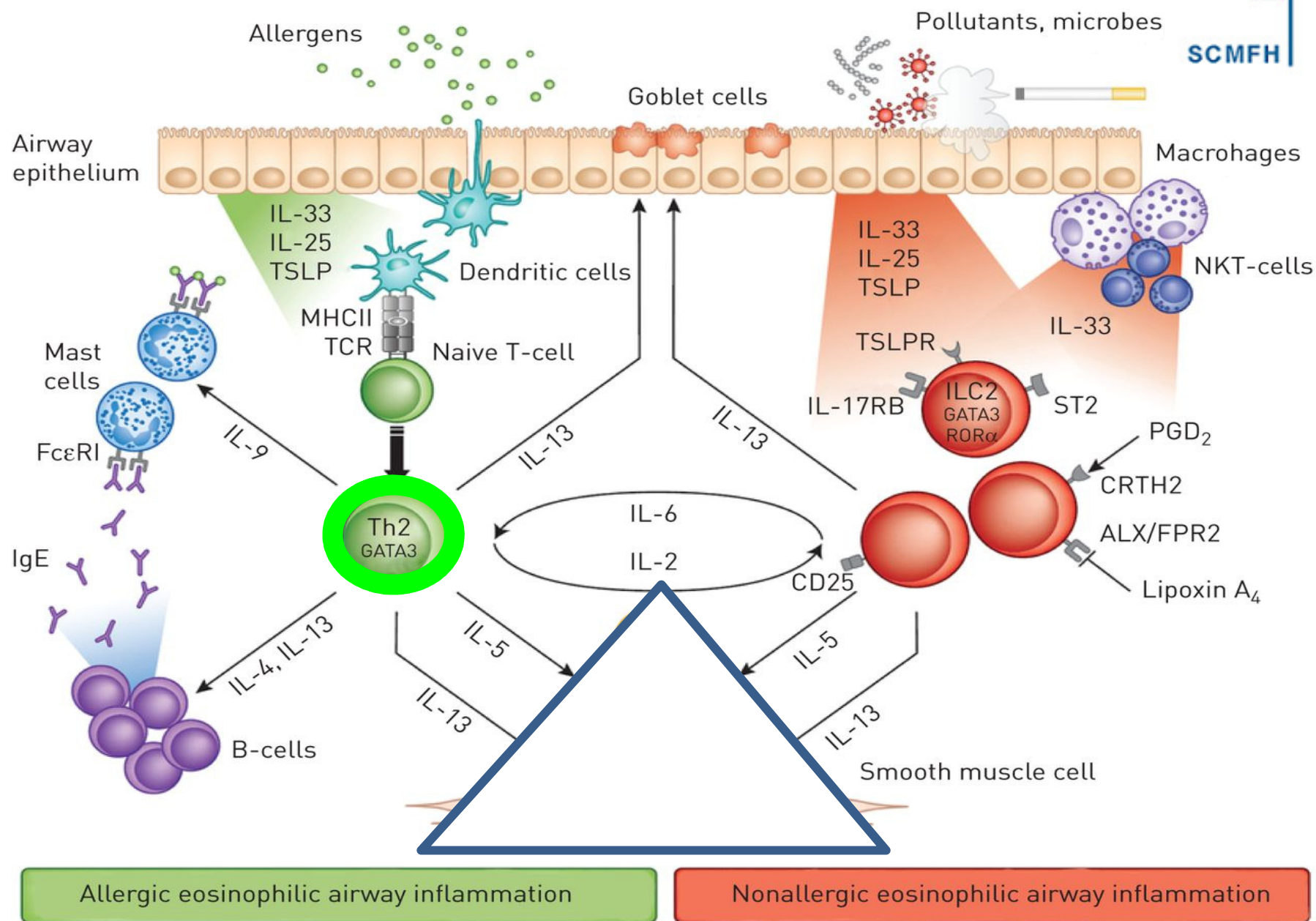
	Clínica función pulmonar	Biomarcadores patogenia	Tratamiento
Asma alérgica	Síntomas alérgicos	IgE específica Citoquinas Th2 Periostina Eosinófilos y neutrófilos esputo	Omalizumab Glucocorticoides Tralokinumab
Asma eosinofílica de inicio tardío	Sinusitis Menos alergia EREA 	Corticorresistente IL-5 Cisteinil-leucotrienos Eosinófilos en sangre y esputo	ARLT Mepolizumab Reslizumab Benralizumab Dupilumab
Asma y obesidad	Más en mujeres Muchos síntomas Menos HRB	Estrés oxidativo	Pérdida de peso ¿Antioxidantes?
Asma neutrofílica de inicio tardío	Menor FEV ₁ Mayor atrapamiento	Neutrófilos esputo Activación Th17 IL-8	Azitromicina ¿Anti IL-17?





Allergic eosinophilic airway inflammation

Nonallergic eosinophilic airway inflammation



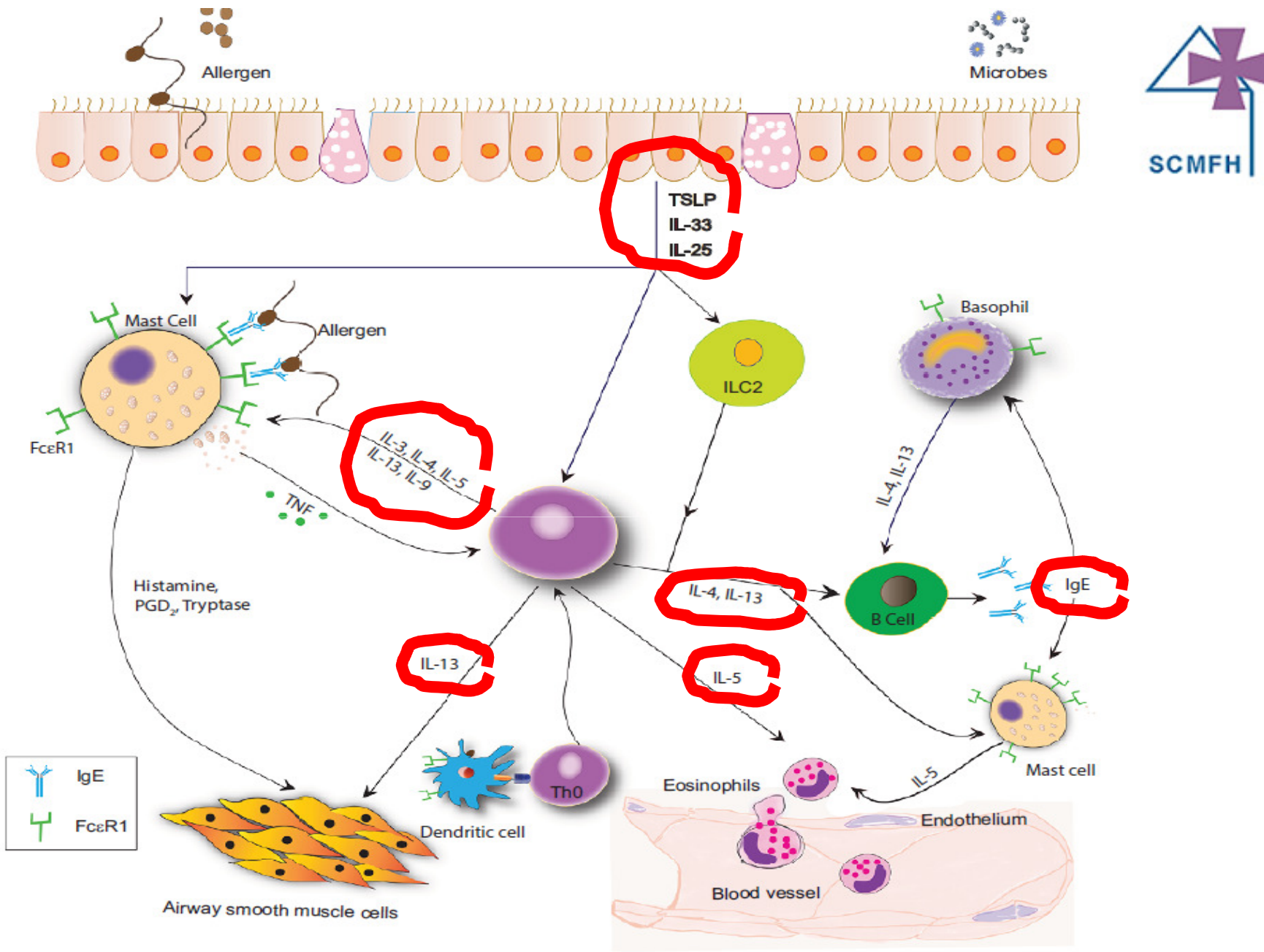
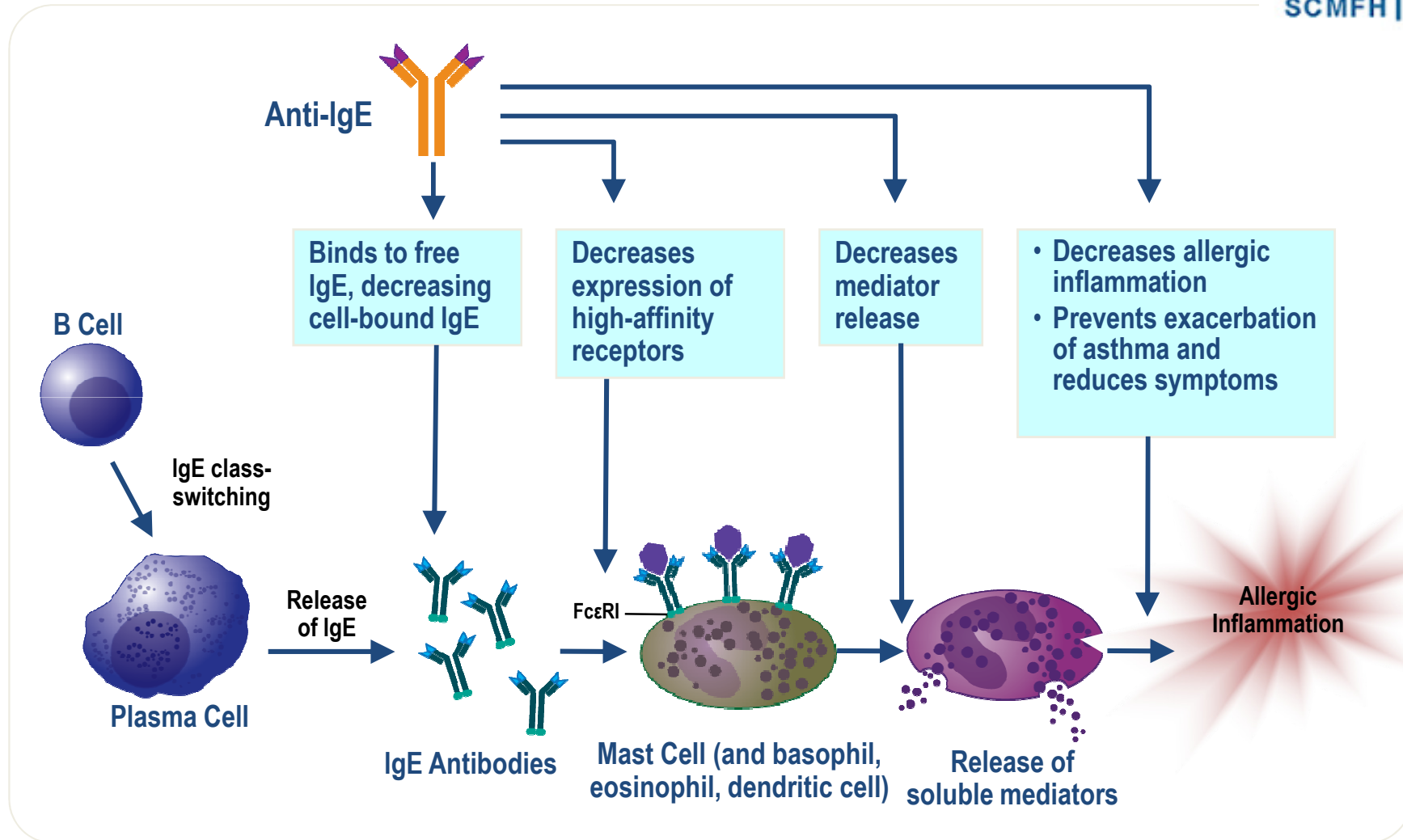


