

## Asthma & COPD

# Die distale Lunge im Fokus des Interesses

**Die «Assessment of Small Airways Involvement in Asthma»-(ATLANTIS)-Studie war die erste grosse, multinationale Studie zur Rolle der distalen Atemwege im Rahmen von Asthma bronchiale. ATLANTIS zeigte, dass eine SAD bei Asthma aller Schweregrade vorhanden ist und dass sich SAD-Marker zur Prä-diktion von Asthmakontrolle und Exazerbationsrisiko eignen.**

Sowohl bei einem Asthma bronchiale als auch bei einer chronisch obstruktiven pulmonalen Erkrankung (COPD) werden die Verbesserung der Symptomatik und die Prävention von Exazerbationen angestrebt. Bei beiden Erkrankungen sollte regelmässig die Lungenfunktion überprüft werden. Dies geschieht in der klinischen Realität durch Messung der Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>) und der forcierten Vitalkapazität (FVC). Allerdings weist Prof. Monika Kraft, Icahn School of Medicine at Mount Sinai in New York, darauf hin, dass die Einsekundenkapazität einen entscheidenden Nachteil hat: Sie erlaubt keine Aussagen über den Zustand der kleinen Atemwege mit weniger als zwei Millimetern Durchmesser. Aktuelle Entwicklungen, einerseits in der Bildgebung und andererseits bei den physiologischen Messverfahren, haben jedoch den Zugang zu dieser «stillen Zone» der Lunge in den vergangenen Jahren erleichtert. Hinweise auf die klinische Bedeutung einer Beteiligung der kleinen Atemwege gibt es seit mehr als 20 Jahren. So zeigen Bronchogramme bei schwerem und fortgeschrittenem Asthma eine deutliche Ausdünnung der peripheren Bereiche des Bronchialbaums, zunehmend mit der Schwere der Erkrankung. Die distale eosinophile Entzündung erwies sich als assoziiert mit einem Verlust an Lungenfunktion (1). Auch eine Assoziation einer «Small Airway Disease» (SAD) mit tödlichen Asthmaverläufen wurde nachgewiesen (2). Verfahren, mit denen Informationen über die distale Lunge gewonnen werden können, sind die Ganzkörperplethysmographie und die Impulsoszilometrie, FEF 25% bis 75% (definiert als forcierte expiratorische Flussrate bei 25 bis 75% der Vitalkapazität) sowie die verschiedenen Stickstoffauswaschtests, die Aussagen bis in den Bereich der Azini ermöglichen.

### Small Airway Disease auch bei COPD von Bedeutung

Kraft betonte, dass eine Dysfunktion der distalen Atemwege auch im Kontext einer COPD klinisch relevant und aussagekräftig sei. Sie kann beispielsweise ein früher Vorläufer eines Emphysems sein und zu einer Überblähung führen, die wiederum eine reduzierte Belastbarkeit, Dyspnoe und Dekonditionierung bedingt. Die Dysfunktion der distalen Atemwege tritt als Folge des Rauchens und/oder einer Exposition gegen-

über Umweltschadstoffen ein und wird durch zunehmendes Alter und Übergewicht verstärkt. Studiendaten zeigen einen Verlust an distalen Atemwegen, der bereits bei leichter Erkrankung nachweisbar ist, in höheren GOLD-Stadien jedoch noch einmal deutlicher wird (3).

Kraft: «Wenn wir die Dysfunktion der distalen Atemwege mit bildgebenden Verfahren oder Lungenfunktionstests messen können, können wir auf diesem Weg auch die Frühdiagnostik der COPD verbessern.» Auch bei einem Asthma bronchiale liegt eine Dysfunktion der kleinen Atemwege bereits zu einem Zeitpunkt vor, an dem in aller Regel noch keine Asthmad diagnose vorliegt. Gerade bei Kindern sei Asthma vor allem ein Problem der distalen Lunge, das mit zunehmendem Alter nach proximal vorrücke. Die entscheidende Frage bei beiden Erkrankungen sei, ob sich durch eine Behandlung der distalen Atemwege die Progression der Erkrankung von Atemwegen und Parenchym aufhalten lasse.

