



Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2013	Colaboración Cochrane	5,785	Sin especificar	Cates CJ, Karner C.	4:CD007313. Update of Cochrane Database Syst Rev. 2009;(2):CD007313. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Apr 30;4:CD007313

Texto en inglés

Background: traditionally inhaled treatment for asthma has used separate preventer and reliever therapies. The combination of formoterol and budesonide in one inhaler has made possible a single inhaler for both prevention and relief of symptoms (single inhaler therapy or SiT).

Objectives: to assess the efficacy and safety of budesonide and formoterol in a single inhaler for maintenance and reliever therapy in asthma compared with maintenance with inhaled corticosteroids (ICS) (alone or as part of current best practice) and any reliever therapy.

Search methods: we searched the Cochrane Airways Group trials register in February 2013.

Selection criteria: parallel, randomised controlled trials of 12 weeks or longer in adults and children with chronic asthma. Studies had to assess the combination of formoterol and budesonide as SiT, against a control group that received inhaled steroids and a separate reliever inhaler.

Data collection and analysis: we used standard methodological procedures expected by The Cochrane Collaboration.

Main results: we included 13 trials involving 13,152 adults and one of the trials also involved 224 children (which have been separately reported). All studies were sponsored by the manufacturer of the SiT inhaler. We considered the nine studies assessing SiT against best practice to be at a low risk of selection bias, but a high risk of detection bias as they were unblinded. In adults whose asthma was not well-controlled on ICS, the reduction in hospital admission with SiT did not reach statistical significance (Peto odds ratio (OR) 0.81; 95% confidence interval (CI) 0.45 to 1.44, eight trials, N = 8841, low quality evidence due to risk of detection bias in open studies and imprecision). The rates of hospital admission were low; for every 1000 people treated with current best practice six would experience a hospital admission over six months compared with between three and eight treated with SiT. The odds of experiencing exacerbations needing treatment with oral steroids were lower with SiT compared with control (OR 0.83; 95% CI 0.70 to 0.98, eight trials, N = 8841,

moderate quality evidence due to risk of detection bias). For every 100 adults treated with current best practice over six months, seven required a course of oral steroids, whilst for SiT there would be six (95% CI 5 to 7). The small reduction in time to first severe exacerbation needing medical intervention was not statistically significant (hazard ratio (HR) 0.94; 95% CI 0.85 to 1.04, five trials, N = 7355). Most trials demonstrated a reduction in the mean total daily dose of ICS with SiT (mean reduction was based on self-reported data from patient diaries and ranged from 107 to 385 µg/day). Withdrawals due to adverse events were more common in people treated with SiT (OR 2.85; 95% CI 1.89 to 4.30, moderate quality evidence due to risk of detection bias). Three studies including 4209 adults compared SiT with higher dose budesonide maintenance and terbutaline for symptom relief. The studies were considered as low risk of bias. The run-in for these studies involved withdrawal of LABA, and patients were recruited who were symptomatic during run-in. The reduction in the odds of hospitalisation with SiT compared with higher dose ICS did not reach statistical significance (Peto OR; 0.56; 95% CI 0.28 to 1.09, moderate quality evidence due to imprecision).

Fewer patients on SiT needed a course of oral corticosteroids (OR 0.54; 95% CI 0.45 to 0.64, high quality evidence). For every 100 adults treated with ICS over 11 months, 18 required a course of oral steroids, whilst for SiT there would be 11 (95% CI 9 to 12). Withdrawals due to adverse events were more common in people treated with SiT (OR 0.57; 95% CI 0.35 to 0.93, high quality evidence). One study included children (N = 224), in which SiT was compared with higher dose budesonide. There was a significant reduction in participants who needed an increase in their inhaled steroids with SiT, but there were only two hospitalisations for asthma and no separate data on courses of oral corticosteroids. Less inhaled and oral corticosteroids were used in the SiT group and the annual height gain was also 1 cm greater in the SiT group, (95% CI 0.3 cm to 1.7 cm). The results for fatal serious adverse events were too rare to rule out either treatment being harmful. There was no significant difference found in non-fatal serious adverse events for any of the comparisons.

