



# Nuevas opciones en la prevención de las exacerbaciones agudas de la EPOC Resultados de ensayos clínicos con OM-85

*Dario Olivieri*

*Profesor de Medicina Respiratoria*

*Universidad de Parma (Italy)*

*ALAT Congreso*

*Montevideo 7.07.2012*

*[dario.olivieri@unipr.it](mailto:dario.olivieri@unipr.it)*

## Preventing Exacerbations of COPD — Advice from Hippocrates

Nikolaos M. Siafakas, M.D., Ph.D.

«Las exacerbaciones agudas severas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EA-EPOC) son eventos devastadores y con riesgo de muerte; la mortalidad a 30 días es mayor que la mortalidad por infarto de miocardio (26% vs 7.8%)

# El rol de las exacerbaciones en la historia natural de la EPOC

- Comparados con los pacientes con EPOC sin exacerbaciones, los pacientes con EA-EPOC tienen mayor riesgo de **muerte** (*Soler-Cataluña, 2005*), un **deterioro** acelerado de la función pulmonar (*Donaldson et al, 2002*), y una **calidad de vida reducida** (*Seemungal et al, 1998*).
- Las EA-EPOC tienen como consecuencia **visitas frecuentes** al medico y al servicio de urgencias, numerosas **hospitalizaciones** y un mayor numero de **días de trabajo perdidos** (*Andersson et al, 2002*); las consultas ambulatorias y hospitalizaciones son mas frecuentes lo cual contribuye substancialmente al alto **costo** del tratamiento de la EPOC (*Miller et al, 2005*).

# EA-EPOC: *Tratamiento y Prevención*

## *Tratamiento farmacológico:*

- Antibióticos
- Broncodilatadores
- Corticosteroides
- Mucolíticos, entre otros

## *Mejorar las funciones inmunológicas:*

- Vacunación contra la influenza
- Vacunación contra el neumococo
- Inmuno-estimulantes, inmunomoduladores

# OM-85 - Inmuno-farmacología

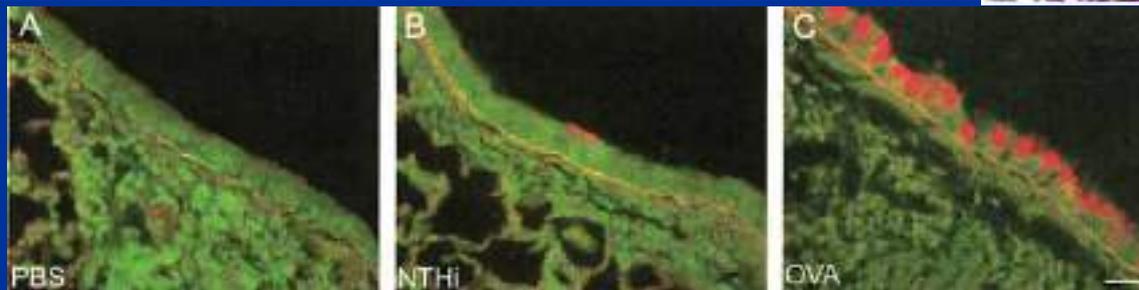
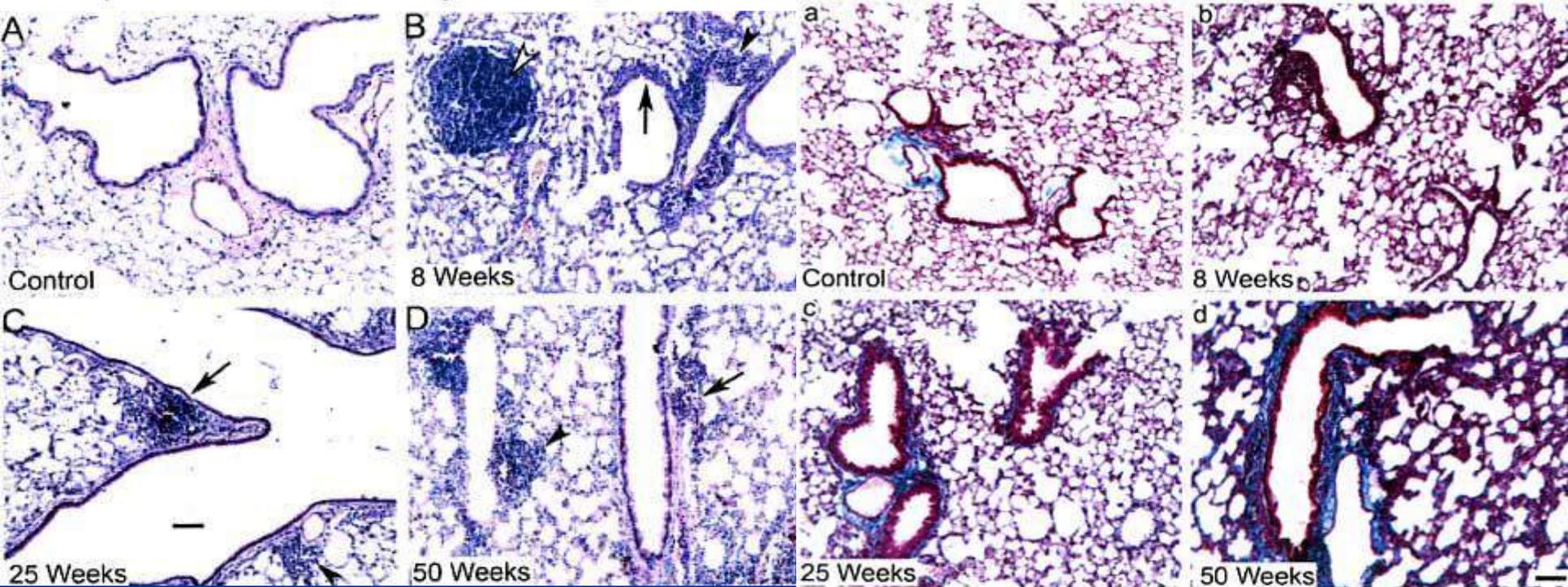
OM-85 es un extracto inmunoactivo liofilizado de 8 especies de bacterias (21 cepas) comúnmente asociadas a las infecciones respiratorias.

