

## “Triple terapia en asma”

Dra. Beatriz Rojas Hijazo.

*Servicio de Alergología Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.*

El asma es una enfermedad obstructiva de las vías aéreas, de gran prevalencia, que afecta a la totalidad del árbol bronquial.

Los objetivos del manejo del asma son alcanzar el control de los síntomas y evitar exacerbaciones<sup>1</sup>. Los corticoides inhalados (ICS) son la base del tratamiento del asma, solos o en combinación con  $\beta_2$ -agonistas de larga duración (LABA)<sup>2</sup>. Sin embargo, muchos pacientes en tratamiento con una combinación de ICS/LABA no tienen controlada su enfermedad<sup>3</sup>. En estos pacientes, la adición de un antagonista muscarínico de larga duración (LAMA) ha demostrado que mejora la función pulmonar y reduce el riesgo de exacerbaciones<sup>4</sup>, y es en la actualidad una opción terapéutica (la Guía Global Initiative for Asthma (GINA) recomienda el uso de Tiotropio como una opción terapéutica a añadir en los escalones 4 o 5)<sup>2</sup>. Los datos que apoyan esta recomendación fueron aportados por estudios en los que el tiotropio como LAMA se añadía a combinaciones de ICS/LABA empleando inhaladores diferentes<sup>5,6</sup>. El empleo de inhaladores distintos, con diferente diseño y distintas técnicas de inhalación y regímenes de dosis, no es únicamente un inconveniente para pacientes y profesionales de la salud que proporcionan instrucciones para un correcto uso del inhalador, sino que también puede llevar a una mala adherencia al tratamiento y a una liberación subóptima del tratamiento debido a un uso incorrecto del dispositivo<sup>7,8,9,10</sup>.

Las vías aéreas pequeñas, que se definen como las de un diámetro de 2 mm o menos, contribuyen a producir la resistencia de las vías respiratorias en los pacientes con una enfermedad respiratoria obstructiva<sup>11</sup>. Varios inhaladores con triple terapia en un único inhalador se han comercializado para su uso en asma. Sólo uno de ellos contiene una formulación extrafina (con un diámetro aerodinámico de la masa media de  $<2\mu\text{m}$ ) de dipropionato de beclometasona (ICS), fumarato de formoterol dihidrato (LABA) y glicopirronio (LAMA) liberada mediante un inhalador presurizado de dosis medida. Esta formulación extrafina mejora el depósito en la pequeña vía aérea, lo cual es importante dado que los pacientes asmáticos con disfunción de la pequeña vía aérea (DVAP) tienden a tener pobre control del asma, peor calidad de vida y mayor riesgo de sufrir exacerbaciones<sup>13</sup>.

Esta triple terapia extrafina se evaluó en dos ensayos clínicos (TRIMARAN y TRIGGER) de fase III, doble ciego, aleatorizados, multicéntricos, de grupos paralelos, de 52 se-



