

FeNO vid hantering av astma i primärvård?



Författare:
Susanne Eliasson
ST läkare
Vårdcentralen Carlanderska

Rapport 2018:21

FoUU-centrum Fyrbodal

Rapport 2018:21

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/249461>

Utförd i kurs Vetenskapligt Förhållningssätt
FoUU-centrum Fyrbodal

Handledare:

Mogens Bove, docent, NU-sjukvården

Johanna Karlsson, med.dr, NU-sjukvården

Sammanfattning

Astma är en heterogen, komplex sjukdom som orsakar en kronisk inflammation i luftrören. Trots att detta är en vanligt förekommande sjukdom med väl etablerade metoder för diagnos och uppföljning talar tidigare studier för att många astmapatienter är suboptimalt behandlade där både över- och underbehandling föreligger. Biomarkören FeNO (fraction of exhaled nitric oxide) är ett utandningstest som ger ett mått på den underliggande inflammationen vid astma och kan därmed vara ett kompletterande hjälpmedel vid hantering av astma. Detta används dock sällan inom primärvård utan är framförallt etablerat inom specialistvård. Syftet med denna litteraturstudie är att ta reda på om det finns evidens för nytta av FeNO inom primärvård vid astma. Resultatet, innehållande flera högkvalitativa studier, talar för att FeNO är tillämbart som hjälpmedel vid astma och att det finns evidens som stöder att det dessutom är tillämbart inom primärvård.

Nyckelord

Asthma. Primary health care. Nitric oxide. Glucocorticoids. Quality of life.

Innehållsförteckning

Introduktion	1
Syfte	1
Metod	2
Resultat	2
Diskussion.....	3
Konklusion/slutsats.....	4
Referenser	8

Introduktion

Astma är en komplex, vanlig och kronisk sjukdom i luftvägarna som karaktäriseras av luftvägsobstruktion, bronkial hyperreaktivitet och en underliggande inflammation [1].

Globalt sett har man beräknat att runt 300 miljoner personer har astma [2]. I Sverige lever ungefär 800 000 svenskar med astma.

Astma orsakar stora kostnader för samhället. Samhällskostnaderna för astma för personer i åldrarna 25-56 år har beräknats till cirka 4-7 miljarder kronor per år, beräknat på dels direkta kostnader för hälso- och sjukvården och dels på indirekta kostnader i form av arbetsbortfall [3].

Trots att astma orsakar en kronisk inflammation i luftrören är sjukdomen ofta dold [4]. Flera studier har dessutom visat att många astmapatienter är suboptimalt behandlade och det finns även belegg för att det föreligger överbehandling med kortisoninhalationer (ICS) hos astmapatienter [5].

Vid diagnos av astma bör förutom symptombedömning via anamnes även spirometri med reversibilitetstest inkluderas. Astma kan dock inte uteslutas med spirometri som kan vara normal i vila eller i lugnare sjukdomsperioder vid mild till måttlig astma. Vid fortsatt astmamisstanke kan kompletterande metoder användas, såsom allergiutredning, mätning av variabilitet i utandningsförmågan, bronkiala provokationstest och mätning av kväveoxid i utandningsluft (FeNO). Bronkiala provokationer och FeNO används framför allt på specialistmottagningar medan övriga undersökningar kan genomföras såväl inom primärvård som på specialistmottagningar [3].

Vid inkonklusiv spirometri bör man enligt internationella riktlinjer gå vidare med PEF mätning (peak-flow measurements) eller bronkialprovokation. Dock har PEF mätning ett lågt diagnostiskt värde och bronkialprovokation är ett relativt dyrt och tidskrävande verktyg som dessutom medför en viss risk, om än liten, för svår bronkialspasm. Detta test utförs oftast på lungkliniker [6].

Behandlingen vid astma syftar till att förebygga försämringsepisoder, så kallade exacerbationer, men effekten av läkemedel varierar från patient till patient. Detta medför ett stort behov av att följa upp och utvärdera behandlingseffekten [4].

