

Mätning av kväveoxid i utandningsluft vid astma

SBU ALERT-RAPPORT NR 2008-05 • 2008-11-19 • WWW.SBU.SE/ALERT



Sammanfattning och slutsatser

SBU:s bedömning av kunskapsläget

Mätning av kväveoxidhalten i utandningsluften, FENO (fraction of exhaled nitric oxide), är ett komplement till andra diagnostiska metoder vid astma. FENO-mätning kan, potentiellt, förenkla diagnostiken vid astma och minska behovet av andra metoder såsom reversibilitetstest och test av bronkiell hyperreaktivitet. En annan möjlig tillämpning av FENO-mätning är att styra läkemedelsbehandling vid astma.

Mätning av FENO är en metod vars kliniska användningsområde är under utveckling. Vissa basala kriterier för dess användning behöver fastslås och utvärderas i studier. Vid diagnostik av astma behöver man fastslå gränsvärden för tolkning av mätresultaten och bekräfta deras användbarhet. Vid styrning av astma-behandling med hjälp av FENO-mätning behöver man fastslå lämplig patientkategori, fastställa gränsvärden för behandlingsbeslut samt lämpligt intervall mellan besöken. Detta medför i sin tur att metodens kostnadseffektivitet ännu inte kan utvärderas.

Sammanfattningsvis bedömer SBU att metoden är lovande, men att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt* för att fastställa metodens plats i diagnostik och behandling av astma i rutinsjukvård. Forskning behövs för att undanröja viktiga identifierade kunskapsluckor.

METOD OCH MÅLGRUPP

Diagnostik av astma

Diagnostik av astma är relativt enkel i de fall patienten har tydliga symtom med attacker av andnöd och/eller pipande andning som kan komma spontant eller efter att man utsatts för en utlösande faktor. Om patienten dessutom uppvisar förbättrad lungfunktion efter behandling som vidgar luftrören (positivt reversibilitetstest), behövs sällan någon ytterligare diagnostik. I många fall krävs dock mer avancerade metoder för att fastställa eller utesluta diagnosen astma. De metoder som används har begränsningar och det finns ett stort behov av förbättrad och förenklad diagnostik.

Styrning av astmabehandling

Astma är en inflammatorisk sjukdom som leder till ökat andningsmotstånd genom svullnad, slembildning och sammandragning av den glatta muskulaturen i luftrörsväggarna. När en person får ökade besvär av sin astma finns det därför skäl att tro att detta har föregåtts av en period med ökad inflammation utan symtom.

De viktigaste läkemedlen vid behandling av astma är kortisonpreparat som inandas (inhaled corticosteroids, ICS) vilka riktar sig mot inflammationen, samt beta2-stimulerare som vidgar luftvägarna (bronkerna). Doseringen av läkemedel styrs idag huvudsakligen utifrån patientens symtom i kombination med de värden som uppmäts vid undersökning av lungfunktionen (spirometri). Lungfunktionsundersökningar ger dock bristfälligt underlag för att förutsäga en försämring av astma. Detta medför att man vanligen ökar ICS-behandlingen först under en pågående astmaattack istället för att försöka förebygga den. Eftersom man inte vet hur länge inflammationen pågår efter en attack finns en risk att behandlingen minskas för tidigt, vilket kan medföra återfall, eller pågå onödigt länge i hög dos, vilket kan ge upphov till biverkningar.

FENO-mätning

Vid inflammation i luftvägarna ökar koncentrationen av kväveoxid i utandningsluften. FENO-mätning är enkel att genomföra och själva undersökningen är inte förenad med obehag eller risker för patienten. Undersökningen är möjlig att genomföra på nästan alla patienter från skolåldern och uppåt.

Det finns ett flertal olika tillverkare av FENO-analysatorer. Denna rapport är inte avsedd att jämföra dessa olika analysatorer. Prestanda och gränsvärden för tolkning av mätresultat kan skilja sig mellan olika apparater.

FRÅGOR

- Vilken diagnostisk träffsäkerhet har FENO-mätning vid astma?
- Medför dosering av inandade kortisonpreparat med hjälp av FENO-mätning minskad sjuklighet och/eller förbättrad livskvalitet jämfört med om doseringen

Fortsätter på nästa sida

styrts utifrån patientens symtom och lungfunktionsundersökningar? Hur påverkar FENO-mätning mängden av inandade kortisonpreparat? Är det möjligt att med hjälp av FENO-mätning förutsäga försämring av astma respektive positivt utfall av kortisonbehandling?

- Är mätning av FENO vid astma kostnadseffektiv?

PATIENTNYTTA

Diagnostik av astma

Six studier utförda med fyra olika mätutrustningar och med totalt 520 patienter har inkluderats i denna utvärdering. Studierna pekar mot att FENO-mätning har en högre diagnostisk träffsäkerhet (andel av studiedeltagarna som med FENO-mätning klassificeras korrekt) än lungfunktionsundersökningar. Resultaten bör tolkas med försiktighet då tillämpade gränsvärden för diagnos varierade mellan studierna och valdes i efterhand i samtliga studier utom två.

Vid diagnostik av astma behöver man fastslå gränsvärden för tolkning av mätresultaten och stadfästa deras användbarhet. Man måste också fastställa hur man ska hantera andra faktorer som påverkar FENO-nivån, såsom ålder och längd, rökning, luftvägsinfektion och annan samtidig allergi. I brist på en enhetlig metod att utvärdera bedöms det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att fastställa den diagnostiska träffsäkerheten av FENO-mätning vid astma.

Styrning av astmabehandling

Medför FENO-mätning ett minskat antal försämringar och/eller minskad dos av ICS?

Fem randomiserade studier identifierades (n=900) där man i den ena gruppen styrte doseringen av ICS huvudsakligen med hjälp av symtom och i den andra gruppen helt eller delvis med hjälp av FENO-mätning. Två av studierna gällde barn, en ungdomar (n=546) och två gällde vuxna.

Fyra av de fem randomiserade studierna var väl upplagda och genomförda, hade litet bortfall samt en rimlig uppföljningstid om cirka ett år. Den femte var tämligen liten och hade sex månaders uppföljningstid. Graden av astma och förekomsten av atopi¹ hos de inkluderade patienterna var olika, liksom frekvensen av allvarliga exacerbationer (episoder av försämring). Man använde sig i kontrollgrupperna av något olika scheman för att styra ICS-dosen med hjälp av symtom, och även i FENO-grupperna användes olika scheman respektive FENO-gränsvärden för att styra behandlingen. Samtliga studier hade olika primära effektmått. Detta försvårar en sammanvägning av resultaten. På grund av motsägande resultat kan inga säkra slutsatser

dras beträffande effekter på sammanlagd ICS-dos. Inga säkra skillnader avseende lungfunktion, astmasymtom eller luftvägarnas retbarhet (bronkiell hyperreaktivitet, BHR) har identifierats vid styrning av ICS med hjälp av FENO-mätning jämfört med symtomstyrning. Antalet patienter som erhöll en kur med kortison i tablettform pga en allvarlig astmaexacerbation (det enda gemensamma effektmåttet) var i vår metaanalys lägre i FENO-grupperna än i kontrollgrupperna (relativ risk 0,77, 95 procent KI 0,64–0,94).

Vissa resultat är lovande, men en tydlig, definierbar rutin avseende klinisk användning av metoden som hjälpmedel för styrning av ICS-behandling vid astma saknas. Metodiken och resultaten i studierna var olika. Därför bedöms det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att bedöma patientnyttan av FENO-mätning för detta ändamål.

Kan man med hjälp av FENO-mätning förutsäga vilka patienter som kommer att förbättras i sin astma av kortisonbehandling?

Två små studier med totalt 97 patienter inkluderades. Båda talar för ett visst värde av FENO-mätning. Andra studier, som inte uppfyllt inklusionskriterierna, pekar i samma riktning.

Studierna talar för ett samband mellan höga FENO-värden och ökad sannolikhet för ett positivt behandlingsresultat av kortisonpreparat vid luftvägssymtom förenliga med astma. Emellertid är studierna mycket olika och ingen enhetlig metod har utvärderats i mer än en studie. Då en utvärderad rutin avseende klinisk användning av metoden för detta ändamål saknas, bedöms det vetenskapliga underlaget inte tillräckligt för att besvara frågan i vilken mån man med hjälp av FENO-mätning kan förutsäga vilka patienter som skulle förbättras i sina symtom om de erhöll behandling med kortisonpreparat. Tänkbara rutiner för hur FENO-mätning ska användas har föreslagits, men inte utvärderats.

Kan man med hjälp av FENO-mätning förutsäga vilka patienter som kommer att få en episod av försämrade astmasymtom (exacerbation)?

Åtta mycket olika studier, med totalt 545 patienter, inkluderades. I samtliga studier användes i efterhand bestämda gränsvärden för FENO vid beräkning av diagnostisk träffsäkerhet. Av de tre studierna som avsåg barn talade en för ett högt och två för ett litet värde av FENO för att förutsäga försämring av astma. Avseende vuxna patienter med astma var resultaten mycket skiftande och enstaka studier talade för ett måttligt värde av metoden, medan andra visade litet eller inget värde av FENO-mätningar för att förutsäga försämring av astma. Det vetenskapliga underlaget avseende denna fråga är otillräckligt och delvis motsägande.

¹ Benägenhet att utveckla överkänslighet (allergi).

EKONOMISKA ASPEKTER

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma metodens kostnadseffektivitet, såväl vid diagnostik som vid styrning av behandling.

KUNSKAPSLUCKOR OCH FRAMTIDA FORSKNINGSSOMRÅDEN

Diagnostik av astma

- Betydelse av ålder, kroppslängd och andra faktorer, såsom rökning, pågående infektion och allergi, bör beaktas vid fastställande av rutiner för användning av metoden.
- Gränsvärden för FENO behöver fastslås och utvärderas i prospektiva (framåtblickande) studier på en population med möjlig astma där diagnosen fastställs enligt internationella riktlinjer.

Styrning av astmabehandling

- En tänkbar studiedesign är att identifiera en grupp patienter med initialt höga FENO-värden, som svarar gynnsamt på behandling med ICS och parallellt får sjunkande FENO-värden. Därefter kan denna grupp randomiseras till styrning av ICS-doserna med hjälp av FENO-mätning eller symtom.
- Lämpligt tidsintervall mellan mätningar av FENO är inte fastställda, utan behöver utvärderas i studier.
- Studier över längre tid än ett år saknas.

**Detta är en gradering av styrkan i det vetenskapliga underlag som en slutsats grundas på;*

Evidensstyrka 1 – starkt vetenskapligt underlag. Slutsatsen stöds av minst två oberoende studier med hög kvalitet eller en god systematisk översikt.

Evidensstyrka 2 – måttligt starkt vetenskapligt underlag. Slutsatsen stöds av en studie med hög kvalitet och minst två studier med medelhög kvalitet.

Evidensstyrka 3 – begränsat vetenskapligt underlag. Slutsatsen stöds av minst två studier med medelhög kvalitet.

Otillräckligt vetenskapligt underlag – Inga slutsatser kan dras eftersom identifierade studier är för få eller av otillräcklig kvalitet.

Motsägande vetenskapligt underlag – Inga slutsatser kan dras när det finns studier som har samma kvalitet men vilkas resultat är motstridiga.

Mätning av kväveoxid i utandningsluft vid astma

Rapporten är framtagen av SBU i samarbete med:

- **Göran Hedenstierna**, professor, Klinisk fysiologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala,
- **Anna-Carin Olin**, docent, Arbets- och miljömedicin, Göteborgs universitet, Göteborg.

Rapporten har granskats av:

- **Leif Bjerner**, professor, Område Lung- och allergisjukdomar, Universitetssjukhuset, Lund,
- **Christophe Pedroletti**, med dr, Sektionen för pediatrik infektionsmedicin och akutpediatrik, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm.

Projektledare:

- **Bo Freyschuss**, SBU, freyschuss@sbu.se

Problembeskrivning

Astma

Astma (asthma bronchiale) är en vanlig sjukdom världen över och förekommer hos cirka 10 procent av befolkningen [1,2]. Förekomsten i Sverige har uppskattats vara i samma storleksordning.

Astma är ett samlingsnamn för olika typer av en sjukdom som har många orsaker och yttrar sig olika hos olika individer. Man brukar förenklat dela in astma i allergisk astma och icke-allergisk astma. Den allergiska astman utlöses vid kontakt med de ämnen man är allergisk mot, och inflammationen i luftvägsslemhinnan karakteriseras av ett ökat antal vita blodkroppar av typen eosinofiler. Orsaken till icke-allergisk astma är inte fullt klarlagd. Luftvägsinflammationen är vid denna typ av astma ofta förenad med ett ökat antal neutrofila vita blodkroppar, men även eosinofil inflammation förekommer.

Astmasjukdomens mest typiska symtom är attacker av andnöd i kombination med "pip i bröstet" (ronki), vilka beror på en förträngning av luftvägarna. Detta är resultatet av en kronisk luftvägsinflammation som leder till svullnad av luftrörsväggen, slembildning och sammandragning av luftrören. Luftvägsförträngningen och det större andningsmotståndet leder till ökade symtom. Graden av astma varierar ofta och i många fall kan symtomen förvärras utan en tydlig utlösande orsak.

Diagnostik

Diagnostik av astma bygger på patientens beskrivning av sina symtom i kombination med olika tester. Diagnostiken

är okomplicerad när patienten har en karakteristisk sjukdomshistoria med attacker av andnöd och/eller pipande andning, t ex då man utsätts för en utlösande faktor såsom gräs vid gräspollenallergi, vid infektioner eller hård ansträngning vid ansträngningsutlöst astma. Attackerna kan också uppträda utan känd orsak. Om patienten dessutom har ett positivt reversibilitetstest, dvs minst 12 procent och minst 200 ml förbättrad FEV₁ (forced expiratory volume in 1 second) efter behandling som vidgar luftvägarna (bronkerna), behövs vanligen inte ytterligare diagnostik.

I många fall är dock symtomen mindre typiska och diagnosen osäker. Man behöver mer avancerade metoder för att säkerställa eller förkasta diagnosen. Lungfunktions tester kan vara svårtolkade eftersom man i tidigt skede av astmasjukdomen vanligen har normala resultat. De har då som regel en låg sensitivitet². Test av luftvägarnas retraherhet (bronkiell hyperreaktivitet, BHR) med histamin eller metakolin anses vara referensmetod i oklara fall och har tämligen hög sensitivitet. Specificiteten³ är lägre, vilket innebär att ett positivt BHR-test inte säkerställer diagnosen astma. Att genomföra ett test av BHR är dyrt, kräver stora personella resurser, är obehagligt för patienten och kan i enstaka fall utlösa en astmaattack.