manas de duración, en los que se comparaba la eficacia y la seguridad de una combinación de dipropionato de beclometasona (BDP), fumarato de formoterol (FF) y glicopirronio (G) a dosis medias de ICS (100/6/10µg dos inhalaciones dos veces al día) versus BDP/FF 100/6 µg (TRIMARAN), y una combinación de DBP/FF/G con dosis altas de ICS (200/6/10µg dos inhalaciones dos veces al día) versus BDP/FF 200/6 µg (TRIGGER), en pacientes adultos con asma no controlada con dosis medias (TRIMARAN) o altas (TRIGGER) de ICS/LABA. Además, en el ensayo TRIGGER se incluyó un grupo control abierto con BDP/FF a altas dosis junto con tiotropio<sup>14</sup>. En este grupo control abierto del estudio TRIGGER, la dosis de tiotropio era de 2,5 µg, dos inhalaciones una vez al día. Los pacientes debían cumplir, en ambos ensayos, los siguientes criterios de inclusión: edad entre 18 y 75 años, diagnóstico de asma antes de los 40 años; mal control del asma (ACQ-7  $\geq 1,5$ ) a pesar de un tratamiento de mantenimiento con una combinación de GCI a dosis medias/altas (según el estudio: TRIMARAN/TRIGGER) y LABA desde al menos las 4 semanas previas a la inclusión del estudio; presentar un asma reversible (FEV1 < 80% pre-broncodilatador, y un cambio de la FEV1 > 12% y superior a 200 ml tras 10-15 min de haber administrado 400 µg de salbutamol inhalado); haber tenido al menos una exacerbación en el último año que requiriese tratamiento con glucocorticoides orales (GCO), acudir a urgencias y/u hospitalización. Se excluyeron a los pacientes con asma muy grave, que hubiesen presentado una exacerbación grave en las últimas 4 semanas, fumadores o exfumadores de  $\geq 10$  paquetes al año, con otra enfermedad pulmonar (ej. EPOC) o cardiovascular (CV), con alteraciones analíticas o en tratamiento con terapia biológica. A lo largo de las 52 semanas que duró el período de tratamiento los pacientes acudían a sus visitas en las cuales se recogían datos espirométricos, exacerbaciones asmáticas que hubieran tenido y el historial de PEF-pre-dosis recogido por la mañana y por la noche. El objetivo principal del desarrollo clínico fue cuantificar la contribución de Glicopirronio a una combinación a dosis fijas de BDP/FF. Para ello se plantearon los dos estudios con el fin de demostrar la superioridad de la combinación BDP/FF/GLI frente a BDP/FF en dosis equipotentes de GCI, utilizando como variables coprimarias:

- Mejora en la función pulmonar, cuantificada como el cambio en el FEV1 pre-dosis en la semana 26 respecto al basal
- Tasa anual de exacerbaciones moderadas y graves en la semana 52.

Como variables secundarias clave se establecieron las siguientes:

- Cambios en el FEV1 pico (0-3 h) post-dosis en la semana 26 respecto al basal
- Cambios en el pico de flujo espiratorio (PEF) matutino en la semana 26 respecto al basal
- Tasa anual de exacerbaciones graves en la semana 52.

Respecto a los resultados, en comparación con el grupo BDP / FF, el FEV<sub>1</sub> pre-dosis de la semana 26, mejoró en el grupo BDP/FF/GLI en 57 ml (IC 95% 15-99; p=0,0080) en TRIMARAN y en 73 ml (26-120; p=0,0025) en TRIGGER, con reducciones en la tasa de exacerbaciones moderadas y severas en la semana 52 del 15% (RR 0,85, IC 95% 0,73-0,99; p=0,033) en TRIMARAN y 12% (0,88, IC 95% 0,75-1,03; p=0,11) en TRIGGER. El objetivo principal de eficacia en los ensayos clínicos se consiguió en el estudio TRIMARAN

pero no en el estudio TRIGGER, ya que la prueba de superioridad de la variable coprimaria de exacerbación moderada-grave no alcanzó significación estadística aunque sí una tendencia clara a favor de la triple terapia. El ensayo TRIGGER incluyó un tercer grupo de tratamiento con BDP/FF y TIO. Éste mostró la no inferioridad de la triple terapia fija (BDP/FF/GLI) a dosis altas frente a BDP/FF y TIO.

En lo que respecta al perfil de seguridad, éste es consistente con el ya conocido para los componentes de esta combinación, siendo las exacerbaciones y la nasofaringitis los efectos adversos (EA) más frecuentes. La incidencia y gravedad de EA y RAM fue similar entre los distintos grupos de tratamiento. Asimismo, las tasas de discontinuación del tratamiento y mortalidad fueron muy bajas.