De test som finns tillgängliga för att utvärdera astma såsom Asthma Control Test (ACT) och spirometri ger viss information vid astmauppföljning men ger ingen information avseende luftvägsinflammationen som är fundamental vid astma [7].

FeNO mäter kväveoxidhalten i utandningsluft och är ett komplement till övriga diagnostiska metoder vid astma men används också för att styra läkemedelsbehandling vid astma. SBU (statens beredning för medicinsk och social utvärdering) kom 2008 med en bedömning av kunskapsläget gällande mätning av kväveoxid i utandningsluft (FeNO) vid astma. Man bedömde metoden

som lovande men sa vidare att det vetenskapliga underlaget var otillräckligt och att ytterligare forskning behövdes för att undanröja viktiga kunskapsluckor [8].

Tre år senare, 2011, publicerade American Thoracic Society riktlinjer kring användandet av FeNO i klinisk praxis där man rekommenderade användandet av FeNO för en mängd olika anledningar, däribland som hjälpmedel vid astmadiagnostik men också för att värdera sannolikheten för kortisonkänslighet vid astma och således som ett hjälpmedel vid uppföljning av astma [9]. Senare tids forskning har visat att FeNO är en markör för Th2 medierad inflammation [7]. Th2 medierad inflammation är karaktäristiskt för atopisk astma som utgör större delen av all astma och FeNO har således potential att användas som en markör vid atopisk astma [5].

Majoriteten av astma hos vuxna och tonåringar i Sverige sköts inom primärvården [10]. I den senaste uppdaterade versionen av de regionala medicinska riktlinjerna i VGR (Västra Götalandsregionen) för astma hos vuxna anges att det kan finnas ett värde av mätning av kväveoxid i utandningsluft, framförallt hos patienter med behov av högre doser kortisoninhalationer men att detta blivit tillgängligt framförallt inom specialistvården [11].

Användbarheten av FeNO har på senare tid blivit allmänt erkänt som en icke invasiv biomarkör vid hanteringen av astma [12]. Det kvarstår dock fortsatt frågetecken kring användandet av FeNO vid astma [7]. Många studier har utvärderat FeNO som ett komplement till andra väletablerade metoder vid astma dock med tvetydliga resultat. Få studier har dock utförts inom primärvården [5].

Syfte

Att utvärdera evidens för nytta av FeNO vid omhändertagandet av astmapatienter inom primärvård.

Metod

Litteratursökning på Pub Med februari 2018 med begränsning till engelska med söksträngen: asthma AND primary care AND ("feno" OR "exhaled nitric oxide" OR "fractional exhaled nitric oxide") NOT infants NOT children. Sökningen begränsades till artiklar med publiceringsdatum från och med 2012-01-01 till och med 2018-02-28. Denna sökning gav 43 artiklar. Därefter begränsades sökningen till enbart artiklar av typen metaanalyser, randomiserade kontrollerade studier samt systematiska översikter. Detta gav 15 artiklar varav 6 bedömdes relevanta.

Resultat

I en randomiserad kontrollerad studie från Sverige, Jörgen Syk et. al. [5] rekryterades 187 vuxna patienter med astma från 17 olika vårdcentraler. Patienterna var icke-rökare, hade allergisk rinit och stod på regelbunden behandling med kortisoninhalationer för sin astma. Syftet med studien var att testa huruvida en FeNO guidad behandlingsalgoritm kunde förbättra astmasymtom, förbättra astmarelaterad livskvalitet och reducera antalet exacerbationer vid atopisk astma inom primärvård. Urvalet fördelades slumpmässigt till två grupper och följdes upp efter 1 år. I kontrollgruppen var FeNO-mätningens resultat blindad för både utförare och patient och den antiinflammatoriska behandlingen justerades på sedvanligt vis (beskrivna symptom, kortverkande beta2 (SABA) användning, fysisk undersökning och lungfunktionstest). I den aktiva gruppen styrdes behandlingen efter FeNO-mätning. Patienterna följdes med formulär för att utvärdera astmarelaterad livskvalitet (Mini Asthma Quality of Life Questionnaire- mAQLQ) samt för astmakontroll (Asthma Control Questionnaire- ACQ) och astmahändelser noterades. Resultaten visade att ACQ poängen förbättrades signifikant över ett år i FeNO gruppen ($P=0.045$) medan poängen som värderade astmarelaterad livskvalitet, mAQLQ, inte förändrades ($P=0.197$). Vidare sågs att exacerbationsfrekvensen reducerades med nästan 50 % i FeNO gruppen ($P=0.24$). Medelvärdet av den övergripande användningen av kortisoninhalationer var densamma i bägge grupper ($P=0.95$).

