

## Triple vs dual inhaler therapy and asthma outcomes in moderate to severe asthma: a systematic review and meta-analysis

| Año  | Revista | FI   | Tema        | Autores  | Volumen/Páginas  |
|------|---------|------|-------------|--|------------------|
| 2021 | JAMA    | 8,48 | Tratamiento | Kim LHY, Saleh C, Whalen-Browne A, O'Byrne PM, Chu DK. | 325(24):2466-79. |

### Texto en inglés

**Importance:** The benefits and harms of adding long-acting muscarinic antagonists (LAMAs) to inhaled corticosteroids (ICS) and long-acting  $\beta_2$ -agonists (LABAs) for moderate to severe asthma remain unclear.

**Objective:** To systematically synthesize the outcomes and adverse events associated with triple therapy (ICS, LABA, and LAMA) vs dual therapy (ICS plus LABA) in children and adults with persistent uncontrolled asthma.

**Data sources:** MEDLINE, Embase, CENTRAL, ICTRP, FDA, and EMA databases from November 2017, to December 8, 2020, without language restriction.

**Study selection:** Two investigators independently selected randomized clinical trials (RCTs) comparing triple vs dual therapy in patients with moderate to severe asthma.

**Data extraction and synthesis:** Two reviewers independently extracted data and assessed risk of bias. Random-effects meta-analyses, including individual patient-level exacerbation data, were used. The GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) approach was used to assess certainty (quality) of the evidence.

**Main outcomes and measures:** Severe exacerbations, asthma control (measured using the Asthma Control Questionnaire [ACQ-7], a 7-item list with each item ranging from 0 [totally controlled] to 6 [severely uncontrolled]; minimal important difference, 0.5), quality of life (measured using the Asthma-related Quality of Life [AQLQ] tool; score range, 1 [severely impaired] to 7 [no impairment]; minimal important difference, 0.5), mortality, and adverse events.

**Results:** Twenty RCTs using 3 LAMA types that enrolled 11.894 children and adults (mean age, 52 years [range, 9-71 years]; 57.7 % female) were included. High-certainty evidence showed that triple therapy vs dual therapy was significantly associated with a reduction in severe exacerbation risk (9 trials [9.932 patients]; 22.7 % vs 27.4 %; risk ratio, 0.83 [95 % CI, 0.77 to 0.90]) and an improvement in asthma control (14 trials [11.230 patients]; standardized mean difference [SMD], -0.06 [95 % CI, -0.10 to -0.02]; mean difference in ACQ-7 scale, -0.04 [95 % CI, -0.07 to -0.01]). There were no significant differences in asthma-related quality of life (7 trials [5.247 patients]; SMD, 0.05 [95 % CI, -0.03 to 0.13]; mean difference in AQLQ score, 0.05 [95 % CI, -0.03 to 0.13]; moderate-certainty evidence) or mortality (17 trials [11.595 patients]; 0.12 % vs 0.12 %; risk ratio,

0.96 [95 % CI, 0.33 to 2.75]; high-certainty evidence) between dual and triple therapy. Triple therapy was significantly associated with increased dry mouth and dysphonia (10 trials [7.395 patients]; 3.0 % vs 1.8 %; risk ratio, 1.65 [95 % CI, 1.14 to 2.38]; high-certainty evidence), but treatment-related and serious adverse events were not significantly different between groups (moderate-certainty evidence).

**Conclusions and relevance:** Among children (aged 6 to 18 years) and adults with moderate to severe asthma, triple therapy, compared with dual therapy, was significantly associated with fewer severe asthma exacerbations and modest improvements in asthma control without significant differences in quality of life or mortality.

## Resultados de la terapia triple frente a la terapia dual en asma moderada-grave: revisión sistemática y metaanálisis

**Importancia.** Los beneficios y daños de añadir antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA) a los glucocorticoides inhalados (GCI) y los agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada (LABA) para el asma moderada a grave siguen sin estar claros.

**Objetivo.** Sintetizar sistemáticamente los resultados y acontecimientos adversos asociados con la terapia triple (GCI, LABA y LAMA) vs. la terapia dual (GCI más LABA) en niños y adultos con asma persistente no controlada.

**Fuentes de datos.** Bases de datos de MEDLINE, Embase, CENTRAL, ICTRP, FDA y EMA desde noviembre de 2017 hasta el 8 de diciembre de 2020, sin restricción de idioma.

**Selección de estudios:** Dos investigadores seleccionaron de forma independiente ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que comparaban la terapia triple frente a la dual en pacientes con asma moderada a grave.

**Extracción y síntesis de los datos.** Dos revisores extrajeron los datos de forma independiente y evaluaron el riesgo de sesgo. Se utilizaron metaanálisis de efectos aleatorios, que incluían datos de exacerbaciones a nivel de pacientes individuales. Se utilizó el enfoque Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) para evaluar la certeza (calidad) de la evidencia.