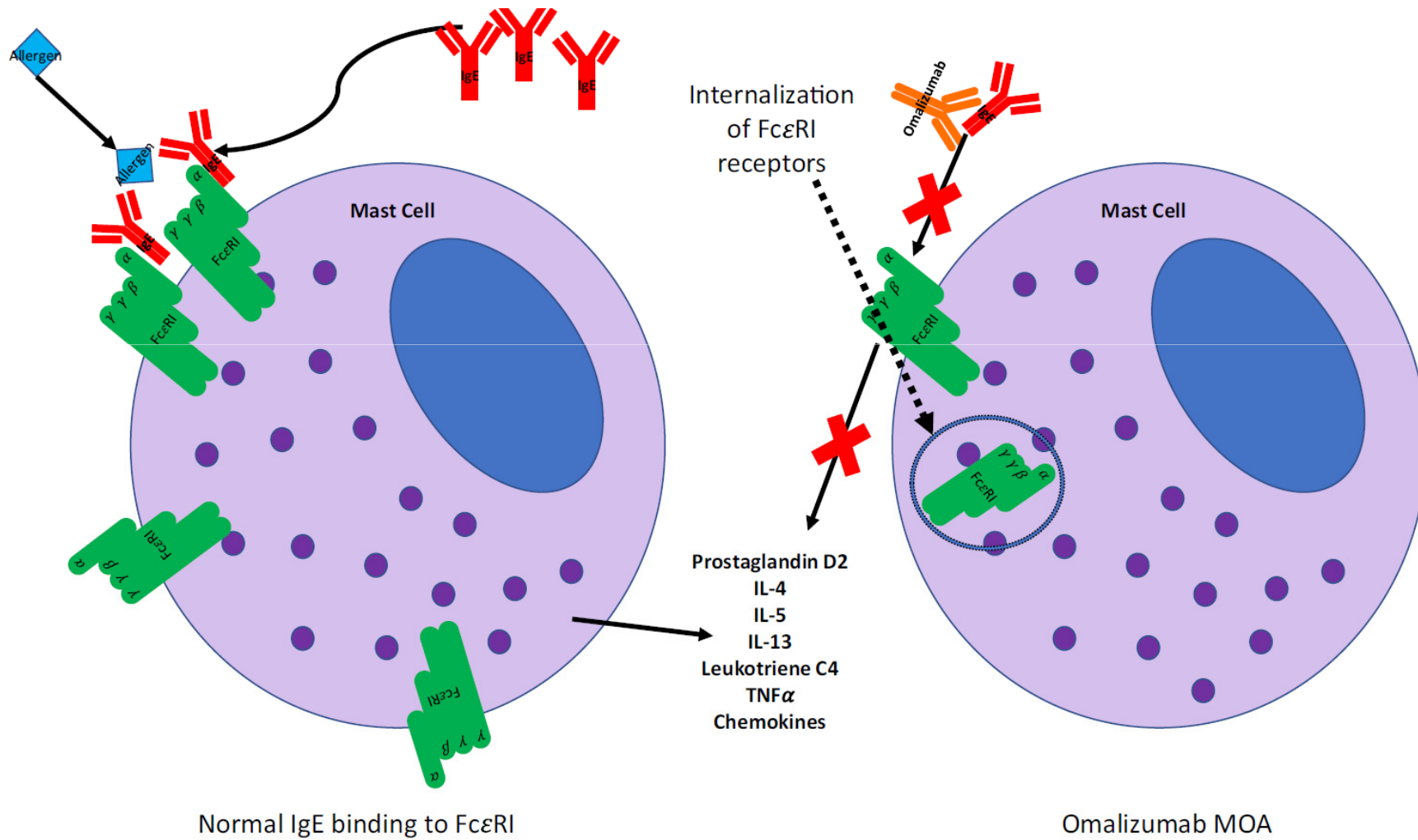
Figure 1 Complex cross talk in T2 high inflammation.

Notes: Epithelial cells secrete TSLP, IL33, and IL25, which stimulate mast cells, and T_H2 and ILC2. T_H2 and ILC2 cells share many features, and both are involved in the secretion of type 2 cytokines, including IL4, IL13, and IL5. B cells undergo class switch under the influence of IL4, increasing production of IgE. IL13 affects smooth muscles and airway remodeling. IL5 contributes to the production and migration of eosinophils to the site of inflammation. Data from Galli and Tsai¹³ and Lambrecht and Hammad.⁴⁹

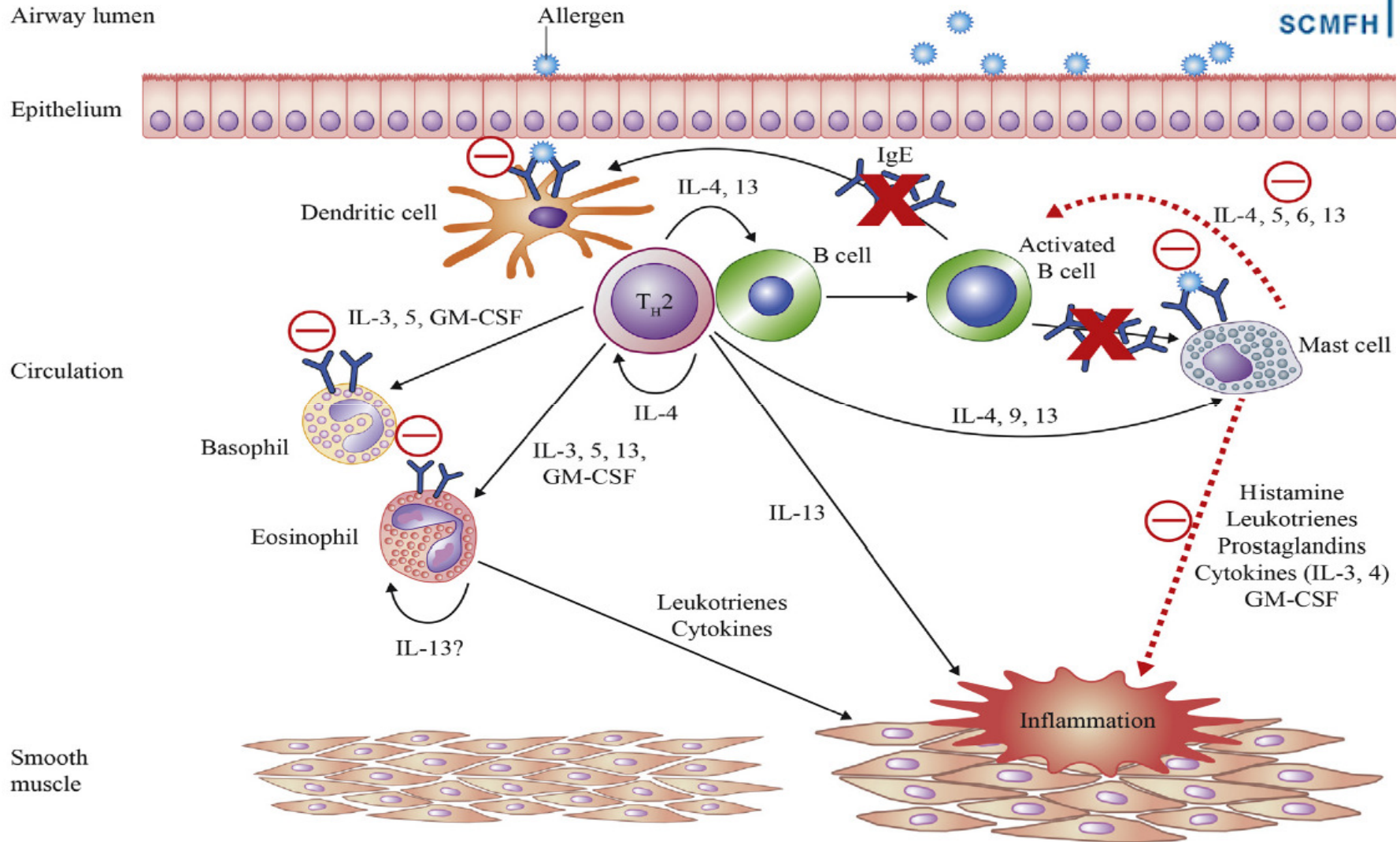
Asma alérgico: el valor de la IgE y su FcεR1



