



Effect of beta2-adrenergic receptor polymorphism on response to longacting beta2 agonist in asthma (LARGE trial): a genotype-stratified, randomised, placebo-controlled, crossover trial.

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2009	Lancet		Tratamiento de mantenimiento	Wechsler ME, Kunselman SJ, Chinchilli VM, Bleecker E, Boushey HA, Calhoun WJ, et al.	374(9703):1754-64

Texto en inglés

BACKGROUND:

Some studies suggest that patients with asthma who are homozygous for arginine at the 16th amino acid position of the beta2-adrenergic receptor (B16 Arg/Arg) benefit less from treatment with longacting beta2 agonists and inhaled corticosteroids than do those homozygous for glycine (B16 Gly/Gly). We investigated whether there is a genotype-specific response to treatment with a longacting beta2agonist in combination with inhaled corticosteroid.

METHODS:

In this multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial, adult patients with moderate asthma were enrolled in pairs matched for forced expiratory volume in 1 s and ethnic origin, according to whether they had the B16 Arg/Arg (n=42) or B16 Gly/Gly (n=45) genotype. Individuals in a matched pair were randomly assigned by computer-generated randomisation sequence to receive inhaled longacting beta2 agonist (salmeterol 50 microg twice a day) or placebo given in a double-blind, crossover design for two 18-week periods. Open-label inhaled corticosteroid (hydrofluoroalkane beclometasone 240 microg twice a day) was given to all participants during the treatment periods. The primary endpoint was morning peak expiratory flow (PEF). Analysis was by intention to treat. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number [NCT00200967](#).

FINDINGS:

After 18 weeks of treatment, mean morning PEF in Arg/Arg participants was 21.4 L/min (95% CI 11.8-31.1) higher when participants were assigned to receive salmeterol than when assigned to receive placebo (p<0.0001). In Gly/Gly participants, morning PEF was 21.5 L/min (11.0-32.1) higher when participants were assigned to receive salmeterol than when assigned to receive placebo (p<0.0001). The improvement in PEF did not differ between genotypes (difference [Arg/Arg-Gly/Gly] -0.1, -14.4 to 14.2; p=0.99). In Gly/Gly participants, methacholine PC20 (20% reduction in forced expiratory volume in 1 s; a prespecified secondary outcome) was 2.4 times higher when

participants were assigned to salmeterol than when assigned to placebo ($p < 0.0001$). Responsiveness to methacholine did not differ between salmeterol and placebo in Arg/Arg participants ($p = 0.87$). The 2.5 times higher genotype-specific difference in responsiveness to methacholine was significant (1.32 doubling dose difference between genotypes, 0.43-2.21, $p = 0.0038$). Seven Arg/Arg participants (placebo, $n = 5$; salmeterol, $n = 2$) and six Gly/Gly participants (placebo, $n = 3$; salmeterol, $n = 3$) had an asthma exacerbation. Five serious adverse events were reported, one each during the pre-match and run-in phases on open-label inhaled corticosteroid, two during double-blind treatment with salmeterol/inhaled corticosteroid, and one during double-blind treatment with placebo/inhaled corticosteroid. None of the serious events was asthma-related or related to study drugs or procedures.

INTERPRETATION:

In asthma patients with B16 Arg/Arg and B16 Gly/Gly genotypes, combination treatment with salmeterol and inhaled corticosteroid improved airway function when compared with inhaled corticosteroid therapy alone. These findings suggest that patients should continue to be treated with longacting beta2 agonists plus moderate-dose inhaled corticosteroids irrespective of B16 genotype. Further investigation is needed to establish the importance of the genotype-specific difference in responsiveness to methacholine.

FUNDING:

National Institutes of Health.

Efecto del polimorfismo de los receptores beta2-adrenérgicos en la respuesta a agonistas beta2 de acción larga en el asma (LARGE): un estudio estratificado aleatorizado y controlado con placebo

Antecedentes: algunos estudios sugieren que los pacientes con asma que son homocigotos para arginina en la posición 16 del receptor beta₂-adrenérgico (B16 Arg/Arg) se benefician menos de tratamiento con agonistas beta₂ de acción larga y corticosteroides inhalados que aquellos homocigotos para la glicina (B16 Gly/Gly). Hemos investigado si hay una respuesta según genotipo específico para el tratamiento con un agonista beta₂ de acción larga en combinación con un corticosteroide inhalado.

Métodos: en este estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, los pacientes adultos con asma moderada se inscribieron en pares para el volumen espiratorio forzado en 1 s y el origen étnico, en función de si tenían la B16 Arg/Arg ($n = 42$) o B16 Gly/Gly genotipo ($n = 45$). Los individuos coincidentes en un par se asignaron aleatoriamente por secuencia de aleatorización generada por ordenador para recibir agonistas inhalados beta₂ de acción larga (salmeterol 50 mcg dos veces al día) o placebo dado en un diseño cruzado doble ciego, de dos periodos de 18 semanas. Corticosteroides inhalados (beclometasona hidrofluoroalcano 240 µg dos veces al día) se administraron a todos los participantes durante los periodos de tratamiento. La variable principal del estudio fue el flujo espiratorio máximo (PEF) de la mañana. El análisis fue por intención de tratar.