**Principales resultados y medidas.** Exacerbaciones graves, control del asma (medido mediante el Cuestionario de control del asma [ACQ-7], una lista de 7 elementos con cada elemento en un rango de 0 [totalmente controlado] a 6 [gravemente incontrolado]; diferencia mínima importante, 0,5), calidad de vida (medida con la herramienta Calidad de Vida Relacionada con el Asma [AQLQ]; rango de puntuación, 1 [deterioro grave] a 7 [sin deterioro]; diferencia mínima importante, 0,5), mortalidad y eventos adversos.

**Resultados.** Se incluyeron veinte ECA que utilizaron 3 tipos de LAMA y reclutaron 11.894 niños y adultos (edad media, 52 años [rango, 9-71 años]; 57,7 % mujeres). Se observó, con una evidencia de alta certeza, que la terapia triple vs. la terapia dual se asoció significativamente con una reducción del riesgo de exacerbaciones graves (9 ensayos [9.932 pacientes]; 22,7 % frente a 27,4 %; riesgo relativo, 0,83 [IC del 95 %, 0,77 a 0,90]) y una mejora en el control del asma (14 ensayos [11.230 pacientes]; diferencia de medias estandarizada [DME], -0,06 [IC del 95 %, -0,10 a -0,02]; diferencia de medias en la escala ACQ-7, -0,04 [IC del 95 %, -0,07 a -0,01]). No hubo diferencias significativas en la calidad de vida relacionada con el asma (7 ensayos [5.247 pacientes]; DME, 0,05 [IC del 95 %, -0,03 a 0,13]; diferencia de medias en la puntuación AQLQ, 0,05 [IC del 95 %,

-0,03 a 0,13]; evidencia de certeza moderada) o mortalidad (17 ensayos [11.595 pacientes]; 0,12 % frente a 0,12 %; riesgo relativo, 0,96 [IC del 95 %, 0,33 a 2,75]; evidencia de certeza alta) entre la terapia dual y triple. La terapia triple se asoció significativamente con un aumento de la sequedad bucal y disfonía (10 ensayos [7.395 pacientes]; 3,0 % frente a 1,8 %; riesgo relativo, 1,65 [IC del 95 %, 1,14 a 2,38]; evidencia de certeza alta), pero los acontecimientos adversos graves relacionados con el tratamiento no fueron significativamente diferentes entre los grupos (evidencia de certeza moderada).

**Conclusiones y pertinencia.** Entre los niños (de 6 a 18 años) y los adultos con asma moderada a grave, la terapia triple, en comparación con la terapia dual, se asoció significativamente con menos exacerbaciones graves del asma y mejoras modestas en el control del asma, sin diferencias significativas en la calidad de vida o mortalidad.

## Comentario del autor (Dr. Miguel Ángel Lobo Álvarez)

Como indican los autores de este metaanálisis, la combinación de glucocorticoides inhalados + LABA + LAMA, también llamada triple terapia (TT), es una cuestión controvertida o, al menos, lo ha sido durante los últimos años. Sin embargo, se han ido publicando cada vez más estudios que apuntan a la posible utilidad de esta combinación en pacientes con asma moderada-grave que no están bien controlados a pesar de un tratamiento adecuado con la combinación convencional (glucocorticoides inhalados + LABA). Los autores del metaanálisis que analizamos realizan una búsqueda de todos los estudios que se han llevado a cabo en los años 2018 a 2020 y, tras una rigurosa selección, obtienen 18 artículos basados en estudios con suficiente calidad, con un total de casi 12.000 pacientes reclutados en los mismos, lo que constituye una buena muestra de sujetos con asma con edades comprendidas entre los 9 y los 71 años.

En la tabla que resume los resultados principales del estudio se muestra la existencia de significación estadística en las siguientes variables: exacerbaciones graves, tiempo hasta la exacerbación grave, control del asma evaluado con el ACQ y función pulmonar evaluada mediante el FEV<sub>1</sub>. Sin embargo, la importancia clínica del efecto solo se puede considerar respecto del efecto observado en las exacerbaciones, siendo la magnitud del efecto sobre los síntomas y sobre la función pulmonar de escaso valor clínico.

En el análisis de subgrupos destacó el efecto observado en los pacientes que experimentaron al menos una exacerbación en el año previo, el uso de glicopirronio (frente a tiotropio y umeclidinio), la edad por encima de 17 años y el FEV<sub>1</sub> < 80 %.

Los resultados de este metaanálisis consolidan las recomendaciones de las dos guías más importantes en nuestro medio: la GINA 2021 y la GEMA 5.1. En la primera se recomienda el uso de la TT en niños mayores de cinco años (tiotropio en inhalador aparte) y en adultos a partir de 18 años (TT en un solo inhalador), si el asma no está controlada con dosis medias o altas de glucocorticoides inhalados. En el caso de la GEMA 5.1 se recomienda el uso de la TT mediante el uso de tiotropio (en diferentes inhaladores) o glicopirronio (en inhalador único) como tratamiento de mantenimiento en pacientes que no estén bien controlados con la combinación de un glucocorticoide inhalado a dosis medias o altas y un LABA.