

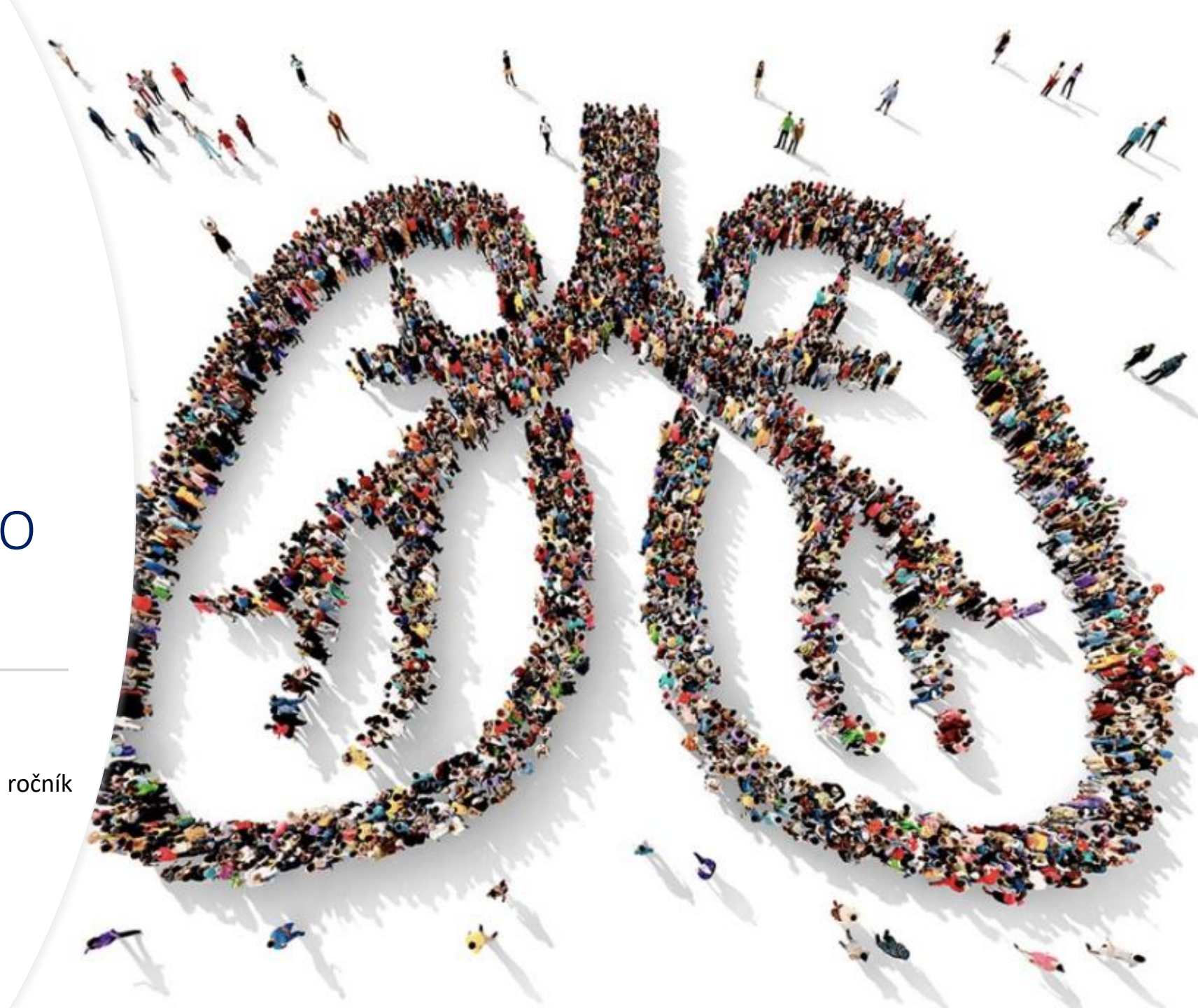


Význam merania FENO v klinickej praxi

Mária Drugdová

Akadémia funkčnej diagnostiky v pneumológii, I. ročník

10. - 11.2. 2023, Trenčín



Vyhlásenie o konflikte záujmov autora



- ☐ Nemám potenciálny konflikt záujmov
- ☒ Deklarujem nasledujúci konflikt záujmov