Behandling av astma

Introduktionen av nya läkemedel mot astma i mitten av 1980-talet innebar stora framsteg och har medfört att en hög andel av patienterna idag uppnår symtomfrihet samtidigt som behovet av sjukhusvård pga akut försämring kraftigt minskat. De viktigaste läkemedlen är kortisonpreparat som inhaleras (inhaled corticosteroids, ICS) och som har en antiinflammatorisk verkan. Fortfarande saknas dock enkla medel för att optimera behandlingen med ICS, och såväl över- som underbehandling förekommer. Underbehandling kan leda till ökade astmasymtom och ökar risken för allvarliga försämringar. Vid överbehandling med ICS ökar risken för biverkningar av kortisonpreparaten.

Läkemedelsbehandling av astma ska enligt internationellt utformade riktlinjer i första hand styras efter förekomst av symtom [3]. Målsättningen är att uppnå symtomfrihet och fullgod förmåga till fysisk aktivitet, liksom att minska förekomsten av attacker av försämring av sjukdomen (exacerbationer). Astma som uppträder då och då (intermittent astma) ska behandlas med bronkvidgande mediciner, så kallade beta2-stimulerare, enbart. Intermittent astma förekommer hos cirka 20 procent av patienter med astma.

² Andelen av sjuka som metoden identifierar korrekt.

³ Andelen av friska som metoden identifierar korrekt.

Övriga har lindrig, medelsvår eller svår astma och ska i första hand behandlas med ICS-preparat riktade mot den inflammatoriska komponenten av sjukdomen [1]. Vid svår astma och vid tillfälliga försämringstillstånd (astmaexacerbationer) används även kortisonpreparat i tablettform, vanligen Prednisolon eller Betapred.

Behandling med ICS har framför allt visat god effekt vid allergisk astma och/eller eosinofil inflammation. Huruvida ICS har effekt på andra typer av astma är oklart och detta är ett kontroversiellt ämne inom allergologin. Idag saknas enkla hjälpmedel för att kunna förutsäga om insättandet av behandling med ICS kommer att medföra en förbättring av astmasymtomen hos en enskild patient. Därför behandlas patienter med medelsvår till svår astma med ICS på försök, och vid positiv respons i form av minskade symtom får behandlingen fortgå. Det är ofta svårt att utvärdera effekten av behandlingen då pålitliga, objektiva undersökningsmetoder saknas och förändringarna av symtomen kan vara små.

Styrning av läkemedelsbehandling

Flera faktorer medför att det inte är optimalt att styra den antiinflammatoriska läkemedelsbehandlingen endast efter graden av luftvägssymtom. Framför allt saknas ett tydligt samband mellan patientens symtom och graden av inflammation i luftvägarna [4,5]. Styrning av ICS-dos med hjälp av symtom medför att en ökad antiinflammatorisk behandling sätts in först efter att symtomen redan förvärrats. Det vore sannolikt en fördel att kunna sätta in behandlingen tidigare för att motverka en försämring. Potentiellt skulle detta kunna ske genom att man behandlade själva inflammationen snarare än de symtom den lett till. De metoder som idag används för att fastställa grad av inflammation är opraktiska och resurskrävande (se nedan).

Gustafsson och medarbetare [6] visade 1991 att kväveoxid kan mätas i utandningsluft. Halten av kväveoxid i utandningsluft (fraction of exhaled nitric oxide, FENO) har i studier visats vara associerad med grad av eosinofil luftvägsinflammation [7]. FENO är högre hos personer med astma än hos friska försökspersoner [8] och minskar vid behandling med kortisonpreparat [9]. På senare år har mätinstrument för FENO tagits fram, vilket möjliggjort användning av metoden inom sjukvården. Mätning av FENO är enkel och riskfri i relation till de alternativa metoderna som diskuteras nedan. Metoden är därmed teoretiskt användbar, dels för diagnostik, dels som hjälpmedel vid styrning av astmabehandling.

Frågor

I denna utvärdering har vi studerat nyttan av FENO-mätning vid såväl diagnostik av astma som vid styrning av astmabehandling.

- Vilken diagnostisk träffsäkerhet har FENO-mätning vid astma?
- Medför dosering av inandat kortison med hjälp av FENO-mätning minskad sjuklighet och/eller förbättrad livskvalitet jämfört med om doseringen styrs utifrån patientens symtom och lungfunktionsundersökningar? Hur påverkar FENO-mätning mängden av inandat kortison? Är det möjligt att med hjälp av FENO-mätning förutsäga försämring av astma respektive positivt utfall av kortisonbehandling?
- Är mätning av FENO vid astma kostnadseffektiv?

Beskrivning av metoden

Användbarhet

FENO-mätning är enkel att genomföra och själva undersökningen är inte förenad med obehag eller risker för patienten. Undersökningen kan genomföras på nästan samtliga patienter från skolåldern och uppåt. FENO liknar på så sätt lungfunktionsundersökningar (spirometri), men har klara praktiska fördelar jämfört med test av luftvägarnas retbarhet (BHR-test) och mätning av eosinofiler i sputum.

Genomförande

Det finns ett flertal olika tillverkare av FENO-analysatorer. Denna rapport är inte avsedd att jämföra dessa olika analysatorer. Prestanda och gränsvärden för tolkning av mätresultat kan skilja sig mellan olika apparater. En standard för mätning av FENO har tagits fram gemensamt av American Thoracic Society (ATS) och European Respiratory Society (ERS) [10,11]. Enligt denna ska patienten andas in luft fri från kväveoxid till nästan full lungkapacitet för att sedan omedelbart andas ut under tio sekunder vid ett konstant utandningsflöde på 50 ml/s $\pm$ 5 ml. Det är viktigt att flödet hålls konstant eftersom koncentrationen av kväveoxid i utandningsluften är starkt flödesberoende och sjunker vid högre flöden. Under utandningen vägleds patienten att hålla rätt utandningsflöde med hjälp av grafik på en dataskärm eller display beroende på vilken apparat för mätning av kväveoxid som används. Proceduren tar i storleksordningen 7–10 minuter att genomföra. Undersökningen bör upprepas för att uppnå två överensstämmande värden vid varje mättillfälle. Det går oftast bra för vuxna och barn i skolåldern att genomföra undersökningen. I de citerade studierna i denna rapport genomförde 90–100 procent av deltagarna undersökningen. Det är dock svårare för små barn. Buchvald och medarbetare [12] rapporterar att 40 procent av barn i fyraårsåldern, 60 procent i femårsåldern och nära 100 procent av barn i skolåldern lyckas genomföra undersökningen.

Det finns flera olika tillverkare av apparater (analysatorer) för att mäta kväveoxid i utandningsluft. Metodiken baseras vanligen på så kallad chemiluminiscens. Exempel är

NIOX från Aerocrine, CLD88 från Eco Medics, LR4000 från Logan Research LTD och NOA280i från Sievers. Det finns också en mindre, handhållen analysator av kväveoxid (NIOX MINO) baserad på en elektrokemisk sensor [13–16]. Skillnader i mätvärden har påvisats mellan olika apparater [17,18]. Åtminstone en del av mätskillnaderna kan hänföras till olika kalibreringsprocedurer och vid jämförande studier har man även använt olika kalibreringsgaser. Dessa skillnader skulle kunna få betydelse vid bestämning av gränsvärden, som torde skilja sig mellan olika typer av apparater. Skillnaderna bör kunna minskas med hjälp av standardiserade och enhetliga kalibreringsförfaranden.

Målgrupp

I nuläget saknas underlag för att exakt definiera målgrupper för metoden. Målgrupperna skiljer sig åt beroende på om man använder FENO för diagnostik av astma eller styrning av behandling. Vid styrning av astmabehandling är patienter med kronisk allergisk astma en tänkbar målgrupp och denna grupp är också mest välstuderad.

Begränsningar av målgrupp för metoden

För vissa patientkategorier är resultaten av FENO-mätning svårtolkade, vilket kan försvåra användningen av FENO vid såväl diagnostik som styrning av astmabehandling. I nuläget saknas klara riktlinjer för hur mätning av FENO kan användas i dessa fall.

Luftvägsinfektion höjer FENO-nivån och mätning bör sannolikt utföras tidigast cirka tre veckor efter en sådan.

Allergisk nästäppa och andra allergiska tillstånd kan orsaka förhöjda FENO-värden. Detta kan medföra att FENO-värdena blir svårtolkade för vissa patienter [19–21].

Rökning medför en minskning av den egna bildningen av kväveoxid, vilket försvårar tolkningen av negativa mätresultat då den person som undersöks är rökare [19–21]. Hur långt rökstopp som krävs för att bildningen av kväveoxid ska återgå till den normala är ännu oklart. I epidemiologiska studier av personer som tidigare varit rökare ligger mediannivåerna av FENO, ett år efter rökstopp, på samma nivå som hos dem som aldrig rökt, men uppvisar större individuell variation. I samtliga studier avseende dosering av ICS vid astma, och i de flesta diagnostiska studier, har man exkluderat rökare.

Icke-allergisk astma

Mätning av FENO är huvudsakligen studerad hos patienter med allergisk astma. Det är oklart om metoden är användbar vid andra typer av astma. Till exempel förelåg inte förhöjda FENO-värden hos personer med icke-allergisk astma i en svensk befolkningsstudie omfattande 2 200 individer [22]. Liknande resultat har presenterats i andra studier [23,24].

Nyligen har en indelning av astmasjukdomen i fyra olika typer föreslagits; en eosinofil typ, en neutrofil typ, en blandad inflammatorisk typ och en typ med få granulocyter [25]. Om man med hjälp av denna indelning ytterligare kan klargöra hos vilken grupp av patienter man skulle kunna ha nytta av FENO för att styra medicinering är oklart.

Alternativa metoder

De flesta metoder som diskuteras i detta avsnitt används såväl vid diagnostik av astma som vid styrning av astmabehandling.

Nyligen publicerade Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE) en HTA-rapport (Health Technology Assessment) där man gjort en systematisk översikt av lungfunktionsundersökningar inklusive reversibilitetstest [26].

Metoder för att mäta den inflammatoriska processen vid astma

Våra kunskaper är otillräckliga vad gäller effekterna av att styra astmabehandlingen efter graden av inflammation istället för som idag efter patientens symtom. En anledning till detta är att äldre metoder har begränsningar som försvårar en bred rutinmässig användning för detta ändamål.

Test av BHR

En metod som indirekt speglar inflammationstillståndet i luftvägarna är test av luftvägarnas retbarhet (bronkiell hyperreaktivitet, BHR) där man mäter graden av luftvägsobstruktion under det att patienten får andas in retande ämnen i ökande koncentrationer. Exempel på retande ämnen som används vid test av BHR är metakolin och histamin.

Vi identifierade en studie där 75 patienter med mild till medelsvår astma randomiserats till dosering av ICS styrd under två år antingen med hjälp av internationella riktlinjer, GINA-guidelines [3] (symtom och behov av bronkvidgande medicinering), eller med hjälp av graden av bronkiell hyperreaktivitet. Antalet milda exacerbationer (episoder med försämring) var lägre i BHR-gruppen och lungfunktionen mätt som FEV₁ förbättrades något i denna grupp [27]. Dosen av ICS var dock signifikant högre i BHR-gruppen än i kontrollgruppen vid studiens slut.

Mikroskopisk undersökning av sputum

Ytterligare en metod för att mäta graden av inflammation är att med mikroskop undersöka förekomsten av inflammatoriska celler, framför allt eosinofiler, i framkallade upphostningar (inducerat sputum). En nyligen publicerad systematisk översikt talar för att styrning av ICS-doserna med hjälp av eosinofiler i sputum minskar risken för allvarliga exacerbationer som leder till behandling med glukokortikoider i tablettform, samt minskar antalet patienter som får en exacerbation [28]. De tre inkluderade rando-

miserade studierna var dock små och omfattade totalt 215 patienter. En av dem omfattade huvudsakligen patienter med svår astma och de övriga patienter med medelsvår astma.

Både BHR-test och undersökning av inducerat sputum är tidskrävande och dyra metoder och kan av praktiska skäl inte användas inom primärvården. De innebär dessutom en viss risk för enstaka patienter då framför allt BHR-test, men även inducerat sputum, kan utlösa en astmaattack. Vanligen testas man inte bronkiell hyperreaktivitet hos patienter med FEV₁ <70 procent av förväntat normalvärde. Cirka 20 procent av patienterna klarar inte att lämna ett representativt inducerat sputumprov. Andelen patienter där man inte kan genomföra ett representativt test av BHR är i samma storleksordning. En ny, enklare och indirekt metod för att testa BHR med hjälp av inandning av mannitol i pulverform har nyligen lanserats, men har ännu inte funnit sin plats i astmadiagnostiken.

Lungfunktionsundersökning

Renodlad spirometri (lungfunktionsundersökning) i form av forcerat exspirogram för mätning av forcerad vitalkapacitet (forced vital capacity, FVC), forcerad expiratorisk volym på en sekund (FEV₁) eller maximalt expiratoriskt flöde (peak expiratory flow, PEF) används vid uppföljning av astma. De flesta patienter med astma med adekvat behandling idag har dock normala värden vid lungfunktionsundersökning. Det finns ingen eller mycket låg korrelation mellan grad av obstruktivitet mätt med spirometri och grad av luftvägsinflammation [4,5].

Bronkoskopi

Referensmetod för att påvisa inflammation i luftvägarna är mikroskopisk undersökning av vävnadsprov från luftrören (bronkbiopsier) tagna vid bronkoskopi⁴. Metoden är resurskrävande och obehaglig att genomgå. Bronkoskopi kan inte användas rutinmässigt vid astma, och är direkt olämplig (kontraindicerad) i en del fall. Biopsierna ger dessutom bara en bild av inflammationen i de mest centrala luftvägarna.

Sammanfattningsvis saknas idag enkla och tillförlitliga markörer som underlag för optimering av ICS-dosering. Det har föreslagits att mätning av kväveoxid i utandningsluft, FENO, skulle kunna utgöra ett sådant hjälpmedel.

Patientnytta

FENO-mätning vid diagnostik av astma

Sex studier med totalt 520 patienter [29–34] uppfyllde våra inklusionskriterier (Tabell 1). Studierna var gjorda med fyra olika mätutrustningar och olika mätflöden hade

använts. De innefattade patienter med luftvägssymtom som skulle kunna bero på astma. Patienter som stod på ICS hade exkluderats, liksom de med känd astma.

Studierna pekar mot att FENO-mätning har högre diagnostisk träffsäkerhet än lungfunktionsundersökning (spirometri) inklusive reversibilitetstest för diagnostik av astma. Det saknas dock i förväg fastställda gränsvärden för diagnos. Gränsvärdena för fastställande av astmadiagnos har i samtliga studier utom två valts i efterhand, och optimala FENO-värden för diagnos av astma är olika i olika studier.