Con el fin de aportar información sobre la eficacia en el grupo de pacientes de mayor gravedad se llevaron a cabo varios análisis post hoc. Uno de ellos se hizo sobre un subgrupo de pacientes con limitación persistente al flujo aéreo, definido como una FEV1  $\leq 80\%$  y un índice FEV1/FVC  $\leq 0,7$  tras la administración del broncodilatador. Se estudió este subgrupo de pacientes en el estudio TRIGGER dado que era el más comparable a los pacientes con asma incluidos en los estudios PrimoTinA que evaluaban los efectos de añadir tiotropio al tratamiento doble con dosis altas de ICS/LABA4. Este análisis post hoc sugiere que la triple terapia extrafina con BDP/FF/G podría ser particularmente beneficiosa en el fenotipo de pacientes con asma que presentan limitación persistente al flujo aéreo (FEV1/FVC  $< 0,7$ ) y que tienen un bajo control a pesar del tratamiento con ICS/LABA<sup>15</sup>.

En otro de los análisis post hoc, basándose en estudios que evalúan la tendencia a las exacerbaciones de asma en los meses de invierno<sup>16,78</sup>, se investigó las variaciones estacionales de las exacerbaciones asmáticas moderadas y severas de pacientes en tratamiento con BDP/FF/G vs BDP/FF que habían sido reclutados en el estudio TRIMARAN y TRIGGER<sup>14</sup>. Este análisis post hoc sugiere que la triple terapia extrafina con BDP/FF/G reduce las variaciones estacionales, particularmente en invierno, de las exacerbaciones de asma. Mientras que los pacientes que recibieron BDP/FF presentaron exacerbaciones asmáticas principalmente en invierno. Sin embargo, la adición de un antagonista muscarínico de larga duración a este grupo de pacientes redujo esta variación estacional<sup>18</sup>.

En otro estudio post hoc se estudió la eficacia relativa de BDP/FF/G vs BDP/FF en la tasa de exacerbaciones moderadas y graves y en las variables coprimarias utilizadas en el estudio TRIMARAN y TRIGGER clasificando a los pacientes en dos subgrupos según los niveles de eosinófilos en sangre ( $\leq 300$  versus  $>300$  eosinófilos/ $\mu\text{L}$ )<sup>19</sup>. Es sabido que los niveles de eosinófilos pueden predecir la respuesta a corticoides en pacientes con asma<sup>20</sup> y que los niveles de eosinófilos se pueden utilizar para guiar el tratamiento. Además, el aumento en los niveles de eosinófilos en pacientes con asma (especialmente con asma grave) se correlacionan con el riesgo de exacerbaciones<sup>21</sup>. En el ensayo TRIMARAN, la eficacia de BDP/FF/G vs BDP fue superior en las 3 variables coprimarias en el subgrupo de pacientes con  $\leq 300$  células/ $\mu\text{L}$ . Sin embargo, en TRIGGER no hubo diferencias respecto a la eficacia de los tratamientos en ninguna de las variables coprimarias según los niveles de eosinófilos. Tampoco hubo diferencias en la tasa de exacerbaciones moderadas o graves en ninguno de los subgrupos de pacientes ( $\leq 300$  versus  $>300$  eosinófilos/ $\mu\text{L}$ ).



Como ya se ha comentado, la disfunción de las vías aéreas pequeñas (DVAP) tiene una contribución sustancial a la obstrucción de las vías aéreas, que es una característica distintiva del asma, pero no está claro su papel en cuanto a la gravedad y el control de dicha enfermedad. El estudio *Assessment of Small Airways Involvement in Asthma* (ATLANTIS) es el estudio más grande realizado hasta la fecha (con un total de 773 pacientes con asma y 99 pacientes de control sin obstrucción de vías aéreas evaluables) que se diseñó específicamente para determinar la prevalencia y los efectos de la DVAP en pacientes con asma<sup>13</sup>. Es un estudio de cohorte prospectivo, multinacional (se reclutaron pacientes de Alemania, Brasil, Canadá, China, España, Estados Unidos, Italia, Países Bajos y Reino Unido), de 1 año, en el que participaron pacientes con asma de todos los niveles de gravedad, así como participantes de control sin enfermedades de las vías aéreas. Hasta el momento, los estudios realizados de la DVAP en el asma se habían llevado a cabo en muestras pequeñas y subgrupos de pacientes con asma. Se había propuesto que la DVAP se producía a todos los niveles de gravedad del asma, mientras que algunos estudios<sup>11,12</sup>, sugerían que su prevalencia aumentaba con la gravedad del asma. Sin embargo, no estaba claro qué porcentaje de personas con asma presentaban también una DVAP ni cuál era la prueba o combinación de pruebas que permite caracterizar mejor la DVAP. Hasta el momento no había estudios previos que hubieran comparado todos los métodos de detección de DVAP.

