

# Omalizumab in allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis

Journal of Asthma and Allergy 2018:11 101–107

# Introducción

- La ABPA ocurre cuando el sistema inmunitario pulmonar reacciona a *Aspergillus fumigatus*.
- La reacción se caracteriza por una respuesta Th2, eosinofilia sérica e incremento de la cantidad total de IgE para AF.
- La prevalencia de la colonización de la VA con FA se encuentra en más del 58% de todas las poblaciones de FQ, incluidos niños y adultos

# Introducción.

- Las especies de *Aspergillus* en las secreciones respiratorias es significativamente más frecuente en niños mayores y adultos jóvenes.
- Sensibilización al AF: positividad inmediata en la prueba cutánea de los Ag de *Aspergillus* o un nivel sérico elevado de IgE específica para la AF.
- ABPA ocurre en 1% a 2% de todos los pacientes con asma persistente y en 2% a 25% de los pacientes con FQ, prevalencia combinada 8.9%

# Introducción.

- Factores de riesgo a sensibilización a la FA: predisposición genética, colonización con *P. aeruginosa* y de las inhalaciones de dornasa  $\alpha$
- Las altas dosis acumuladas de corticosteroides inhalados también se asocian con la sensibilización de la FA.
- El diagnóstico de ABPA es difícil en pacientes con FQ porque los signos clínicos, de imagen y funcionales requeridos para el diagnóstico de ABPA suelen ser síntomas de FQ.

# Introducción.

- El tardío diagnóstico de ABPA produce deterioro más temprano de la función pulmonar y progresión rápida de la enfermedad pulmonar.
- La piedra angular del tratamiento de la ABPA: corticosteroides sistémicos, VO a largo plazo o como terapia de pulso.
- La duración de ambos protocolos (oral e intravenoso) es controvertido.
- En pacientes que no responden a los corticosteroides, se puede administrar una terapia con medicamentos antifúngicos.

# Introducción.

- Omalizumab es un Ac monoclonal recombinante humanizado que se dirige al receptor Fc de alta afinidad de la IgE y evita la unión de la IgE a las células efectoras inmunitarias que median la inflamación.
- Una baja regulación de los receptores de IgE es una consecuencia importante del tratamiento con omalizumab, reduciendo así la actividad inflamatoria.

# Introducción.

- El omalizumab reduce la eosinofilia de las vías respiratorias y disminuye las células IL-4 + en el asma alérgica.
- Se demostró que es seguro y eficaz en el ABPA en asma.
- Se cree que omalizumab es una terapia alternativa para la ABPA en pacientes con FQ que no responden a los corticosteroides sistémicos o tienen efectos adversos graves en dicho tratamiento.

# Introducción.

- Ha sido aprobado como agente ahorrador de esteroides en el asma alérgica grave, pero existen informes contradictorios con ABPA en FQ.
- Una serie de casos con 32 pacientes concluyó que podría tener un efecto de ahorro de esteroides, pero no logró mejorar otros resultados.
- Un artículo de revisión con 102 pacientes (la mayoría con asma) y ABPA tratada con omalizumab concluyó que no mejoró su función pulmonar pero llevó a una reducción en la tasa de exacerbación.



# Introducción.

- Los autores concluyeron que omalizumab podría ser un tratamiento alternativo en ABPA aunque la duración de la terapia es ambigua.
- En Israel, existe una anomalía genética de CFTR única en los judíos ashkenazis, sefardíes y no judíos: enfermedad W1282X (class I).
- En Israel, la prevalencia es de 36%.
- El estudio actual se realizó para evaluar mejor la eficacia del omalizumab en el tratamiento de ABPA en pacientes con FQ.

# Métodos.

- Estudio retrospectivo que evaluó a todos los sujetos con FQ tratados con omalizumab en 3 centros de FQ: Bélgica e Israel.
- Los datos: registros de pacientes entre 2011-2015 e incluyeron edad, sexo, mutaciones de CFTR, CFRD, duración de terapia con omalizumab, exacerbaciones pulmonares durante la terapia y dosis de esteroides antes y durante y durante y después de la terapia con omalizumab.