Omalizumab: el valor de la IgE y su FcεR1

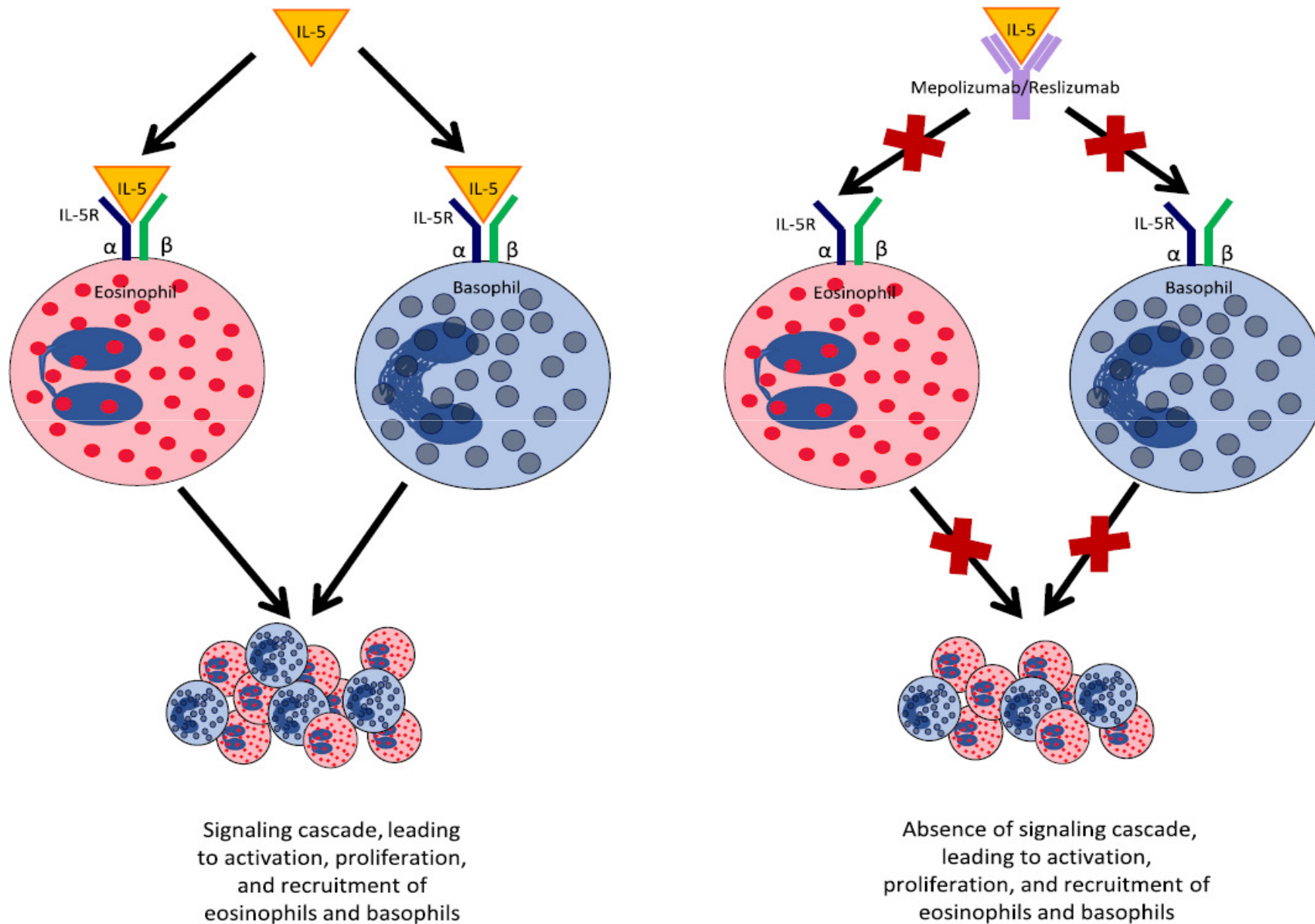


Omalizumab: el valor de la IgE y su FcεR1



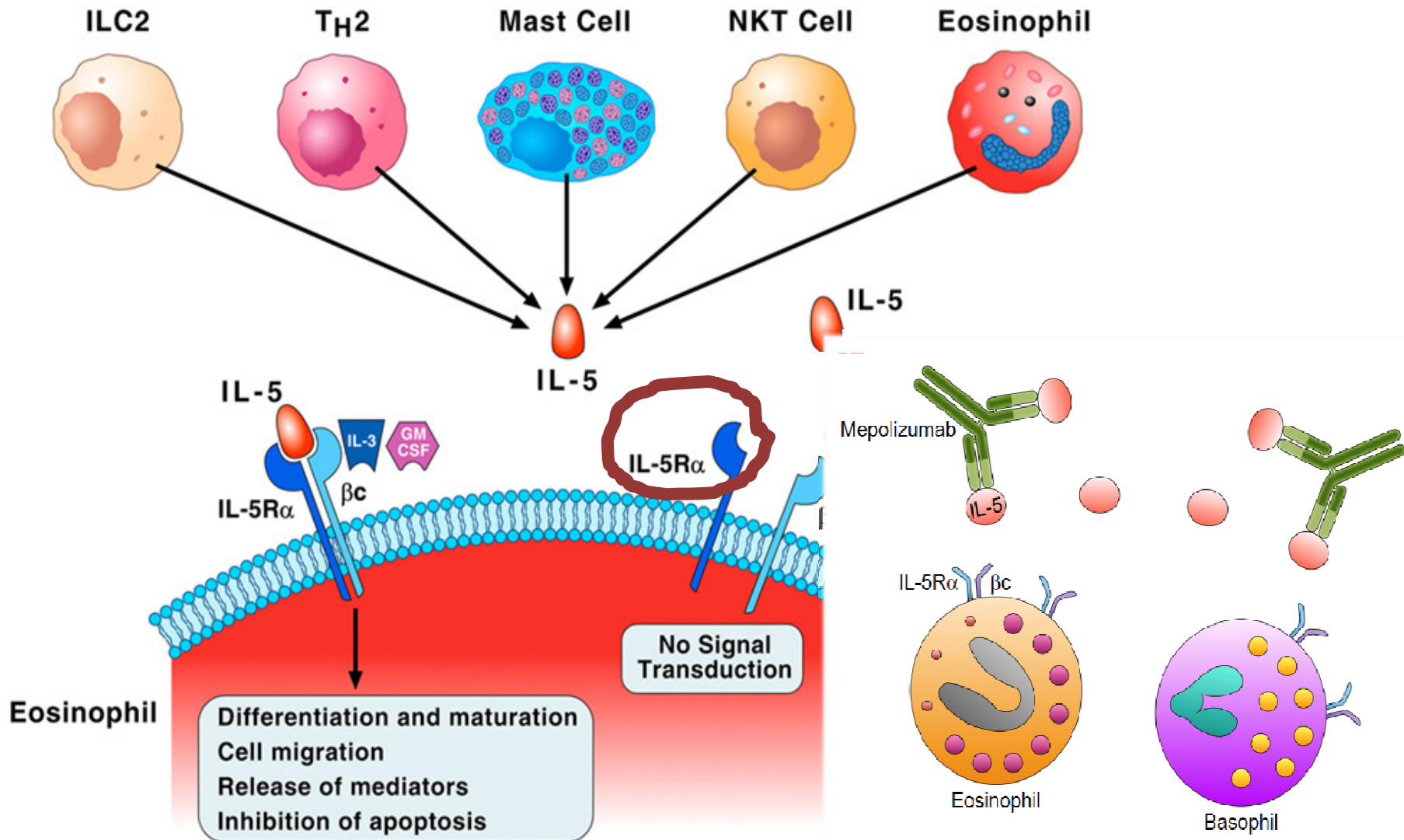
X = direct effect
⊖ = indirect effect

Asma eosinofílico: la diana es IL-5



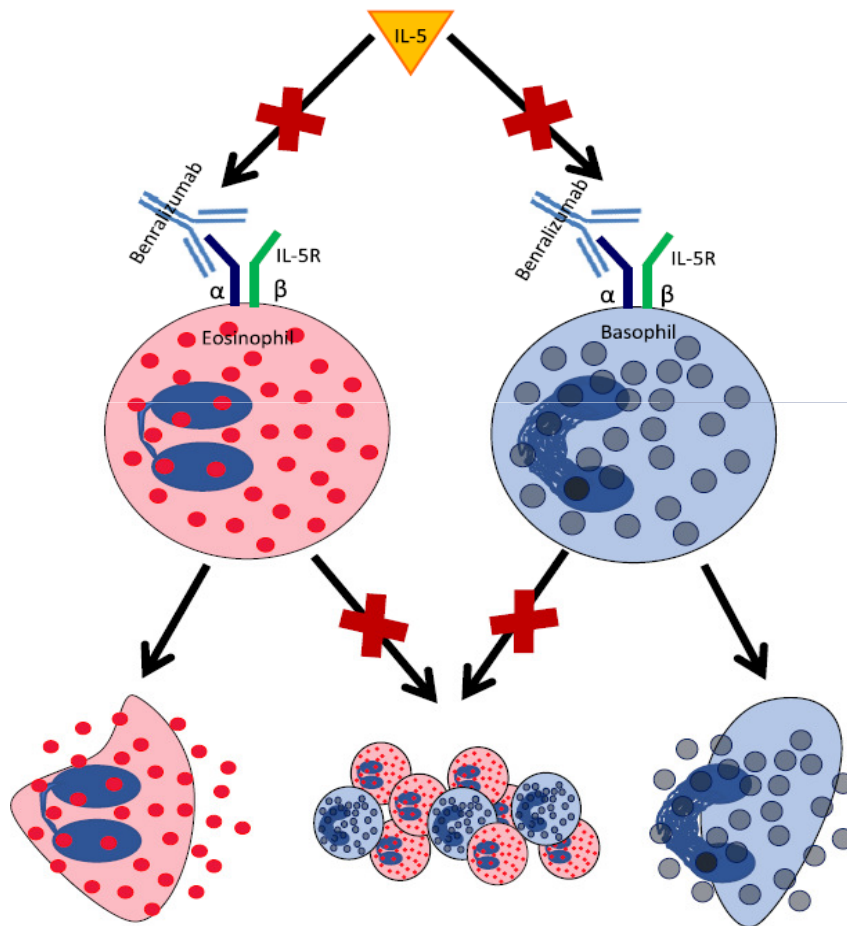
Asma eosinofílico: la diana es IL-5

Mepolizumab & Reslizumab

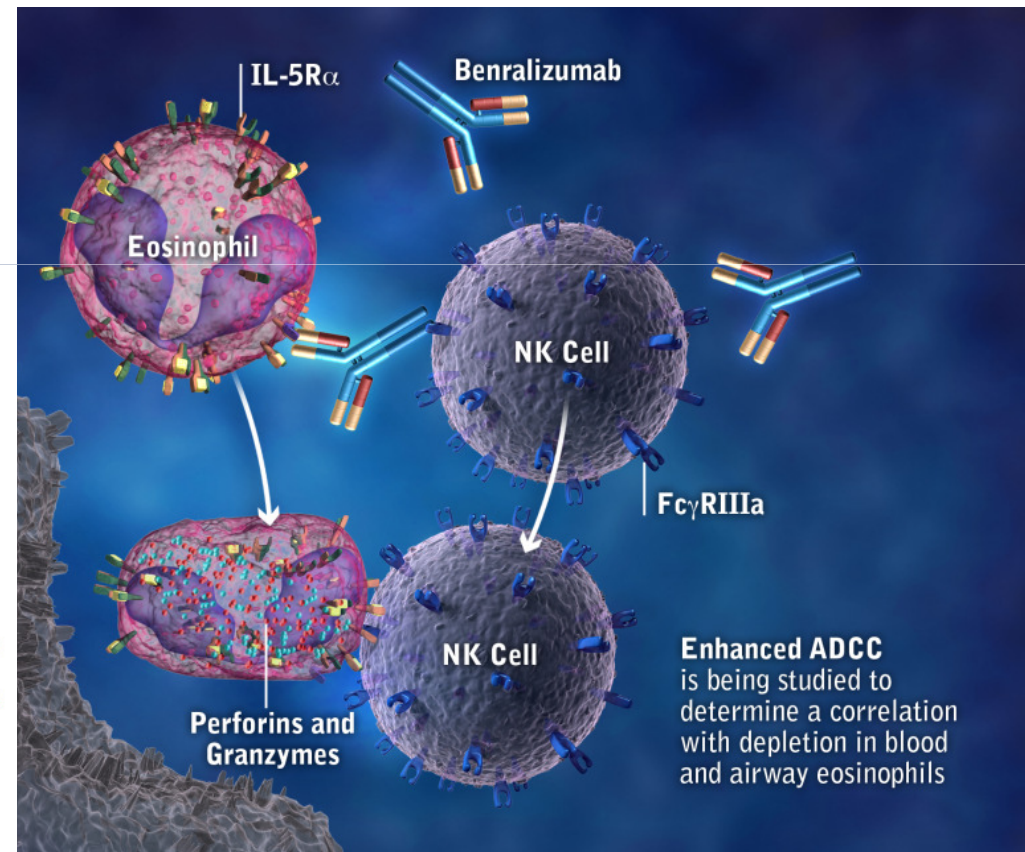