Authors' conclusions: single inhaler therapy has now been demonstrated to reduce exacerbations requiring oral corticosteroids against current best practice strategies and against a fixed higher dose of inhaled steroids. The strength of evidence that SiT reduces hospitalisation against these same treatments is weak.

There were more discontinuations due to adverse events on SiT compared to current best practice, but no significant differences in serious adverse events. Our confidence in these conclusions is limited by the open-label design of the trials, and by the unknown adherence to treatment in the current best practice arms of the trials. Single inhaler therapy can reduce the risk of asthma exacerbations needing oral corticosteroids in comparison with fixed dose maintenance ICS and separate relief medication. The reduced odds of exacerbations with SiT compared with higher dose ICS should be viewed in the context of the possible impact of LABA withdrawal during study run-in. This may have made the study populations more likely to respond to SiT. Single inhaler therapy is not currently licensed for children under 18 years of age in the United Kingdom and there is currently very little research evidence for this approach in children or adolescents.

Combinación de formoterol y budesónida como tratamiento de mantenimiento y alivio frente a la mejor práctica clínica (incluyendo tratamiento de mantenimiento con corticosteroides

inhalados), para el asma crónica en adult

Antecedentes: tradicionalmente, el tratamiento inhalado para el asma ha empleado métodos separados de prevención y alivio. La combinación de formoterol y budesónida en un inhalador ha permitido un inhalador único para la prevención y el alivio de los síntomas (tratamiento con un solo inhalador). Objetivos: evaluar la eficacia y la seguridad de formoterol y budesónida en un solo inhalador para el tratamiento de mantenimiento y alivio del asma en comparación con mantenimiento con corticosteroides inhalados (CI) (solos o como parte de la mejor práctica actual) y cualquier tratamiento de alivio. Métodos de búsqueda: se hicieron búsquedas en el registro de ensayos del Grupo Cochrane de Vías Respiratorias (Cochrane Airways Group) en febrero de 2013. Criterios de selección: ensayos controlados aleatorios paralelos de 12 semanas o más de duración en adultos y niños con asma crónica. Los estudios tenían que evaluar la combinación de formoterol y budesónida como tratamiento con un solo inhalador versus un grupo control que recibió esteroides inhalados y otro inhalador de alivio. Obtención y análisis de los datos: se utilizaron los procedimientos metodológicos estándar recomendados por La Colaboración Cochrane. Resultados principales: se incluyeron 13 ensayos en los que participaron 13.152 adultos, y en uno de los ensayos también participaron 224 niños (que se informaron por separado). Todos los estudios fueron patrocinados por el fabricante del inhalador para el tratamiento con un solo inhalador. Nueve estudios que evaluaron el tratamiento con un solo inhalador versus la mejor práctica se consideraron con bajo riesgo de sesgo de selección, pero con alto riesgo de sesgo de detección porque no fueron cegados.

En los adultos con asma que no estaba bien controlada con los CI, la reducción del ingreso hospitalario con el tratamiento con un solo inhalador no alcanzó significación estadística (odds ratio de Peto [OR] 0,81; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,45 a 1,44; 8 ensayos, n = 8841, pruebas de calidad deficiente debido al riesgo de sesgo de detección en los estudios abiertos y a la falta de precisión). Las tasas de ingreso hospitalario fueron bajas; por cada 1.000 pacientes tratados con la mejor práctica actual, seis experimentarían un ingreso hospitalario en el transcurso de seis meses, en comparación con entre tres y ocho en los pacientes tratados con un solo inhalador. Las probabilidades de presentar exacerbaciones que necesitaron tratamiento con esteroides orales fueron menores con el tratamiento con un solo inhalador comparado con control (OR 0,83; IC del 95 %: 0,70 a 0,98; 8 ensayos, n = 8.841, pruebas de calidad moderada debido al riesgo de sesgo de detección). Por cada 100 adultos tratados con la mejor práctica actual durante seis meses, siete requirieron un ciclo de esteroides orales, mientras que con el tratamiento con un solo inhalador lo necesitarían seis (IC del 95 %: 5 a 7). La reducción pequeña en el tiempo hasta la primera exacerbación grave que necesitó intervención médica no fue estadísticamente significativa (cociente de riesgos instantáneos [CRI] 0,94; IC del 95 %: 0,85 a 1,04; 5 ensayos, n = 7.355). La mayoría de los ensayos demostró una reducción en la dosis diaria total media de los CSI con el tratamiento con un solo inhalador (la reducción media se basó en los datos autoinformados de los diarios de los pacientes y varió de 107 a 385 µg/día). Los abandonos debido a eventos adversos fueron más frecuentes en los pacientes con tratamiento con un solo inhalador (OR 2,85; IC del 95 %: 1,89 a 4,30; pruebas de calidad moderada debido al riesgo de sesgo de detección).