# Métodos.

- Se obtuvieron valores de FEV1, IgE e IMC antes y después del tratamiento.
- Se incluyeron pacientes con FQ, mutaciones de 2 CFTR y con diagnóstico de ABPA si cumplían los siguientes criterios: deterioro clínico, IgE > de 1.000 o 500 ng / ml (nuevo diagnóstico o recurrente, respectivamente), reacción cutánea inmediata positiva o Ac específicos elevados (IgE ó IgG) contra la AF, bronquiectasia central en la TAC de alta resolución.

# Métodos.

- La dosis de Xolair<sup>®</sup> ( omalizumab) se ajustó al nivel de pretratamiento de IgE , peso corporal, según pautas FDA para asma alérgica (niveles muy altos de IgE, contraindicó el tratamiento del asma).
- Ningún paciente fue tratado > 2 sem. por falta de pautas para ABPA.
- Las indicaciones para omalizumab en la mayoría de los pacientes se debió principalmente a los efectos adversos de la terapia sistémica prolongada con corticosteroides y al fracaso de la terapia antifúngica.

# Métodos.

- Cinco pacientes tenían una contraindicación para los corticosteroides; y experimentaron un fracaso del tratamiento con terapia antimicótica.
- De los 4 pacientes que fueron tratados con corticosteroides, ninguno tuvo exacerbaciones reducidas en el pulso o el régimen oral.
- Los principales parámetros examinados fueron el FEV1, el IMC, el número de exacerbaciones pulmonares y la reducción de la dosis de esteroides en pacientes que todavía estaban en tratamiento con ellos.

# Métodos.

- El FEV1 y el IMC se consideraron estables si los cambios eran  $< 10\%$ .
- Una desviación mayor fue considerada como deterioro o mejora.
- El análisis estadístico se realizó calculando la razón de posibilidades (OR) y el intervalo de confianza (IC).
- Se realizó una prueba t pareada.
- El nivel de confianza para el estudio fue del 95%.

# Declaraciones.

- Se dio la aprobación del comité de ética local de cada hospital.
- No se requirió consentimiento informado para revisar los registros médicos de los pacientes, ya que se trataba de un estudio retrospectivo y los nombres y números de identificación de los pacientes se mantuvieron confidenciales.

# Resultados.

- Este informe describe a 9 pacientes (6 hombres, con una edad promedio de  $23 \pm 9$  años) que fueron tratados en estos centros.
- La duración media del tratamiento con omalizumab fue de  $13.9 \pm 8.6$  meses.
- Un paciente recibió tratamiento durante solo 2 meses debido a una reacción alérgica al omalizumab.



# Resultados.

- Ocho pacientes tenían 2 mutaciones CFTR de clase I ó II, 4 pacientes mutación judía ashkenazi típica, 1 paciente con mutación grave y 1 mutación de clase IV (D1152H).
- Siete (78%) pacientes tenían diabetes relacionada con la FQ (CFRD).
- Cuatro pacientes tuvieron cultivos de esputo que resultaron positivos para *P. aeruginosa*, mucoide o planctónica.
- Todos los pacientes habían sido tratados con dornasa  $\alpha$  antes del diagnóstico; el tiempo promedio de tratamiento fue de  $4.5 \pm 3.2$  años.

# Resultados.

- El tratamiento diario de mantenimiento para todos los pacientes fue: inhalaciones de SS hipertónica, fisioterapia respiratoria, terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas, vitaminas, ATB inhalados e insulina).
- El tratamiento se mantuvo sin cambios durante el período de estudio, con la excepción de la mejora de la terapia durante las exacerbaciones.
- Tres pacientes fueron tratados con corticosteroides sistémicos al inicio del tratamiento (rango de dosis diaria de 0,1 a 0,63 mg / kg)

# Resultados.

- Cinco pacientes tenían una contraindicación para el tratamiento con corticosteroides sistémicos (M. abscessus en el esputo, psiquiátrica).
- Al comparar el tratamiento previo y posterior del FEV1 con omalizumab, 4 pacientes tuvieron una función pulmonar estable, otros 4 se deterioraron y solo 1 mejoró .
- Los 2 pacientes sin la CFRD no se deterioraron ni las mujeres.