Forma finančného prepojenia	Spoločnosť
Participácia na klinických štúdiách/firemnom grante	Boehringer Ingelheim, Novartis, Bayer, AZ, Chiesi Slovakia, GSK
Nepeňažné plnenie (v zmysle zákona)	Boehringer Ingelheim, Chiesi Slovakia
Prednášajúci	Chiesi Slovakia, Boehringer Ingelheim, Berlin-Chemie
Akcionár	
Konzultant/odborný poradca	Chiesi Slovakia, Boehringer Ingelheim, Berlin-Chemie
Ostatné príjmy (špecifikovať)	

FENO definícia a patofyziológia

Genetika - gén NOS - dlhé rameno 12. chromozómu

Definícia

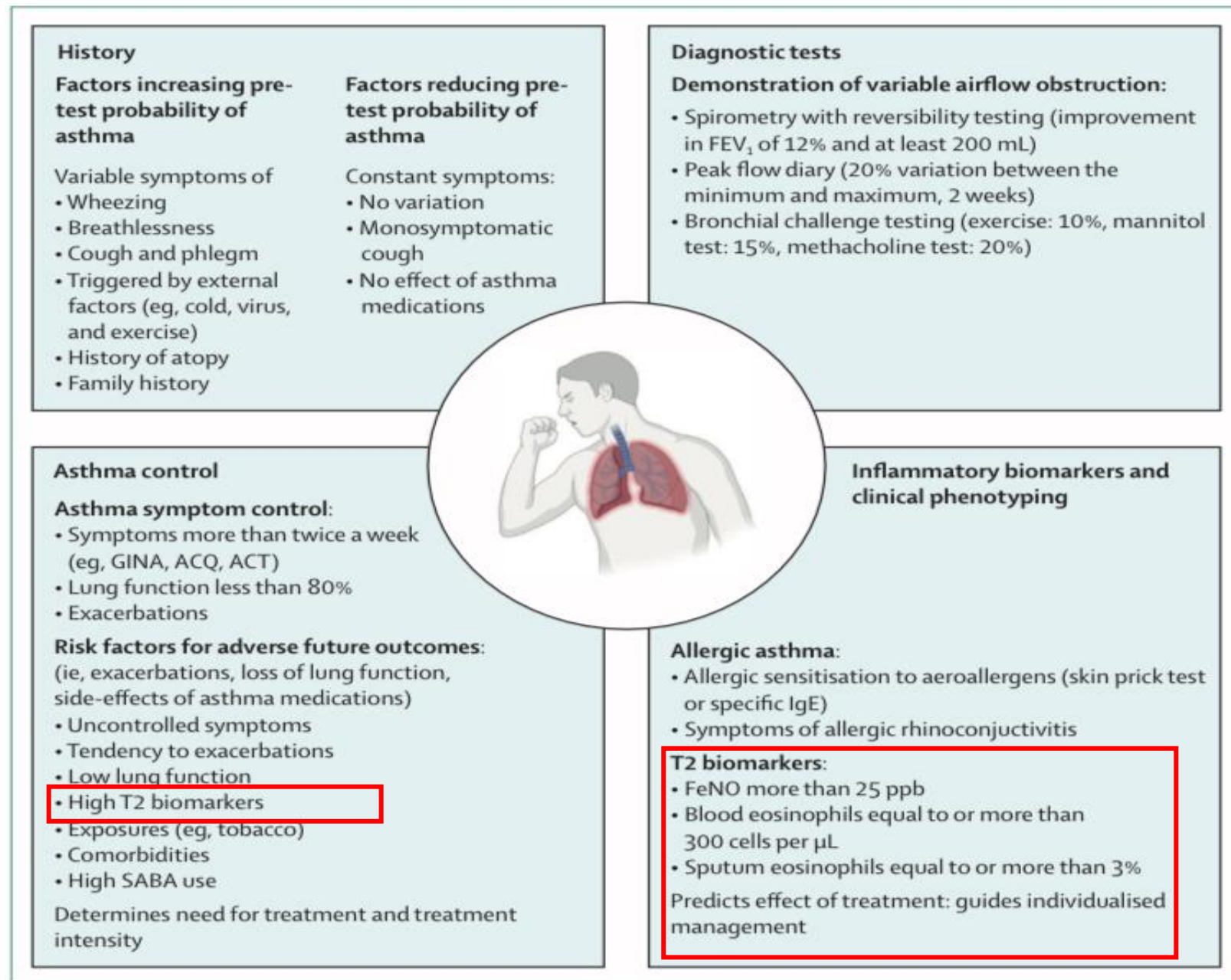
- NO vo vydychovanom vzduchu je marker zápalu dýchacích ciest
- Lipofilný plyn odvodený endogénne z aminokyseliny L-arginínu
- Ľahko sa šíri cez bunkové membrány
- Hrá rozhodujúcu úlohu vo fyziológii rôznych orgánov
 - regulačná molekula - účasť pri obrannom zápale, imunitných odpovediach, regulácií KVS a NS
 - pľúca
- Mediátor v patofyziológii rôznych ochorení
 - biomarker eozinofilného zápalu dýchacích ciest – astma typ 2