Det är svårt att jämföra diagnostiska prestanda för FENO med test av BHR, eftersom BHR vanligen använts för att fastslå astmadiagnosen i studierna och alltså ingår som referensmetod.

För vissa patientkategorier kan resultaten vara svårtolkade [19–21]. Detta gäller t ex rökare då koncentrationen av kväveoxid i utandningsluften sjunker vid rökning och förblir lägre under månader efter rökstopp. Vid oförändrade gränsvärden skulle det kunna leda till att man i vissa fall missar diagnosen astma hos rökare. Vid luftvägsinfektion och allergisk nästäppa, t ex pollenallergi, kan FENO-nivån vara hög oavsett om astma föreligger eller inte [35].

Sensitiviteten för FENO-mätning är lägre när metoden används för screening [19,20,36,37] än för diagnos av patienter som sökt vård pga symtom. Detta är inte specifikt för FENO-mätning utan gäller de flesta diagnostiska metoder.

FENO-nivån beskriver en "delkomponent" av sjukdomen och utgör därmed ett komplement till andra diagnostiska metoder vid astma. I teorin skulle användning av FENO-mätning kunna underlätta rutindiagnostiken vid astma samt minska behovet av reversibilitetstester och BHR-test.

För detta behövs fastställande av gränsvärden som utvärderats i prospektiva (framåtblickande) studier på relevanta patientgrupper med astma. FENO-nivån ökar med stigande ålder och med kroppslängd, vilket sannolikt måste beaktas vid bestämning av gränsvärden.

Sammanfattning

Mätning av FENO är en metod vars kliniska användningsområde är under utveckling. Vissa basala kriterier för dess användning behöver fastslås och utvärderas i studier. Vid diagnostik av astma behöver man fastslå gränsvärden för tolkning av mätresultaten och stadfästa deras användbarhet. Man måste också fastställa hur man ska hantera andra faktorer som påverkar FENO-nivån, såsom ålder och längd, rökning, luftvägsinfektion och annan samtidig allergi. I brist på en enhetlig metod att utvärdera bedöms det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att fastställa den diagnostiska träffsäkerheten av FENO-mätning vid astma.

⁴ Undersökning av luftrören med hjälp av ett speciellt, böjligt instrument (bronkoskop) som man för ner för att inspektera och/eller ta prov från luftrörens väggar.

Tabell 1 Kan FENO användas för att diagnostisera astma hos patienter som sökt pga luftvägssymtom?

Författare År, ref Land	Studie- design	Patientkategori/ Studiegrupper	Referensmetod för diagnos av astma	Resultat	Studiekvalitet Kommentarer
Fortuna 2007 [34] Spanien	Accuracy- studie med referens- metod	50 patienter 18–68 år 50 patienter remitterade till spec klinik pga sym- tom förenliga med diag- nosen astma. Patienter som inom 6 veckor haft luftvägsinfektion eller atopiska manifestatio- ner såsom utslag eller magbesvär samt de som haft någon form av korti- sonbehandling under de sista 4 veckorna exkluderades <u>Bortfall</u> Inget	Diagnosen ställdes på basen av sjukhistoria talandes för astma samt minst ett av följande: • Positiv spirometri FEV ₁ ≤80% • Positivt reversibili- tetstest med en ökning av FEV ₁ mer än 15% • Positivt BHR-test, metakolin 22 med och 28 utan astma	FENO-analys: SIR M-6008, Madrid, Spain med mätflöde 50 ml/s <u>FENO ≥20 ppb</u> Sens: 77% LR+: 2,1 Spec: 64% LR–: 0,36 <u>EOS >3%</u> Sens: 41% LR+: 1,64 Spec: 75% LR–: 0,79 <u>FEV₁% ≤80%</u> Sens: 22% LR+: – Spec: 100% LR–: 0,78 <u>Reversibilitetstest</u> Sens: 41% LR+: 2,7 Spec: 85% LR–: 0,69	Medelhög studiekvalitet FENO hade högre diagnos- tisk träffsäkerhet än övriga jäm- förda metoder. BHR ingick i refe- rensmetod för att ställa diagnosen. Gränsvärdet för FENO satt pro- spektivt utefter tidigare publika- tioner där man föreslagit gräns- värdet 20 ppb
Berkman 2005 [29] Israel	Accuracy- studie med referens- metod	85 patienter 22±1,6 år (range ej angi- ven) Patienter med ospecifika luftvägsbesvär utan känd astmadiagnos eller annan obstruktivitet remitte- rade till lungmedicinsk mottagning. Rökare ej angivet. Inte ICS. Atopi inte angivet	Variation i FEV ₁ ≥12% under studietiden, spontant eller med beta2-agonist 40 med och 45 utan astma	FENO-analys: LR2000, Logan Research med mätflöde 200 ml/s <u>FENO (>7 ppb)</u> Sens: 83% LR+: 7,4 Spec: 89% LR–: 0,2 <u>BHR: sänkt FEV₁% ≥20% med MCh ≤3 mg/ml</u> Sens: 88% LR+: 6,6 Spec: 87% LR–: 0,14 <u>BHR: sänkt FEV₁% ≥20% med AMP ≤150 mg/ml</u> Sens: 90% LR+: 20,3 Spec: 96% LR–: 0,11 <u>Arbetsprov: sänkning ≥10%</u> Sens: 58% LR+: ∞ Spec: 100% LR–: 0,42	Medelhög studiekvalitet Lågt gränsvärde för FENO, högre värde orsakar sänkt sensitivitet och obetydligt bättre specifi- citet
Smith 2005 [32] Nya Zeeland	Accuracy- studie med referens- metod	60 patienter 12–75 år Steroidnaiva patienter remitterade till spec klinik pga odiagnostiserade respsymtom med dura- tion minst 6 veckor. 6/60 rökare. Inga patienter hade ICS. Konsekutiva patienter där 101 erbjöds och 60 inkluderades <u>Bortfall</u> 8/60	Relevant symtomhis- torik samt minst ett av följande: • Positivt svar (ökning av FEV ₁ ≥12%) 15 min efter albuterol- inhalation • Positivt svar på 4 veckors ICS- behandling (ökning av FEV ₁ ≥12% eller ökad morgon-PEF 15%) • Positivt BHR, test- dos av metakolin medförde ≥20% reduktion i FEV ₁ (PD ₂₀) av <8 µmol Av 52 erhöill 27 astma- diagnos	FENO-analys: NIOX med mätflöde 50 ml/s <u>FENO ≥47 ppb</u> Sens: 56% LR+: 4,6 Spec: 92% LR–: 0,5 <u>FENO >15 ppb</u> Sens: 81% LR+: 1,7 Spec: 52% LR–: 0,37 <i>OBS! Studien upplagd för att bedöma positivt svar på 4 veckors ICS-behandling med fluticasone 500 µg/dag</i>	Medelhög studiekvalitet Diagnostik av astma endast bedömbart för FENO. Resultaten fram- räknade och stu- dien ej upplagd för denna fråge- ställning. T ex gjordes ingen ROC-kurva. BHR ingick i referens- metod för att ställa diagnosen

Tabellen fortsätter på nästa sida

Smith 2004 [33] Nya Zeeland	Accuracy-studie med referens-metod	47 patienter 9–72 år Patienter med luftvägs-symtom men utan ast-madiagnos remitterade från primärvård till spec mottagning. 42/47 var rökare. Inte ICS. Atopi hos 76% av dem med astma och 43% av dem med andra diagnoser <u>Bortfall</u> 1 patient (kunde ej genomföra FENO-mätning)	Symtom enligt ATS och BHR (sänkt FEV ₁ >15% med hyperton koksalt <20 ml) eller reversibilitet (ökad FEV ₁ ≥12% vid inhalation av beta2-agonist) 17 diagnostiserades med och 30 utan astma	FENO-analys: NIOX med mätflöde 50 ml/s <u>FENO (>20 ppb)</u> Sens: 88% LR+: 4,2 Spec: 79% LR–: 0,15 <u>Sputum eosinofiler (>3%)</u> Sens: 86% LR+: 7,1 Spec: 88% LR–: 0,15 <u>FEV₁% (<80%)</u> Sens: 47% LR+: 2,4 Spec: 80% LR–: 0,66	Medelhög studiekvalitet I efterhand bestämd nivå på FENO Sputummätning möjlig hos 40/47 patienter
Dupont 2003 [31] Belgien	Accuracy-studie med referens-metod	240 patienter 12–75 år Patienter med luftvägs-symtom remitterade till spec mottagning. Inga rökare. Inte ICS	BHR (sänkt FEV ₁ ≥20% med histamin ≤8 mg/ml) och/eller reversibilitet (höjd FEV ₁ ≥12% med beta2-agonist) 160 med och 80 utan astma	FENO-analys: ECO Physics CLD 700 med mätflöde 200 ml/s <u>FENO (>13 ppb)</u> Sens: 85% LR+: 4,3 Spec: 80% LR–: 0,19 <u>FENO (>16 ppb)</u> Sens: 69% LR+: 6,9 Spec: 90% LR–: 0,34 <u>FENO (>19 ppb)</u> Sens: 54% LR+: 5,4 Spec: 99% LR–: 0,46	Medelhög studiekvalitet I efterhand bestämd nivå på FENO Inga andra mätningar jämförda för diagnos av astma
Chatkin 1999 [30] Kanada	Accuracy-studie med referens-metod	38 patienter 45±14 år Kronisk hosta >3 veckor, normal lungröntgen och FEV ₁ >80% av normalvärde remitterade till astmamottagning. Inga rökare. Inte ICS <u>Bortfall</u> Ej angivet	Ökning av FEV ₁ med >12% med beta2-agonist eller, om otillräckligt svar, sänkt FEV ₁ ≥20% med ≤8 mg/ml histamin 8 med och 30 utan astma	FENO-analys: Sievers 280 med mätflöde 45 ml/s <u>FENO (>30 ppb)</u> Sens: 75% LR+: 5,8 Spec: 87% LR–: 0,3	Medelhög studiekvalitet Litet material, höga FENO-värden

AMP = Adenosine monophosphate challenge; ATS = American Thoracic Society; BHR = Bronkiell hyperreaktivitet/Luftvägarnas retbarhet; EOS = Eosinofiler i sputum; FEV₁ = Forced expiratory volume in 1 second; FENO = Fraction of exhaled nitric oxide; ICS = Inhaled corticosteroids/Inhalationssteroider; LR+ = Positive likelihood ratio; LR– = Negative likelihood ratio; MCh = Metakolin; Mg = Milligram; ml = Milliliter; PD₂₀ = 20% fall in forced expiratory volume in 1 second; Ppb = Parts per billion/Antal per miljard; ROC = Receiver Operating Characteristics; Sens = Sensitivitet; Spec = Specifitet; µg = Mikrogram; µmol = Mikromol

FENO-mätning vid styrning av astmabehandling

Frågan om FENO-mätning är av värde vid dosering av ICS-preparat vid astma rymmer flera olika aspekter. Därför har redovisningen av resultat från de identifierade studierna grupperats enligt specifika frågeställningar.

Medför dosering av ICS med hjälp av FENO-mätning ett minskat antal försämringar och/eller minskad dos av ICS jämfört med dosering utifrån patientens symtom och resultat av lungfunktionsundersökningar?

Fem randomiserade studier med totalt cirka 900 patienter identifierades där man i interventionsgruppen styrte

doseringen av ICS helt eller delvis med hjälp av FENO och i kontrollgruppen styrte doseringen huvudsakligen med hjälp av symtom, dvs i enlighet med dagens praxis (Tabell 2).

I en stor studie (n=546) vid tio centra i USA [38] randomiserades ungdomar mellan 12 och 20 år till styrning av astmabehandlingen med hjälp av symtom enligt amerikanska astmariktlinjer, eller till styrning med hjälp av symtom plus höjning av dosen vid hög FENO-koncentration. FENO-koncentrationerna kunde således användas för att höja men inte sänka läkemedelsdoserna. Patienterna följdes upp med 6–8 veckors mellanrum och varje gång fick de träffa en läkare och genomgå en FENO-mätning. Studien

var mycket välgjord med tillfredsställande randomisering och blindning samt litet bortfall. Studien genomfördes i områden med låg inkomst och en låg andel av patienterna var av kaukasiskt ursprung (<10 procent).

Vid inklusion hade 77 procent av deltagarna inte välkontrollerad astma. Efter en kortare "run-in"-fas inför randomisering hade endast 12,4 procent inte välkontrollerad astma. Vid studiens slut efter 46 veckors uppföljningstid förelåg ingen skillnad mellan de två grupperna avseende det primära effektmåttet (antalet dagar med astmasymtom under de två veckor som föregick varje läkarbesök). FENO-gruppen hade en något högre daglig ICS-dos (120 mikrogram) vid studiens slut samt något högre dos av långverkande beta2-stimulerare. Det förelåg ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna avseende sjukhusinläggningar, icke-planerade läkarbesök eller antal försämringar (kombinerat effektmått). Det var dock ett signifikant lägre antal patienter i FENO-gruppen som erhöll en prednisolonkur (32,1 procent) än i kontrollgruppen (42 procent), $p < 0,01$. Analyser utförda i efterhand talade för att patienter med många positiva pricktest respektive patienter med fetma hade nytta av styrning med hjälp av FENO-mätningen. Generellt bör efterhandsanalyser behandlas med försiktighet och resultaten behöver konfirmeras i nya studier. Studien bedömdes vara av hög kvalitet.

I en annan studie utförd vid en lungklinik i Nya Zeeland randomiserades 97 icke-rökande vuxna personer med astma till styrning av ICS-dosen med hjälp av GINA-guidelines (symtom och i viss mån lungfunktionsundersökningar) eller med hjälp av FENO-mätning [39]. Studien var enkelblind, vilket innebär att patienterna inte visste om deras ICS doserades med hjälp av symtom eller FENO. Det gjorde emellertid de ordinerande doktorerna. Efter en första fas då medicineringen ställdes in för att uppnå acceptabla astmasymtom respektive acceptabla FENO-värden följdes patienterna under ett års tid. Studiens primära effektmått var antalet försämringar (exacerbationer) under studietiden. Man bestämde att en kliniskt signifikant minskning av antalet exacerbationer var 60 procent. Med denna förutsättning fanns ingen skillnad mellan grupperna. Numeriskt var dock antalet försämringar per patient lägre i FENO-gruppen – 0,49 per år (KI⁵ 0,20–0,78) – än i den symptomstyrda gruppen – 0,90 per år (KI 0,31–1,49). I FENO-gruppen hade vid studiens slut dosen av ICS (sekundärt effektmått) minskat från 411 till 370 mikrogram per dag och i kontrollgruppen ökat från 491 till 641 mikrogram per dag. Skillnaden var signifikant ($p = 0,003$). Studien talar för att man med hjälp av FENO-mätning kunde ge en lägre dos av ICS utan att detta ökade antalet försämringar. Mot studien har inväntats att den var enkelblind och att man för kontrollgruppen hade fem olika kriterier som kunde medföra ökning av ICS-

dosen, medan FENO-gruppen i princip hade ett kriterium (FENO >22 ppb⁶). Detta kan ha medfört en "onödigt hög" ICS-dos i kontrollgruppen. Dessutom tilläts patienterna inte att använda långverkande luftrörsvidgande (bronkodilaterande) läkemedel, vilka är vanliga vid behandling av patienter med måttlig astma. Studien bedömdes vara av medelhög kvalitet.