<i>Haemophilus influenzae</i> (1)		} GRAM -
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> (3)		
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ssp. <i>pneumoniae</i> (2)		
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ssp. <i>ozaenae</i> (1)		
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (4)		} GRAM +
<i>Streptococcus pyogenes</i> (1)		
<i>Streptococcus sanguinis (viridans)</i> (3)		
<i>Staphylococcus aureus</i> (6)		

# ***Haemophilus influenzae* Lysate Induces Aspects of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotype**

Seyed Javad Moghaddam<sup>1</sup>, Cecilia G. Clement<sup>1</sup>, M. Miguelina De la Garza<sup>3</sup>, Xiaoyan Zou<sup>1</sup>, Elizabeth L. Travis<sup>4</sup>, Hays W. J. Young<sup>1</sup>, Christopher M. Evans<sup>1,2</sup>, Michael J. Tuvim<sup>1,2</sup>, and Burton F. Dickey<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pulmonary Medicine, and <sup>4</sup>Department of Experimental Radiation Oncology, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas; <sup>2</sup>Institute of Biosciences and Technology, Center for Lung Inflammation and Infection, Houston, Texas; and <sup>3</sup>Tecnológico de Monterrey School of Medicine, Monterrey, Nuevo León, Mexico



# Folículos linfoides y centros germinales en la EPOC

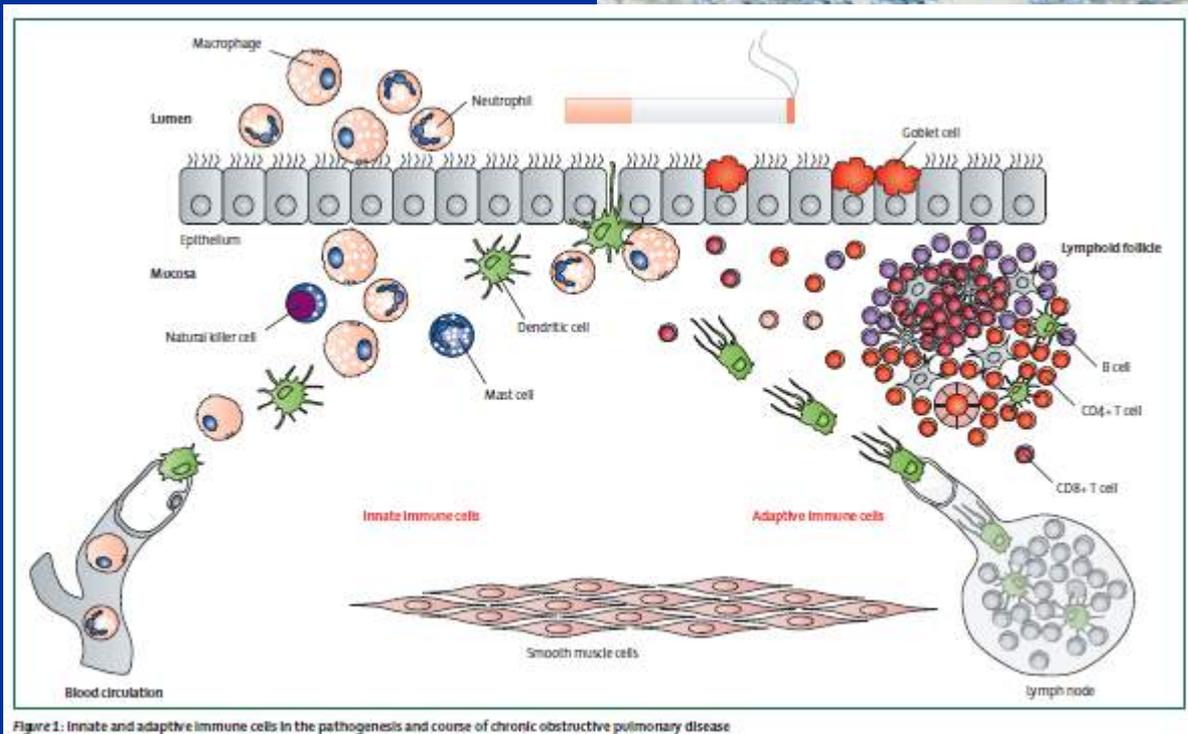
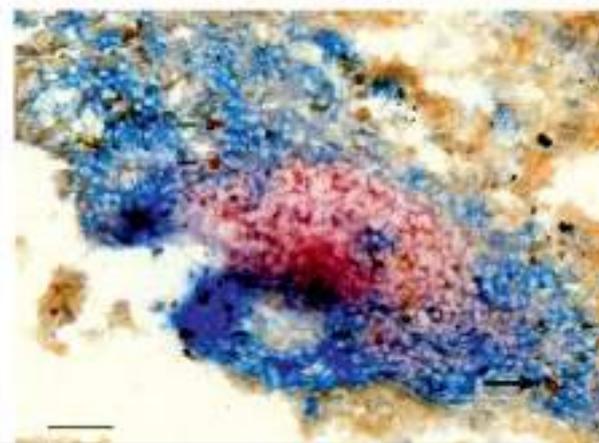
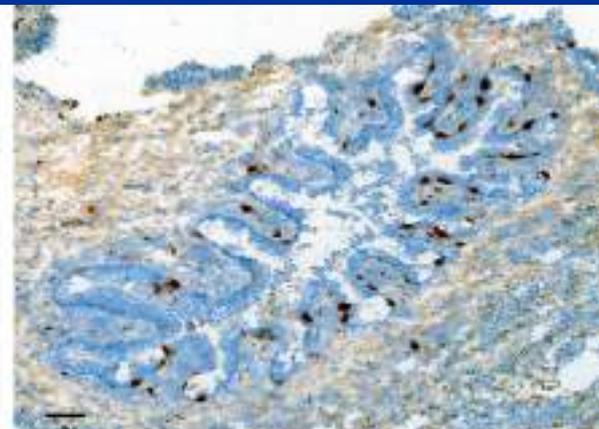


Figure 1: Innate and adaptive immune cells in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease

# OM-85 : Perfil inmuno-farmacológico

## *Respuesta del sistema inmune innato:*

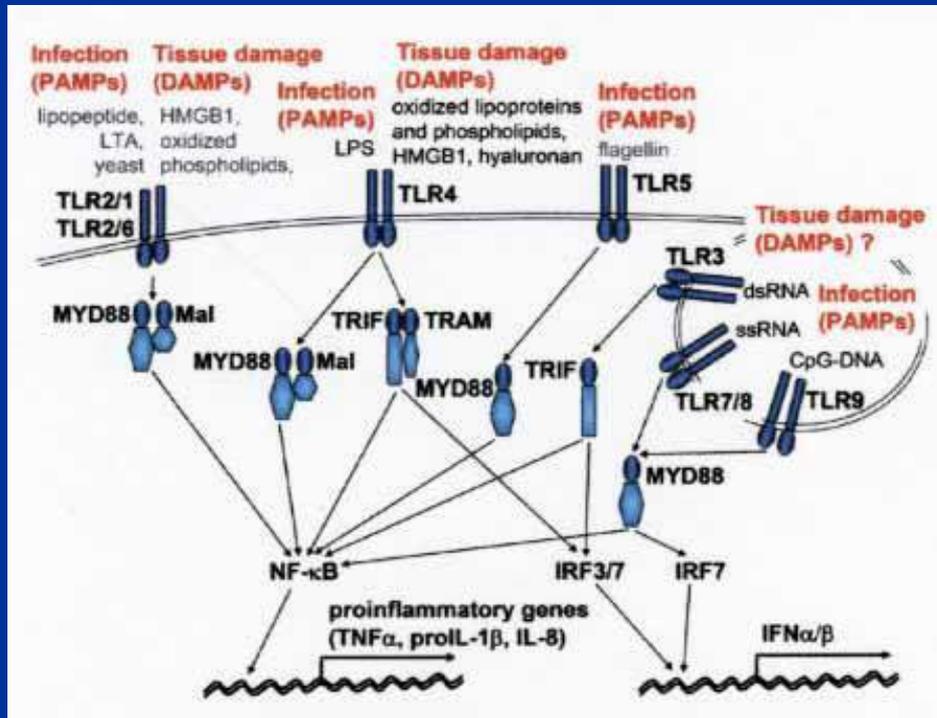
- Activación de monocitos y macrófagos
- Activación de células dendríticas
- Activación de granulocitos
- Activación de células NK vía los receptores TLR  
(*Alyanakian et al, 2006*)

**Emmerich et al, *Respiration*, 1990, 57, 90**  
**Wybran et al., 1989 *Immunopharmacol***

**Zelle-Rieser et al, 2001 *Immunol Letters*, 76, 63**  
**Lusuardi et al, *Eur. Respir Rev.*,1996, 6, 36, 182-5**  
and 2002, *Eur Resp J*, 19, 785-6

# Inmunidad Innata

*PRRs\* (TLR), PAMPs\*\* y DAMPs\*\*\**

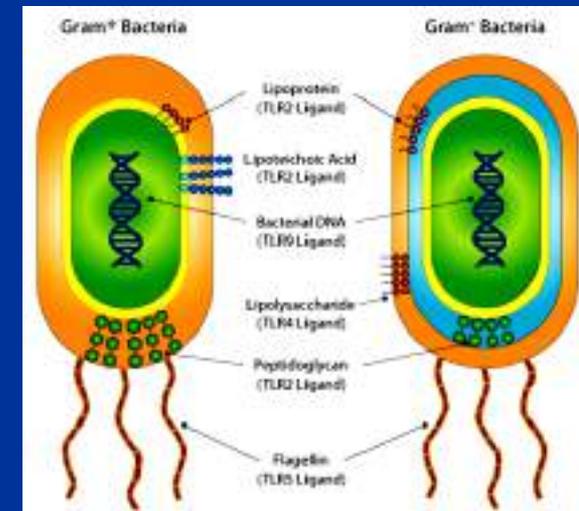


Opitz B et al *AJRCCM*, 2010

\*PRR: Receptores Reconocedores de Patrones

\*\*PAMPs: Patrones moleculares asociados a Patógenos

\*\*\*DAMPs: Patrones Moleculares Asociados a Daño



**Table 2** Toll-like receptors (TLRs) and their pathogens<sup>31</sup>

TLR1, 2, 6	Gram-positive bacteria
TLR3	Virus
TLR4	Gram-negative bacteria
TLR5	Bacteria, flagellum
TLR7, 8	Virus
TLR9	Bacteria, DNA

Whitters & Stockley *Thorax on line* Sept 20, 2011

# OM-85 : Perfil inmuno-farmacológico

## *Respuesta inmune adaptativa:*

- IgA, IgG, IgM séricas
- IgA secretada
- Activación del células T
- Activación de células B