El objetivo del estudio ATLANTIS fue identificar qué combinación de biomarcadores, pruebas fisiológicas y técnicas de imagen permiten caracterizar mejor la presencia y el grado de DVAP en el asma, así como la asociación de estas pruebas con las características del asma. También se estableció como objetivo elaborar una puntuación que indicara el grado de presencia de DVAP en cada paciente concreto y evaluar la utilidad de esta puntuación para predecir la gravedad del asma, el control de la enfermedad, la calidad de vida y los antecedentes de exacerbaciones.

Se reclutaron pacientes de entre 18 y 65 años de edad, con el diagnóstico clínico de asma realizado al menos 6 meses antes. Los criterios de inclusión exigían también que los pacientes presentaran un asma estable con cualquier tratamiento regular previo a una dosis estable durante como mínimo 8 semanas antes de la evaluación inicial y que hubieran fumado como máximo 10 paquetes/año a lo largo de su vida. Los principales criterios de exclusión para los participantes con asma fueron un diagnóstico previo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y una exacerbación asmática durante las 8 semanas previas a la evaluación inicial. En los participantes de control se exigió que no hubiera habido síntomas respiratorios compatibles con asma o EPOC en los últimos 2 años, una espirometría normal, una respuesta de vías aéreas normal y que hubieran fumado como máximo 10 paquetes/año. Se evaluó a todos los participantes mediante espirometría, ple-tismografía corporal, oscilometría de impulsos, lavado de nitrógeno espirado múltiple, TAC (en algunos participantes) y cuestionarios acerca del control del asma (Asthma Control Test (ACT) y Asthma Control Questionnaire 6 (ACQ-6), la calidad de vida relacionada con el asma (en ambos casos tan solo en los participantes con asma) mediante el European Quality of life score (EuroQoL 5D-5L) y estado de salud. Se aplicaron modelos de ecuaciones estructurales en los participantes con asma para evaluar la contribución de todas las variables fisiológicas y de TAC a la DVAP, y basándose en ello se definieron puntuaciones

de DVAP clínica y de DVAP TAC. Clasificaron a los pacientes con asma en grupos de DVAP con una agrupación basada en el modelo y compararon la gravedad del asma, el control del asma y el uso de asistencia sanitaria durante el año anterior según la puntuación de DVAP y el grupo de DVAP. Los resultados de la oscilometría de impulsos y la espirometría, que se emplearon para evaluar la disfunción de las vías aéreas de tamaño pequeño a medio, fueron los parámetros que contribuyeron en mayor medida a la puntuación de DVAP clínica y fueron diferentes en los dos grupos de DVAP. Los participantes del grupo de DVAP clínica 1 (n=452) tenían una DVAP más leve que la de los participantes del grupo 2. Los participantes del grupo de DVAP clínica 2 (n=312) tenían unos resultados de DVAP fisiológica anormales en comparación con los del grupo 1, en especial en cuanto a las mediciones de la oscilometría de impulsos y la espirometría, y los participantes del grupo 2 presentaban también un asma más grave (por lo que respecta al control del asma, los tratamientos, las exacerbaciones y la calidad de vida) que el grupo 1. Las puntuaciones de DVAP clínica fueron más altas (lo cual indicaba una DVAP más grave) en el grupo 2 que en el grupo 1 y se observó que estas puntuaciones estaban relacionadas en el control del asma, la gravedad del asma y las exacerbaciones. La puntuación de DVAP TAC mostró una asociación significativa con la gravedad del asma según los criterios de la GINA. El grupo 2 de DVAP TAC tenía un asma más grave. Las puntuaciones de DVAP clínica y de DVAP TAC mostraron una correlación significativa pero débil. La DVAP basada en las exploraciones de TAC aporta datos sobre el cociente RV/TLC y sobre el deterioro de la ventilación en las vías aéreas más periféricas, mientras que las medidas fisiológicas muestran resultados derivados de las vías aéreas de conducción pequeñas y medias y de las vías periféricas.