I en icke-blindad randomiserad kontrollerad studie från Nederländerna av PJ Honkoop et. al. [2] inkluderades 611 vuxna primärvårdspatienter med astmadiagnos vilka samtliga behandlades med kortisoninhalationer. Deltagarna slumpades till 3 olika grupper med olika behandlingsstrategier. I grupp 1 siktade man på att uppnå en partiellt kontrollerad astma (PCa) baserad på $ACQ < 1.50$, i grupp 2 siktade man på kontrollerad astma (Ca), $ACQ < 0,75$ och i grupp 3 siktade man på kontrollerad astma (FCa) med $ACQ < 0,75$ och god FeNO kontroll $< 25\text{ppb}$. Patienterna bedömdes var tredje månad under en 12 månaders period. Vid 3 månaders besöken värderades astmakontroll baserat på ACQ poäng och i grupp 3 värderades astman dessutom med FeNO-mätning. Behandling styrdes utefter förutbestämd algoritm beroende på vilken grupp de tillhörde. Resultaten visade att FCa strategin förbättrade astmakontrollen jämfört med PCa strategin ($P < 0.02$). Man såg ingen skillnad vad gäller livskvalitet baserat på formuläret Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) ($P \geq 0.36$). Astmamedicinanvändning var signifikant lägre för PCa och FCa strategierna jämfört med Ca strategi ($P \leq 0.04$). Det sågs ingen skillnad vad gäller antalet svåra exacerbationer.

I en meta-analys från USA JF Donohue et. al. [7] utvärderades evidensen av FeNO som en prediktor för Th2 medierad kortisonkänslig luftvägsinflammation. Resultaten presenterades i en metaanalys innehållande tre studier där man jämfört utfallet av antalet astmaexacerbationer vid FeNO-styrd hantering av astma jämfört med astmahantering med traditionella metoder. Resultaten visade att antalet

astmaexacerbationer var signifikant lägre vid FeNO-driven hantering av astma. När data uttrycks som relativ frekvens såg man att antalet exacerbationer var mer än 40 % lägre vid FeNO driven hantering av astma.

I en randomiserad kontrollerad studie från Skottland av W.J. Anderson et. al. [13] inkluderades 21 patienter med mild till medelsvår astma vilka under behandling med kortisoninhalationer hade ett förhöjt FeNO-värde (>30 ppb). Ytterligare ett inklusionskriterium var att patienterna dessutom steg ytterligare (>10 ppb) i sina FeNO värden efter utsättning av ICS under en 2 veckors period. Testpersonerna randomiserades därefter till två grupper där den ena gruppen behandlades med Fluticason 50 µg medan andra gruppen behandlades med 250 µg. Testpersonerna mätte därefter sina FeNO nivåer i hemmet morgon och kväll. Resultatet var att det efter 2 veckors behandling med ICS förelåg en signifikant minskning av FeNO värdet från baseline, både vad gäller morgon- och kvällsvärden. Minskningen av FeNO var signifikant större i gruppen med högre doser ICS. Även ACQ poäng förbättrades signifikant efter 2 veckor i bägge grupper, likaså mAQLQ.