Resultados: después de 18 semanas de tratamiento, la media del PEF matutino en los participantes Arg/Arg fue de 21,4 l/min (IC 95 %, 11,8-31,1), mayor cuando fueron asignados a recibir salmeterol que cuando son asignados a recibir placebo ($p < 0,0001$). En los participantes Gly/Gly, el PEF matutino fue de 21,5 l/min (11,0-32,1), más alto cuando los participantes fueron

asignados a recibir salmeterol que cuando son asignados a recibir placebo ($p < 0,0001$). La mejoría en el PEF no fue diferente entre genotipos (diferencia [Arg/Arg-Gly/Gly] -0,1, -14,4-14,2, $p = 0,99$). En participantes Gly/Gly, el PC20 de metacolina era 2,4 veces mayor cuando los participantes fueron asignados al salmeterol que cuando son asignados a placebo ($p < 0,0001$). La capacidad de respuesta a la metacolina no difirió entre el salmeterol y el placebo en los participantes Arg/Arg ($p = 0,87$). Los diferencia de 2,5 veces superior según el genotipo específico en la respuesta a la metacolina fue significativa (1,32 dosis de duplicación de diferencia entre genotipos, 0,43 a 2,21, $p = 0,0038$). Siete participantes Arg/Arg (placebo, $n = 5$; salmeterol, $n = 2$) y seis participantes Gly/Gly (placebo, $n = 3$; salmeterol, $n = 3$) tenían una exacerbación del asma. Cinco eventos adversos graves se registraron, dos durante el tratamiento doble ciego con salmeterol/corticosteroide inhalado, y uno durante el tratamiento doble ciego con placebo/corticosteroide inhalado. Ninguno de los eventos graves fue relacionado con el asma o con los fármacos del estudio o los procedimientos.

Interpretación: en los pacientes con asma con genotipos B16 Arg/Arg y B16 Gly/Gly, el tratamiento combinado con salmeterol y corticosteroides inhalados mejora la función de las vías respiratorias en comparación con el tratamiento con corticosteroides inhalados solos. Estos hallazgos sugieren que los pacientes deben seguir siendo tratados con agonistas beta₂ de acción larga más dosis moderada de corticosteroides inhalados, independientemente del genotipo B16. Se requiere más investigación para establecer la importancia de la diferencia específica del genotipo en la respuesta a la metacolina.

Comentario del autor (Dr. José A. Quintano)

El asma bronquial se ha correlacionado con una gran variedad de genes involucrados en su fisiopatología, dentro de los cuales se encuentran los genes localizados en el cromosoma 5 (5q23-31), como el del receptor beta₂-adrenérgico, relacionado con la respuesta broncodilatadora de las vías aéreas del pulmón. Entre los polimorfismos de este gen está el polimorfismo Gly16Arg, que se ha relacionado con una respuesta reducida a agonistas beta₂ de acción corta o incluso con el aumento de las exacerbaciones tomando salbutamol.

Algunos estudios sugieren que los pacientes con asma que son homocigotos para arginina (B16 Arg/Arg) se benefician menos del tratamiento con agonistas beta₂ de acción larga y corticosteroides inhalados que aquellos homocigotos para la glicina (Gly B16/Gly).

Siguiendo esta línea, en este trabajo los autores investigan si hay una respuesta diferente según el genotipo B16 Arg/Arg o B16 Gly/Gly al tratamiento con agonistas beta₂-adrenérgicos de acción larga en combinación con un corticosteroide inhalado.

Se trata de un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Se realizó el estudio sobre un total de 87 pacientes adultos con asma moderada a los que se les estudió el genotipo para los receptores beta₂-adrenérgicos y que eran homocigóticos. Los pacientes se incluyeron en pares, según B16 Arg/Arg o B16 Gly/Gly, y se asignaron aleatoriamente a dos grupos: unos recibieron (salmeterol 50 mcg dos veces al día) y otros, placebo dos veces al día. A todos se les administró corticoides inhalados (beclometasona hidrofluoroalcano 240 mcg) dos veces al día. La variable principal del estudio fue el FEM de la mañana a las 18 semanas.

Como resultado se observa que los pacientes que habían utilizado salmeterol mejoraron significativamente en la medida del PEF respecto a los que habían utilizado placebo, tanto en el genotipo Arg/Arg como en el genotipo Gly/Gly. La mejoría en el PEF no fue diferente entre

ambos genotipos ($p = 0,99$). Estos hallazgos están en consonancia con los de otros estudios retrospectivos que tampoco han podido demostrar diferencias genotípicas en síntomas y PEF con la terapia combinada en asma

En la evaluación de la hiperreactividad bronquial (objetivo secundario del estudio) mediante el test de metacolina, llama la atención que los pacientes con genotipo Gly/Gly requirieron 2,4 veces mayores dosis de metacolina entre los que recibieron salmeterol con respecto a los que recibieron placebo, es decir menor hiperreactividad bronquial. En cambio, en los pacientes con genotipo Arg/Arg la respuesta a metacolina fue la misma que en los que recibieron placebo. Por tanto, se encontró una diferencia significativa según el genotipo en la respuesta a la metacolina

En un subanálisis *post-hoc*, en los individuos afroamericanos (20 % de la cohorte) se observa un PEF que no mejoraba con salmeterol añadido a corticoides inhalados, aunque los autores explican que este hallazgo podría ser causado por error beta; en caso de confirmarse, este hallazgo podría tener implicaciones importantes.

De este estudio se desprende que los pacientes con asma moderada deben continuar siendo tratados con agonistas beta₂ de acción prolongada asociados a corticoides inhalados independientemente del genotipo B16 que presente. Hay que continuar investigando la diferente influencia de estos genotipos en la hiperreactividad bronquial y también sobre la respuesta al tratamiento con salmeterol en los afroamericanos con el genotipo Arg/Arg.