### ATLANTIS: Asthma-Kohorte mit mehr als 700 Patienten

Um mehr und bessere Evidenz zur Bedeutung der kleinen Atemwege für die Diagnose, die Therapie und die Prognose von Asthma zu generieren, wurde die Studie ATLANTIS (AssessmenT of small Airways involvemeNT In asthma) ins Leben gerufen. Die Studie soll die physiologischen und bildgebenden Variablen identifizieren, die das Vorhandensein und die Ausprägung einer Erkrankung der kleinen Atemwege im Rahmen von Asthma sowie die Assoziationen mit Exazerbationen, Asthmakontrolle und Lebensqualität erfassen. Damit wird in ATLANTIS auch die Frage gestellt, welche Testverfahren am besten zur Diagnostik einer SAD geeignet sind und am besten mit Asthmakontrolle und zukünftigem Risiko von Exazerbationen korrelieren. Überprüft wurden Spirometrie, die Messung der Lungenvolumina, die Impulsoszilometrie, verschiedene Stickstoffauswaschtests sowie die Bestimmung des Abfalls der forcierten Vitalkapazität während eines Methacholintests. Dabei wurden Messwerte sowohl im Querschnitt als auch longitudinal generiert und verglichen, um Assoziationen zwischen dem Zustand der distalen Lunge und klinischen Endpunkten, wie zum Beispiel Exazerbationen, zu identifizieren. Aus Forschungsinter-

resse wurden in einem Teil der ATLANTIS-Population auch Untersuchungen wie Computertomografie oder Bronchoskopie vorgenommen, die im klinischen Alltag in der Asthmadagnostik keine Rolle spielen. Im Rahmen von ATLANTIS wurde auch ein Fragebogen für ein Screening auf Erkrankungen der distalen Lunge evaluiert.

In ATLANTIS wurden eine typische Kohorte von 773 Personen mit mittelschwerem Asthma sowie 99 Kontrollen untersucht. Raucher wurden nicht aus der Studie ausgeschlossen. Die grosse Mehrzahl der Probanden befand sich auf GINA-Stufe 3 oder 4. Die anderen Stufen – also leichtes oder schweres Asthma – waren deutlich seltener vertreten, was, so Kraft, den Erfahrungen aus dem klinischen Alltag gut entspreche. Auch hinsichtlich anderer Parameter war die Kohorte mit einem Frauenanteil von 58 Prozent nicht ungewöhnlich. Fast alle Teilnehmer wurden mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS) behandelt, 81 Prozent waren Atopiker, bei 39 Prozent hatte das Asthma bereits in der Kindheit begonnen, nur 15 Prozent hatten im Jahr vor Einschluss in die Studie zumindest eine Exazerbation durchgemacht. Obwohl es sich um eine Gruppe mit relativ milder Erkrankung handelte, konnte bei mehr als 90 Prozent der Kohorte mit zumindest einem der eingesetzten Tests eine Beteiligung der kleinen Atemwege nachgewiesen werden. Die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der verschiedenen Verfahren resultiert daraus, dass sie Pathologien in jeweils unterschiedlichen Bereichen der kleinen Atemwege identifizieren. Beispielsweise wurde mit multiplen Stickstoffauswaschtests, die die extreme Peripherie der Lunge, also die Azini und die prä-azinären Atemwege erfassen, lediglich bei knapp 20 Prozent der Kohorte eine Beteiligung der kleinen Atemwege festgestellt. Tests, die etwas höher im Bronchialbaum ansetzen, zeigten häufiger Auffälligkeiten (4). In weiterer Folge wurden die Assoziationen dieser Messungen mit Asthmakontrolle, Exazerbationen und Lebensqualität in uni- und multivariaten Analysen korreliert.

### **Impulsoszillometrie bewährt sich in der Diagnostik von SAD**

Die univariaten Analysen wurden im vergangenen Jahr publiziert (5). Die Auswertung zeigte eine hohe Aussagekraft der Impulsoszillometrie (Strömungswiderstand und Reaktanz), deren Ergebnisse ebenso wie die Einsekundenkapazität sowohl mit der Asthmakontrolle als auch mit der Lebensqualität korrelierten. Die Resultate von Stickstoffauswaschtests und Impulsoszillometrie korrelierten auch mit Exazerbationen. Im Gegensatz dazu wurden keine Korrelationen zwischen CT-Befunden und Symptomatik, Exazerbationen oder Lebensqualität gefunden. Dieses Ergebnis war überraschend, so Kraft, und wird in weiteren Untersuchungen evaluiert. Aufgrund der Assoziation zwischen Impulsoszillometrie und Exazerbationen wurde die Impulsoszillometrie einem Score zur Abschätzung des Exazerbationsrisikos hinzugefügt. Mit dieser Ergänzung verlor die Einsekundenkapazität als Parameter des Scores ihre Signifikanz. Man vermutet, so Kraft, dass bei Patienten, bei denen die Erkrankung der kleinen Atemwege im Vordergrund steht, die Ergebnisse der Impulsoszillometrie so weit an Bedeutung gewinnen, dass das FEV<sub>1</sub> in den Hintergrund tritt. Die Impulsoszillometrie zur Diagnostik der peripheren Atemwege könne daher ein wertvolles Tool in der Bestimmung des individuellen Exazerbationsrisi-

kos sein, wie Kraft ausführte. Darüber hinaus kann sie als Prädiktor von zunehmender Symptomatik und schlechter Lebensqualität gewertet werden. Die Ergebnisse des Scores sollen nun in einen therapeutischen Algorithmus integriert werden.

