proGEMA 5.4

Predictors and associations of the persistent airflow limitation phenotype in asthma: a post-hoc analysis of the ATLANTIS study

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2023	Lancet Respir Med.	76,2	Diagnóstico	Kole TM, Vanden Berghe E, Kraft M, Vonk JM, Nawijn MC, Siddiqui S, et al.	Jan;11(1):55-64.

Texto en inglés

Background: persistent airflow limitation (PAL) occurs in a subset of patients with asthma. Previous studies on PAL in asthma have included relatively small populations, mostly restricted to severe asthma, or have no included longitudinal data. The aim of this post-hoc analysis was to investigate the determinants, clinical implications, and outcome of PAL in patients with asthma who were included in the ATLANTIS study.

Methods: in this post-hoc analysis of the ATLANTIS study, we assessed the prevalence, clinical characteristics, and implications of PAL across the full range of asthma severity. The study population included patients aged 18-65 years who had been diagnosed with asthma at least 6 months before inclusion. We defined PAL as a post-bronchodilator FEV_1/forced vital capacity (FVC) of less than the lower limit of normal at recruitment. Asthma severity was defined according to the Global Initiative for Asthma. We used Mann-Whitney U test, t test, or χ^2 test to analyse differences in baseline characteristics between patients with and without PAL. Logistic regression was used for multivariable analysis of the associations between PAL and baseline data. Cox regression was used to analyse risk of exacerbation in relation to PAL, and a linear mixed-effects model was used to analyse change in FEV_1 over time in patients with versus patients without PAL. Results were validated in the U-BIOPRED cohort.

Findings: between June 30, 2014 and March 3, 2017, 773 patients were enrolled in the ATLANTIS study of whom 760 (98%) had post-bronchodilator FEV_1/FVC data available. Of the included patients with available data, mean age was 44 years (SD 13), 441 (58%) of 760 were women, 578 (76%) were never-smokers, and 248 (33%) had PAL. PAL was not only present in patients with severe asthma, but also in 21 (16%) of 133 patients with GINA step 1 and 24 (29%) of 83 patients with GINA step 2. PAL was independently associated with older age at baseline (46 years in PAL group vs 43 years in non-PAL group), longer duration of asthma (24 years vs 12 years), male sex

(51% vs 38%), higher blood eosinophil counts (median 0.27 × 109 cells per L vs 0.20 × 109 cells per L), more small airway dysfunction, and more exacerbations during 1 year of follow-up. Associations between PAL, age, and eosinophilic inflammation were validated in the U-BIOPRED cohort, whereas associations with sex, duration of asthma, and risk of exacerbations were not validated.

Interpretation: PAL is not only present in severe disease, but also in a considerable proportion of patients with milder disease. In patients with mild asthma, PAL is associated with eosinophilic inflammation and a higher risk of exacerbations. Our findings are important because they suggest that increasing treatment intensity should be considered in patients with milder asthma and PAL.

Funding: Chiesi Farmaceutici and Dutch Ministry of Economic Affairs and Climate Policy (by means of the public-private partnership programme).

Predictores y asociaciones del fenotipo con limitación persistente al flujo aéreo en el asma: un análisis post-hoc del estudio ATLANTIS

Antecedentes: la limitación crónica al flujo aéreo (LCFA) se produce en un subgrupo de pacientes con asma. Los estudios previos sobre LCFA en el asma han incluido poblaciones relativamente pequeñas, en su mayoría restringidas al asma grave, o no han incluido datos longitudinales. El objetivo de este análisis *post-hoc* fue investigar los factores determinantes, las implicaciones clínicas y el resultado de la LCFA en pacientes con asma incluidos en el estudio ATLANTIS.

Métodos: en este análisis *post-hoc* del estudio ATLANTIS evaluamos la prevalencia, las características clínicas y las implicaciones de la LCFA en toda la gama de gravedad del asma. La población del estudio incluyó a pacientes de 18 a 65 años a los que se había diagnosticado asma al menos 6 meses antes de la inclusión. La LCFA se definió como un FEV_1/capacidad vital forzada (CVF) posbroncodilatador inferior al límite inferior de la normalidad en el momento del reclutamiento. La gravedad del asma se definió según la Iniciativa Global para el Asma (GINA). Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney, la prueba t o la prueba χ^2 para analizar las diferencias en las características basales entre los pacientes con y sin LCFA. Se utilizó regresión logística para el análisis multivariable de las asociaciones entre LCFA y los datos basales. Se utilizó la regresión de Cox para analizar el riesgo de exacerbación en relación con la LCFA, y un modelo lineal de efectos mixtos para analizar el cambio en el FEV_1 a lo largo del tiempo en pacientes con LCFA frente a pacientes sin LCFA. Los resultados se validaron en la cohorte U-BIOPRED.