I en randomiserad kontrollerad studie från Nederländerna av R.J. Loymans et. al. [14] använde man data från en 12 månaders studie utförd i primärvården. 611 patienter med astmadiagnos inkluderades. Syftet med studien var att utveckla en kliniskt relevant modell för att kunna beräkna risken för en astmapatient att utveckla en svår exacerbation under kommande år. En modell med fem tillgängliga variabler (ACQ poäng, rökning, kronisk sinuit, tidigare sjukhusinläggning på grund av astma samt ≥ 1 svår exacerbation senaste året) tillsammans med spirometri identifierade patienter med risk för en svår exacerbation kommande år. Vid tillägg av FeNO-mätning till ovanstående fann man enbart en blygsam effekt tydande på att FeNO har ett begränsad prognostiskt värde avseende exacerbationer.

I en systematisk översikt från Tyskland av S Karrasch et. al. [6] inkluderades 26 studier med totalt 4518 deltagare. Man hade som syfte att titta på den diagnostiska träffsäkerheten av astma vid FeNO-mätning jämfört med redan väletablerade metoder (bronkialprovokation, FEV1-mätning med bronkodilatation, PEF variabilitet, klinisk värdering eller en kombination av dessa). Resultatet togs fram genom en metaanalys som visade att den övergripande sensitiviteten var 65 % och den övergripande specificiteten var 82 %.

Diskussion

Denna litteraturstudie har begränsats till artiklar med publiceringsdatum från och med 2012 till och med datum för utförd litteratursökning (2018-02-28). Då mycket forskning har gjorts på området [15] fanns det relevans att utföra en begränsning bakåt i tiden. Därtill publicerade American Thoracic Society en omfattande artikel, med riktlinjer kring användandet av FeNO, 2011, [9] vilken

också används som referens i 4 [5-7,13] av de 6 artiklar inkluderade i denna studie. Därför valdes att titta på vad som publicerats efter denna studie. Därtill önskades en begränsning till vuxna för att få en ökad stringens i arbetet. För att optimera evidensutfall i relation till antal inkluderade artiklar valdes artiklar med potentiellt högt bevisvärde, således systematiska översikter, metaanalyser samt randomiserade kontrollerade studier. Då litteraturen på området är omfattande kan artiklar med hög evidens och stor relevans ha förbisetts genom denna urvalsprocess. Detta kan i sin tur ha påverkat resultatet.

Totalt inkluderades 6 artiklar i denna litteraturstudie. 5 av dessa [2,5,6,7,13] kunde med statistisk signifikans påvisa ett värde av att använda FeNO som hjälpmedel vid hantering av astma.

Begränsningar i aktuell litteraturstudie är att endast tre av sex inkluderade artiklar [2,5,14] var baserade på enbart primärvårdspatienter vilket hade varit önskvärd för att bäst besvara frågeställningen. I övriga artiklar [13,6,7] specificeras ej studiepopulationen vad gäller öppen- eller slutenvård. I studien av W.J. Anderson et. al. [13] hade studiepopulationen dock mild till måttlig astma vilket borde representera ett primärvårdsmaterial relativt väl. Det borde dessutom vara rimligt att anta att en metod som fungerar i slutenvård också bör fungera i primärvård på motsvarande patienter. Endast en av de sex artiklarna var utförd i Sverige [5]. Ingen av studierna hade en uppföljningstid på längre än 1 år. I fyra av artiklarna [5,2,13,14] är studiepopulationen begränsad till vuxna, i en studie specificeras ej detta närmare [7] och i en studie är både vuxna och barn inkluderade [6].

Studien av Syk et. al. [5] besvarar min frågeställning väsentligen väl. Studien är utförd på primärvårdspatienter i Sverige. Astmauppföljningen utfördes antingen på sedvanligt sätt med traditionella metoder eller enbart med hjälp av FeNO. Man fann att individerna i FeNO gruppen hade mindre symptom av sin astma och antalet exacerbationer var lägre, detta utan att medelförbrukningen av astmamedicin ökade. Denna studie talar för att det finns ett värde att använda sig av FeNO-mätning vid uppföljning av astmapatienter inom primärvård.

