

Predictive value of blood eosinophils and exhaled nitric oxide in adults with mild asthma: a prespecified subgroup analysis of an open-label, parallel-group, randomised controlled trial

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2020	Lancet Respir Med	25,094	Tratamiento	Pavord ID, Holliday M, Reddel HK, Braithwaite I, Ebmeier S, Hancox RJ, et al.	8(7): 671-80

Texto en inglés

Background. Whether blood eosinophil counts and exhaled nitric oxide (FeNO) are associated with important outcomes in mild asthma is unclear. In this prespecified subgroup analysis of a previously published open-label clinical trial, we aimed to assess associations between blood eosinophil counts and FeNO with outcomes and response to asthma treatment.

Methods. In the previously reported 52-week, open-label, randomised controlled trial, people with mild asthma receiving only b agonist reliever inhalers were enrolled at one of 16 clinical trials units in New Zealand, the UK, Italy, or Australia. Eligible participants were randomly assigned (1:1:1, stratified by country), to receive inhalers to take as-needed salbutamol (two inhalations of 100 µg in a pressurised metered dose inhaler), maintenance budesonide (200 µg twice per day by inhaler) plus as-needed salbutamol (two inhalations of 100 µg), or as-needed budesonide-formoterol (one inhalation of 200 µg budesonide and 6µg formoterol by inhaler). The primary outcome was the annual rates of asthma exacerbations per patient, and in this prespecified subgroup analysis, we assessed whether annual exacerbation rates in each treatment group were significantly different depending on levels of blood eosinophil count, FeNO, or a composite score of both. Analyses were done for patients with available biomarker measurements The study was registered with the Australian New Zealand Clinical Trials Registry, number ACTRN12615000999538.

Findings. 675 participants were enrolled between March 17, 2016, and Aug 29, 2017, of whom 656 had results for blood eosinophil analysis and 668 had results for FeNO. Of the patients who received as-needed salbutamol, the proportion of patients having a severe exacerbation increased progressively with increasing blood eosinophil count (two [4 %] of 49 participants with $<0.15 \times 10^9/L$, six [6 %] of 93 with 0.15 to $<0.3 \times 10^9/L$, and 15 [19 %] of 77 with $\geq 0.3 \times 10^9/L$; $p = 0.014$). There were no significant interactions between blood eosinophil count or FeNO level and the effect of as-needed budesonide-formoterol compared with as-needed salbutamol for either exacerbations or severe exacerbations. However, there were significant interactions between blood eosinophil count subgroups and the effect of maintenance budesonide plus as-needed salbutamol compared with as-needed salbutamol, both for exacerbations ($p = 0.0006$) and severe exacerbations ($p = 0.0007$). Maintenance budesonide plus as-needed salbutamol was more effective than as-

needed salbutamol in patients with blood eosinophil counts of $0.3 \times 10^9/L$ or more, both for exacerbations (rate ratio 0.13 [95 % CI 0.05–0.33]) and severe exacerbations (risk odds ratio 0.11 [0.03–0.45]). This difference was not seen for blood eosinophil counts of less than $0.15 \times 10^9/L$ (1.15 [0.51–1.28] for exacerbations and 5.72 [0.97–33.60] for severe exacerbations). There was no consistent interaction between treatment response and FeNO or the composite score.

Interpretation. In patients with mild asthma, the effects of as-needed budesonide-formoterol on exacerbations are independent of biomarker profile, whereas the benefits of maintenance inhaled budesonide are greater in patients with high blood eosinophil counts than in patients with low counts.

Funding AstraZeneca, Health Research Council of New Zealand.

Valor predictivo de los eosinófilos en sangre y el óxido nítrico exhalado en adultos con asma leve: un análisis de subgrupos preespecificados de un ensayo controlado, aleatorizado, abierto, de grupos paralelos

Antecedentes. No está claro que los recuentos de eosinófilos en sangre y el óxido nítrico exhalado (FE_{NO}) estén asociados con resultados significativos en el asma leve. En este análisis de subgrupos preespecificados de un ensayo clínico abierto previamente publicado, se propuso evaluar la asociación entre los recuentos de eosinófilos en sangre y FENO con los resultados y la respuesta al tratamiento del asma.

Métodos. En el ensayo controlado aleatorizado, abierto, de 52 semanas, publicado previamente, personas con asma leve que recibían sólo agonistas b inhalados de rescate fueron admitidas en una de las 16 unidades participantes en el ensayo clínico en Nueva Zelanda, el Reino Unido, Italia o Australia. Los participantes elegibles fueron asignados al azar (1: 1: 1, estratificados por país), para recibir inhaladores para tomar salbutamol a demanda (dos inhalaciones de 100 µg en un inhalador presurizado de dosis medida), budesónida de mantenimiento (200 µg dos veces al día a mediante inhalador) más salbutamol a demanda (dos inhalaciones de 100 µg), o budesónida-formoterol a demanda (una inhalación de 200 µg de budesónida y 6 µg de formoterol mediante inhalador). La variable principal de valoración fue la tasa anual de exacerbaciones de asma por paciente y, en este análisis de subgrupos preespecificados, evaluamos si las tasas anuales de exacerbaciones en cada grupo de tratamiento eran significativamente diferentes según los niveles de recuento de eosinófilos en sangre, FE_{NO} o una escala de puntuación compuesta por la combinación de ambos. Se realizó el análisis en los pacientes con medición de biomarcadores disponible. El estudio fue registrado en el Registro de ensayos clínicos de Australia y Nueva Zelanda, número ACTRN12615000999538.