Baraldi E., ARS/ERS Statement Measurement of exhaled nitric oxide in children, 2001; ERJ, 2002

ATS/ERS recommendations for nitric oxide. Am J Respir Crit Care Med. 2005

Kľúčové patofyziologické mechanizmy astmy a z nich vyplývajúce komponenty ochorenia a klinické príznaky



Klinický benefit vydychovaného oxidu dusnatého (NO) pri liečbe alergického zápalu dýchacích ciest a astmy

- Ťažká astma – relevantný biomarker – alergická, T2 fenotyp
 - Astma a CHOCHP overlap
 - CHOCHP – fenotyp s eozinofíliou
 - Eozinofilná bronchitída
 - Alergická rinitída, rinosinusitída
 - Obštrukčné spánkové apnoe, CHOCHP (alveolárne FENO)
 - Výskum
-
- Predikcia a kontrola odpovede na inhalačné kortikoidy, ALTR



Analýza NO vo vydychovanom vzduchu_literárne zdroje

1993	Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics <i>Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM, ERJ 1993;6:1368-1370</i>
1997	ERS TASK FORCE REPORT: Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations <i>Kharitonov SA, Alving K, Barnes PJ, ERJ 1997;10, 1683-1693</i>
1999	ATS. Recommendations for standardized procedures for the on-line and off-line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children. AJRCCM 1999;160, 2104-2117
2005	ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and off- line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide. AJRCCM 2005;171, s. 912-930
2011	An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications, Dweik RA, AJRCCM 2011;184:602-615
2015	Contribution of exhaled nitric oxide measurement in airway inflammation assessment in asthma. A position paper from the French Speaking Respiratory Society, Rev Mal Respir. 2015 Feb;32(2):193-2
2021	Use of Fractional Exhaled Nitric Oxide to Guide the Treatment of Asthma: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline, Khatri SB, AJRCCM 2021;204(10):e97-e109

Interpretácia FENO pri hodnotení u pacientov s podozrením na astmu alebo s diagnostikovanou astmou

Hodnoty FeNO a závažnosť zápalu dýchacích ciest			
FeNO (ppb)	nízke	stredne vysoké	vysoké
Dospelí	<25	25 - 50	>50
Deti	<20	20 - 35	>35
Typ 2 zápalu	nepravdepodobný	možný	pravdepodobný

Interpretácia FENO pri hodnotení u pacientov s podozrením na astmu alebo s diagnostikovanou astmou

Nediagnostikovaná	Diagnostika u IKS neliečených pacientov s podozrením na astmu (symptomatickí posledných 6+ týždňov)		
	Zváž alternatívne diagnózy Ne-eozinofilná astma Rinosinusitída CHOCHP Bronchiektázie CF, PCD Postinfekčná BHR (vírusy) VCD (ILO/EILO) Úzkosť/hyperventilácia GERD Kardiálne ochorenie Pľúcny hypertenzie/PE	Opatrne interpretujte Vyhodnoťte klinický kontext	Podporuje diagnózu astmy
Úvahy o manažmente	Nepravdepodobná odpoveď na IKS	Môže reagovať na IKS Monitoruj zmeny FeNO	Pravdepodobná odpoveď na IKS

Interpretácia FENO pri hodnotení u pacientov s podozrením na astmu alebo s diagnostikovanou astmou - *symptomatickí*

Symptomatickí	Monitoring u pacientov liečených IKS s potvrdenou diagnózou astmy		
Úvahy o manažmente	Možná alternatívna diagnóza Nepravdepodobný benefit zo zvýšenia IKS	Pretrvávajúca expozícia alergénom Slabá adherencia Nedostatočná dávka IKS Rezistencia na steroidy	Pretrvávajúca expozícia alergénom Slabá adherencia alebo inhalačná technika Nedostatočná dávka IKS Riziko exacerbácie Rezistencia na steroidy
	Zvážte monitorovanie zmeny FeNO	Zvážte monitorovanie zmeny FeNO	Zvážte monitorovanie zmeny FeNO
	Významný nárast alebo pokles +/- 10 ppb	Významný nárast alebo pokles +/- 10 ppb	Významný nárast alebo pokles +/- 20%