En este estudio se puso de manifiesto que la DVAP está presente en el asma de cualquier nivel de gravedad, con una prevalencia máxima en las personas con asma más grave (GINA 5). Además, la DVAP está relacionada con la estabilidad del asma, la gravedad, la calidad de vida, la frecuencia de las exacerbaciones y el uso de recursos de asistencia sanitaria y este trastorno puede establecerse con medidas clínicamente aplicables y fáciles de llevar a cabo, como la oscilometría de impulsos y la espirometría. Se observó que la prevalencia de la DVAP depende de la medida fisiológica utilizada (es decir, la localización y el tipo de estrechamiento de la vía aérea). Es de destacar la observación de que ninguna variable define por sí sola la DVAP, pero tanto la oscilometría de impulsos como el lavado de nitrógeno espirado múltiple (MBNW), los volúmenes pulmonares y la espirometría pueden contribuir a definirla. La prevalencia máxima de la DVAP fue la registrada con el empleo del FEF<sub>25-75</sub> (68%) y de la disminución de la FVC (73%), que reflejan, ambas, probablemente la obstrucción de las vías aéreas de tamaño pequeño y medio.

En análisis posteriores de este estudio se presentaron los datos longitudinales del ATLANTIS<sup>23</sup>, después de un año de seguimiento. El objetivo fue evaluar el valor prospectivo de las herramientas disponibles en la práctica para evaluar la DVAP en el asma en función de las pruebas fisiológicas (oscilometría de impulsos, volúmenes pulmonares, MBNW y FEF<sub>25-75</sub>) y pruebas de imagen utilizadas en el estudio de cohorte inicial, así como determinar si esas pruebas se correlacionaban significativamente con el control del asma, la calidad de vida y el número de exacerbaciones. Con base en los resultados de modelos de regresión se encontró que R5-R20 (resistencia de la pequeña a mediana vía aérea a 5 y 20 Hz), AX (área de reactancia) y X5 (reactancia o distensibilidad de las vías aéreas pe-



queñas más centrales a 5 Hz) estaban constantemente asociados con ACQ-6, ACT y las exacerbaciones. Debido a que estas variables estaban altamente correlacionadas entre sí, se elaboró una escala de puntuaciones que comprendía el porcentaje predicho de R5-R20, AX y X5. Para el porcentaje predicho de R5-R20, AX Y X5 asignamos una puntuación de 1, 2 y 3 a los terciles bajo, medio y alto de la distribución correspondiente. La puntuación mínima era de 3 (1+1+1) y la máxima de 9 (3+3+3).

Los resultados de este estudio mostraron que las pruebas fisiológicas oscilometría de impulsos, volúmenes pulmonares, MBNW y FEF<sub>25-75</sub> se correlacionaron significativamente con el control del asma y las exacerbaciones (correlación de Spearman 0,20-0,25,  $p < 0,0001$  después de la corrección de Bonferroni). Únicamente FEV1 se correlacionó con la calidad de vida.

El aumento de las puntuaciones de la oscilometría de impulsos se relacionó directamente con un aumento de las exacerbaciones. A medida de aumentaba la puntuación aumentaba la resistencia de la pequeña vía aérea, aumentando las exacerbaciones. El aumento de un punto en la escala se correspondía con un incremento de un 16% en la tasa de exacerbaciones. Se encontró una asociación significativa entre la puntuación ordinal y las puntuaciones ACT, pero no entre las puntuaciones ACQ-6 y EuroQol 5D-5L.

Las pruebas de imagen utilizadas no se correlacionaron significativamente con el control del asma, la calidad de vida o las exacerbaciones.

