



Anticholinergic vs Long-Acting β -Agonist in Combination With Inhaled Corticosteroids in Black Adults With Asthma The BELT Randomized Clinical Trial

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2015	JAMA	35,289	Tratamiento	Wechsler ME, Yawn BP, Fuhlbrigge AL, Pace WD, Pencina MJ, Doros G, et al.	314(16): 1720-30. doi:10.1001/jama.2015.13277

Texto en inglés

IMPORTANCE: The efficacy and safety of long-acting β -agonists (LABAs) have been questioned. Black populations may be disproportionately affected by LABA risks.

OBJECTIVE: To compare the effectiveness and safety of tiotropium vs LABAs, when used with inhaled corticosteroids (ICS) in black adults with asthma and to determine whether allelic variation at the Arg16Gly locus of the β 2-adrenergic receptor (ADRB2) gene is associated with treatment response.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS: A multisite ($n = 20$), open-label, parallel-group, pragmatic randomized clinical trial conducted from March 2011 through July 2013, enrolling black adults with moderate to severe asthma in the United States.

INTERVENTIONS: Patients eligible for, or receiving, step 3 or step 4 combination therapy per National Heart, Lung, and Blood Institute guidelines, received ICS plus either once-daily tiotropium ($n = 532$) or twice-daily LABAs ($n = 538$), and were followed up for up to 18 months. Patients underwent genotyping, attended study visits at baseline, 1, 6, 12, and 18 months, and completed monthly questionnaires.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES: The primary outcome was time to asthma exacerbation, defined as a worsening asthma event requiring oral or parenteral corticosteroids. Secondary outcomes included patient-reported outcomes (Asthma Quality of Life Questionnaire, Asthma Control Questionnaire [ACQ], Asthma Symptom Utility Index, and Asthma Symptom-Free Days questionnaire), spirometry (FEV_1), rescue medication use, asthma deteriorations, and adverse events.

RESULTS: There was no difference between LABA + ICS vs tiotropium + ICS in time to first exacerbation (mean No. of exacerbations/person-year, 0.42 vs 0.37 (rate ratio, 0.90 [95% CI, 0.73 to 1.11], log-rank $P = .31$). There was no difference in change in FEV_1 at 12 months (0.003 L for

LABA + ICS vs -0.018 L for tiotropium + ICS; between-group difference, 0.020 [95% CI, -0.021 to 0.061], $P = .33$) and at 18 months (-0.053 L vs -0.078 L; between-group difference, 0.025 [95% CI, -0.045 to 0.095], $P = .49$). There were no differences in ACQ score at 18 months (change in score from baseline, -0.68 for LABA + ICS vs -0.72 for tiotropium + ICS; between-group difference, 0.04 [95% CI, -0.18 to 0.27], $P = .70$). There were no differences in other patient-reported outcomes. Arg16Gly ADRB2 alleles were not associated with differences in the effects of tiotropium + ICS vs LABA + ICS (hazard ratio for time to first exacerbation, 0.84 [95% CI, 0.47 to 1.51] for Arg/Arg vs 0.85 [95% CI, 0.63 to 1.15] for Arg/Gly or Gly/Gly, $P = .97$).

CONCLUSIONES/RELEVANCE: Among black adults with asthma treated with ICS, adding a LABA did not improve time to asthma exacerbation compared with adding tiotropium. These findings were not affected by polymorphisms at the Arg16Gly locus of ADRB2. These findings do not support the superiority of LABA + ICS compared with tiotropium + ICS for black patients with asthma.

Anticolinérgicos vs. agonistas β de acción larga en combinación con corticoides inhalados en adultos de raza negra con asma. El estudio clínico aleatorizado BELT

IMPORTANCIA: la eficacia y seguridad de los broncodilatadores beta-agonistas de acción prolongada (*long-acting β -agonists* [LABA]) han sido cuestionadas. Se considera que las personas de raza negra pueden ser más sensibles a los posibles riesgos de los LABA.