Asma eosinofílico: la diana es el eosinófilo

Benralizumab



Absence of signaling cascade, leading to activation, proliferation, and recruitment of eosinophils and basophils
ADCC of eosinophils and basophils

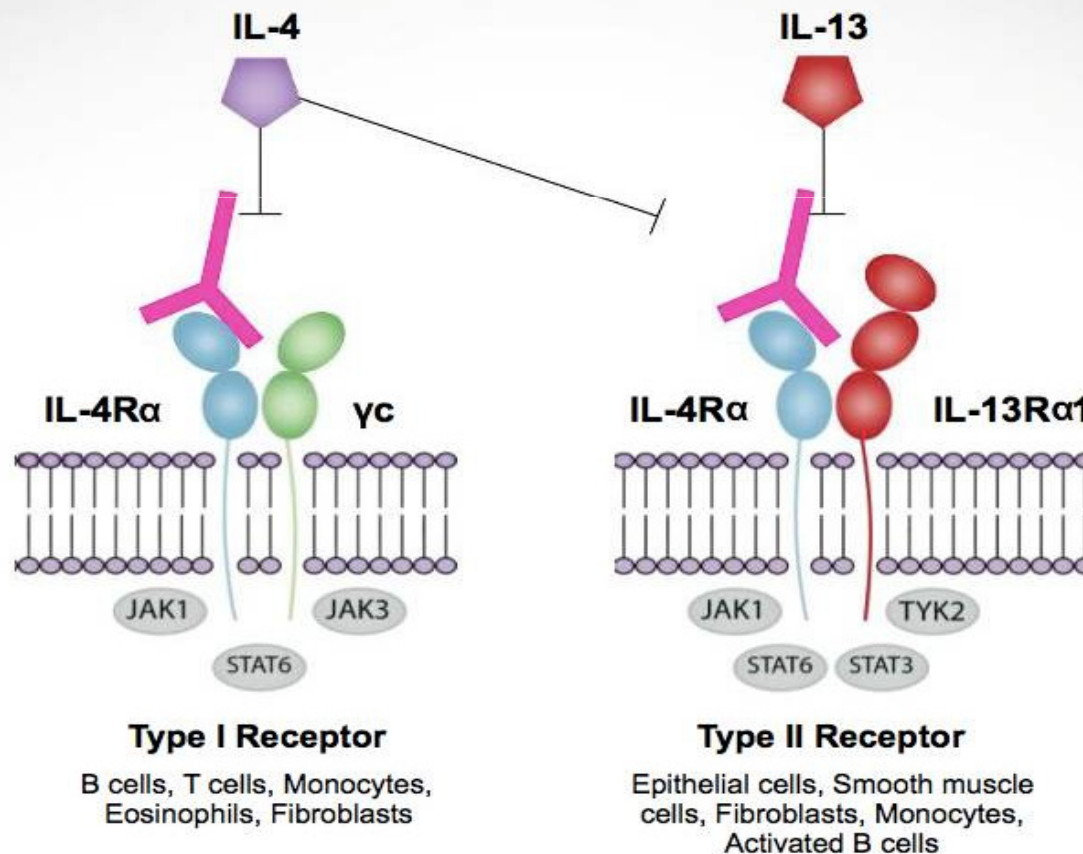


Asmas eosinofílicos: dianas T2

Dupilumab



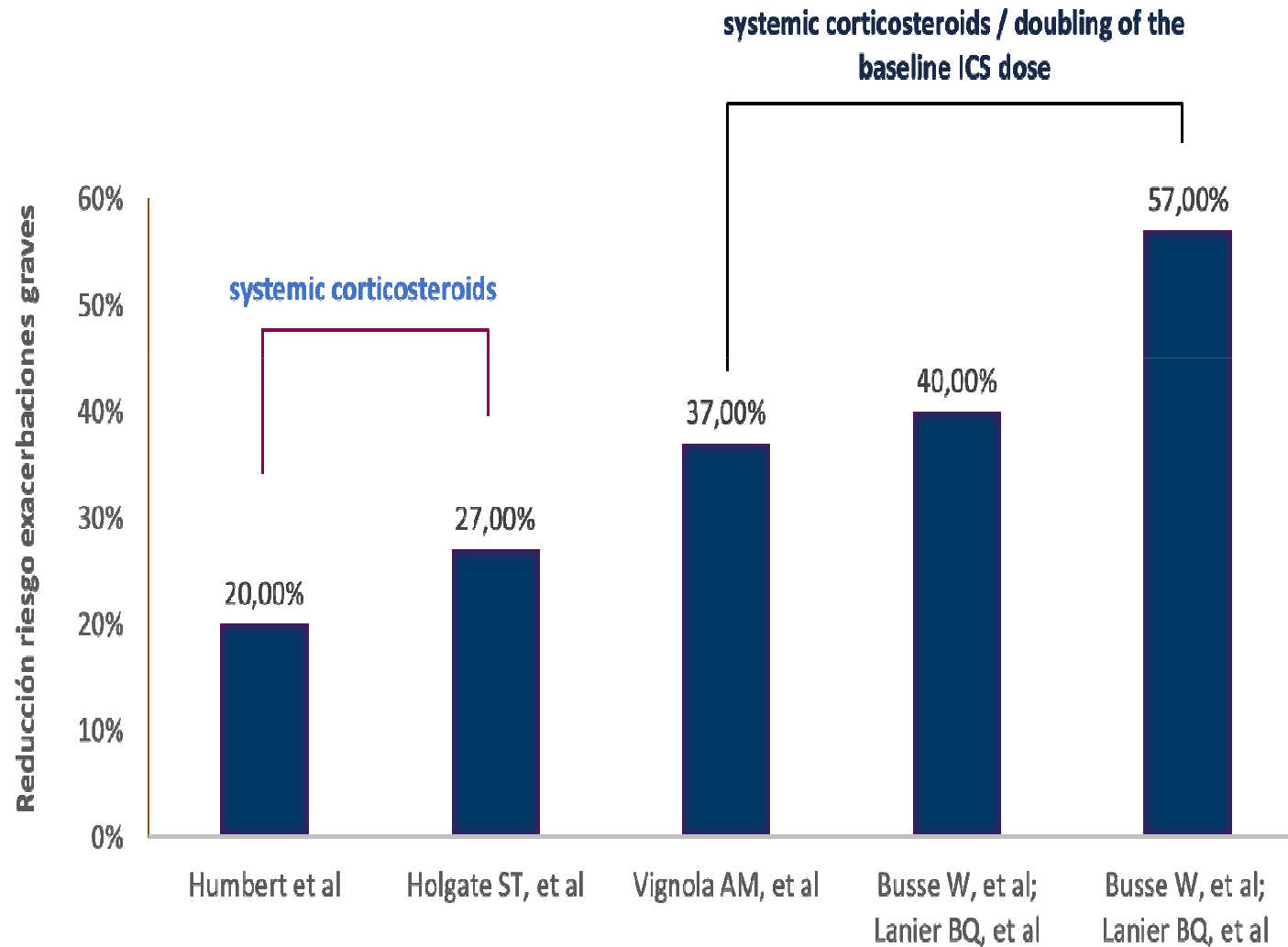
Dupilumab (anti-IL-4R α) blocks the IL-4/IL-13 receptor/ligand system