# Resultados.

- Las mujeres tuvieron una tasa de exacerbación pulmonar más baja que los hombres: 2/mujer y 5/hombre durante todo el estudio.
- El IMC posterior al tratamiento disminuyó en 4 pacientes, se mantuvo estable en 3 y mejoró en 2 pacientes.
- En promedio, los pacientes experimentaron 4 exacerbaciones o 0.288 exacerbaciones por mes de tratamiento .

# Resultados.

- Tres pacientes no tuvieron exacerbación (1 mejoró su función pulmonar y otros 2 mantuvo la función pulmonar estable).
- No hubo datos disponibles para el tratamiento previo de la tasa de exacerbación pulmonar.
- Solo 4 de los 9 pacientes fueron tratados con esteroides antes y después del tratamiento, y ninguno tuvo una dosis reducida de esteroides después del tratamiento con omalizumab.

# Resultados.

- Los niveles de IgE postratamiento fueron más bajos que los niveles de pretratamiento en 6 pacientes.
- Ninguno de ellos mostró mejoría en ninguno de los parámetros.
- Por el contrario, se observó un mejor resultado en los 3 pacientes con mayor IgE posterior al tratamiento, es decir, sin exacerbación pulmonar, y un IMC y FEV1 estables o mejorados.

# Resultados

**Table 1** Clinical outcomes

Patient	FEV <sub>1</sub> pre %pred	FEV <sub>1</sub> post %pred	BMI pre Z score	BMI post Z score	IgE post kU/L	IgE post kU/L	PEx Number	Steroids pre	Steroids post
1	69	54	-1.3	-1.35	1,570	387	2	Pulse	Pulse
2	83	71	-1	-0.69	7,560	5,240	4	C	
3	61	62	-1.45	-1.45	3,280	3,900	0	C	
4	80	79	0.57	0.78	12,000	14,200	0	C	
5	76	54	-3.4	-4.1	1,180	299	4	C	
6	72	74	-1.7	-2.7	472	274	3	0.1 mg/kg	0.1 mg/kg
7	39	29	-2.6	-3.1	667	172	17	0.25 mg/kg	0.25 mg/kg
8	36	33	-0.3	-1.1	715	488	6	C	
9	25	30	-4.7	-4	2,690	5,000	0	0.63 mg/kg	0.63 mg/kg

**Abbreviations:** BMI, body mass index; C, contra-indication; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 second; PEx, pulmonary exacerbation.