OBJETIVO: comparar la eficacia y seguridad de tiotropio vs. LABA cuando se utilizan junto con corticosteroides inhalados (*inhaled corticosteroids* [ICS]) en adultos negros con asma, para determinar si la variación alélica en el locus Arg16Gly del gen del receptor β_2 -adrenérgico (ADRB2) se asocia con la respuesta al tratamiento.

DISEÑO, LOCALIZACIÓN Y PARTICIPANTES: ensayo clínico aleatorizado de manera pragmática, multicéntrico (20 centros), abierto, de grupos paralelos, realizado a partir de marzo de 2011 hasta julio de 2013. Se reclutaron adultos negros con asma moderada a grave en los Estados Unidos.

INTERVENCIONES: se reclutaron pacientes en los escalones 3 o 4 de la guía de tratamiento del asma del National Heart, Lung, and Blood Institute. Se les administraron ICS más, una de dos: tiotropio una vez al día ($n = 532$) o LABA dos veces al día ($n = 538$), siendo seguidos durante 18 meses. Los pacientes fueron sometidos a genotipado, asistieron a las visitas de estudio al inicio del mismo y en los meses 1, 6, 12 y 18 y completaron cuestionarios mensuales.

PRINCIPALES RESULTADOS Y MEDIDAS: la variable de resultado primaria fue el tiempo hasta el momento de la primera exacerbación del asma, definida como un evento de empeoramiento del asma que requiere corticosteroides orales o parenterales. Las variables secundarias incluyeron resultados informados por los pacientes (Cuestionario de Calidad de Vida del Asma, Cuestionario de Control del Asma [Asthma Control Questionnaire [ACQ], Asthma Symptom Utility Index y Cuestionario de días libres de síntomas de asma), espirometría (FEV_1), uso de medicación de rescate, agudizaciones de asma, y acontecimientos adversos.

RESULTADOS: no hubo diferencias entre las asociaciones LABA + ICS vs. tiotropio + ICS en el tiempo hasta la primera exacerbación (media: número de exacerbaciones/persona-año, $0,42$ vs. $0,37$ (proporción de la tasa, $0,90$ [IC 95 %, $0,73 - 1,11$], $p = 0,31$)). No hubo diferencia en el cambio del FEV_1 a los 12 meses ($0,003$ l para LABA + ICS vs. $-0,018$ l para tiotropio + ICS; diferencia entre los grupos: $0,020$ [IC del 95 %, $-0,021$ a $0,061$], $p = 0,33$) y a los 18 meses ($-0,053$ l vs. $-0,078$ l; diferencia entre grupos $0,025$ [IC del 95 %, $-0,045$ a $0,095$], $p = 0,49$). No hubo diferencias en la

puntuación del ACQ a los 18 meses (cambio en la puntuación desde la basal, -0,68 para LABA + ICS vs. -0,72 para tiotropio + ICS; diferencia entre grupos, 0,04 [IC 95 %, -0,18 a 0,27], $p = 0,70$). Tampoco hubo diferencias en las variables de resultados informadas por los pacientes. Los alelos Arg16Gly del ADRB2 no se asociaron con diferencias en los efectos de tiotropio + ICS vs. LABA + ICS (cociente de riesgo para el tiempo hasta la primera exacerbación, 0,84 [IC 95 %, 0,47 a 1,51] para Arg/Arg vs. 0,85 [95 % CI, 0,63 a 1,15] para Arg/Gly o Gly/Gly, $p = 0,97$).

CONCLUSIONES: entre los adultos negros con asma tratados con ICS, la adición de un LABA no mejoró el tiempo hasta la primera exacerbación del asma en comparación con la adición de tiotropio. Estos resultados no se vieron afectados por los polimorfismos en el locus Arg16Gly de ADRB2. Estos hallazgos no apoyan la superioridad de LABA + ICS en comparación con tiotropio + ICS para los pacientes negros con asma.