Fármaco	Mecanismo	Biomarcador	Efectos	Indicación
Omalizumab	Anti-IgE ↓FcεRI	IgE total y específica FeNO >30ppb Eosinofilia >300 Periostina	↓ Número de exacerbaciones ↑ FEV1 vida real	> 6 años IgE total= 30 a 1500UI/ml Vía S.C.
Mepolizumab	Anti-IL5	Eosinofilia >300 Eosinofilia >500 (IPT)	↓ Número de exacerbaciones ↑ FEV1	>12 años Vía S.C.
Reslizumab	Anti-IL5	Eosinofilia > 400	↓ Número de exacerbaciones ↑ FEV1	>18 años Vía I.V.
Benralizumab	Anti-IL5Rα	Eosinofilia >300	↓ Número de exacerbaciones ↑ FEV1	>12 años Vía S.C.
Dupilumab	Anti-IL4Rα Anti-IL4 Anti-IL13	Mejor respuesta Eosinofilia >300	↓ Número de exacerbaciones ↑ FEV1	
Tezepelumab	Anti-TSLP	ND	↓ Número de exacerbaciones ↑ FEV1	

Omalizumab ¹⁻⁷	Dupilumab ^{8,9}	Benralizumab ¹⁰⁻¹⁵	Mepolizumab ^{10,16-20}	Reslizumab ^{10,21-25}
Approved Binds to IgE (at Fcε3), which prevents IgE binding to the FcεR1 receptor on mast cells and other key inflammatory cells.	Not yet approved Binds to IL-4Rα, which inhibits both IL-4 and IL-13 signaling.	Approved Binds to the IL-5R subunit on eosinophils and basophils. Induces antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity of eosinophils and basophils.	Approved Binds to IL-5	Approved Binds to IL-5
SC Every 2–4 wk	SC Every 2 wk	SC Every 8 wk (first 3 doses every 4 wk)	SC Every 4 wk	IV (SC under development) Every 4 wk
Based on IgE and body weight (0.016 mg/kg/IU/mL) Efficacy better with elevated eosinophils or FeNO	Likely 300 mg (fixed) Efficacy better with elevated eosinophils or FeNO	30 mg (fixed) Blood eosinophil count ≥300 cells/μL	100 mg (fixed) Blood eosinophil count ≥150 cells/μL at initiation OR ≥ 300 cells/μL within the previous year	3.0 mg/kg (weight based) Blood eosinophil counts ≥400 cells/μL
50%	Approximately 60%-80%	SIROCCO: 45%-51% CALIMA: 28%-36% BISE: Not measured ZONDA: 5%-570%	SC: 53% IV: 47% Eosinophil count: ≥ 500 cells/μL: 79%	50%-60%
Minimal or mixed effect	Approximately 0.150–0.160 L	SIROCCO: every 4 wk: ↑ 0.106 L every 8 wk: ↑ 0.159 L CALIMA: every 4 wk: ↑ 0.125 L every 8 wk: ↑ 0.116 L BISE: every 4 wk: ↑ 0.070 L (similar in patients with blood eosinophil counts ≥300 cells/μL and <300 cells/μL)	0.098–0.100 L (based on 1 study after 32 weeks of therapy) ≥ 500 cells/μL: 0.132 L	0.093–0.160 L (subgroup analysis from 1 study showed 0.270-L improvement)
Yes	Yes in phase 2b study	Varied	Varied	Varied
Data mixed	Not published	Yes	Yes	Data mixed

Eficacia de OMALIZUMAB en función de diferentes definiciones de exacerbación grave



La definición de exacerbación es distinta entre los distintos programas clínicos con anticuerpos monoclonales en asma

MEPOLIZUMAB MENZA-DREAM-SIRIUS-MUSCA

Criterio de valoración principal:
Frecuencia anualizada de exacerbaciones clínicamente relevantes

La exacerbación por asma se definió como un empeoramiento del asma que implicara:

Uso de **CS** durante al menos 3 días

Visita a urgencias u hospitalización por asma

RESLIZUMAB BREATH

Criterio de valoración principal:
Frecuencia exacerbaciones por asma

La exacerbación por asma se definió como un empeoramiento de del asma que resulte en:

Uso de **CS** en pacientes que no lo estuviesen recibiendo

Duplicar la dosis del ICS o del CS al menos 3 días

Necesidad de **tratamiento en urgencias por asma** (visita a urgencias, hospitalización, visita no programada para nebulizar u otro tratamiento urgente)

BENRALIZUMAB SIROCCO-CALIMA-ZONDA

Criterio de valoración principal:
Tasa anualizada exacerbaciones vs. placebo

La exacerbación por asma se definió empeoramiento de del asma que produjera uno de los siguientes:

Uso de **OCS** (o incremento temporal en pacientes con uso estable de OCS), al menos 3 días

Visita a urgencias / atención urgente (<24 horas) por asma y **que requiera CS**

Hospitalización por asma (≥24 horas)

Ortega et al. NEJM 2014
Bel E, et al. NEJM
Magnan A, et al. Allergy 2016
Chupp GL, et al. Lancet Resp Med 2017

CS = corticosteroides sistémicos, ICS = corticosteroides inhalados, OC = corticosteroides oral

Castro M et al. Lancet Respir Med 2015
Bjerner L, et al. Chest 2016

Bleecker E. et al. Lancet 2016
FitzGerald JM et al. Lancet. 2016
Nair P, et al. NEJM 2017

Anti-IL5 therapies for asthma



Comparing the effects of therapies targeting IL-5 signaling with placebo on exacerbations, HRQoL measures & lung function in those with chronic asthma.



13 RCTs on 6000 participants comparing mepolizumab, reslizumab or benralizumab vs placebo were included.



Agreement with international guidelines that say these treatments can be added to standard treatment for people with severe asthma.



Despite the documented benefit of these biologic agents, a key factor in their efficacy outside a controlled research setting is adherence to the therapy, which depends largely on convenience for the patient. All the biologic therapies discussed above, except for reslizumab, are administered SC. Despite its more frequent dosing schedule of every 2 weeks, dupilumab, although not yet FDA approved for asthma, has the added potential benefit of home administration, whereas the others require administration in the office or at an infusion center. Benralizumab has the added convenience of being dosed every 8 weeks after the first 3 doses, potentially limiting time lost from work, school, and other duties.

ASMA GRAVE



La falta de control se objetivará mediante la presencia de alguna de las siguientes características:

- **ACT < 20 o ACQ > 1,5.**
- **≥ 2 exacerbaciones graves o**
- **≥ 2 ciclos de glucocorticoides orales (de ≥ 3 días) en el año previo o**
- **≥ 1 hospitalización por exacerbación grave en el año previo o**
- **Limitación crónica del flujo aéreo (relación FEV1/FVC < 70 % o FEV1 < 80 %, tras broncodilatador), pero que revierte tras ciclo de corticoides**