### **Therapie von SAD: Kleine Partikel für kleine Atemwege**

Aus diesen Befunden ergibt sich auch die Frage, wie eine Erkrankung der distalen Lunge wirksam behandelt werden kann. Evidenz dazu existiert bereits – wenn auch in beschränktem Umfang. Kraft wies auf Studien mit Beclomethason/Formoterol in einer extrafeinen Formulierung hin, mit der bei Patienten mit COPD eine gute Wirkung auf die kleinen Atemwege demonstriert werden konnte, gemessen mit Impulsoszillometrie, Spirometrie und Plethymografie. Dieser Effekt korrelierte mit der Symptomatik, gemessen mit dem CAT-Score (6).

Es müsse nun in grösseren Studien untersucht werden, wie Medikamente am besten in die distalen Lungenabschnitte gebracht werden könnten, so Prof. Omar Usmani vom Imperial College London. Die Verbesserung der medikamentösen Optionen in diesem Bereich ist eine von 7 Säulen des Managements von SAD, wie sie bereits vor 2 Jahren in einem Konsensdokument definiert wurden (7). Generell bestehe das Problem, so Usmani, dass die distalen Atemwege mit den marktüblichen Inhalatoren nur unzureichend erreicht würden. Für das Erreichen dieses Lungenabschnitts sind die Partikelgrösse und der Anteil kleinster Partikel am Aerosol sowie patientenseitig das inhalierte Volumen und der inspiratorische Fluss ausschlaggebend. Usmani: «Sagen Sie Ihren Patienten, dass sie tief ausatmen sollen, bevor sie inhalieren.» Darüber hinaus werden jedoch Inhalatoren mit kleinerer Partikelgrösse benötigt. Ideal wären 1,5 µm statt der üblichen 6 µm. Dass Aerosole mit kleinen Partikeln sowohl die kleinen als auch die grossen Atemwege erreichen können, wurde mittlerweile in mehreren Studien demonstriert. Eine Metaanalyse von Beobachtungsstudien zeigt im klinischen Alltag eine überlegene Wirksamkeit von inhalativen Kortikosteroiden in extrafeiner Formulierung. Diese ermöglichten eine bessere Asthmakontrolle, reduzierten Exazerbationen und konnten zudem auch in niedrigerer Dosierung verschrieben werden (8). Ähnliche Effekte konnten für die COPD bereits vor fast einem Jahrzehnt gezeigt werden (9). Pharmakokinetische Studien zeigen, dass die systemische Exposition gegenüber Steroiden durch die feine ICS-Formulierung nicht erhöht wird (10). In einem im vergangenen Jahr publizierten Konsensdokument wird folgerichtig gefordert, dass bei Verdacht auf eine Erkrankung der distalen Lunge Medikamente eingesetzt werden sollen, die diesen Lungenabschnitt auch tatsächlich erreichen (11). ▲

**Reno Barth**

Quelle: ERS 2023, Session «The «silent zone» is heard: latest insights and updates in small airways disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease», am 12. September in Mailand.

## Referenzen:

1. Kraft M et al.: Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(5):1505-10.
2. Mauad T et al.: Asthma therapy and airway remodeling. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(5):997-1009.
3. Agustí A et al.: Update on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2019;381(13):1248-1256.
4. Postma DS 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(5):402-416.
5. Kraft M 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.
6. Pisi R et al.: Beclomethasone/Formoterol in Extra-Fine Formulation Improves Small Airway Dysfunction in COPD Patients. *Pulm Ther.* 2021;7(1):133-143.
7. Usmani OS et al.: Seven Pillars of Small Airways Disease in Asthma and COPD: Supporting Opportunities for Novel Therapies. *Chest.* 2021;160(1):114-134.
8. Sonnappa S et al.: Extrafine Versus Fine Inhaled Corticosteroids in Relation to Asthma Control: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Real-Life Studies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(3):907-915.e7.
9. Postma DS et al.: Comparing the effectiveness of small-particle versus large-particle inhaled corticosteroid in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:1163-86.
10. Bousquet J et al.: Systemic exposure and implications for lung deposition with an extra-fine hydrofluoroalkane beclomethasone dipropionate/formoterol fixed combination. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(6):347-58.
11. Plaza V et al.: The Importance of Small Airway Dysfunction in Asthma: The GEMA-FORUM III Task Force. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2021;31(5):433-436.