# Resultados

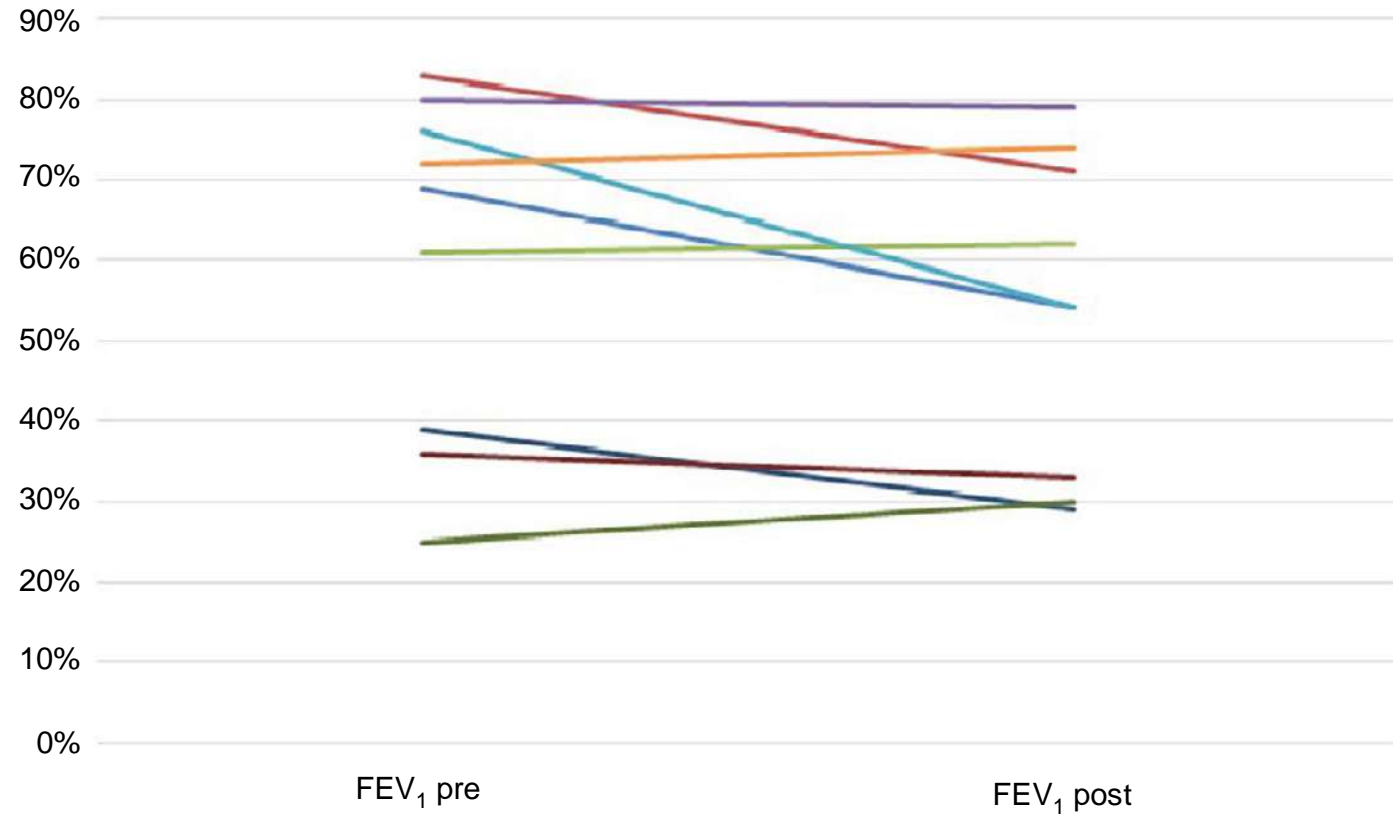
**Table 2** Patient data

Patient	Age (years)	Gender	Mutations	CFRD	Tx duration (months)	Dose of omalizumab	Center
1	32	M	W1282X/F508del	Yes	26	375 mg	RMC IL
2	19	M	W1282X/W1282X	Yes	8	375 mg	SMC IL
3	27	F	W1282X/G542X	Yes	15	375 mg	SMC IL
4	16	M	W1282X/D1152H	No	5	375 mg	SMC IL
5	12	M	N1303K/N1303K	Yes	12	375 mg	SMC IL
6	24	M	F508del/F508del	No	12	375 mg	Leuven BE
7	21	M	F508del/F508del	Yes	18	300 mg	Leuven BE
8	41	F	F508del/F508del	Yes	27	375 mg	Leuven BE
9	15	F	F508del/R553X	Yes	2	375 mg	Leuven BE

**Abbreviations:** CFRD, cystic fibrosis-related diabetes; M, male; F, female; SMC, Sheba Medical Center; RMC, Rambam Medical Center; BE, Belgium