**Puigdollers** et al, *Respiration*, 1980, 40, 142-149

**Byl** et al, *J Interferon and cytokines Res*, 1998, 18, 817-21

**Quezada** et al, *J Inv Allergol Clin Immunol*, 1999, 9, 3,  
178- 82

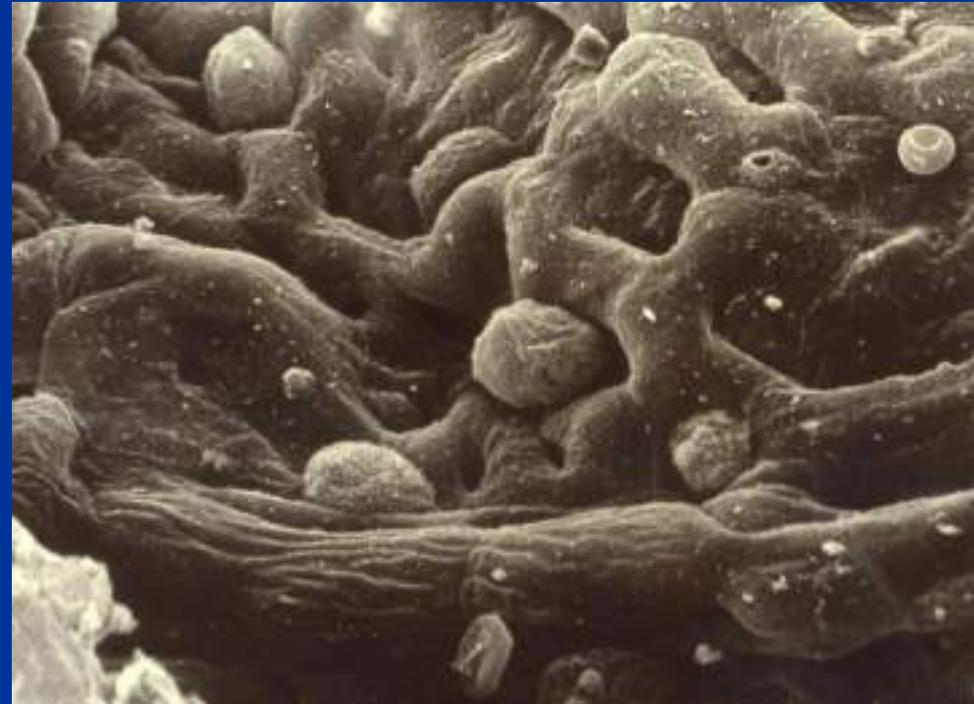
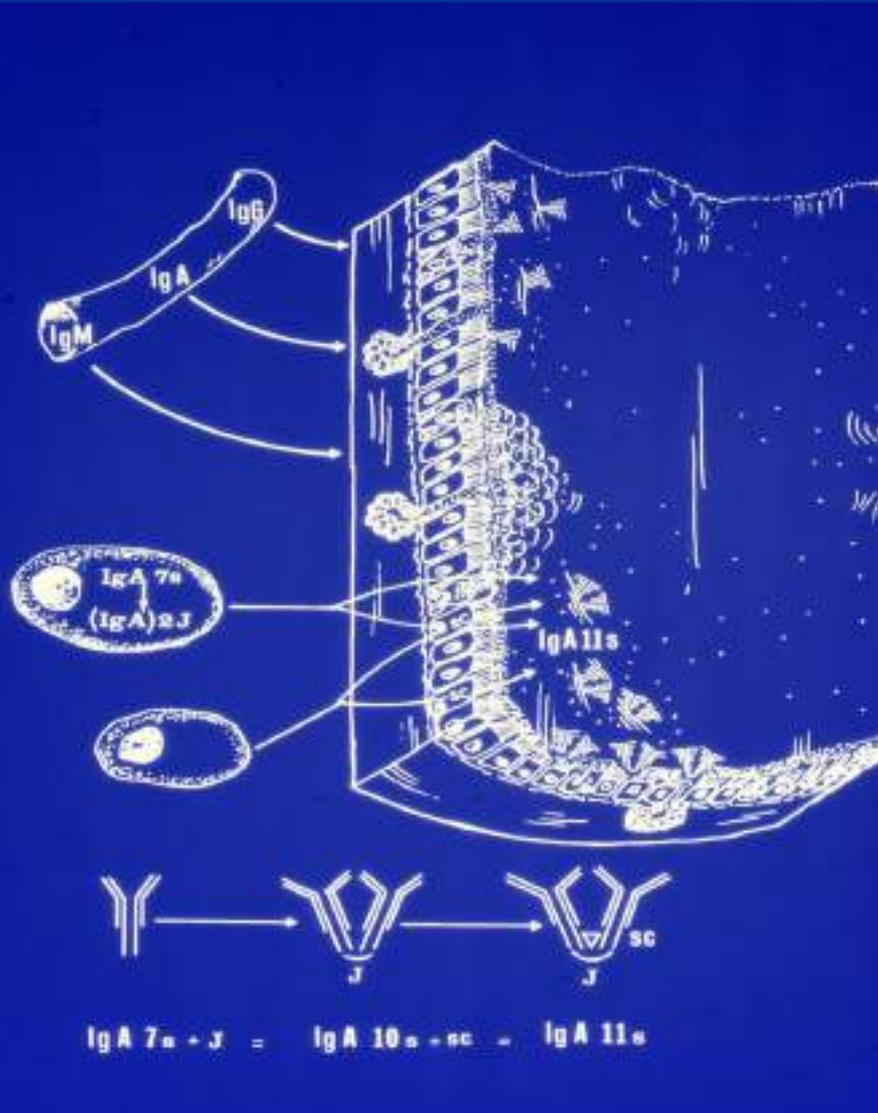
**Genel** et al, *Cur ther Res.*, 2003, 64, 8, 600-15

**Bowman** et al, *Infection and Immunity*, 2001, 3719-27

**Lusuardi** et al, *Eur. Respir Rev.*, 1996 and 2002, *Eur Resp J* 19, 785-6

**Huber** et al, *Int. J. Eur J Med Res*, 2005, 10, 209-17

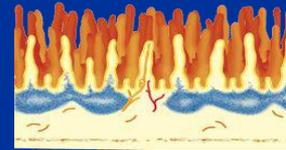
# Mecanismos de defensa inmune de las vías respiratorias altas y en la superficie alveolar



# Nuevos hallazgos en el mecanismo de acción de OM-85

1

Activación de un gran conjunto de receptores inmunológicos en las Placas de Peyer del intestino



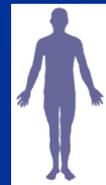
2

Induce una leve pero bien definida activación de las células inmunes (células dendríticas)



3

Resultan en un incremento general de las barreras corporales contra las infecciones