Interpretácia FENO pri hodnotení u pacientov s podozrením na astmu alebo s diagnostikovanou astmou - *asymptomatickí*

Asymptomatickí	Monitoring u pacientov liečených IKS s potvrdenou diagnózou astmy		
Úvahy o manažmente	Adekvátna dávka IKS Dobrá adherencia Zníž IKS	Adekvátna dávka IKS Dobrá adherencia	Slabá adherencia alebo technika inhalácie Vysadenie IKS alebo redukcia dávky môže viesť k relapsu
	Zvážte monitorovanie zmeny FeNO	Zvážte monitorovanie zmeny FeNO	Zvážte monitorovanie zmeny FeNO
	Významný nárast alebo pokles +/- 10 ppb	Významný nárast alebo pokles +/- 10 ppb	Významný nárast alebo pokles +/- 20%

Clinical utility of fractional exhaled nitric oxide in severe asthma management

TABLE 1 Fractional exhaled nitric oxide (F_{eNO}) cut-offs in different guidelines

Guidelines	F_{eNO} cut-offs	Justification
NICE [28]	Adults Positive: >40 ppb Children (5–16 years) Positive: >35 ppb	
Scottish consensus statement [65]	ICS-naïve patients >40 ppb Patients taking ICS >25 ppb	
GINA [15]	Adults ≥20 ppb	Associated with eosinophilic inflammation (in non-smokers)
ATS/ERS [40]	Adults High: >50 ppb Intermediate: 25–50 ppb Low: <25 ppb	Eosinophilic inflammation and, in symptomatic patients, responsiveness to corticosteroids likely Cautious interpretation required Eosinophilic inflammation and responsiveness to corticosteroids less likely
ATS/ERS [40]	Children High: >35 ppb Intermediate: 20–35 ppb Low: <20 ppb	Eosinophilic inflammation and, in symptomatic patients, responsiveness to corticosteroids likely Cautious interpretation required Eosinophilic inflammation and responsiveness to corticosteroids less likely

ATS: American Thoracic Society; ERS: European Respiratory Society; GINA: Global Initiative for Asthma; ICS: inhaled corticosteroid; NICE: National Institute for Health and Care Excellence.

Review Asthma, Eur Respir J 2020;

Clinical utility of fractional exhaled nitric oxide in severe asthma management

Andrew Menzies-Gow¹, Adel H. Mansur ^{2,3} and Christopher E. Brightling⁴

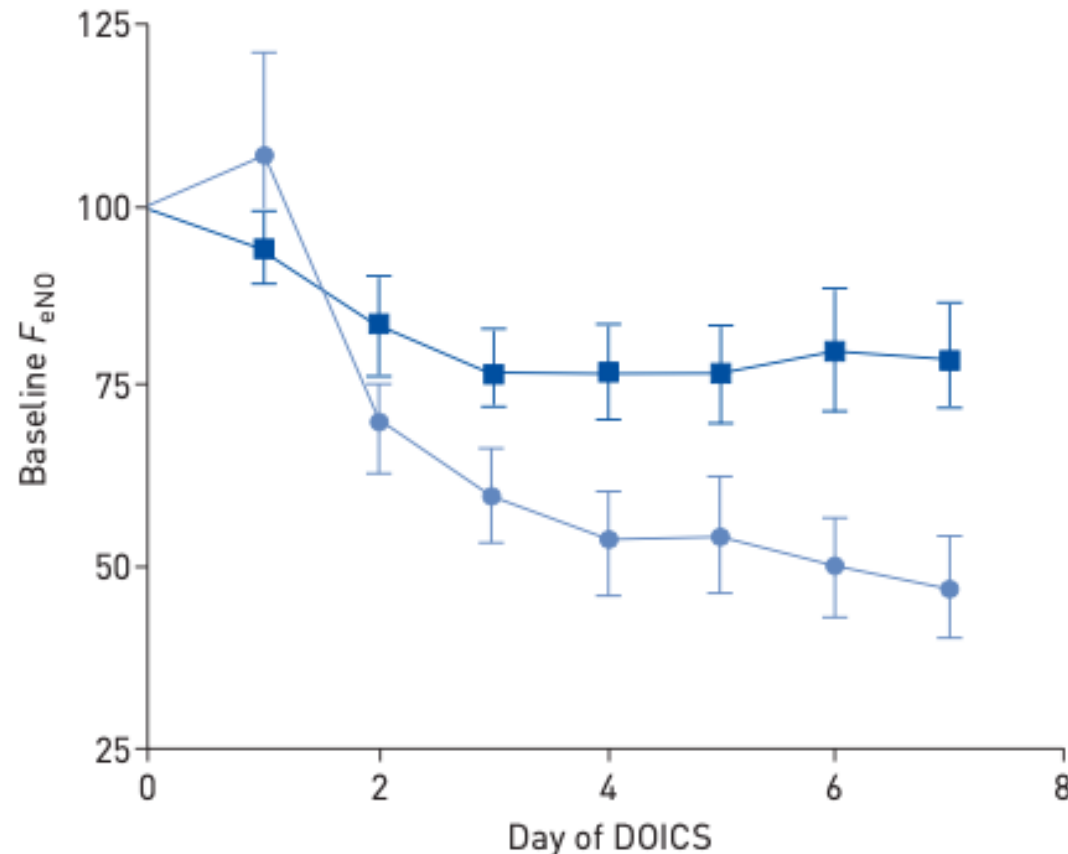
Review Asthma, Eur Respir J 2020;