# Resultados

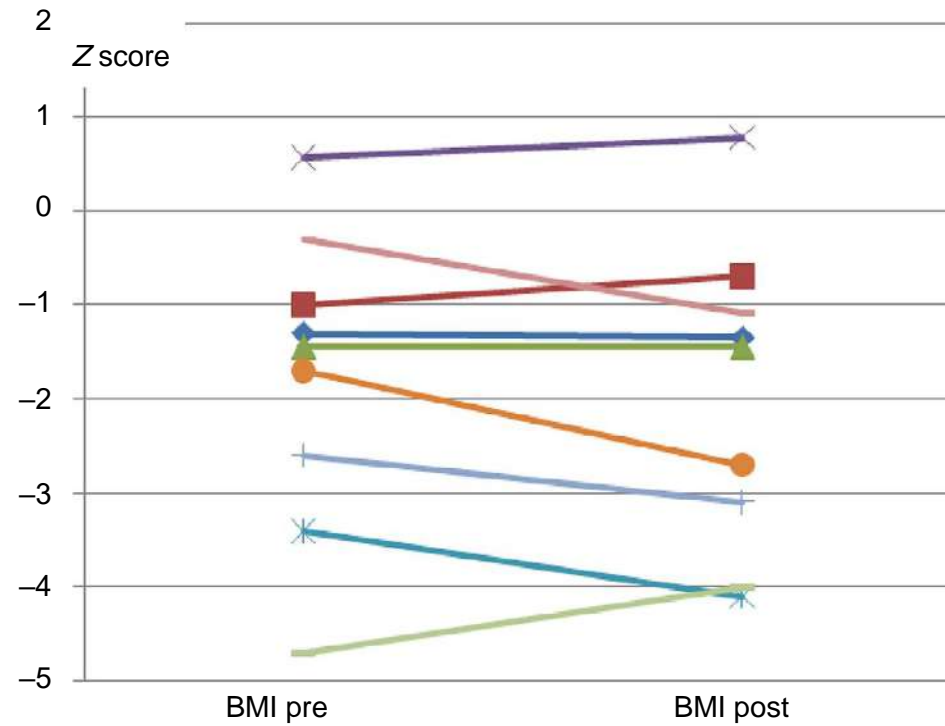


**Figure 1** FEV<sub>1</sub> before and after treatment with omalizumab.

**Note:** Colored lines represents individual patients.

**Abbreviation:** FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 second.

# Resultados

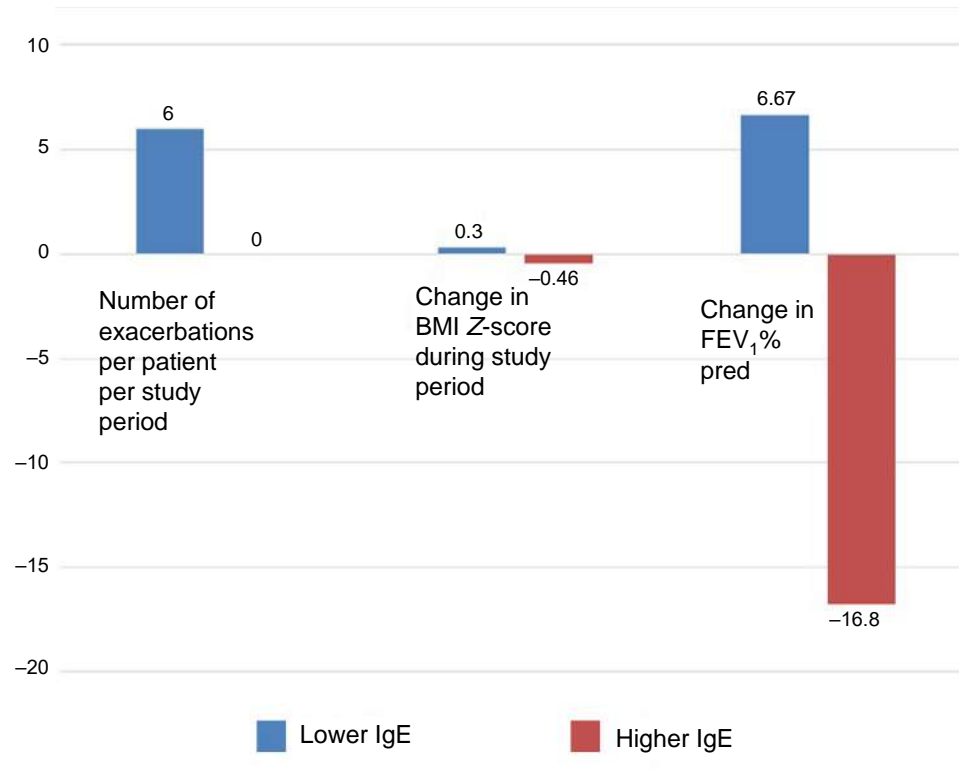


**Figure 2** BMI before and after treatment with omalizumab.

**Note:** Colored lines represents individual patients.

**Abbreviation:** BMI, body mass index.

# Resultados



**Figure 3** Comparison between patients whose IgE level increased during treatment and patients whose level declined.

**Abbreviations:** FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 second.

# Discusión.

- Describieron 9 pacientes con FQ y ABPA y tratados con omalizumab.
- Según nuestro conocimiento, es uno de los estudios más grandes publicados hasta la fecha y la primera serie que incluye un subconjunto específico de pacientes de FQ judíos que portan la mutación W1282X.
- Se han publicado series más amplias sobre ABPA, sin embargo, no en pacientes con FQ.
- El mecanismo de acción de omalizumab no está claro.

# Discusión.

- En nuestra serie de casos, el tratamiento con omalizumab no mejoró el resultado en ninguno de los parámetros estudiados (el resultado con ahorro de esteroides solo se pudo observar en 4 pacientes).
- Una posible razón para estos resultados podría ser que la inhibición de la IgE no fue suficiente para tratar la ABPA.
- En otras palabras, para tratar la ABPA, se debe seleccionar otra célula o citoquina objetivo.

# Discusión.

- Alternativamente, la dosis de omalizumab puede no haber sido suficiente y deben considerarse dosis más altas.
- La falta de pautas oficiales y la advertencia de dosis por parte del productor de medicamentos con respecto a la sedimentación de complejos de IgE en pacientes con altos niveles de IgE hacen que sea difícil examinar si las dosis más altas de omalizumab serían efectivas.

# Discusión.

- Se ha sugerido que el tratamiento prolongado con dornasa alfa por inhalación es un factor de riesgo para el desarrollo de ABPA.
- En el estudio, todos los pacientes habían sido tratados con dornasa  $\alpha$ .