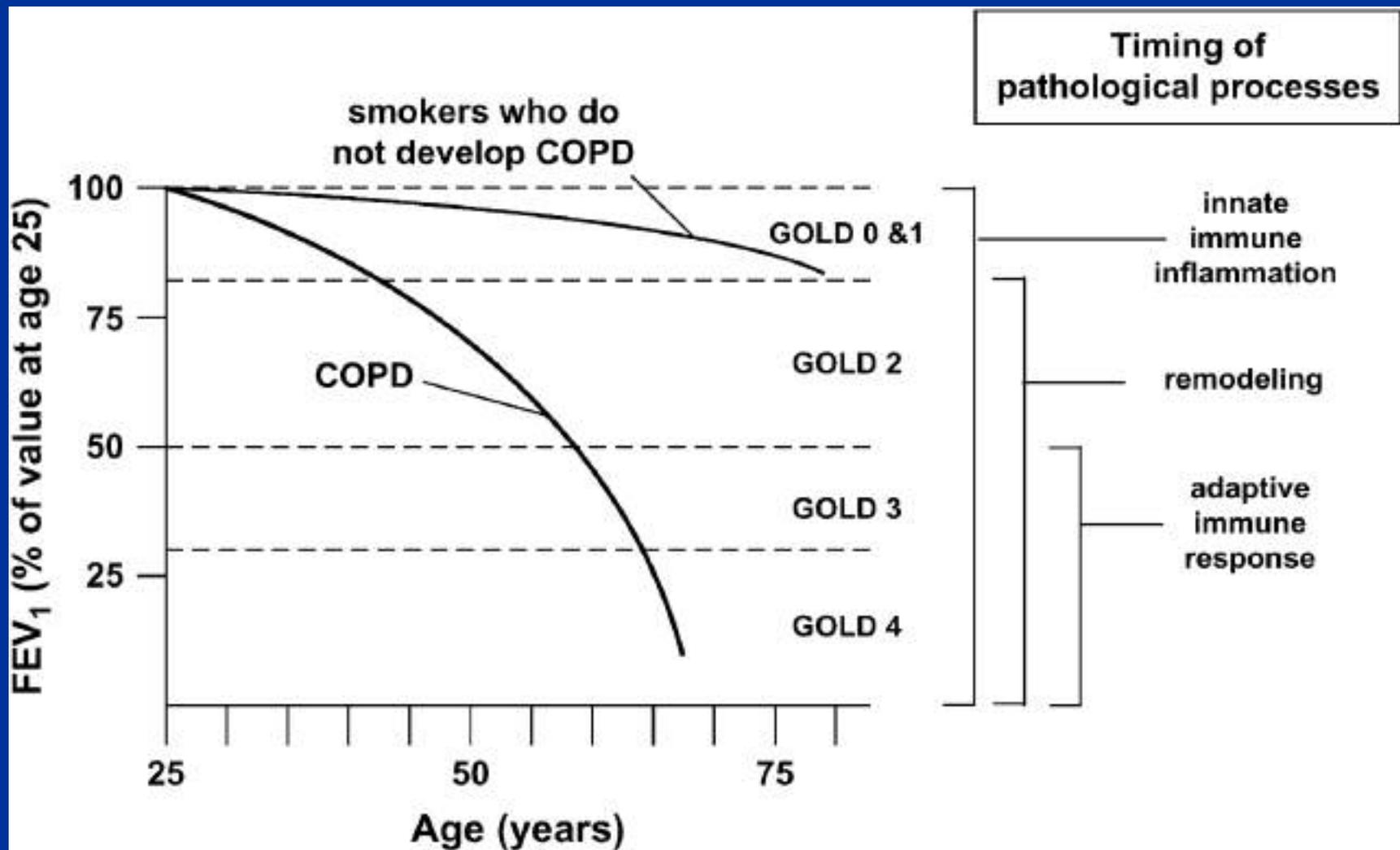
OM-85 promueve la activación de la célula dendrítica hacia un fenotipo “pre-alerta”.  
*D. Bosisio, et al. Eur Respir J 2011;38:Suppl 55, 710.*

# OM-85 : Inmuno-farmacologia

Extracto inmunoactivo, liofilizado y estandarizado de 8 especies de bacterias respiratorias

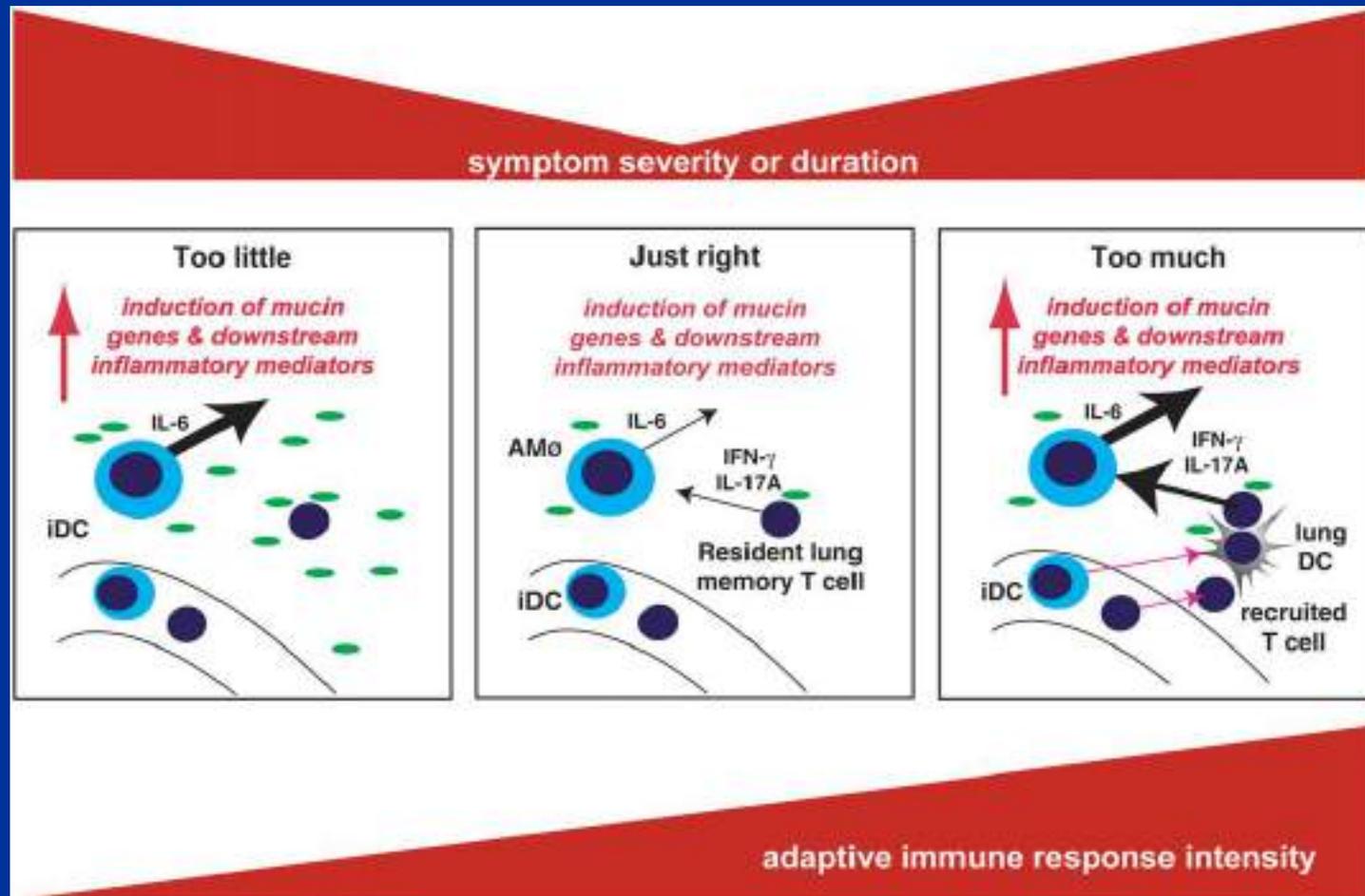
- *Streptococcus pneumoniae*
  - *Streptococcus pyogenes*
  - *Haemophilus influenzae*
  - *Klebsiella pneumoniae*
  - *Staphylococcus aureus*
  - *Klebsiella ozaenae*
  - *Moraxella catarrhalis*
  - *Streptococcus viridans*
- Principales cepas involucradas en infecciones respiratorias
  - Estimulación de las defensas inmunes innatas y adaptativas