Hallazgos: entre el 30 de junio de 2014 y el 3 de marzo de 2017, 773 pacientes se inscribieron en el estudio ATLANTIS, de los cuales 760 (98%) tenían datos FEV_1/CVF posbroncodilatador disponibles. Los pacientes incluidos con datos disponibles tenían una edad media de 44 años (DE = 13), 441 (58%) de 760 eran mujeres, 578 (76%) nunca habían fumado y 248 (33%) tenían LCFA. La LCFA no solo estaba presente en pacientes con asma grave, sino también en 21 (16%) de 133 pacientes con tratamiento en escalón 1 de la GINA y en 24 (29%) de 83 pacientes en escalón 2. La LCFA se asoció de forma independiente con una mayor edad al inicio del estudio (46 años en el grupo con LCFA frente a 43 años en el grupo sin LCFA), una mayor duración del asma (24 años frente a 12 años), sexo masculino (51% frente a 38%), mayores recuentos de eosinófilos en sangre (mediana de $0,27 \times 10^9$ células/l frente a $0,20 \times 10^9$ células/l), más disfunción de las vías respiratorias pequeñas, y más exacerbaciones durante un año de seguimiento. Las asociaciones entre LCFA, edad e inflamación eosinofílica se validaron en la cohorte U-BIOPRED, mientras que las asociaciones con el sexo, la duración del asma y el riesgo de exacerbaciones no se validaron.

Interpretación: la LCFA no solo está presente en la enfermedad grave, sino también en una proporción considerable de pacientes con enfermedad más leve. En los pacientes con asma leve, la LCFA se asocia a una inflamación eosinofílica y a un mayor riesgo de exacerbaciones. Nuestros hallazgos son importantes porque sugieren que debería considerarse aumentar la intensidad del tratamiento en pacientes con asma más leve y LCFA.

Financiación: Chiesi Farmaceutici y Ministerio de Asuntos Económicos y Política Climática de Holanda (mediante el programa de colaboración público-privada).

Comentario del autor (Álvaro Gimeno Díaz de Atauri)

En 2019 se publicaron los datos basales de los 773 adultos asmáticos incluidos en el estudio ATLANTIS, con una valoración exhaustiva, incluyendo variables espirométricas, de oscilometría, analíticas y de tomografía axial computarizada (TAC). Posteriormente, se realizó un seguimiento longitudinal de estos pacientes durante un año. La selección de pacientes del estudio inicial fue minuciosa en cuanto a confirmación diagnóstica de asma y abarca un amplio espectro de gravedad de pacientes, con muy pocas pérdidas para el presente estudio por ausencia de datos que permitieran evaluar la presencia de LCFA. Se encontró LCFA en un tercio de los pacientes con asociación independiente con mayor edad, sexo masculino, escalones 4-5 de la GINA y eosinofilia en sangre periférica. No se especifica qué pacientes cumplían criterios de solapamiento asma-EPOC ni se tiene en cuenta este diagnóstico en el análisis multivariable, aunque los resultados en cuanto a mayor frecuencia de exacerbaciones resultaron independientes de la edad, el tabaquismo presente o previo y la eosinofilia periférica. Cabe destacar la presencia de LCFA en pacientes con escalón bajo de tratamiento (16% en escalón 1 y 29% en escalón 2). En estos pacientes, la LCFA fue un predictor independiente de exacerbaciones (HR 5,55 [IC 95%: 1,83 a 16,86]), mayor que el encontrado en la totalidad de la muestra (HR 1,73 [IC 95%: 1,22 a 2,48]) en posible relación con infratratamiento de los asmáticos en escalones bajos de la GINA. Otro hallazgo del estudio es la asociación entre la LCFA y la afectación de la vía pequeña, evaluada mediante

oscilometría de impulso, independientemente de la gravedad del asma y la inflamación eosinofílica, lo que refuerza el interesante papel de esta técnica diagnóstica en el seguimiento del asma.