- Suponen que la irritación crónica de la mucosa debida al uso prolongado de la dornasa  $\alpha$  podría desempeñar un papel en la colonización de las vías respiratorias con FQ.

# Discusión.

- Alternativamente, dado que la mayoría de los sujetos con FQ usan dornasa  $\alpha$ , la asociación entre el uso de dornasa  $\alpha$  y ABPA puede ser un hallazgo casual.
- Las mujeres y los pacientes sin CFRD tendieron a tener mejores resultados.
- Los pacientes con FQ con CFRD tienen un curso clínico más precario por lo que se esperaba un mejor resultado en los pacientes con FQ sin CFRD.



# Discusión.

- Las mujeres tuvieron mejores resultados, al igual que con el CFRD, el poder del estudio no fue suficiente para sacar conclusiones firmes.
- Las mujeres con FQ tienden a tener un curso más pobre de la enfermedad y una esperanza de vida más corta.
- El mejor resultado podría explicarse por otros factores (p.e, estrógeno) que es más alto en las mujeres( antiinflamatorias)

# Discusión.

- Inesperadamente, los 3 pacientes con niveles elevados de IgE al final del tratamiento tuvieron los resultados más favorables en comparación con los 6 pacientes con disminución de IgE al final del tratamiento.
- Estos datos sugieren que el monitoreo del nivel de IgE después del tratamiento con omalizumab puede no ser en absoluto informativo.
- Esto parece deberse al hecho de que la IgE total medida incluye la IgE libre bloqueada por omalizumab.

# Discusión.

- Limitaciones: es el pequeño número de pacientes con FQ y ABPA tratados con omalizumab; el poder estadístico no fue suficiente para obtener diferencias estadísticamente significativas, las conclusiones son limitadas.
- Sin embargo, esta serie es una de las más grandes reportadas.
- No medimos IgE específica, libre ni informamos los números de eosinófilos.
- Un paciente recibió tratamiento durante solo 2 meses, pero consideramos importante incluirlo también.

# Conclusines

- En pacientes con FQ, no encontramos ninguna ventaja en la administración de omalizumab para el tratamiento de ABPA.
- Este estudio contribuye al equilibrio clínico que rodea al tratamiento con omalizumab en sujetos con FQ y ABPA que solo puede ser respondido objetivamente por un ensayo aleatorio prospectivo.