# Respuestas inmunes innatas y adaptativas en la EPOC



# Respuesta inmune en EA severas de la EPOC

## *La hipótesis de "Goldilocks"*



# OM-85

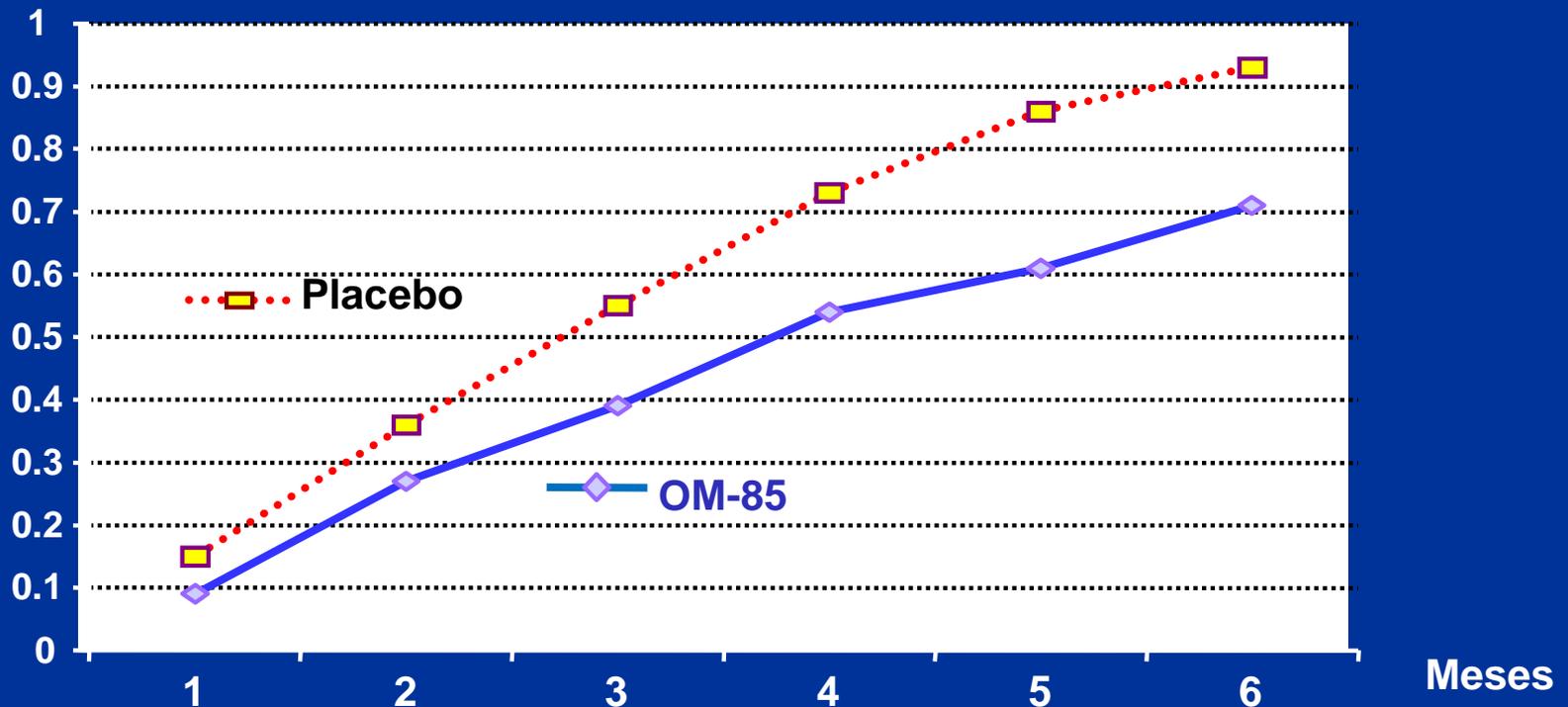
## Estudios randomizados, doble ciego, controlados con placebo en adultos

Autor	Año	Pacientes	Perfil	Resultados principales
Soler M <i>Respiration</i>	2007	233 6 meses	<u>Bronquitis crónica</u> Meda <u>EPOC</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>29%</b> exacerbaciones durante el periodo de tratamiento</li> <li>➤ <b>54%</b> exacerbaciones en ex-fumadores</li> <li>➤ <b>40.3%</b> Exacerbaciones agudas en fumadores</li> </ul>
Collet JP <i>Am J Respir Crit Care Med</i>	1997	381 6 meses	<u>EPOC</u> severa	<p>Efecto protector contra el desarrollo de infecciones severas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>30%</b> riesgo de hospitalización</li> <li>➤ <b>55%</b> estancia hospitalaria (días)</li> </ul>
Orcel B <i>Eur Respir J</i>	1994	290 6 meses	<u>Ancianos</u> EPOC moderada	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>40%</b> número de bronquitis crónica</li> <li>➤ <b>28%</b> consumo de antibióticos y esteroides</li> </ul>
Qingyu Xiu <i>New data</i>	2008	428 6 meses	<u>Bronquitis crónica</u> <u>EPOC</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>29.7%</b> reducción de pacientes con exacerbaciones</li> <li>➤ <b>41%</b> reducción del uso de antibióticos</li> </ul>