I en liknande studie från Nederländerna randomiserades 85 barn (6–18 år) med allergisk astma till två olika behandlingsstrategier [40]. I kontrollgruppen styrdes ICS-doserna enbart efter förekomst av symtom, och i FENO-gruppen styrdes ICS-doserna efter FENO-värdet (gränsvärde för ökad dos: >30 ppb) och symtom i kombination. Efter 12 månader var antalet försämringar fler i kontrollgruppen, men skillnaden var inte signifikant jämfört med FENO-gruppen. Den kumulativa dosen av ICS (primärt effektmått) var lika stor i båda grupperna och FENO-värdet hade inte förändrats signifikant. I FENO-gruppen hade den bronkiella hyperreaktiviteten minskat kraftigt (2,5 dubblade doser) medan den bara minskat obetydligt (1,1 dubblad dos) i gruppen som behandlats efter symtom. Detta är ett objektiva mått, men med oklar klinisk relevans. Endast 68 procent av patienterna kunde genomföra undersökningen. Man såg under studietiden en signifikant minskning av astmasymtomen i kontrollgruppen, men inte i FENO-gruppen. Avseende det sekundära effektmåttet "minskning av antalet allvarliga exacerbationer som ledde till en peroral prednisolonkur" sågs en trend till fördel för FENO-gruppen, men inte någon statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna. Sammanfattningsvis kan sägas att styrning av ICS-behandlingen hos barn med astma med hjälp av FENO gynnsamt påverkade BHR. Studien bedömdes vara av hög kvalitet.

En studie genomfördes vid en lungklinik i Storbritannien [41]. I studien randomiserades 118 vuxna, varav 66 procent med allergisk astma, till styrning av dosering av ICS med hjälp av FENO-mätning (gränsvärde för ökad ICS-dos >26 ppb och gränsvärde för minskad ICS-dos <16 ppb) eller symtom (och i viss mån lungfunktionsundersökningar). Studien var väl genomförd utan anmärkningar avseende randomisering, blindning eller bortfall. Förekomsten av exacerbationer som medfört en kur med kortison i tablettform eller antibiotika var under studieåret cirka hälften så hög som året före studien i båda grupperna. Detta ledde till att powerberäkningarna⁷ blev felaktiga, och studien var inte tillräckligt stor för att påvisa en skillnad i exacerbationsfrekvens på 50 procent eller mindre. Antalet försämringar som lett till en kur

⁵ Konfidensintervall.

⁶ Parts per billion = antal per miljard.

⁷ Beräkning av nödvändig studiestorlek. Power är ett statistiskt begrepp som anger den beräknade sannolikheten för att en undersökning med viss statistisk signifikansnivå ska kunna påvisa en skillnad mellan grupperna, om en sådan skillnad verkligen existerar.

med prednisolon i tablettform eller antibiotika (studiens primära effektmått) var numeriskt något lägre i FENO-gruppen än i kontrollgruppen, men skillnaden var inte statistiskt signifikant. Den sammanlagda dosen av ICS var numeriskt men inte signifikant större i FENO-gruppen (10 procent). Patienternas ICS-doser vid det sista besöket var dock signifikant lägre i FENO-gruppen än i kontrollgruppen. Studien bedömdes vara av hög kvalitet.

Ytterligare en randomiserad kontrollerad studie genomfördes vid en öppenvårdsmottagning kopplad till en universitetsklirik i Österrike [42]. Studien var liten och omfattade 47 barn med allergisk astma. Efter randomisering till styrning med hjälp av symtom respektive symtom och FENO i kombination (gränsvärde för ökad dos: >20 ppb) följdes patienterna i sex månader. Primärt effektmått var FEV₁. Under studietiden sågs ingen skillnad mellan grupperna i antalet exacerbationer, antalet kurer med kortison i tablettform (två i varje grupp) eller FEV₁. ICS-dosen var signifikant högre i FENO-gruppen vid studiens slut.

Fyra av de fem randomiserade studierna var väl upplagda och genomförda, med litet bortfall och en uppföljningstid om cirka ett år. Den femte var tämligen liten och hade sex månaders uppföljningstid. Tre studier bedömdes ha hög kvalitet och de övriga medelhög.

I samtliga studier jämfördes effekterna av styrning av ICS-dosen med hjälp av symtom med styrning med hjälp av FENO-mätning. Studierna var emellertid sinsemellan mycket olika. Graden av astma och förekomsten av atopi⁸

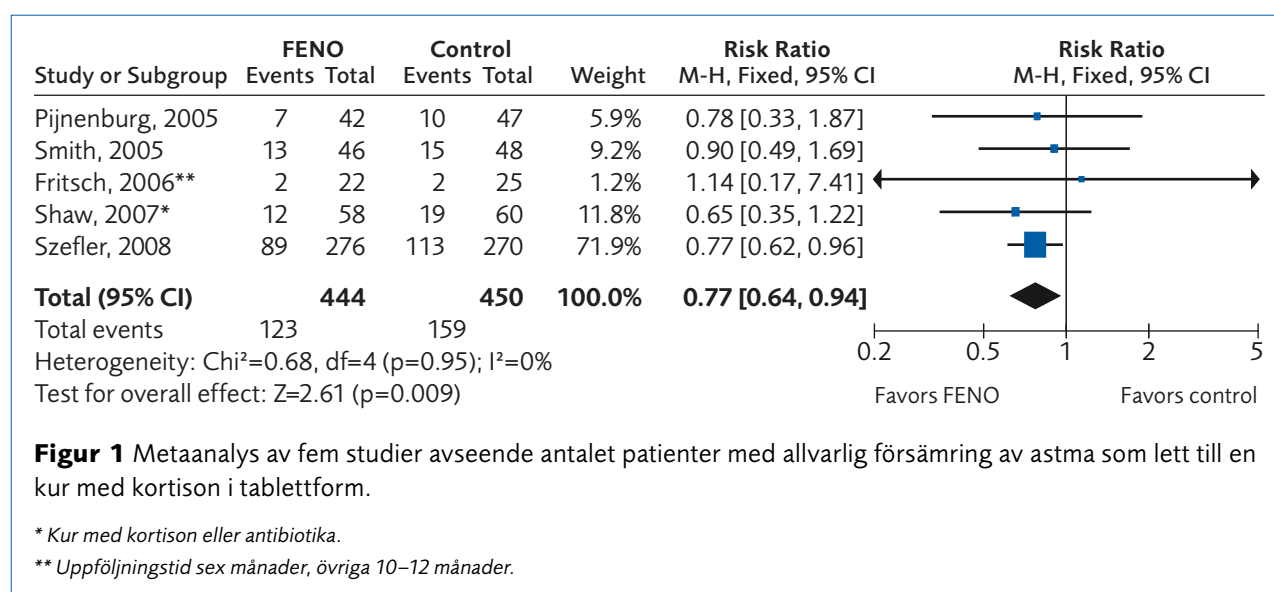
hos patienterna var olika, liksom frekvensen av allvarliga exacerbationer. I kontrollgrupperna användes olika scheman för att styra behandlingen. Även i FENO-grupperna användes olika scheman respektive gränsvärden. Studierna hade också olika primära effektmått. Detta försvårar en sammanvägning av resultaten.

Studierna har emellertid likartad design och man har använt samma apparatur. Dessutom har man ett gemensamt viktigt effektmått, nämligen "antalet patienter som erhöll en kur med kortison i tablettform pga en allvarlig astmaexacerbation". Vi har därför bedömt det som rimligt att sammanväga dessa resultat med hjälp av en metaanalys (Figur 1). Antalet patienter som erhöll en sådan kortisonkur var signifikant lägre i FENO-gruppen (relativ risk 0,77, 95 procent KI 0,64–0,94). Känslighetsanalyser genom uteslutande av enstaka studie påverkade inte effektstorleken (relativa risken), men exklusion av studien av Szeffler och medarbetare (2008) [38] medförde att resultatet blev icke signifikant. Studieunderlaget är vid exklusion av Szeffler för litet för att påvisa en effekt.

Sammanfattning

Vissa resultat är lovande, men en tydlig, definierbar rutin avseende klinisk användning av metoden som hjälpmedel för styrning av ICS-behandling vid astma saknas. Metodiken och resultaten i studierna var olika. Därför bedöms det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att bedöma patientnyttan av FENO-mätning för detta ändamål.

⁸ Benägenhet att utveckla överkänslighet (allergi).



Tabell 2 Kan FENO användas för att styra behandling med inhalerade glukokortikoider (ICS)?

Författare År, ref Land	Studie- design	Patientkategori/ Studiegrupper	Metod för styrning av läkemedelsdos	Resultat	Studiekvalitet Kommentarer
Szeffler 2008 [38] USA	RCT, dubbel- blind <u>Studielängd</u> 46 veckor <u>Besöks- frekvens</u> Besök var sjätte–åttonde vecka	546 patienter FENO-gruppens ålder: 14,4±2,1 år Kontrollgruppens ålder: 14,4±2,1 år Barn–ungdomar 12–20 år gamla från innerstadsområden i icke välståndsom- råden. 3 veckors "run-in"-period med standardiserad behandling <u>Bortfall</u> FENO: 9/276 Kontroll: 3/270	FENO: 276 patienter vars ICS-dos styrdes av symtom och FENO med höj- ning av ICS vid ökad FENO (steg- vis dosökning vid olika gränsvärden) Kontroll: 270 patienter vars ICS-dos styrdes utifrån symtom- bild enligt NAEPP guidelines	FENO-analys: NIOX med mätflöde 50 ml/s Analysmetod: ITT Primärt effektmått <u>Antal dagar med astmasymtom</u> FENO: 1,9 dagar/2 veckor Kontroll: 1,9 dagar/2 veckor p=0,78 Sekundära effektmått <u>FENO-värden</u> <u>Start av "run-in"</u> 31,7 ppb <u>Vid studiens slut</u> FENO: 20,5 ppb Kontroll: 19,7 ppb <u>Andel patienter med peroral kortisonkur</u> FENO: 32% Kontroll: 42% p<0,01 <u>ICS-dos sista studiedag</u> 119 µg högre i FENO- än i kontrollgrupp <u>Långverkande betaagonist i slutet av studien</u> FENO: 64,8% Kontroll: 56,3% p<0,05	Hög studiekvalitet Mycket välgjord studie. 77% av patien- terna bedömdes ha dålig astmakontroll vid start av "run-in"- perioden (3 veckor). Standardiserad behandling under "run-in" minskade andelen med dålig astmakontroll till 30% Under "run-in"-perio- den ökade ICS-dosen med 219 µg och lång- verkande betaagonist med 6,04 µg, dvs den dåliga initiala astma- kontrollen berodde främst på underbe- handling Enligt studieproto- kollet kunde FENO- mätning leda till ökad ICS-dos, ej lägre
Shaw 2007 [41] Storbritann- ien	RCT, dubbel- blind <u>Studielängd</u> 12 månader <u>Besöks- frekvens</u> Under de första 4 måna- derna besök varje månad och därefter varannan månad	118 patienter Medelålder: 51 år (20–81) Icke-rökare över 18 års ålder i primär- vård där de erhållit minst ett recept på astmaläkemedel under de senaste 12 månaderna. Ej prednisolonkrävande försämring under de senaste 4 veckorna. Grupperna likartade. Andel atopiker 66%. Kvinnor 54%. FEV ₁ 83±20% <u>Andel patienter som fullföljt</u> FENO: 52/58 Kontroll: 51/60	FENO: Vid FENO >26 ppb ökades dosen. Vid FENO <16 ppb eller <26 ppb vid 2 tillfällen sänktes dosen Kontroll: ICS doserades utefter klinisk bedömning av symtom	FENO-analys: NIOX med mätflöde 50 ml/s Analysmetod: ITT Primärt effektmått <u>Antal exacerbationer som krävt en kortison- eller anti- biotikakur, per patient</u> FENO: 0,33±0,69 Kontroll: 0,42±0,79 p=0,43 (ej signifikant) Sekundära effektmått <u>Antal patienter med minst en exacerbation</u> FENO: 12/58 Kontroll: 19/60 <u>Kumulativ ICS-dos</u> 11% högre i FENO-gruppen p=0,40 (ej signifikant) <u>ICS-dos vid studiens avslut</u> FENO: 557 µg Kontroll: 895 µg p=0,028 (signifikant)	Hög studiekvalitet Studien mycket väl- gjord. Huvudsaklig invändning är att det faktiska antalet försämringar blev betydligt lägre än det powerberäkningen baserades på. Därmed hade studien en för låg statistisk power. Gränsvärde för FENO beräknades baserat på en relation till eosino- filer i sputa snarare än på kliniska data beträf- fande FENO