Tres estudios con 4.209 adultos compararon el tratamiento con un solo inhalador con el tratamiento de mantenimiento con budesónida a dosis más altas y terbutalina para el alivio de los síntomas. Los estudios presentaron un bajo riesgo de sesgo. La implementación de estos estudios incluyó el retiro de los agonistas beta de acción prolongada, y los pacientes se reclutaron si estaban sintomáticos durante la implementación. La reducción de las probabilidades de hospitalización con el tratamiento con un solo inhalador en comparación con CI a dosis más alta no alcanzó significación estadística (OR de Peto; 0,56; IC del 95 %: 0,28 a 1,09; pruebas de calidad moderada debido a la falta de precisión). Menos pacientes con tratamiento con un solo inhalador

necesitaron un ciclo de corticosteroides orales (OR 0,54; IC del 95 %: 0,45 a 0,64; pruebas de alta calidad). Por cada 100 adultos tratados con CI durante 11 meses, 18 requirieron un ciclo de esteroides orales, mientras que con el tratamiento con un solo inhalador lo necesitarían 11 (IC del 95 %: 9 a 12). Los abandonos debidos a eventos adversos fueron más frecuentes en los pacientes con tratamiento con un solo inhalador (OR 0,57; IC del 95 %: 0,35 a 0,93; pruebas de alta calidad).

Un estudio incluyó niños ($n = 224$) en los que el tratamiento con un solo inhalador se comparó con budesónida a dosis mayores. Con el tratamiento con un solo inhalador hubo una disminución significativa de los participantes que necesitaron aumentar sus esteroides inhalados, pero hubo sólo dos hospitalizaciones por asma y ningún dato separado sobre los ciclos de corticosteroides orales. Se utilizaron menos corticosteroides inhalados y orales en el grupo de tratamiento con un solo inhalador y la ganancia de talla anual también fue 1 cm mayor en este grupo (IC del 95%: 0,3 a 1,7 cm).

Los resultados para los eventos adversos graves mortales fueron demasiado poco frecuentes para descartar cualquier efecto perjudicial de los tratamientos. No se encontraron diferencias significativas en los eventos adversos graves no mortales en las comparaciones.

Conclusiones de los autores: se ha demostrado que el tratamiento con un solo inhalador reduce las exacerbaciones que requieren corticosteroides orales frente a las estrategias de mejor práctica actual y frente a una dosis mayor fija de esteroides inhalados. La fortaleza de las pruebas de que el tratamiento con un solo inhalador reduce la hospitalización versus estos mismos tratamientos es débil. Hubo más abandonos debido a eventos adversos con el tratamiento con un solo inhalador en comparación con la mejor práctica actual, pero las diferencias no fueron significativas con respecto a los eventos adversos graves. La confianza en estas conclusiones es limitada por el diseño abierto de los ensayos y por el cumplimiento incierto del tratamiento en los brazos de mejor práctica actual de los ensayos.

El tratamiento con un solo inhalador puede reducir el riesgo de exacerbaciones del asma que requieren el uso de corticosteroides orales en comparación con dosis fijas de CI de mantenimiento y medicación de alivio separada. La reducción en las probabilidades de exacerbaciones con el tratamiento con un solo inhalador en comparación con CI a dosis mayores se debe analizar en el contexto de la posible repercusión de la retirada de beta-agonistas de acción prolongada durante la realización del estudio. Lo anterior puede haber hecho que fuera más probable que las poblaciones de estudio respondieran al tratamiento con un solo inhalador. El tratamiento con un solo inhalador actualmente no se autoriza en niños menores de 18 años de edad en el Reino Unido, y en estos momentos existen muy pocos datos de estudios de investigación sobre esta estrategia en niños o adolescentes.