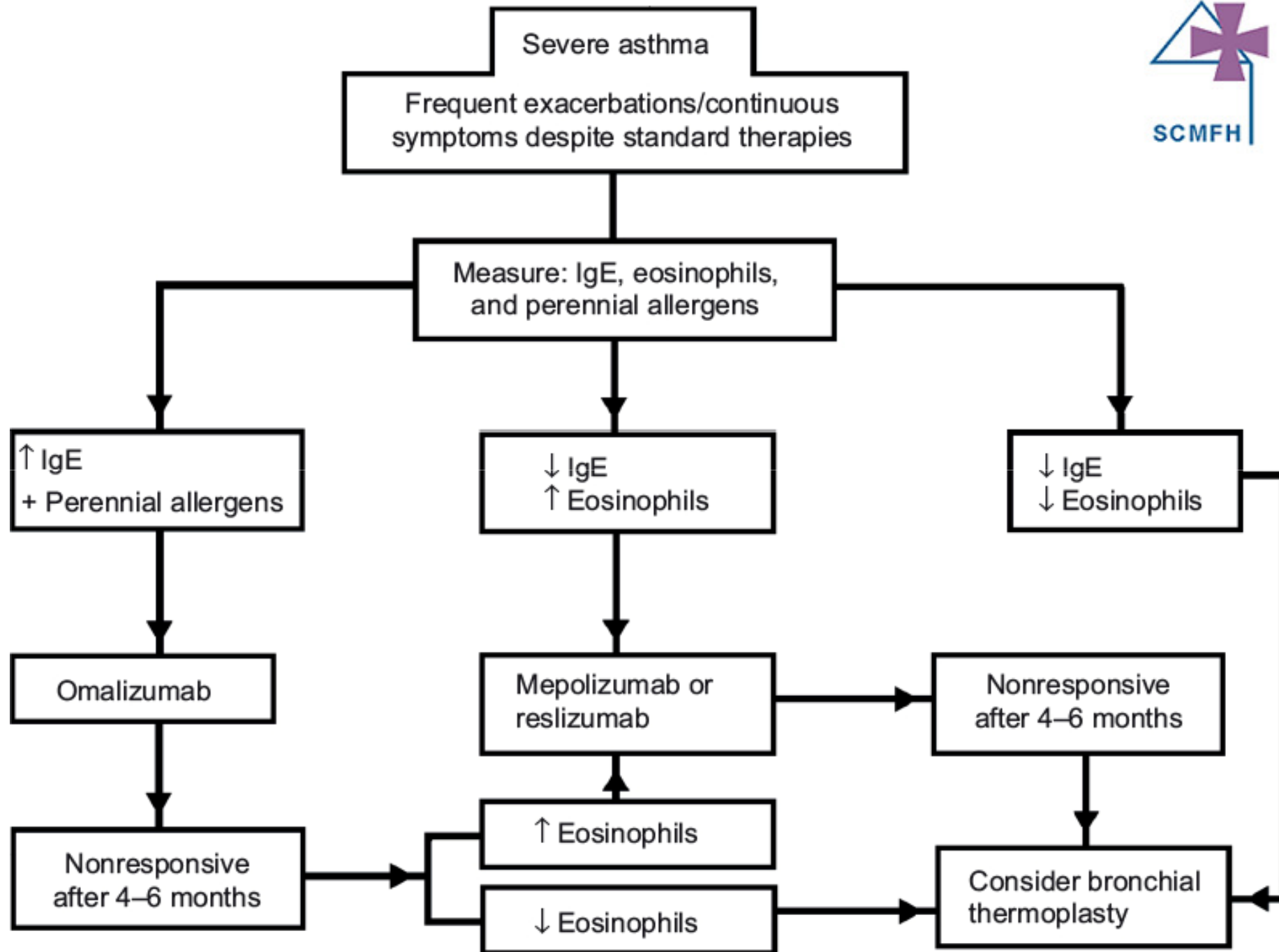
ESTUDIO ALÉRGICO

IgE Total e IgE específica

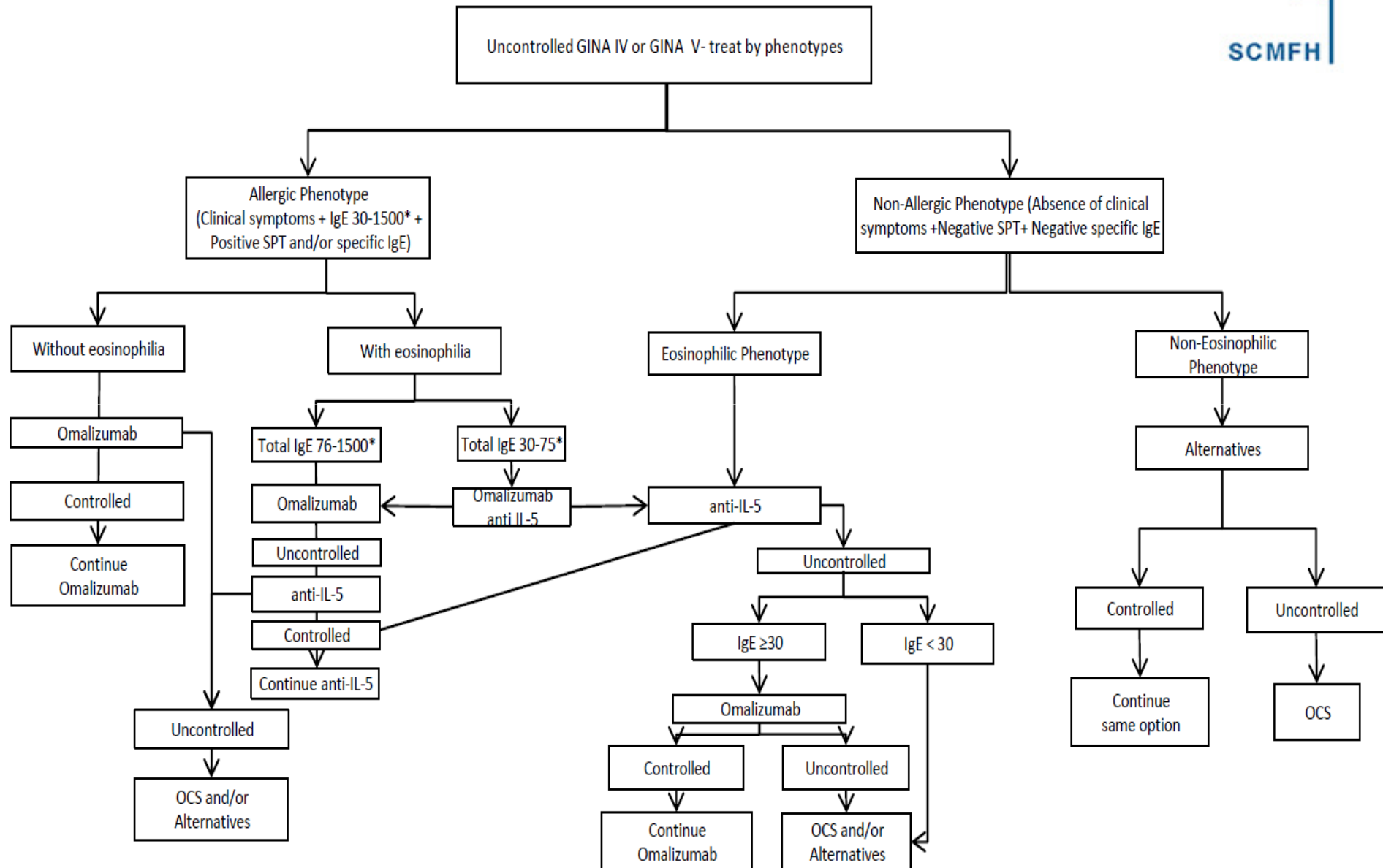
Eosinófilos

Evolución personal de asma

Relevancia del factor alergia



Severe Asthma Treatment



Alternatives: weight loss as well as therapies not systematically recommended by the guidelines (azithromycin, methotrexate, thermoplasty).
In some countries, only a high blood IgE concentration is required to prescribe omalizumab, without skin prick test or specific IgE value.* IgE units: IU/mL

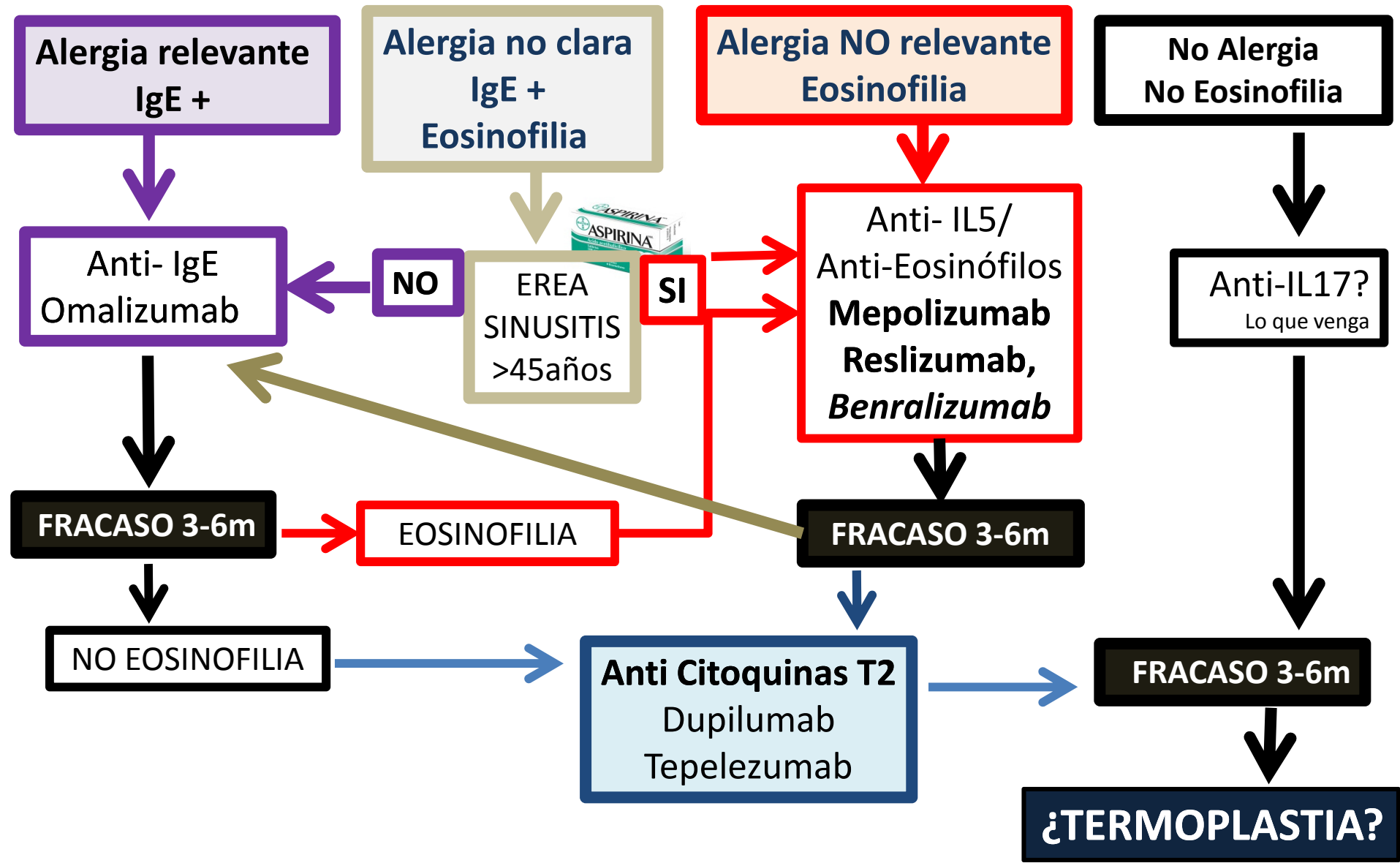
La falta de control se objetivará mediante la presencia de alguna de las siguientes características:

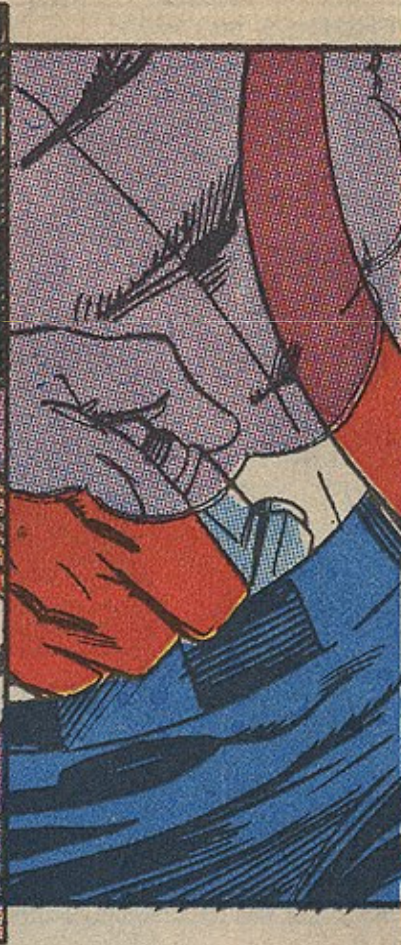
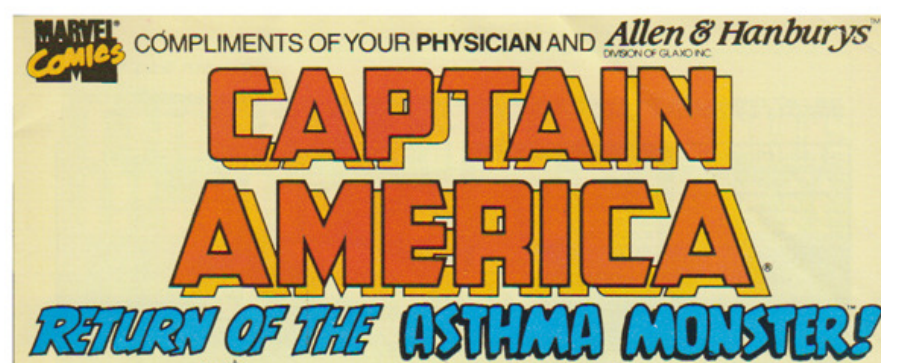
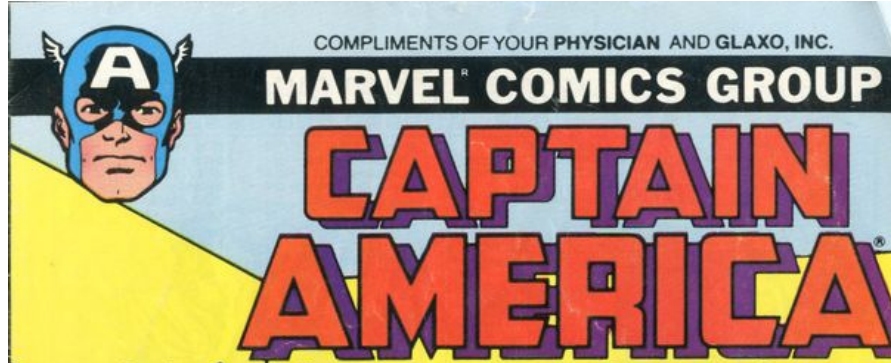
- ACT < 20 o ACCQ > 1,5.
- ≥ 2 exacerbaciones graves.
- ≥ 2 ciclos de glucocorticoides orales (de ≥ 3 días) en el año previo o
- ≥ 1 hospitalización por exacerbación grave en el año previo o
- Limitación crónica del flujo aéreo (relación FEV1/PVC < 70% o FEV1 < 80 % tras broncodilatador), pero que requiere tratamiento.

ASMA GRAVE

ESTUDIO ALÉRGICO / FENOTIPADO

IgE Total e IgE específica - Eosinófilos - Evolución personal de asma
 Relevancia del factor alergia – Presencia de obesidad





La era de los inhaladores







*Álvaro
Moreno Ancillo*

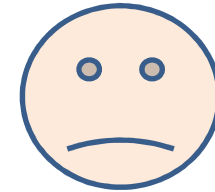
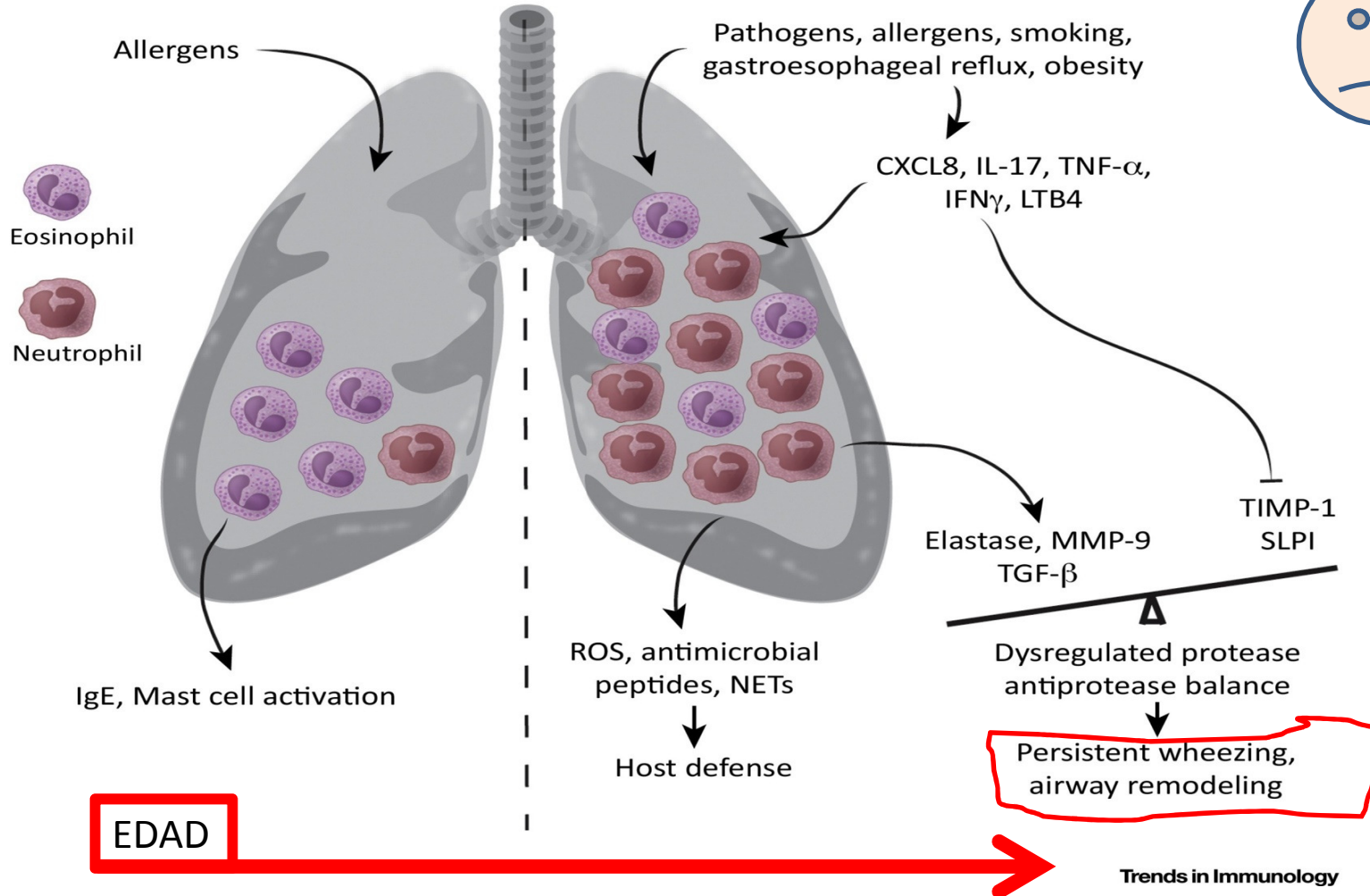


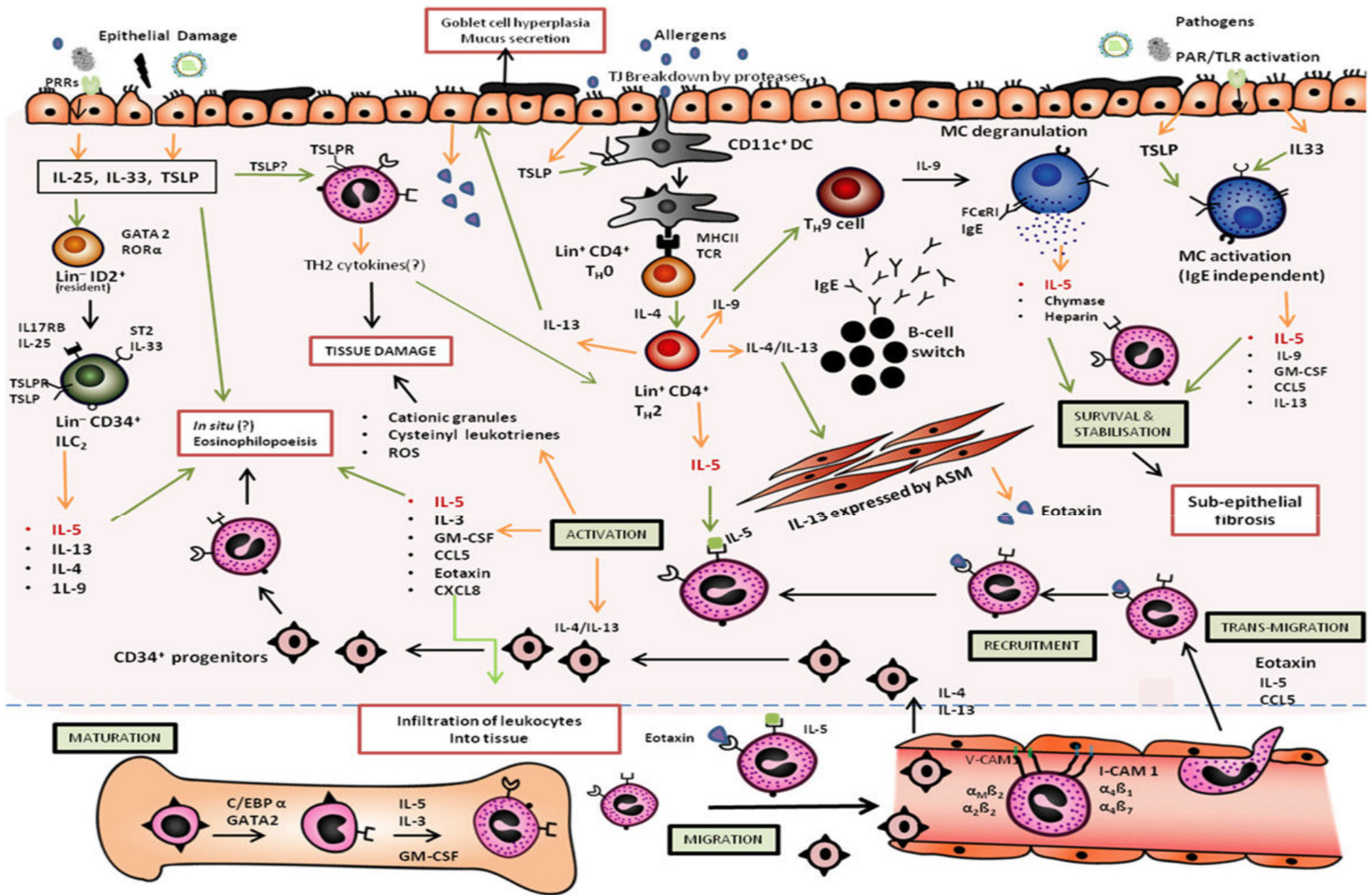
ció en
66. Se
sidad
y fue
alidad
ica en
En la