Tabellen fortsätter på nästa sida

Fritsch 2006 [42] Österrike	RCT, endast patienter blindade <u>Studielängd</u> 6 månader <u>Besöks- frekvens</u> 5 besök under denna tid, dvs var sjätte vecka	47 patienter Medelålder: 12 år (6–18) Barn med atopisk astma. Nästan alla stod på ICS i låg till måttlig dos. Ej prednisolonkrävande försämring under de senaste 4 veckorna. Grupperna var lik- artade vid inklusion. Flickor 40%. FEV ₁ 83–108% <u>Andel patienter som fullföljt</u> FENO: 22 Kontroll: 25	FENO: ICS dose- rades utefter symtom, behov av betastimule- rare och lung- funktionstester, men dessutom användes FENO. FENO >20 ppb medförde en ökning av ICS- dosen Kontroll: ICS doserades utefter symtom, behov av betastimule- rare och lung- funktionstester	FENO med mätflöde 50 ml/s Analysmetod: Per protokoll Primärt effektmått <u>FEV₁%</u> Skillnad 3,7% (ej signifikant) Sekundära effektmått <u>Kumulativ ICS-dos, µg</u> FENO: 316 (200–500) Kontroll: 241 (26–607) p<0,01 (signifikant) <u>Andel besök med någon exacerbation</u> FENO: 18% Kontroll: 21% p=ns <u>Peroral kortisonkur</u> FENO: 2 Kontroll: 2 <u>Andel besök med exacerbation grad 2</u> FENO: 11% Kontroll: 11%	Medelhög studie kvalitet Randomiserings- process ej beskri- ven. Uppges vara enkelblind, dvs att patienterna inte visste hur deras läkemedel doserades, men att läkarna gjorde det. Huvudsaklig invänd- ning i övrigt är att den faktiska skillnaden i FEV ₁ % blev betydligt lägre än det powerbe- räkningen baserats på. Därmed hade studien en för låg statistisk power. Gränsvärde för FENO baserades på tidigare publikationer
Pijnenburg 2005 [40] Neder- länderna	RCT, dubbel- blind <u>Studielängd</u> 12 månader <u>Besöks- frekvens</u> Besök var tredje månad	85 patienter FENO-gruppens ålder: 11,9±2,8 år Kontrollgruppens ålder: 12,6±2,9 år Barn med atopisk astma. Baslinjedata likartade vid studie- start. Normalvärden för FEV ₁ % vid studie- start, således ej svår astma <u>Andel patienter som fullföljt</u> FENO: 39/42 Kontroll: 46/47	FENO: Klinisk bedömning av symtom samt FENO >30 ppb Kontroll: Klinisk bedömning av symtom	FENO med mätflöde 50 ml/s Analysmetod: ITT Primärt effektmått <u>Kumulativ ICS-dos under 12 månader</u> FENO: 4,3 mg Kontroll: 4,4 mg p=0,73 (ej signifikant) Sekundära effektmått <u>Symtom enligt skala</u> FENO: ej presenterade Kontroll: förbättrades signi- fikant från 1,6 till 1,0 p=0,02 <u>BHR – PD₂₀ dosdubbling</u> FENO: 1,1 Kontroll: 2,5 p=0,04 <u>Antal prednisolonkur per patient med predniso- lonkur</u> FENO: 8/7 Kontroll: 18/10 p=0,60	Hög studie kvalitet Studien mycket väl gjord. Tveksam powerberäkning med avseende på primärt effektmått. Huvudsakligt resultat är en förbättring av surrogatmättet BHR i FENO-gruppen. Resultatet är osä- kert pga låg grad av signifikans (p=0,04) kombinerat med ett stort bortfall (endast 58/85 bedömbare för BHR). Symtomen för- bättrades signifikant i kontrollgruppen Resultat av en del effektmått inte pre- senterade: Antal doser av bronk- dilatorer sista 4 veckorna av studien och antal symptomfria dagar

Tabellen fortsätter på nästa sida

Smith 2005 [39] Nya Zeeland	RCT, enkel-blind <u>Studielängd</u> Fas 1: 3–12 månader (inställning av optimal dos med respektive metod) Fas 2: 12 månader under vilken effektmått studerades <u>Besöksfrekvens</u> Besök varannan månad	97 patienter 45 år (12–73) ICS-behandlade patienter med stabil astma i minst 6 veckor. Icke-rökare. Astmaduration 23 år (1–65). Andel atopiker oklar. Andel kvinnor 63% Baselinedata från den rekryterade gruppen, 110 patienter, och inte de 97 patienter som randomiserades. Astmadata från randomiserade patienter Grupper likartade förutom något högre ICS-dos, 491 µg/dag, i kontrollgruppen jämfört med FENO-gruppen, 411 µg/dag (ej signifikant skillnad). Måttlig astma med FEV ₁ i kontrollgruppen 76,5–89,7 mot FENO-gruppen 80,6–92,2 <u>Andel patienter som fullföljt</u> FENO: 44/48 Kontroll: 45/49	FENO: FENO-mätning med dosökning vid FENO ≥15 ppb Kontroll: LOC definierat som minst ett av fem kriterier, symtom resp lungfunktion	FENO med mätflöde 250 ml/s Analysmetod: ITT <u>Primärt effektmått</u> <u>Antal milda exacerbationer per patient under fas 2</u> FENO: 0,49 Kontroll: 0,90 p=0,27 (ej signifikant) <u>Sekundära effektmått</u> <u>Antal patienter med minst en mild exacerbation</u> FENO: 14/46 Kontroll: 11/48 p=0,39 (ej signifikant) <u>ICS-dos vid slut av fas 1/2</u> FENO: 292/370 µg per dag Kontroll: 567/641 µg per dag p=0,003/0,003 <u>Antal prednisolonkurer</u> FENO: 22 Kontroll: 29 p=0,60 (ej signifikant)	Medelhög studiekvalitet Powerberäkningarna bygger på osäkra antaganden. Fem kriterier för att höja ICS-dos i kontrollgrupp men endast ett i FENO-grupp kan medföra högre slutlig ICS-dos i kontrollgruppen. Studien sponsrad av Aerocrine
--------------------------------	--	---	--	---	--

BHR = Bronkiell hyperreaktivitet/Luftvägarnas retbarhet; **FENO** = Fraction of exhaled nitric oxide; **FEV₁** = Forced expiratory volume in 1 second; **ICS** = Inhaled corticosteroids/Inhalationssteroider; **ITT** = Intention to treat; **Mg** = Milligram; **ml** = Milliliter; **NAEPP** = The National Asthma Education and Prevention Program; **µg** = Mikrogram; **PD₂₀** = 20% fall in forced expiratory volume in 1 second; **Ppb** = Parts per billion/Antal per miljard; **RCT** = Randomiserad kontrollerad studie

Kan man med hjälp av FENO-mätning förutsäga vilka patienter som kommer att förbättras i sin astma av kortisonbehandling?

Två studier som uppfyllde inklusionskriterierna identifierades [32,43] (Tabell 3). Studierna omfattade totalt 97 patienter. Den ena studien gällde obehandlade patienter med luftvägssymtom och möjlig astma [32]. I denna föreföll FENO-mätning ha ett visst värde när det gällde att förutsäga vilka patienter som skulle svara positivt på ICS-behandling avseende förbättrad PEF på morgonen (sens⁹ 82 procent, spec¹⁰ 81 procent), BHR (sens 82

procent, spec 91 procent) och FEV₁ (sens 67 procent, spec 78 procent), men inte vilka som skulle förbättras avseende symtom (sens 43 procent, spec 71 procent). I studien bestämdes det optimala gränsvärdet för FENO i efterhand, vilket minskar giltigheten av resultaten.

I den andra studien, som innefattade patienter med känd astma och pågående behandling med ICS, behandlades alla med Prednisolon i högdos under 14 dagar [43]. Man använde ett förutbestämt gränsvärde för FENO. Sensitiviteten för att med hjälp av FENO före behandlingen förutsäga vilka som skulle förbättra FEV₁ med minst 15 procent var inte så hög (59 procent), men specificiteten, dvs förmågan att förutsäga vilka som inte skulle "förbättras" av prednisolonbehandling, var 90 procent.

⁹ Sensitivitet.

¹⁰ Specificitet.

I ytterligare en studie följdes astmapatienter vid en lungmottagning under 16 månader [44]. FENO mättes vid läkarbesöken och man gjorde i efterhand en stor mängd analyser av data, bl a för att se om FENO-värdena hade kunnat användas för att förutsäga vilka patienter som förbättrades efter ökad behandling med ICS. Värdet av FENO-mätning för att förutsäga förbättring föreföll litet i denna studie av låg studiekvalitet. I en liknande retrospektiv studie [45] föreföll värdet av FENO-mätning större, men bristande studiekvalitet försvårar tolkningen av resultaten. Det finns också andra studier, som inte uppfyllt inklusionskriterierna, vilka talar för ett värde av FENO-mätning [46–48].

Sammanfattning

Studierna talar för att höga FENO-värden ökar sannolikheten för ett positivt behandlingsresultat av kortisonpreparat vid astma. Emellertid har man i studierna använt sig av olika apparatur och olika gränsvärden i olika populationer. Ingen enhetlig metod har utvärderats i mer än en studie. Då en tydlig, definierbar rutin avseende klinisk användning av metoden för detta ändamål saknas, bedöms det vetenskapliga underlaget inte tillräckligt för att besvara frågan i vilken mån man med hjälp av FENO-mätning kan förutsäga vilka patienter som skulle förbättras i sina symtom om de erhöll behandling med glukokortikoider. Tänkbara rutiner för hur FENO-mätning kan användas i praktiken har föreslagits, men inte utvärderats.

Tabell 3 Kan man med hjälp av FENO förutsäga förbättring av symtom före en behandlingsperiod?

Författare År, ref Land	Studie- design	Patientkategori/ Studiegrupper	Definition av förbättring av astma	Resultat Förmåga att förutsäga förbättring inför behandling med kortisonprep	Studiekvalitet Kommentarer																																																												
Smith 2005 [32] Nya Zeeland	Prospektiv, enkelblind studie 4 veckor placebo följt av 4 veckor fluticasone 250 µg x 2	60 patienter 14–71 år Obehandlade patienter remitte- rade till specialistkli- nik pga odiagnosti- serade respsymtom med duration minst 6 veckor 3 av 52 var rökare <u>Behandling/ protokoll</u> 8/60 patienter utgick varav 6 under behandling med placebo och 2 under behandling med fluticasone. Per protokoll-analys inkluderande 52 patienter	- Förbättrad FEV₁ >12% - Förbättrad PEF på mor- gonen >15% - Förbättring av symtom- skala >1 poäng - Förbättring av BHR (PC20AMP) >2 dubbling dosökning 27 av 52 diagnostis- erades med astma enligt symtomatologi och minst 1 av 3 kriterier	FENO-analys: NIOX med mätflöde 50 ml/s Prediktion av respons mha FENO >47 ppb: Mätningar vid studie- start <u>Förbättrad FEV₁% >12%</u> <table><tr><td></td><td>FENO</td><td>BHR</td></tr><tr><td>Sens:</td><td>67%</td><td>58%</td></tr><tr><td>Spec:</td><td>78%</td><td>69%</td></tr><tr><td>LR+ :</td><td>3,0</td><td>1,9</td></tr><tr><td>LR– :</td><td>0,42</td><td>0,61</td></tr></table> <u>Förbättrad PEF på morgonen >15%</u> <table><tr><td></td><td>FENO</td><td>BHR</td></tr><tr><td>Sens:</td><td>82%</td><td>55%</td></tr><tr><td>Spec:</td><td>81%</td><td>68%</td></tr><tr><td>LR+ :</td><td>4,3</td><td>1,7</td></tr><tr><td>LR– :</td><td>0,2</td><td>0,66</td></tr></table> <u>Förbättring av symtomskala >1p</u> <table><tr><td></td><td>FENO</td><td>BHR</td></tr><tr><td>Sens:</td><td>43%</td><td>29%</td></tr><tr><td>Spec:</td><td>71%</td><td>60%</td></tr><tr><td>LR+ :</td><td>1,5</td><td>0,72</td></tr><tr><td>LR– :</td><td>0,8</td><td>1,2</td></tr></table> <u>Förbättring av BHR (PC20AMP) >2 dubbling dosökning</u> <table><tr><td></td><td>FENO</td><td>BHR</td></tr><tr><td>Sens:</td><td>82%</td><td>82%</td></tr><tr><td>Spec:</td><td>91%</td><td>85%</td></tr><tr><td>LR+ :</td><td>9,1</td><td>5,5</td></tr><tr><td>LR– :</td><td>0,20</td><td>0,21</td></tr></table>		FENO	BHR	Sens:	67%	58%	Spec:	78%	69%	LR+ :	3,0	1,9	LR– :	0,42	0,61		FENO	BHR	Sens:	82%	55%	Spec:	81%	68%	LR+ :	4,3	1,7	LR– :	0,2	0,66		FENO	BHR	Sens:	43%	29%	Spec:	71%	60%	LR+ :	1,5	0,72	LR– :	0,8	1,2		FENO	BHR	Sens:	82%	82%	Spec:	91%	85%	LR+ :	9,1	5,5	LR– :	0,20	0,21	Medelhög studiekvalitet Gränsvärde för FENO bestämt i efterhand FENO 47 ppb som prediktor av respons jämförd med fyra prospektivt valda prediktorer: - BD-reversibilitet >12% - FEV₁ <80% pre- dicted - BHR PC20 meta- kolin <8 µmol - PFR-variation >20% Samtliga andra pre- diktorer sämre än FENO. FENO inte bra på att predicera symtomrespons ICS-dosen är för låg för att med säkerhet åstadkomma förbät- tring hos alla astmati- ker. Hur många som förbättrats av dem som senare diagnos- tiserats med astma anges inte
	FENO	BHR																																																															
Sens:	67%	58%																																																															
Spec:	78%	69%																																																															
LR+ :	3,0	1,9																																																															
LR– :	0,42	0,61																																																															
	FENO	BHR																																																															
Sens:	82%	55%																																																															
Spec:	81%	68%																																																															
LR+ :	4,3	1,7																																																															
LR– :	0,2	0,66																																																															
	FENO	BHR																																																															
Sens:	43%	29%																																																															
Spec:	71%	60%																																																															
LR+ :	1,5	0,72																																																															
LR– :	0,8	1,2																																																															
	FENO	BHR																																																															
Sens:	82%	82%																																																															
Spec:	91%	85%																																																															
LR+ :	9,1	5,5																																																															
LR– :	0,20	0,21																																																															

Tabellen fortsätter på nästa sida

Little 2000 [43] Storbritannien	Prospektiv, ej blindad, ej kontrollerad studie 2 veckors behandling med prednison 30 mg/dag	37 patienter 49±12 år (12–75) Patienter med astma, (duration 26±17 år), icke-rökare eller ex-rökare med ≥5 års rökstopp. 36/37 ICS medeldos 800 µg/dag <u>Bortfall</u> Ej angivet	• Förbättrad FEV ₁ >15% 17 av 37 förbättrades av behandlingen. Av dessa hade 10 FENO >10 ppb	FENO-analys: Logan research analyser med mätflöde 250 ml/s Prediktion av positiv respons <u>FENO ≥10 ppb</u> Sens: 59% LR+: 5,9 Spec: 90% LR–: 0,45 <u>Sputum eosinofiler ≥4%</u> Sens: 54% LR+: 2,3 Spec: 76% LR–: 0,61 <u>FENO ≥10 ppb och/eller sputum eosinofiler ≥4%</u> Sens: 76% LR+ : 3,0 Spec: 75% LR– : 0,32	Medelhög studie kvalitet I förväg valt gränsvärde för FENO Litet material. Oklart om konsekutiva patienter Endast ett surrogatmått som kriterium för respons på behandling. Endast en jämförande prediktor, eosinofiler i sputum
------------------------------------	--	--	--	---	---

AMP = Adenosine monophosphate challenge; **BD-reversibilitet** = Bronkodilator-reversibilitet; **BHR** = Bronkiell hyperreaktivitet/Luftvägarnas retbarhet; **FENO** = Fraction of exhaled nitric oxide; **FEV₁** = Forced expiratory volume in 1 second; **GINA** = Global Initiative for Asthma; **ICS** = Inhaled corticosteroids/Inhalationssteroider; **LR+** = Positive likelihood ratio; **LR–** = Negative likelihood ratio; **ml** = Milliliter; **Mha** = Med hjälp av; **µg** = Mikrogram; **µmol** = Mikromol; **PEF** = Peak expiratory flow; **PFR** = Peak flow rate; **Ppb** = Parts per billion/Antal per miljard; **Sens** = Sensitivitet; **Spec** = Specificitet

Kan man med hjälp av FENO-mätning förutsäga vilka patienter som kommer att få en episod av försämrade astmasymtom (exacerbation)?