Como conclusión, los hallazgos de este estudio de cohorte longitudinal indican que la DPVA predice el control del asma y el número de exacerbaciones experimentadas. Aunque instructivo, la escala de puntuaciones de la DPVA no se puede aplicar directamente en la práctica clínica.

Para una atención óptima de los pacientes con asma, se debe evaluar la función de las vías respiratorias pequeñas y grandes así como los biomarcadores como parte del fenotipado del asma.

1. Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management: treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. *Eur Respir J* 2019; 53: 1901046.
2. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (Internet). 2020 (cited 2020 Sep 8). <https://finasthma.org/gina-reports/>.
3. Bateman ED, Bousquet J, Busse WW, Clark TJH, Gul N, Gibbs M, et al. Stability of asthma control with regular treatment: an analysis of the Gaining Optimal Asthma control (GOAL) study. *Allergy* 2008;63:932-8. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01724.x>

4. Kerstjens HAM, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012;367:1198-207. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1208606>.
5. Kew KM, Dahri K. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;1: CD011721
6. Sobieraj DM, Baker WL, Nguyen E, et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting muscarinic antagonists with asthma control in patients with uncontrolled, persistent asthma. *JAMA* 2018;319:1473-1484.
7. Delea TE, Hagiwara M, Stanford R, et al. Effects of fluticasone propionate/salmeterol combination on asthma-related health care resource utilization and costs and adherence in children and adults with asthma. *Clin Ther* 2008;30:560-571.
8. Marceau C, Lemi re C, Berbiche D, et al. Persistence, adherence and effectiveness of combination therapy among adult patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:574-581.
9. Stolf SW, Stempel DA, Meyer J, et al. Improved refill persistence with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:245-251.
10. Stempel DA, Stolf SW, Carranza Rosenzweig JR, et al. Adherence to asthma controller medication regimens. *Respir Med* 2005;99:1263-1267.
11. Van der Wiel E, ten Hacken NH, Postma DS, van den Berge M. Small-airways dysfunction associates with respiratory symptoms and clinical features of asthma: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 646–57.
12. Lipworth B, Manoharan A, Anderson W. Unlocking the quiet zone the small airway asthma phenotype. *Lancet Respir Med* 2014;2:497-506
13. Postma DS; Brightling C, Baldi S, Van den Berge , Fabbri LM, Gagnatelli A, et al. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2019;7:402-16.
14. Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, Papi A, Singh D, Corre S, et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet* 2019;394:1737-49.
15. Singh D, Virchow C, Walter Canonica G, et al. Extrafine triple therapy in patients with asthma and persistent airflow limitation. *Eur Respir J*. 2020 Sep 24;56(3):2000476.
16. Johnston NW, Sears MR. Asthma exacerbations, 1: epidemiology. *Thorax* 2006;61:722-8.
17. Sears MR. Epidemiology of asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:662-8.
18. Papi A, Virchow C, Singh D, et al. Extrafine triple therapy and asthma exacerbation seasonality: TRIMARAN and TRIGGER post hoc analyses. *J Allergy Clin Immunol* 2021;148:262-5.
19. Singh D, Virchow C, Canonica G. Determinants of response to inhaled extrafine triple therapy in asthma: analyses of TRIMARAN and TRIGGER. *Respir Res* 2020;21:285
20. Green RH, Brightling CE, Woltmann G et al. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002;57:875-9.
21. Suruky RY, Daugherty JB, Boudiaf n, Albers FC. The frequency of asthma exacerbations and healthcare utilization in patients with asthma from the UK and USA. *Bmc Pulm Med* 2017;17:74.
22. Anderson WJ, Zajda E, Lipworth BJ. Are we overlooking persistent small airways dysfunction in community managed asthma). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:185-89.
23. Kraft M, Richardson M, Hallmark B, et al. The role of small airway dysfunction in asthma control and exacerbations: a longitudinal, observational analysis using data from the ATLANTIS study. *Lancet Respir Med* 2022;10 (7):661-668.