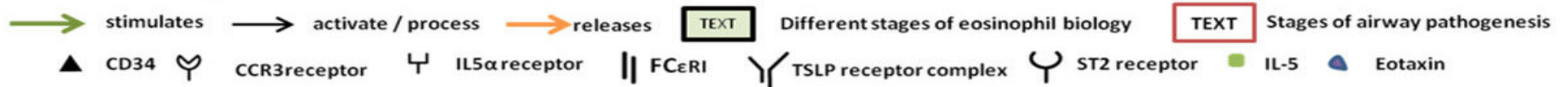
Mild asthma
Type 2 immune response
Corticosteroid sensitive

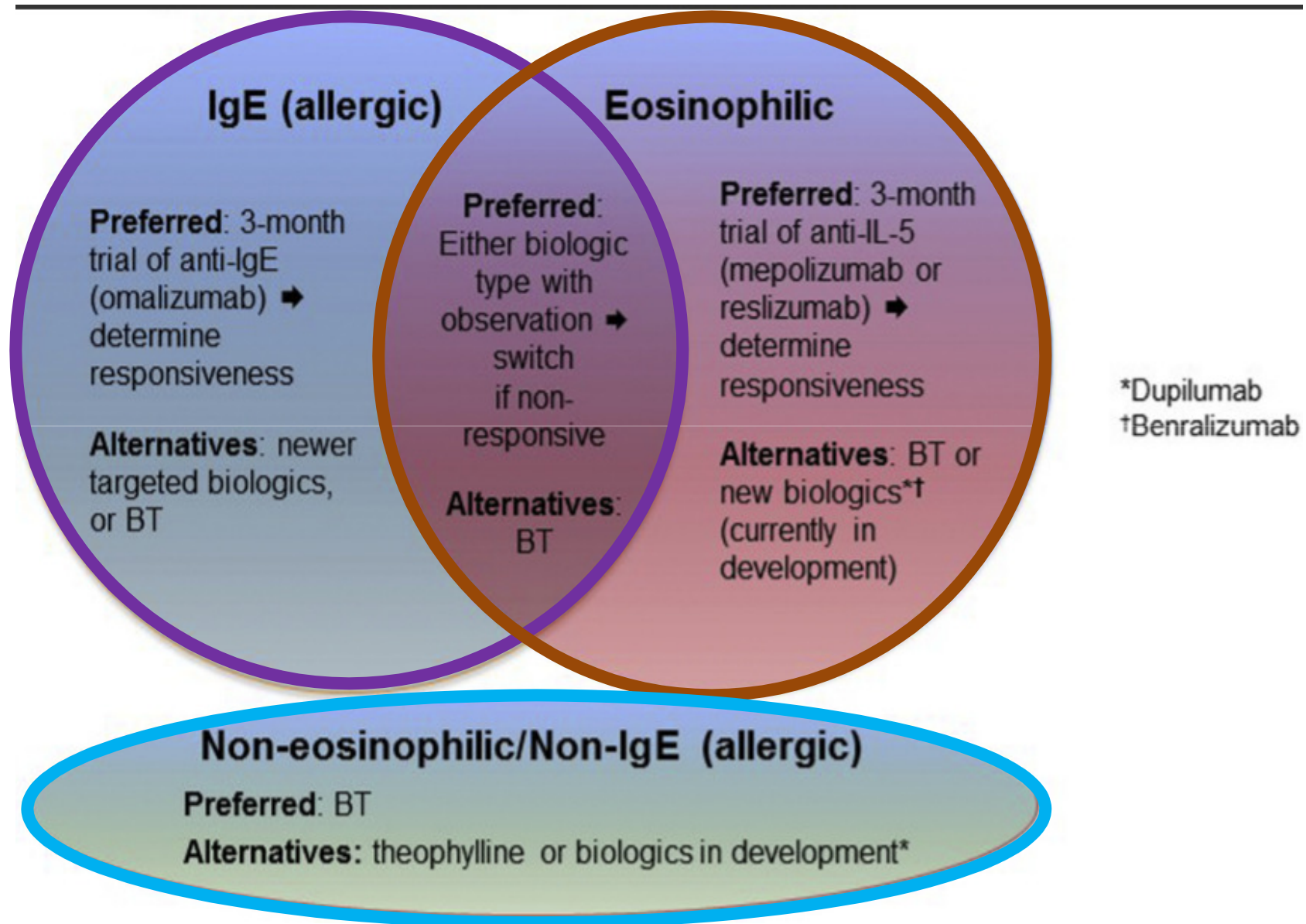
Severe asthma
Mixed immune response (type 1/2/17)
Corticosteroid insensitive



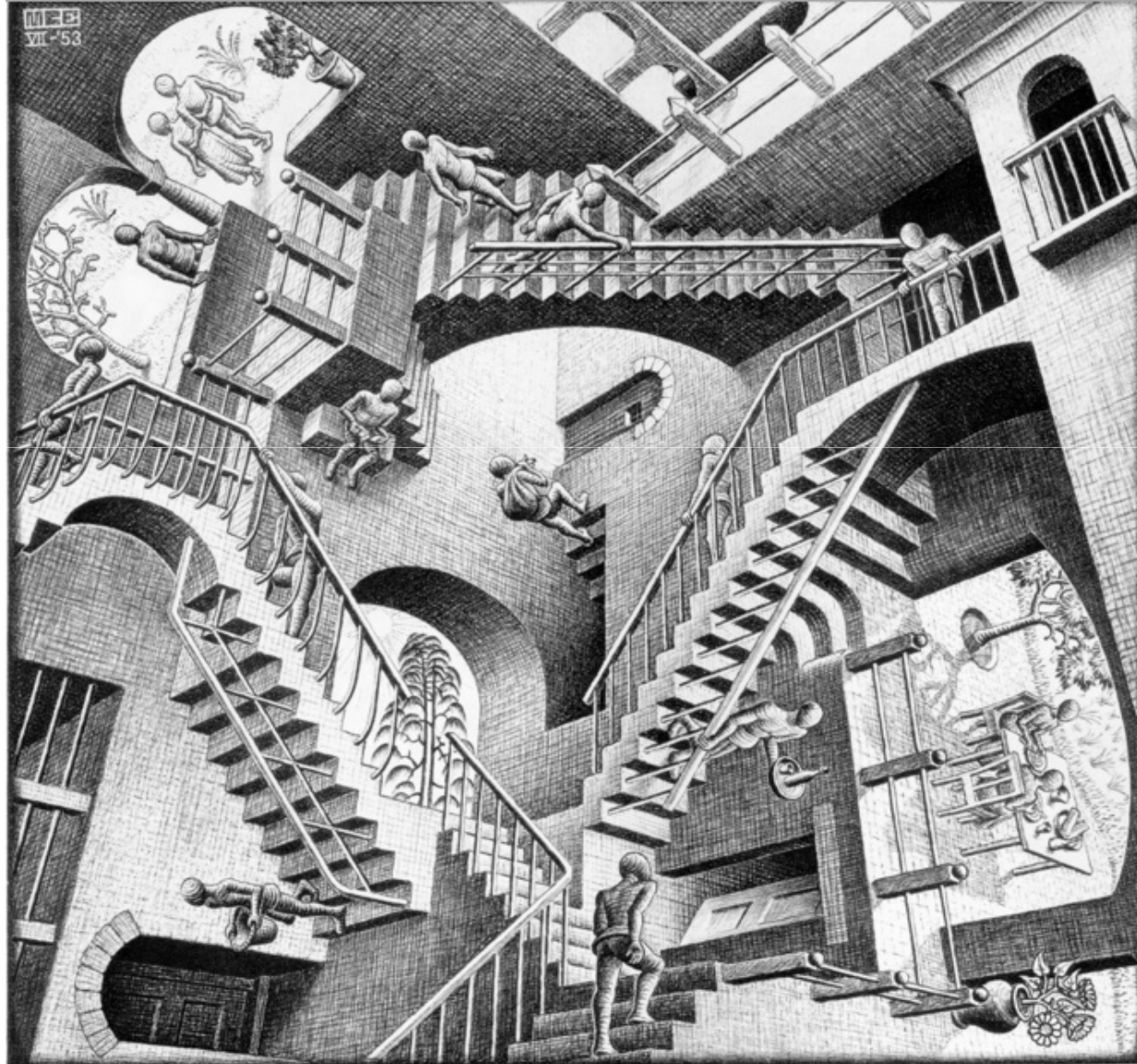


Index to follow diagram:





Relativity (Relatividad), 1953. Los Laberintos de Escher





Gracias por su atención