Totalt inkluderades åtta studier (545 patienter) upplagda för att kunna besvara denna frågeställning [44,49–55] (Tabell 4) då publikationerna innehållit eller möjliggjort beräkning av sensitivitet och specificitet med avseende på utfallsmåttet förlust av kontroll (loss of control, LOC).

Sammanställningen av det vetenskapliga underlaget försvåras av att de identifierade studierna är mycket olika. Frågeställningarna är olika såtillvida att man i en del studier låtit patienterna behålla oförändrad ICS-dos, i andra minskat dosen eller upphört med behandlingen. Studierna omfattar patienter med olika grad av astma och olika behandling av sin astma. Man har använt sig av olika definition på förlust av kontroll (LOC) samt olika fysiologiska parametrar för att bedöma förändringar i sjukdomsgraden. Olika metodik har använts för att mäta FENO, t ex mycket olika tidsintervall mellan mätningar, olika apparatur och olika flödes hastighet av utandningsluften. I samtliga studier har man använt sig av ett i efterhand bestämt gränsvärde, vilket minskar giltigheten av resultaten. Av detta skäl bör studierna i första hand betraktas som hypotesskapande. Omdömen om metodens värde för att öka sannolikheten för en korrekt förutsägelse (prediktion) baseras på beräknade LR-värden (likelihood ratio) för respektive studie (se Bilaga 2, Tabell A).

Av de studier som gällde barn talade en för ett högt [52] och två för ett litet [54,55] värde av FENO-mätning för

att förutsäga LOC eller exacerbation. I två av dessa tre barnstudier har gränsvärde för bästa tidpunkt för att mäta FENO i relation till försämringen bestämts i efterhand och i samtliga det bästa gränsvärdet för FENO beräknats i efterhand. Studierna som gällde vuxna har visat stort [50], litet [44,49,51] eller mycket litet värde [53] av FENO-mätning vid denna frågeställning. Utöver de tabellerade studierna finns några där man inte angivit sensitivitet eller specificitet [56–58]. Dessa visade inget eller mycket litet värde av FENO för att förutsäga försämring.

Sammanfattning

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma om FENO-mätning är av värde för att förutsäga försämring av astma (LOC). Avseende barn med astma förefaller metoden lovande. För vuxna patienter med astma är resultaten motsägelsefulla.

Komplikationer och biverkningar

Några risker eller komplikationer relaterade till själva undersökningen har inte rapporterats, vare sig för patienter eller personal. Styrning av läkemedelsdosering baserad endast på FENO, utan hänsyn till patientens symtom, skulle hypotetiskt kunna leda till att patienter drabbas av allvarlig försämring utan att få adekvat behandling. I samtliga studier har man vid påtaglig försämring av symtom eller lungfunktion (spirometriska variabler) ökat läkemedelsbehandlingen även i FENO-gruppen för att undvika allvarlig försämring.

Tabell 4 Kan man med hjälp av FENO förutsäga försämring av astma?

Författare År, ref Land	Studiedesign	Patientkategori/ Studiegrupper	Definition av förlust av astmakontroll (LOC)	Resultat Förmåga att förutsäga LOC	Studiekvalitet Kommentarer
Li 2008 [55] Kina	Prospektiv studie Besök var åttonde vecka då man mätte FENO, eosinofiler i sputum, FEV ₁ % och symptom. ICS-dosen reducerades vid varje besök tills den kunde sättas ut helt, eller patienten fick en exacerbation	50 patienter 6–18 år Studiedeltagarna stabil astma senaste 4 veckorna. FEV ₁ 94 (ej exacerbation) respektive 87% (exacerbation) vid studiestart. Samtliga med ICS. 46 av 50 atopi <u>Bortfall</u> Inget egentligt bortfall men 38% kunde ej mäta eosinofiler i inducerat sputum	Exacerbation definierad som en försämring av symptom dagtid >3 poäng eller nattsymtom >1 poäng under 2 påföljande dygn, eller behov av bronkodilaterande läkemedel mer än 3 ggr/vecka 11 av 50 uppfyllde dessa kriterier för exacerbation under studien	FENO-analys: Sievers 280NOAi med mätflöde 50 ml/s <u>FENO 82 ppb</u> Sens: 73% LR+: 1,9 Spec: 61% LR–: 0,44 <u>FENO 108 ppb</u> Sens: 68% LR+: 2,4 Spec: 72% LR–: 0,44 <u>FENO 137 ppb</u> Sens: 54% LR+: 3,6 Spec: 85% LR–: 0,54	Medelhög studiekvalitet FENO och eosinofiler i sputum hade liknande diagnostisk träffsäkerhet, samt var betydligt bättre än FEV ₁ %. Bortfallet för eosinofiler i sputum var 38%, vilket med en ITT-analys medför bättre prestanda för FENO. FENO-värdena i denna studie ligger högre än i övriga tabellerade studier
Michils 2008 [44] Belgien	Prospektiv observationsstudie Patienter på en astmamottagning följdes under 1 år och 4 månader. FENO och pre-bronkodilator-FEV ₁ % registrerades vid upprepade besök då även astmabehandlingen justerades enligt GINA guidelines. 234 patienter studerades minst 2 ggr med möjlighet att bedöma förändring i astmakontroll observationsstudie	(341 patienter) 234 bedömbara 41±16 år Mild till måttlig astma enligt GINA. 142 steroidnaiva, nydiagnostiserade; 199 astmatiker med inhalationssteroider. Icke-rökare men oklart om före detta rökare. 301 patienter var allergiker enligt pricktest eller RAST mot kända inhalationsallergener	A-Astmacontrol questionnaire ACQ enligt Uniper et al. Självvärdering av besvär med 6 frågor enligt en 7-gradig skala LOC definierad som ökning av ACQ-score med minst 0,5 från <0,75 till >0,75 inom en tremånadersperiod	FENO-analys: Logan Research 2000 med mätflöde 50 ml/s Hos patienter med ICS <500 µg/dag och god astmakontroll <u>FENO ≥20 ppb</u> Sens: 86% LR+: 1,3 Spec: 34% LR–: 0,4 <u>FENO ≥30 ppb</u> Sens: 86% LR+: 1,8 Spec: 53% LR–: 0,3 <u>FENO ≥40 ppb</u> Sens: 70% LR+: 2,2 Spec: 69% LR–: 0,4 <u>FEV₁ 70%</u> Sens: 18% LR+: 1,8 Spec: 90% LR–: 0,9 <u>FEV₁ 78%</u> Sens: 46% LR+: 1,9 Spec: 76% LR–: 0,7 <u>FEV₁ 85%</u> Sens: 46% LR+: 1,2 Spec: 62% LR–: 0,9	Låg studiekvalitet En stor mängd retrospektiva dataanalyser utfördes. Patienter med låg (≤500 bdp/dag) och medel till hög (>500 bdp/dag) dos analyserades var för sig Samtliga positiva fynd avseende prediktion av LOC eller prediktion av förbättring inför kortisonbehandling har påvisats med i efterhand fastställda gränsvärden för FENO och FEV ₁ %

Tabellen fortsätter på nästa sida

Gelb 2006 [49] Kanada	Prospektiv studie över 18 månader där FEV ₁ % och FENO endast mättes vid baseline. Inhalerade glukokortikoider doserades på sedvanligt sätt. Effektmått var försämring av astma	44 patienter 51±21 år (X±SD) Stabil astma senaste 6 veckorna. FEV ₁ 70±20% av normalvärde (X±SD). Alla med inhalerade glukokortikoider och beta2-agonist under minst 3 år. Icke-rökare. Andel med atopi ej angiven <u>Bortfall</u> 4/44	Okontrollerad hosta, pip i bröstet, andnöd, symptom som krävde minst 7–14 dagars prednisonkur 20 av 31 uppfyllde dessa kriterier för förlust av kontroll under de 18 månaderna	FENO-analys: Sievers 280NOA med mätflöde 100 ml/s <u>FEV₁% ≤76%</u> Sens: 91% LR+: 1,8 Spec: 50% LR–: 0,18 <u>FENO ≥28 ppb</u> Sens: 59% LR+: 3,3 Spec: 82% LR–: 0,5 <u>FEV₁% ≤76% + FENO ≥28 ppb</u> LR+: 5,94 LR–: 0	Låg studiekvalitet Gränsvärde för FENO bestämt i efterhand Ökat värde av att kombinera FEV ₁ % och FENO, dock retrospektivt bestämd analys FENO endast mätt vid studiestart
Pijnenburg 2005 [52] Nederländerna	Prospektiv studie av barn som följdes under 2 baslinjeveckor varpå steroidbehandling upphörde och patienterna följdes i ytterligare 24 veckor FENO-mätning vid –2, 0, 2, 4, 12 och 24 veckor	40 patienter 7,3–16,9 år Barn med astma enligt ATS och med inhalerade glukokortikoider. 29/37 med atopi <u>Andel patienter som fullföljt</u> 37/40	Mer än 1 exacerbation (frånvaro av svar på bronkdilaterare) per månad och/eller exacerbation som kräver inhalerad steroid och/eller behov av extra bronkvidgande behandling vid 4 eller fler dagar/vecka under åtminstone 2 konsekutiva veckor och/eller medeldygnsvariation i PEF >20% 9 av 37 patienter (27%) förlorade kontroll av astma	FENO-analys: Sievers 280NOA med mätflöde 50 ml/s Värdet grundar sig på mätning 4 veckor efter utsatt ICS, vilket gav bästa resultat <u>FENO >49 ppb</u> Sens: 71% LR+: 10,1 Spec: 93% LR–: 0,31	Medelhög studiekvalitet Gränsvärde för FENO bestämt i efterhand Få barn med försämring (9 av 37). Ingen korrelation med spirometri (FVC, FEV ₁ %, PEF) Retrospektivt vald tidpunkt för mätning. Bäst var 4 veckor efter utsättning
Zacharsiewicz 2005 [54] Tyskland	Prospektiv studie Upprepad sänkning av inhalerad glukokortikoid på klinisk grund samt uppföljning varannan månad. Studien varade 6 månader FENO-mätning vid varje besök	40 patienter 6–17 år Barn. Astma som varit stabil i minst 2 månader, behandling med inhalerade glukokortikoider. Andel med atopi ej angiven Framgångsrikt genomförda undersökningar: • BHR 67% • Sputumeosinofiler 70% • FENO 89%	Mer än 5 ggr användning av bronkdilaterare/vecka 15 av 40 patienter (38%) förlorade kontroll av astma 16 patienter kunde sätta ut inhalerade glukokortikoider	FENO-analys: NIOX med mätflöde 50 ml/s <u>BHR: inhalation av hyperton koksalt med sänkt FEV₁% ≥15%</u> Sens: 64% LR+: 1,57 Spec: 60% LR–: 0,61 <u>Eosinofiler i sputum ≥0%</u> Sens: 100% LR+: 2,04 Spec: 51% LR–: 0 <u>Eosinofiler i sputum ≥2%</u> Sens: 64% LR+: 2,62 Spec: 76% LR–: 0,48 <u>FENO ≥22 ppb</u> Sens: 79% LR+: 2,5 Spec: 69% LR–: 0,31 <u>FENO ≥35 ppb</u> Sens: 71% LR+: 4,06 Spec: 82% LR–: 0,35 <u>FENO ≥22 ppb + sputum-eosinofiler + BHR</u> Sens: 60% LR+: 5,77 Spec: 90% LR–: 0,45	Medelhög studiekvalitet Gränsvärde för FENO bestämt i efterhand FENO 22 ppb och eosinofiler, men inte BHR, var statistiskt säkerställda prediktorer av LOC

Tabellen fortsätter på nästa sida

Harkins 2004 [50] USA	Prospektiv konsekutiv studie över 6 veckor varav de 4 första var baslinjemätning då någon exacerbation ej fick förekomma för att patienterna skulle inkluderas. Därefter följdes patienterna ytterligare 2 veckor för att se om exacerbation inträffade. Inhalerade glukokortikoider doserades på sedvanligt sätt	22 patienter 28–48 år Svår astma med nedsatt lungfunktion. Inneliggande eller akutbesök/ IVA-vård senaste året. Mycket låga FEV ₁ %. Icke-rökare. Andel med atopi ej angiven <u>Bortfall</u> Ej angivet	Försämrning av symtom – sänkning av PEF till mindre än 70% av initialt värde, nattliga uppvakningar, pip och trånghets-känsla i bröstet, ökad användning av betaagonist och dubblering av kortikosteroiddos, orala kortikosteroider och akut besök på mottagning för andningsbesvär 12 av 22 patienter (55%) förlorade kontroll av astma under 2 veckors uppföljning	FENO-analys: Oklart vilken maskin som använts. Flödet ej angivet <u>FENO ≥26 ppb</u> Sens: 67% LR+: ∞ Spec: 100% LR–: 0,33 <u>FENO ≥16 ppb</u> Sens: 92% LR+: 9,2 Spec: 90% LR–: 0,11 <u>FEV₁% ≥57%</u> Sens: 75% LR+: 1,9 Spec: 60% LR–: 0,42	Låg studiekvalitet Gränsvärde för FENO bestämt i efterhand Litet material och kort uppföljningstid. Oklart hur rekrytering av patienter skett. Förvånansvärt hög andel fick LOC under de 2 uppföljningsveckorna. FENO-mätning genom uppsamling av utandningsluft i säck, flödet ej angivet. Beräkningar av sensitivitet och specificitet gjorda med hjälp av individuella data visade i Tabell 1 i artikeln
Prieto 2003 [53] Spanien	Enkelblind studie 2 veckors "run-in" och 12 veckors uppföljning på halverad inhalerad steroiddos FENO-mätning vecka 0, 2, 8, 12	37 patienter 18–60 år Stabil astma, medelhög till hög dos av inhalationssteroider. Bra astmakontroll under minst 3 månader 30/37 atopiker. Rökare exkluderas <u>Bortfall</u> Inget	Sänkt morgon-PEF >20% under 2 dagar i följd, eller uppvakningar ≥3 nätter/vecka, eller beta2-agonist 1–2 ggr/dag under minst 4 dagar 10 av 37 patienter (27%) förlorade kontroll av astma	NIOX med mätflöde 50 ml/s Baseline <u>FENO 15 ppb</u> Sens: 80% LR+: 1,1 Spec: 30% LR–: 0,67 <u>FENO 20 ppb</u> Sens: 70% LR+: 1,3 Spec: 44% LR–: 0,68 <u>FENO 30 ppb</u> Sens: 40% LR+: 1,1 Spec: 63% LR–: 0,95 FENO-värden jämf med baseline <u>FENO + 10 ppb jämfört baseline</u> Sens: 30% LR+: 1,6 Spec: 81% LR–: 0,86	Medelhög studiekvalitet Gränsvärde för FENO bestämt i efterhand Bäst förutsägelse av förlust av kontroll var bronkonstriktion vid adenosinprovokation i kombination med höjd FENO vid baslinje (p=0,006). Uppgifter om sensitivitet och specificitet erhållna via korrespondens med författaren