# Tasa de exacerbaciones agudas (Soler et al. 2007)



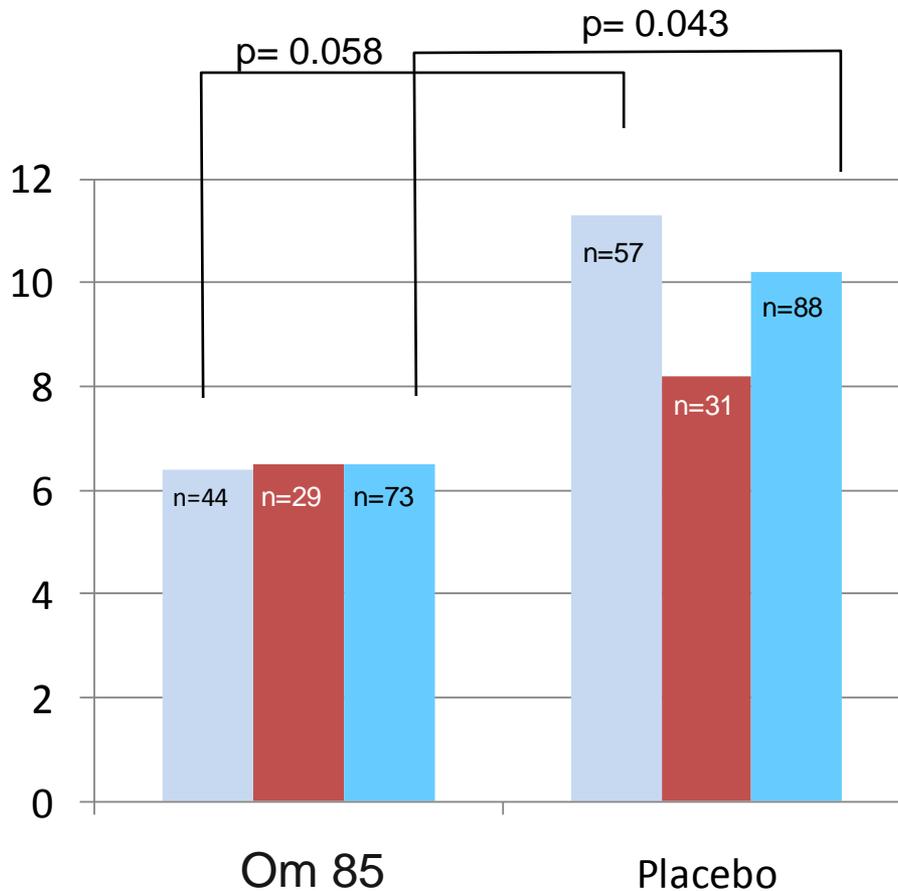
Tasa acumulada de exacerbaciones agudas (EAs) por paciente



Reducción significativa de EAs al final del tratamiento (- 29%,  $p = 0.03$ )

# Efectos en hospitalizaciones (Collet *et al.* 1997)

Days in hospital  
(mean)



American Thoracic Society

MEDICAL SECTION OF THE AMERICAN LUNG ASSOCIATION

## Effects of an Immunostimulating Agent on Acute Exacerbations and Hospitalizations in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

J. P. COLLET, S. SHAPIRO, P. ERNST, F. RIZZI, T. DUCRET, A. ROBINSON and the FAMI-B Study Steering Committee and Research Group

Research Unit, The CHU, 30000 Saint Germain Hospital, Department of Epidemiology and Biostatistics, McGill University, Department of Respiratory, Montreal General Hospital, and Department of Pneumology, Hôpital Notre-Dame, Université de Montréal, Québec, Canada

Accepted from *Intensive Care Medicine* and *Critical Care Medicine*, Vol. 19, No. 4, November 1997, pp. 1074-1078

The FAMI-B Study is a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial to study the effect of an immunostimulating agent to prevent acute respiratory exacerbations in patients with COPD. Three hundred eighty-one ambulatory patients (199 placebo and 181 immunostimulants) were followed at home for 6 mo by experienced research nurses. The risk of having at least one episode of acute exacerbation (primary outcome) was similar in the two groups ( $p = 0.872$ ). In addition, the total number of days of hospitalization for a respiratory problem was 50% less in the group treated with OM-85 BV (287 d) than in the group treated with placebo (562 d). Patients treated with OM-85 BV spent an average of 1.5 d in hospital compared with 3.4 d for patients treated with placebo ( $p = 0.017$ ). The risk of being hospitalized for a respiratory problem was 30% lower in the treated group (16.2%) than in the placebo group (23.2%),  $p = 0.000$ . Significant acute care outcomes were in patients treated with OM-85 BV and all in patients treated with placebo ( $p = 0.153$ ). During the course of the study, symptoms improved slightly in patients treated with OM-85 BV, whereas it deteriorated slightly in patients receiving placebo ( $p = 0.003$ ). These results suggest that this immunostimulating agent may be beneficial for patients with COPD by reducing the likelihood of severe respiratory events leading to hospitalization. Collet JP, Shapiro S, Ernst P, Rizzi F, Ducret T, Robinson A and the FAMI-B Study Steering Committee and Research Group. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

- Respiratory problems
- Non respiratory
- All

# OM-85

## Otros estudios en adultos

Autor / Revista	Año	Pacientes	Perfil clinico	Principales resultados
Li <i>Chin Med J</i>	2004	90 12 meses	<u>EPOC</u> moderada	<p>↘ <b>41-46%</b> en numero y severidad de las exacerbaciones</p> <p>↘ <b>41%</b> uso de antibióticos</p>
Xinogalos <i>Int J Immunoth</i>	1993	62 6 meses	<u>Bronquitis</u> <u>cronica</u>	<p>↘ <b>50%</b> numero de exacerbaciones agudas (M4) + mejoría de signos clínicos</p> <p>↘ <b>42%</b> consumo de antibióticos, antitusivos y broncodilatadores</p>
Collet <i>Can Respir J</i>	2001	381 6 meses	<b>EPOC</b> severa (farmaco-eco)	<p>Costo para prevenir 1 día de hospitalización : <b>32 €</b></p> <p>Ahorro en costos hospitalarios: <b>470 €</b></p>

# Eficacia y seguridad de OM-85 en pacientes con bronquitis crónica y/o EPOC

Hao Tang, Zheng Fang, Quingyu Xiu de la parte de BV Study Group

*Department of Respiratory Medicine, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China*

*Estudio multicentrico, randomizado, doble ciego, grupos paralelos, controlado con placebo*

Conducido de Sep 2005 a Feb 2008 en 13 centros académicos en China.