Även Honkoop et. al. [2] har utfört sin studie på primärvårdspatienter. Studiepopulationen är dessutom omfattande med 611 inkluderade patienter. Man såg bland annat att en symptom- plus FeNO driven hantering av astma reducerar astmamedicinanvändningen utan att påverka astmakontroll vilket talar för att detta är en metod att föredra för vuxna astmapatienter inom primärvård.

I likhet med Honkoop et. al. [2] såg Donohue et. al. [7] att antalet exacerbationer var signifikant lägre vid användning av FeNO jämfört med traditionella metoder vid astmahantering. Författarna ansåg vidare, i enlighet med flertalet tidigare rekommendationer [3,8,9] att FeNO framförallt har ett värde tillsammans med övriga kliniska parametrar.

I studien av Anderson et. al. [13] mätte studiepopulationen själva sina FeNO värden i hemmet. Man såg bland annat en dosrelaterad reduktion av FeNO värden vid ICS behandling. Materialet var inte primärvårdsbaserat och dessutom är tillvägagångssättet med FeNO mätning i hemmet inte rutin varför studien har tveksam relevans för att besvara min frågeställning. Därtill var uppföljningstiden mycket kort, 2 veckor, vilket bör betraktas som en begränsning. Dock får resultatet betraktas som kliniskt relevant med tanke på att ACQ poäng och således symptom förbättrades vid uppföljningstid.

I en av studierna [14] fann man inget ytterligare värde av FeNO-mätning utöver spirometri och anamnes (med värdering av variabler) för att förutsäga risken för kommande exacerbationer. Studien är utförd på en primärvårdspopulation och är dessutom stor vilket gör studien relevant men här får ju vägas mot att studien är gjord på data från en randomiserad studie där populationen stod på behandling vilket kan ha påverkat resultatet. Dessutom är en prediktionsmodell inte så relevant för primärvården.

Enbart en av studierna [6] utvärderade FeNO som verktyg för att diagnostisera astma. I denna studie fann man att det verkar föreligga en rimlig diagnostisk träffsäkerhet vid FeNO mätning för astma vilket stöds av tidigare forskning [9]. Specificiteten var högre än sensitiviteten talande för att FeNO är bättre på att hitta än att utesluta astma. Författarna menar vidare att FeNO med fördel skulle kunna ersätta bronkialprovokation som har en medioker specificitet vid astma och som dessutom generellt inte utförs inom primärvård vilket dock FeNO med enkelhet kan. Resultaten belyser vidare en nackdel med FeNO vilket är svårigheten att utesluta icke eosinofil astma [6].

Logiken i att använda FeNO som en markör vid astma förutsätter att det står för en Th2 medierad inflammation vilket man har säkerställt i studien av J SYK et. al. [5] genom att använda en population med atopisk astma. Detta torde vara ett effektivt sätt att i en studie värdera FeNO vid astmatisk inflammation men är ej helt representabelt på en bred oselekterad astmapopulation på en vårdcentral då inte all astma är av atopisk typ. Dock har majoriteten, runt 75 %, av vuxna astmapatienter i Sverige astma av atopisk typ [5]. Man kan resonera kring om detta talar emot införandet av FeNO inom primärvård då det försvårar tolkningen av FeNO och det krävs en relativ stor kunskap om FeNO för att kunna tillämpa detta på rätt sätt. FeNO kan därtill påverkas av flertalet andra faktorer såsom akut luftvägsinfektion, kön, ålder, atopi, vikt, läng, rökning och dietära orsaker [7,9] vilket ytterligare kan försvåra FeNO tolkning.

Sammantaget verkar det dock finnas en relativt stark evidens för att FeNO är tillämpligt som hjälpmedel vid astmahantering vilket ligger i linje med tidigare forskning [9] och det finns även evidens som stöder att detta är tillämpligt inom primärvård. Införande av metoden i primärvården kan således rekommenderas, särskilt om man kombinerar detta med kliniska långtidsstudier i den miljön.