Resultados. Se incluyeron 675 participantes entre el 17 de marzo de 2016 y el 29 de agosto de 2017, de los cuales 656 tenían resultados del análisis de eosinófilos en sangre y 668 obtuvieron resultados de FE_{NO} . De los pacientes que recibieron salbutamol a demanda, la proporción de pacientes que tuvieron una exacerbación grave aumentó progresivamente con el aumento del recuento de eosinófilos en sangre (dos [4 %] de 49 participantes con $< 0,15 \times 10^9/L$, 6 [6 %] de 93 con $0,15$ a $< 0,3 \times 10^9/L$, y 15 [19 %] de 77 con $\geq 0,3 \times 10^9/L$; $p = 0,014$). No hubo asociación significativa entre el recuento de eosinófilos en sangre o el nivel de FE_{NO} y el efecto de la budesónida-formoterol a demanda en comparación con el salbutamol a demanda para las exacerbaciones ni para las exacerbaciones graves. Sin embargo, hubo asociación significativa

entre los subgrupos de recuento de eosinófilos en sangre y el efecto de la budesónida de mantenimiento y salbutamol a demanda en comparación con salbutamol a demanda, tanto para las exacerbaciones ($p = 0,0006$) como para las exacerbaciones graves ($p = 0,0007$). La budesónida de mantenimiento más salbutamol a demanda fue más eficaz que el salbutamol a demanda en pacientes con recuentos de eosinófilos en sangre de $0,3 \times 10^9/l$ o más, tanto para las exacerbaciones (razón de tasas 0,13 [IC 95 % 0,05-0,33]) como para las exacerbaciones graves (razón de probabilidad de riesgo 0,11 [0,03-0,45]). Esta diferencia no se observó para los recuentos de eosinófilos en sangre de menos de $0,15 \times 10^9/l$ ($1,15$ [0,51-1,28] para las exacerbaciones y $5,72$ [0,97-33,60] para las exacerbaciones graves exacerbaciones). No hubo una asociación consistente entre la respuesta al tratamiento y FE_{NO} o la puntuación de la combinación de FE_{NO} y recuento de eosinófilos.

Conclusiones. En pacientes con asma leve, los efectos de la budesónida-formoterol a demanda sobre las exacerbaciones son independientes del perfil de biomarcadores, mientras que los beneficios de la budesónida inhalada de mantenimiento son mayores en pacientes con recuentos elevados de eosinófilos en sangre que en pacientes con recuentos bajos.

Financiación AstraZeneca, Health Research Council of New Zealand.

Comentario del autor (Antonio José Aguilar Fernández)

Se plantea si el recuento de eosinófilos en sangre (EoS) y la fracción exhalada de óxido nítrico (FE_{NO}) puede predecir la respuesta a diferentes opciones de tratamiento en el asma leve. Se realiza un análisis de subgrupos en función de los valores de EoS, FE_{NO} y una escala de puntuación con la combinación de ambos, a partir del estudio Novel START, financiado por AstraZeneca, controlado, abierto, de grupos paralelos y multicéntrico con una asignación aleatoria 1:1:1 de 675 adultos con asma leve para recibir salbutamol a demanda (200 μg en inhalador presurizado), budesónida (200 μg 2 veces al día en dispositivo Turbuhaler®) más salbutamol a demanda, o budesónida-formoterol a demanda (200 μg y 6 μg respectivamente en dispositivo Turbuhaler®) durante 52 semanas. No hubo diferencias significativas entre los subgrupos, aunque los pacientes con cifras elevadas de EoS y FE_{NO} tenían más probabilidades de haber sido hospitalizado en el pasado.

Los pacientes con $EoS \geq 0,3 \times 10^9/l$ que recibieron únicamente salbutamol a demanda presentaron una tasa de crisis asmática un 60 % más elevada y una proporción de pacientes con crisis grave alrededor de 5 veces superior en comparación con $EoS < 0,15 \times 10^9/l$, independientemente del FEV_1 o ACQ5, lo cual atribuye un valor pronóstico al EoS, como también se ha observado en el asma grave. Por otro lado, el tratamiento con budesónida diariamente se asoció a un menor riesgo de crisis asmática globalmente y de crisis graves, cuanto mayor EoS, desapareciendo el efecto si $EoS < 0,15 \times 10^9/l$. Estos resultados dan solidez a la consideración de EoS como factor pronóstico y de respuesta a GCI en el asma leve, tal como se ha observado previamente en el asma grave.

Budesónida/formoterol a demanda disminuyó el riesgo de exacerbación, pero el efecto no se asoció a ninguno de los biomarcadores. No se observó una relación consistente entre la respuesta a los diferentes tratamientos y FE_{NO} o la puntuación de la combinación de FE_{NO}/EoS .

No se observaron cambios significativos en FEV_1 en ningún caso, lo cual podría explicarse por la función pulmonar conservada (FEV_1 medio en torno al 90 %) que presentaban los pacientes al inicio.