Tabellen fortsätter på nästa sida

Jones 2001 [51] Nya Zeeland	Prospektiv studie Efter 2–4 initiala kontrollveckor avbröts inhalationssteroid-behandling varpå patienterna följdes veckovis till förlust av astmakontroll eller högst 6 veckor FENO mättes varje vecka	78 patienter 18–74 år Mild till måttlig astma enl ATS. 66 icke-rökare, 12 ex-rökare. 69/78 atopi. Inhalerade glukokortikoider minst 6 månader och oförändrad dos under senaste 6 veckorna <u>Bortfall</u> Ej angivet	Minst ett av följande: - Sänkt PEF-medelvärde över senaste 7 dagarna $\geq 10\%$ jämfört med baslinje - Sänkt PEF till $\leq 80\%$ av baslinjevärde 2 dagar i rad - Ökad beta2-agonistbehandling, > 3 "puffar" dagligen - Natligt uppvaknande med astmabesvär 3 nätter eller fler per vecka - Besvärande astma 60 av 78 patienter (78%) förlorade kontroll av astma	FENO-analys: Vilken maskin som använts är ej angivet. Mätflöde 250 ml/s Värdet grundar sig på mätning vid sista besök före förlust av kontroll, vilket gav bästa resultat. Högre sensitivitet än vid mätning före borttagande av ICS <u>FENO >10 ppb</u> Sens: 83% LR+: 1,17 Spec: 29% LR–: 0,59 <u>FENO >15 ppb</u> Sens: 60% LR+: 1,71 Spec: 65% LR–: 0,62 <u>Sputumeosinofiler >4%</u> Sens: 59% LR+: 1,48 Spec: 60% LR–: 0,64 <u>BHR: hyperten koksalt-inhalation <12 ml</u> Sens: 43% LR+: 2,39 Spec: 82% LR–: 0,7	Medelhög studie kvalitet Gränsvärde för FENO bestämt i efterhand FENO jämförbar med sputumeosinofiler och BHR för detektion av LOC. FENO-mätning vid högt utandningsflöde. Tveksam klinisk relevans att utsätta ICS direkt utan nedtrappning
--------------------------------	--	---	---	---	---

ATS = American Thoracic Society; Bdp = Beklometasondipropionat-ekvivalenter; BHR = Bronkiell hyperreaktivitet/Luftvägarnas retbarhet; FENO = Fraction of exhaled nitric oxide; FEV₁ = Forced expiratory volume in 1 second; FVC = Forced volume capacity; Ggr = Gångar; GINA = Global Initiative for Asthma; ICS = Inhaled corticosteroids; ITT = Intention to treat; LOC = Loss of control/Förlust av kontroll; LR+ = Positive likelihood ratio; LR– = Negative likelihood ratio; MI = Milliliter; PEF = Peak expiratory flow; Ppb = Parts per billion/Antal per miljard; RAST = Radioallergosorbent test; Sens = Sensitivitet; Spec = Specificitet

Ekonomiska aspekter

Kostnader

Enligt SBU:s beräkningar skiljer sig kostnaden per undersökning vid användning av större mätutrustningar avsevärt åt vid hög respektive låg användningsfrekvens. Större apparater som är dyra i inköp (i storleksordningen 300 000 kronor) lämpar sig därför i första hand för större mottagningar där man utför många mätningar per år. Kostnaden per undersökning vid användning av mätutrustningen NIOX MINO, den mest använda apparaturen i Sverige, är pga lägre inköpskostnad (30 000 kronor) mindre beroende av antalet undersökningar per år. Enligt beräkningar av tillverkaren, Aerocrine, är kostnaden per undersökning cirka 100–200 kronor för NIOX MINO, exklusive personal- och lokalkostnader, beroende på om man vid mätning utför testet en eller två gånger.

Idag gör de flesta patienter med astma ett till två läkarbesök per år. En styrning av ICS-doseringen med hjälp av FENO enligt de regler som använts i tillgängliga studier skulle medföra minst fyra besök per år.

Kostnadseffektivitet

Endast en hälsoekonomisk studie har identifierats. Det är en modellstudie som gäller NIOX MINO [59]. Den omfattar modellberäkningar avseende diagnostik respektive styrning av astmabehandling med hjälp av FENO. Kostnadsuppgifterna bygger på tyska förhållanden och förefaller i stort sett relevanta även för svenska förhållanden. Antaganden om framgångsrik diagnostik respektive patientnytta vid styrning av behandling bygger på två små studier [33,39], vars resultat delvis motsägs av andra studier.

Sammanfattningsvis kan konstateras att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma metodens kostnadseffektivitet.

Sjukvårdens struktur och organisation

Mätning av FENO är idag i första hand ett komplement till övriga diagnostiska metoder vid astma. Teoretiskt sett skulle FENO-mätning kunna förenkla utredningsrutiner vid astma och delvis minska behovet av reversibilitetstester och BHR-tester. Då metodens eventuella användningsområden ännu inte är fastställda går det för

närvarande inte att förutse konsekvenserna av ett allmänt införande av FENO-mätning.

Mätning av FENO har företrädesvis utförts på specialistmottagningar med särskild inriktning på behandling av patienter med astma och där utrustning för lungfunktionsundersökning som regel finns tillgänglig. Handhavandet av utrustningen, som kräver viss utbildning, kan lämpligen anförtros den personal som redan utför spirometrisk undersökning. De båda metoderna har likheter i kravet på patientkontakt under undersökningen, liksom när det gäller skötsel av mätutrustningen. Därutöver krävs utbildning för läkare i att tolka och använda undersökningsresultaten.

Skötseln är beroende av vilken utrustning man använder och kan omfatta kalibrering av flödesmätare och desinficering av munstycken, slangar m.m. Utrustning för mätning av FENO bör kontrolleras och kalibreras med regelbundna intervall, vilket kan utföras av leverantören av utrustningen.

Enligt uppgifter från Aerocrine Sweden har man sålt ett hundratal mätutrustningar av kväveoxid till svensk sjukvård.

Etiska aspekter

Inga specifika etiska problem relaterade till mätning av FENO har identifierats.

Kunskapsluckor och framtida forskningsområden

Diagnostik av astma

- Betydelse av ålder, kroppslängd och andra faktorer, såsom rökning, pågående infektion och allergi, bör beaktas vid fastställande av rutiner för användning av metoden.
- Gränsvärden för FENO behöver fastslås och utvärderas i prospektiva (framåtblickande) studier på en population med möjlig astma där diagnosen fastställs enligt internationella riktlinjer.

Styrning av astmabehandling

- En tänkbar studiedesign är att identifiera en grupp patienter med initialt höga FENO-värden, som svarar gynnsamt på behandling med ICS och parallellt får sjunkande FENO-värden. Därefter kan denna grupp randomiseras till styrning av ICS-doserna med hjälp av FENO-mätning eller symtom.
- Lämpligt tidsintervall mellan mätningar av FENO är inte fastställda, utan behöver utvärderas i studier.
- Studier över längre tid än ett år saknas.

Följande producenter har givits möjlighet att kommentera manus

- Aerocrine Sweden
- Eco Medics

Litteratursökning och kvalitetsgranskning

Litteratursökning har utförts i databaserna PubMed och Cochrane Library t o m maj 2008. För en mer detaljerad beskrivning av vilka söktermer som använts, se Tabell 5. Förutom sökningar i databaser har referenslistor granskats i relevanta arbeten inklusive nyligen publicerade översiktsartiklar [60–64]. En relevant HTA-rapport [65] och en systematisk översikt [66] identifierades. Inklusions- och exklusionskriterier för respektive frågeställning beskrivs i Bilaga 1. Endast studier på engelska inkluderades. Diagnostiska studier där man jämfört friska med astmatiker har exkluderats [16,67,68], liksom studier där sensitivitet och specificitet inte angivits [46,48,69,70], studier där FENO utgjort kriterium för astmadiagnos [47] och studier avseende ansträngningsutlöst astma [71,72]. Alla tabellerade studier har granskats av minst två bedömare. Vid granskning och kvalitetsvärdering av de fem randomiserade kontrollerade studierna (RCT) har SBU:s mallar använts (se www.sbu.se). De diagnostiska studierna har granskats med hjälp av SBU:s mall baserad på QUADAS [73]. Ytterligare metodologiska aspekter beskrivs i Bilaga 2.

Tabell 5 Sökstrategi.

PubMed 1950–2008 (maj)			
Asthma	AND	Exhaled nitric oxide (TW)	
		Exhaled NO (TW)	
		ENO (TW)	
		FENO (TW)	Totalt 1 131 träffar
OR			
Cost (TW)	AND	Exhaled nitric oxide (TW)	
		Exhaled NO (TW)	
		ENO (TW)	
		FENO (TW)	
Cochrane Library vers 1–2008			
Exhaled AND nitric oxide (ti, ab, kw)			

Söktermerna i PubMed och Cochrane Library har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Heading) om inget annat anges. **TW** = text word. Vid sökning i titel, abstrakt eller nyckelord har textord använts. **ti** = title; **ab** = abstract; **kw** = keyword.

Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklaration rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli och kan rekvideras från SBU (Box 5650, 114 86 Stockholm, eller e-post: info@sbu.se).

Referenser

1. Dusser D, Montani D, Chanez P, de Blic J, Delacourt C, Deschildre A et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy* 2007;62(6):591-604.
2. Holgate ST. Epithelium dysfunction in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(6):1233-44; quiz 1245-6.
3. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. <http://www.ginasthma.com>.
4. Li JT, O'Connell EJ. Clinical evaluation of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;76(1):1-13.
5. Luskin AT. What the asthma end points we know and love do and do not tell us. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(4 Suppl):S539-45.
6. Gustafsson LE, Leone AM, Persson MG, Wiklund NP, Moncada S. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;181(2):852-7.
7. Malmberg LP, Turpeinen H, Ryttilä P, Sarna S, Haahtela T. Determinants of increased exhaled nitric oxide in patients with suspected asthma. *Allergy* 2005;60(4):464-8.
8. Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993;6(9):1368-70.
9. Baraldi E, Azzolin NM, Zanconato S, Dario C, Zaccchello F. Corticosteroids decrease exhaled nitric oxide in children with acute asthma. *J Pediatr* 1997;131(3):381-5.
10. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. American Thoracic Society; European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(8):912-30.
11. Silkoff PE, Erzurum SC, Lundberg JO, George SC, Marczin N, Hunt JF et al. ATS workshop proceedings: exhaled nitric oxide and nitric oxide oxidative metabolism in exhaled breath condensate. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3(2):131-45.
12. Buchvald F, Baraldi E, Carraro S, Gaston B, de Jongste J, Pijnenburg MW et al. Measurements of exhaled nitric oxide in healthy subjects age 4 to 17 years. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(6):1130-6.
13. Gill M, Graff GR, Adler AJ, Dweik RA. Validation study of fractional exhaled nitric oxide measurements using a handheld monitoring device. *J Asthma* 2006;43(10):731-4.
14. Khalili B, Boggs PB, Bahna SL. Reliability of a new hand-held device for the measurement of exhaled nitric oxide. *Allergy* 2007;62(10):1171-4.
15. McGill C, Malik G, Turner SW. Validation of a hand-held exhaled nitric oxide analyzer for use in children. *Pediatr Pulmonol* 2006;41(11):1053-7.
16. Menzies D, Nair A, Lipworth BJ. Portable exhaled nitric oxide measurement: Comparison with the "gold standard" technique. *Chest* 2007;131(2):410-4.
17. Holz O. Catching breath: monitoring airway inflammation using exhaled breath condensate. *Eur Respir J* 2005;26(3):371-2.
18. Müller KC, Jörres RA, Magnussen H, Holz O. Comparison of exhaled nitric oxide analysers. *Respir Med* 2005;99(5):631-7.
19. Kostikas K, Papaioannou AI, Tanou K, Koutsokera A, Papala M, Gourgoulis KI. Portable exhaled nitric oxide as a screening tool for asthma in young adults during pollen season. *Chest* 2008;133(4):906-13.
20. Travers J, Marsh S, Aldington S, Williams M, Shirtcliffe P, Pritchard A et al. Reference ranges for exhaled nitric oxide derived from a random community survey of adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(3):238-42.
21. van Asch CJ, Balemans WA, Rovers MM, Schilder AG, van der Ent CK. Atopic disease and exhaled nitric oxide in an unselected population of young adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100(1):59-65.
22. Olin AC, Rosengren A, Thelle DS, Lissner L, Bake B, Torén K. Height, age, and atopy are associated with fraction of exhaled nitric oxide in a large adult general population sample. *Chest* 2006;130(5):1319-25.
23. Henriksen AH, Holmen TL, Bjermer L. Sensitization and exposure to pet allergens in asthmatics versus non-asthmatics with allergic rhinitis. *Respir Med* 2001;95(2):122-9.
24. Lúdvíksdóttir D, Janson C, Högman M, Hedenström H, Björnsson E, Boman G. Exhaled nitric oxide and its relationship to airway responsiveness and atopy in asthma. BHR-Study Group. *Respir Med* 1999;93(8):552-6.
25. Green RH, Brightling CE, Bradding P. The reclassification of asthma based on subphenotypes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7(1):43-50.
26. van den Bruel A, Gailly J, Devriese S, Vrijens F, Ramaekers D. Pulmonary Function Tests in Adults. KCE reports 60C. Belgian Health Care Knowledge Centre. 2007.
27. Sont JK, Willems LN, Bel EH, van Krieken JH, Vandenbroucke JP, Sterk PJ. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(4 Pt 1):1043-51.
28. Patsky HL, Kynaston JA, Turner C, Li AM, Cates CJ, Lasserson TJ et al. Tailored interventions based on sputum eosinophils versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD005603. DOI: 10.1002/14651858.CD005603.pub2.
29. Berkman N, Avital A, Breuer R, Bardach E, Springer C, Godfrey S. Exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma: comparison with bronchial provocation tests. *Thorax* 2005;60(5):383-8.
30. Chatkin JM, Ansarin K, Silkoff PE, McClean P, Gutierrez C, Zamel N et al. Exhaled nitric oxide as a noninvasive assessment of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(6):1810-3.
31. Dupont LJ, Demedts MG, Verleden GM. Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. *Chest* 2003;123(3):751-6.
32. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G et al. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(4):453-9.
33. Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(4):473-8.
34. Fortuna AM, Feixas T, González M, Casan P. Diagnostic utility of inflammatory biomarkers in asthma: exhaled nitric oxide and induced sputum eosinophil count. *Respir Med* 2007;101(11):2416-21.
35. Heffler E, Guida G, Marsico P, Bergia R, Bommarito L, Ferrero N et al. Exhaled nitric oxide as a diagnostic test for asthma in rhinitic patients with asthmatic symptoms. *Respir Med* 2006;100(11):1981-7.
36. Miedinger D, Chhajed PN, Tamm M, Stolz D, Surber C, Leuppi JD. Diagnostic tests for asthma in firefighters. *Chest* 2007;131(6):1760-7.
37. Thomas PS, Gibson PG, Wang H, Shah S, Henry RL. The relationship of exhaled nitric oxide to airway inflammation and responsiveness in children. *J Asthma* 2005;42(4):291-5.
38. Szeffler SJ, Mitchell H, Sorkness CA, Gergen PJ, O'Connor GT, Morgan WJ et al. Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372(9643):1065-72.
39. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005;352(21):2163-73.
40. Pijnenburg MW, Bakker EM, Hop WC, de Jongste JC. Titrating steroids on exhaled nitric oxide in children with asthma: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(7):831-6.
41. Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ et al. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(3):231-7.
42. Fritsch M, Uxa S, Horak F, Jr., Putschoegl B, Dehlink E, Szeppfalusi Z et al. Exhaled nitric oxide in the management of childhood asthma:

- a prospective 6-months study. *Pediatr Pulmonol* 2006;41(9):855-62.
43. Little SA, Chalmers GW, MacLeod KJ, McSharry C, Thomson NC. Non-invasive markers of airway inflammation as predictors of oral steroid responsiveness in asthma. *Thorax* 2000;55(3):232-4.
 44. Michils A, Baldassarre S, van Muylen A. Exhaled nitric oxide and asthma control: a longitudinal study in unselected patients. *Eur Respir J* 2008;31(3):539-46.
 45. Hahn PY, Morgenthaler TY, Lim KG. Use of exhaled nitric oxide in predicting response to inhaled corticosteroids for chronic cough. *Mayo Clin Proc* 2007;82(11):1350-5.
 46. Berry M, Morgan A, Shaw DE, Parker D, Green R, Brightling C et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax* 2007;62(12):1043-9.
 47. Hewitt RS, Modrich CM, Medicott T, Cowan JO, Taylor DR. Supporting the diagnosis of non-specific respiratory symptoms in primary care: the role of exhaled nitric oxide measurement and spirometry. *Prim Care Respir J* 2008;17(2):97-103.
 48. Zeiger RS, Szefer SJ, Phillips BR, Schatz M, Martinez FD, Chinchilli VM et al. Response profiles to fluticasone and montelukast in mild-to-moderate persistent childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(1):45-52.
 49. Gelb AF, Flynn Taylor C, Shinar CM, Gutierrez C, Zamel N. Role of spirometry and exhaled nitric oxide to predict exacerbations in treated asthmatics. *Chest* 2006;129(6):1492-9.
 50. Harkins MS, Fiato KL, Iwamoto GK. Exhaled nitric oxide predicts asthma exacerbation. *J Asthma* 2004;41(4):471-6.
 51. Jones SL, Kittelson J, Cowan JO, Flannery EM, Hancox RJ, McLachlan CR et al. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(5):738-43.
 52. Pijnenburg MW, Hofhuis W, Hop WC, de Jongste JC. Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission. *Thorax* 2005;60(3):215-8.
 53. Prieto L, Bruno L, Gutiérrez V, Uixera S, Pérez-Francés C, Lanuza A et al. Airway responsiveness to adenosine 5'-monophosphate and exhaled nitric oxide measurements: predictive value as markers for reducing the dose of inhaled corticosteroids in asthmatic subjects. *Chest* 2003;124(4):1325-33.
 54. Zacharasiewicz A, Wilson N, Lex C, Erin EM, Li AM, Hansel T et al. Clinical use of noninvasive measurements of airway inflammation in steroid reduction in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(10):1077-82.
 55. Li AM, Tsang TW, Lam HS, Sung RY, Chang AB. Predictors for failed dose reduction of inhaled corticosteroids in childhood asthma. *Respirology* 2008;13(3):400-7.
 56. Deykin A, Lazarus SC, Fahy JV, Wechsler ME, Boushey HA, Chinchilli VM et al. Sputum eosinophil counts predict asthma control after discontinuation of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(4):720-7.
 57. Jatakanon A, Lim S, Barnes PJ. Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(1):64-72.
 58. Leuppi JD, Salome CM, Jenkins CR, Anderson SD, Xuan W, Marks GB et al. Predictive markers of asthma exacerbation during stepwise dose reduction of inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(2):406-12.
 59. Berg J, Lindgren P. Economic evaluation of FE(NO) measurement in diagnosis and 1-year management of asthma in Germany. *Respir Med* 2008;102(2):219-31.
 60. Lim KG, Mottram C. The use of fraction of exhaled nitric oxide in pulmonary practice. *Chest* 2008;133(5):1232-42.
 61. Pijnenburg MW, de Jongste JC. Exhaled nitric oxide in childhood asthma: a review. *Clin Exp Allergy* 2008;38(2):246-59.
 62. Taylor DR. Nitric oxide as a clinical guide for asthma management. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(2):259-62.
 63. Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, de Jongste JC. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax* 2006;61(9):817-27.
 64. Turner S. Exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8(1):70-6.
 65. Blue Cross Blue Shield Association. Exhaled nitric oxide monitoring as a guide to treatment decisions in chronic asthma. Blue Cross Blue Shield Association (BCBS), 2006; TEC Assessment 20(17).
 66. Petsky HL, Cates CJ, Li AM, Kynaston JA, Turner C, Chang AB. Tailored interventions based on exhaled nitric oxide versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD006340. DOI: 10.1002/14651858.CD006340.pub2.
 67. Deykin A, Massaro AF, Drazen JM, Israel E. Exhaled nitric oxide as a diagnostic test for asthma: online versus offline techniques and effect of flow rate. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(12):1597-601.
 68. Malmberg LP, Pelkonen AS, Haahtela T, Turpeinen M. Exhaled nitric oxide rather than lung function distinguishes preschool children with probable asthma. *Thorax* 2003;58(6):494-9.
 69. Szefer SJ, Martin RJ, King TS, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(3):410-8.
 70. Moeller A, Diefenbacher C, Lehmann A, Rochat M, Brooks-Wildhaber J, Hall GL et al. Exhaled nitric oxide distinguishes between subgroups of preschool children with respiratory symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(3):705-9.
 71. El Halawani SM, Ly NT, Mahon RT, Amundson DE. Exhaled nitric oxide as a predictor of exercise-induced bronchoconstriction. *Chest* 2003;124(2):639-43.
 72. Lex C, Dymek S, Heying R, Kovacevic A, Kramm CM, Schuster A. Value of surrogate tests to predict exercise-induced bronchoconstriction in atopic childhood asthma. *Pediatr Pulmonol* 2007;42(3):225-30.
 73. Whiting P, Rutjes AW, Dinnes J, Reitsma J, Bossuyt PM, Kleijnen J. Development and validation of methods for assessing the quality of diagnostic accuracy studies. *Health Technol Assess* 2004;8(25):iii, 1-234.

SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering

SBU är en statlig myndighet som kritiskt granskar hälso- och sjukvårdens metoder och utvärderar metodernas nytta, risker och kostnader. Målet är ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör vilken sjukvård som ska bedrivas.

I rapporterna från SBU Alert redovisas kunskapsläget rörande nya metoder inom hälso- och sjukvården avseende patientnytta, ekonomiska och etiska konsekvenser samt påverkan på sjukvårdens organisation och struktur. Rapporterna skrivs och publiceras i samarbete med sakkunniga inom respektive ämnesområde, Socialstyrelsen, Läkemedelsverket och Sveriges Kommuner och Landsting samt med en särskild rådsgrupp (Alerträdet), knuten till SBU Alert.

Publicering av SBU Alert-rapporter sker på SBU:s hemsida där det även finns en kostnadsfri prenumerationstjänst.

SBU Alert-rapport nr 2008-05. ISSN 1652-7151 (webb).

Ansvarig utgivare: Måns Rosén, Direktör SBU

SBU, Box 5650, 114 86 Stockholm
www.sbu.se/alert • alert@sbu.se

SBU Alert

Ingemar Eckerlund, Programsamordnare
Anne Christine Berg, Projektassistent
Bo Freyschuss, Projektledare
Karin Rydin, Projektledare och ansvarig för litteratursökning
Elin Rye, Publikationskoordinator
Lena Wallgren, Projektassistent
Johan Wallin, Projektledare

Alerträdet

Jan-Erik Johansson, Ordförande, Professor, Urologi
Christel Bahtsevani, Universitetsadjunkt, Omvårdnad
Bo Carlberg, Docent, Internmedicin
Jane Carlsson, Professor, Sjukgymnastik
Per Carlsson, Professor, Hälsoekonomi
Björn-Erik Erlandson, Professor, Medicinsk teknik
Mårten Fernö, Professor, Experimentell onkologi
Stefan Jutterdal, Utvecklingsdirektör
Viveca Odling, Professor, Gynekologi
Thomas Tegenfeldt, Dr, Anestesi och Intensivvård
Jan Wahlström, Professor emeritus, Klinisk genetik
Anna Åberg Wistedt, Professor, Psykiatri
Katrine Åhlström Riklund, Professor, Medicinsk radiologi och Nuklearmedicin

Bilaga 1: Inklusions- och exklusionskriterier vid urval av studier

FENO¹¹-mätning vid diagnostik av astma

Inklusionskriterier

- Oklara luftvägssymtom som potentiellt kan bero på astma.
- Ingen behandling med kortisonpreparat och har inte tidigare känd astmadiagnos.
- Diagnos ställs på sedvanligt sätt (symtom och reversibilitet eller variabilitet eller BHR¹²).
- FENO-mätning oberoende av andra tester.
- Beräkning av sensitivitet och specificitet för FENO för diagnos av astma genomförd eller kan genomföras.

Exklusionskriterier

- Inklusion av friska individer utan symtom vid beräkning av sensitivitet och specificitet.
- Studier där man enbart inkluderat personer med ansträngningsutlöst bronkkonstriktion.

FENO-mätning vid styrning av astmabehandling

Inklusionskriterier

- RCT¹³ omfattande patienter med astma.
- Studiestorlek minst 50 patienter.
- Uppföljningstid minst 1 år.
- ICS¹⁴ doserad med hjälp av symtom och lungfunktionsundersökningar i den ena gruppen och med hjälp av FENO i den andra gruppen.

Kan man med hjälp av FENO-mätning förutsäga vilka patienter som kommer att förbättras i sin astma av kortisonbehandling?

Inklusionskriterier

- Prospektiva studier.
- Patienter med astma eller oklara luftvägssymtom.
- FENO-mätning före behandling med steroider.
- Förbättring är tydligt definierad.
- Angivande av antal patienter som förbättrats efter behandlingen.
- Beräkning av sensitivitet och specificitet för FENO som prognostiskt instrument för att förutsäga förbättringen är beräknad eller kan beräknas.

Kan man med hjälp av FENO-mätning förutsäga vilka patienter som kommer att få en episod av försämrade astmasymtom (exacerbation)?

Inklusionskriterier

- Prospektiva studier.
- Patienter med astma (kan vara under oförändrad ICS-behandling, i samband med nedtrappning eller att ICS-behandling avslutas).
- FENO mäts före försämring vid ett eller flera tillfällen.
- Försämring är tydligt definierad.
- Man har mätt antal patienter som försämrats.
- Sensitivitet och specificitet för FENO som prognostiskt instrument för att förutsäga försämringen är beräknad.

¹¹ Koncentrationen av kväveoxid i utandningsluften (fraction of exhaled nitric oxide, FENO).

¹² Bronkiell hyperreaktivitet.

¹³ Randomiserad kontrollerad studie.

¹⁴ Inhaled corticosteroids.

Bilaga 2: Metodologi

I de diagnostiska frågeställningarna har vi inriktat oss på diagnostisk träffsäkerhet (sensitivitet och specificitet). Prediktiva värden har inte tabellerats då dessa är starkt beroende av förekomsten av sjukdom i den undersökta gruppen. Dessa kan dock beräknas med hjälp av prevalens samt sensitivitet, respektive specificitet, som anges i tabellerna. I rapporten presenteras även beräkning av så kallad likelihood ratio ("sannolikhetskvote"). Positive likelihood ratio (LR+) uttrycks som (sensitivitet/1-specificitet). Negative likelihood ratio (LR-) är lika med (1-sensitivitet/specificitet).

Storleken på LR ger en uppskattning av i vilken grad den testade diagnostiska metoden, här FENO-mätning, ökar sannolikheten för en korrekt diagnos. Förenklat kan man säga att ju högre den positiva likelihoodkvoten (LR+) är, desto bättre är testet på att fastställa sjukdom. När det gäller negativa likelihoodkvoter (LR-) så är låga värden att föredra. Ju mer LR- understiger 1, desto större sannolikhet för att sjukdom kan uteslutas. Det finns inga allmänt vedertagna gränser för LR-kvoterna. Nedanstående gränser för LR+ respektive LR- är godtyckligt valda, men har använts i denna rapport för att bedöma i vilken grad FENO-mätning påverkar sannolikheten för korrekt diagnos.

Tabell A

LR+	Påverkan på sannolikhet för sjukdom
>10	Stor eller mycket stor ökning
5–10	Måttlig
2–5	Liten, kan vara betydelsefull
1–2	Mycket liten, sällan betydelsefull

LR-	Påverkan på sannolikhet för inte sjukdom
<0,1	Mycket stor minskning
0,1–0,2	Måttlig
0,2–0,5	Liten, kan vara betydelsefull
0,5–1	Mycket liten, sällan betydelsefull