Konklusion/slutsats

Denna litteraturstudie har visat att det finns evidens för att använda FeNO vid omhändertagandet av astmapatienter och det finns inget som talar emot att användningen också kan appliceras inom primärvården. FeNO i kombination med redan väletablerade metoder vid astma kan förbättra omhändertagandet av denna patientgrupp och dessutom ge en bättre bild av den luftvägsinflammation som ligger till grund för astma. FeNO är användarvänligt och kan till skillnad från bronkialprovokation enkelt användas inom primärvård. Det finns dock behov av fortsatta studier med längre uppföljningstid inom primärvård för att fastställa en mer exakt klinisk roll för FeNO vid astmahantering på längre sikt.

Referenser

1. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Nov;120(5 Suppl):S94-138.
2. Honkoop PJ, Loijmans RJ, Termeer EH et. al. Symptom- and fraction of exhaled nitric oxide-driven strategies for asthma control: A cluster-randomized trial in primary care. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Mar;135(3):682-8.e11.
3. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid astma och KOL- Stöd för styrning och ledning. URL: <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/20858/2018-1-36.pdf> [åtkomst 2018-02-22]
4. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid astma och KOL. Fullständigt kunskapsunderlag- Uppföljning och symptombedömning vid astma. URL: <https://www.socialstyrelsen.se/SiteCollectionDocuments/nr-astma-symtombedomning.pdf> [åtkomst 2018-02-22]
5. Syk J, Malinovschi A, Johansson G et. al. Anti-inflammatory treatment of atopic asthma guided by exhaled nitric oxide: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013 Nov-Dec;1(6):639-48.e1-8.
6. Karrasch S, Linde K, Rücker G et. al. Accuracy of FENO for diagnosing asthma: a systematic review. *Thorax.* 2017 Feb;72(2):109-116.
7. Donohue JF, Jain N. Exhaled nitric oxide to predict corticosteroid responsiveness and reduce asthma exacerbation rates. *Respir Med.* 2013 Jul;107(7):943-52.
8. SBU. Mätning av kväveoxid i utandningsluft vid astma. Sammanfattning och slutsatser. SBU:s bedömning av kunskapsläget. <http://www.sbu.se/sv/publikationer/SBU-utvarderar/matning-av-kvaveoxid-i-utandningsluft-vid-astma/> [åtkomst 2018-02-22]
9. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC et. al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Sep 1;184(5):602-15.
10. Ställberg B1, Lisspers K, Hasselgren M et. al. Asthma control in primary care in Sweden: a comparison between 2001 and 2005. *Prim Care Respir J.* 2009 Dec;18(4):279-86.
11. Regional medicinsk riktlinje. Fastställda december 2013 av Läkemedelskommittén i Västra Götalandsregionen. URL: [https://alfresco.vgregion.se/alfresco/service/vgr/storage/node/content/12770/Astma%20hos%20vuxna%20\(december%202013%2c%20revidering%20pågåar\).pdf?a=false&guest=true](https://alfresco.vgregion.se/alfresco/service/vgr/storage/node/content/12770/Astma%20hos%20vuxna%20(december%202013%2c%20revidering%20pågåar).pdf?a=false&guest=true) [åtkomst 2018-03-22]
12. Mori K, Fujisawa T, Inui N et. al. Step-down treatment from medium-dosage of budesonide/formoterol in controlled asthma. *Respir Med.* 2016 Oct;119:1-6.

13. Anderson WJ, Short PM, Williamson PA et. al. Inhaled corticosteroid dose response using domiciliary exhaled nitric oxide in persistent asthma: the FENOType trial. *Chest*. 2012 Dec;142(6):1553-1561.
14. Loymans RJ, Honkoop PJ, Termeer EH et. al. Identifying patients at risk for severe exacerbations of asthma: development and external validation of a multivariable prediction model. *Thorax*. 2016 Sep;71(9):838-46.
15. Kostikas K, Minas M, Papaioannou AI et.al. Exhaled nitric oxide in asthma in adults: the end is the beginning? *Curr Med Chem*. 2011;18(10):1423-31.

Närhälsan



FoUU-centrum Fyrbodal, Vänerparken 15, 462 35 Vänersborg
Hemsida: www.narhalsan.se/fou-fyrbodal