**Tratamiento** : una capsula (OM-85 7mg) o placebo por día, por 10 días x 3 meses

**Periodo de observación**: 10 semanas

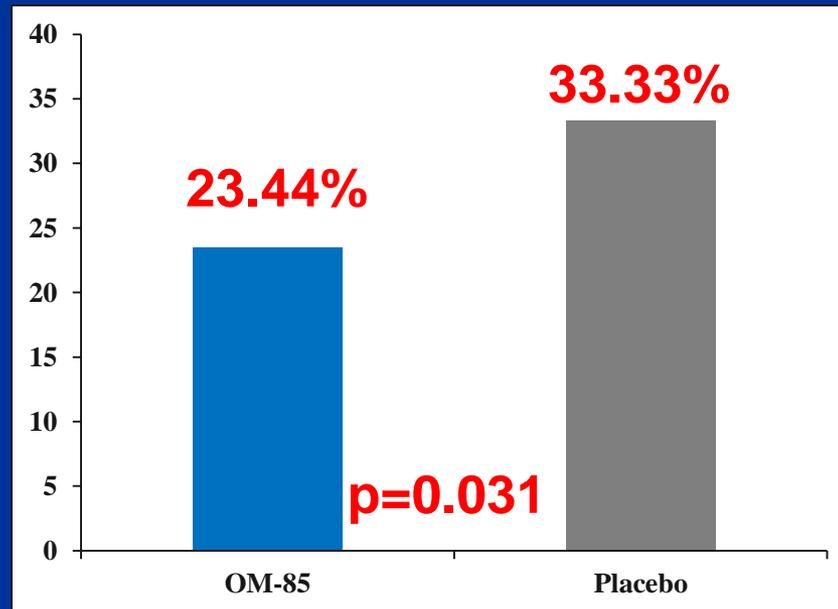
Efficacy and safety of bacterial lysates in patients with chronic obstructive pulmonary disease and exacerbation

*H. Tang, et al. Eur Respir J 2011;38:Suppl 55,599s*

# OM-85 en Bronquitis crónica/EPOC

## *Objetivo Primario*

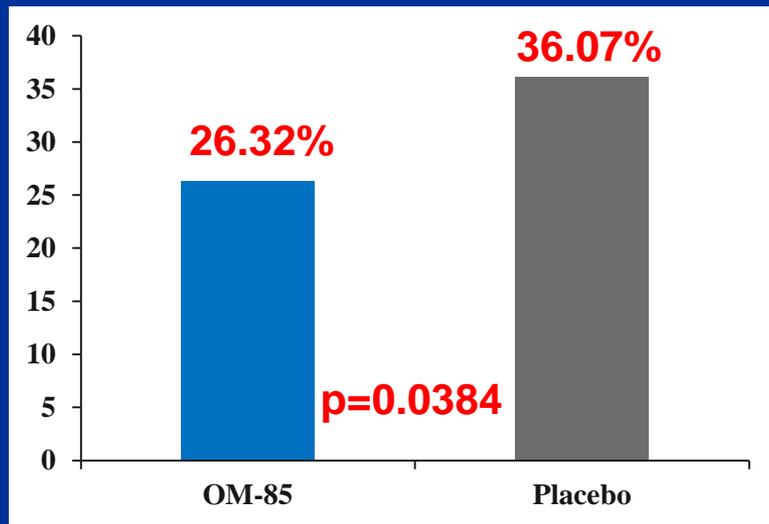
El porcentaje de 2 exacerbaciones o más es significativamente menor en el grupo de OM-85 comparado al grupo placebo



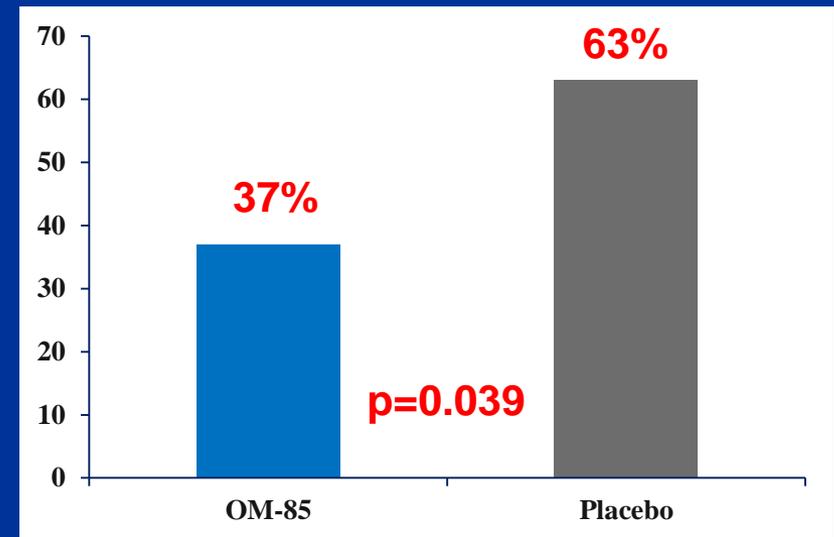
# OM-85 en Bronquitis crónica/EPOC

## *Objetivos Secundarios*

Frecuencia de pacientes que presentaron  $\geq 2$  exacerbaciones (pacientes con al menos una exacerbación)



Uso concomitante de antibióticos (después de 10 días)



Diferencia no significativa en el uso de B2 agonistas inhalados

# PERFIL DE SEGURIDAD DE OM-85

## *Resumen general*

- Extensa experiencia de mercado (30 años)
- Muy baja incidencia de casos reportados en al experiencia de mercado (3 casos por 100'000 pacientes tratados)
- Los efectos adversos son principalmente no serios y transitorios
- Casos de efectos serios se presentan raramente

# Conclusiones

- *Las EAs de EPOC son principalmente la consecuencia de eventos infecciosos, las infecciones respiratorias resultan del desequilibrio entre los agentes infecciosos y las defensas inmunes del pulmón*
- Es posible estimular las defensas inmunes en el pulmón y ha sido demostrado para OM-85 por:
  - Datos experimentales
  - Estudios clínicos
- La **prevención** de las EAs de EPOC con OM-85 podría modificar el curso natural de la enfermedad y reducir sus costos.