- Prediktor terapeutickej odpovede na inhalačné kortikoidy
- Diagnostika astmy a monitorovanie adherencie u steroid naivných pacientov s astmou
- NICE - iniciálna diagnostika u pacientov so suspektnou astmou
- ATS guidelines – súčasť iniciálnej diagnostiky astmy, monitorovanie zápalu dýchacích ciest
- Prediktívny faktor exacerbácie astmy
- Vyššie hodnoty FENO – asociácia s poklesom pľúcnych funkcií, výraznejšia reverzibilita, závažnejšia obštrukcia, vyššie riziko exacerbácií
- Biomarker – hodnotenie a menežment ťažkej astmy, prediktor odpovede na niektoré biologiká

Loewenthal L., Menzies-GOW A., FeNO in Asthma, Semin RCCM 2022;

Absencia kontroly astmy versus absencia adherencie k liečbe u ťažkej astmy

FIGURE 2 Fractional exhaled nitric oxide (F_{eNO}) levels in adherent and non-adherent patients on inhaled corticosteroids (ICS) therapy after directly observed ICS (DOICS) treatment. Non-adherent (n=9; circles) and adherent patients (n=13; squares). Reproduced from [43] with permission from the publisher.



McNicholl DM, The utility of fractional exhaled nitric oxide suppression in the identification of nonadherence in difficult asthma. AJRCCM 2012; 186: 1102–1108

Editorial

Ojanguren et al. Arch Bronconeumol 2021

FeNO for Asthma Diagnosis in Adults: More Lights Than Shadows

Utilidad del FeNO para el diagnóstico de asma en el adulto: más luces que sombras



- ✓ Diagnostika astmy je často náročná
 - BDT je často negatívny (ľahká astma)
 - Horšia dostupnosť BKT
- ✓ FeNO - časovo nenáročné vyšetrenie
- ✓ Finančne menej náročné v porovnaní s bronchoprovokačným testom
- ✓ Množstvo klinických štúdií zaoberajúcich sa FeNO
 - Dostatočné QUADAS kritéria
 - Vysoká špecificita $\simeq 90\%$ ak FeNO >50 ppb $\rightarrow$ astma
 - Príznaky podobné astme + vysoké FeNO $\rightarrow$ vysoko pravdepodobne astma



European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of asthma in adults

Štandardy diagnostiky astmy

TABLE 1 Operating definition of asthma

Typical symptoms including breathlessness, wheezing, cough, chest tightness and objective demonstration of excessive airway calibre fluctuation with at least one of the following define asthma both in primary and secondary care:

- 1) Peak flow variability $\geq 20\%$ or spontaneous variation in $FEV_1 \geq 12\%$ and 200 mL
- 2) Reversibility after bronchodilator inhalation with improvement in FEV_1 of $\geq 12\%$ and 200 mL
- 3) Airway hyperresponsiveness: PC_{20M} (or PC_{20H}) $< 8 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ (or $16 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ in ICS-treated patients), PD_{15} mannitol $< 635 \text{ mg}$ or FEV_1 fall $\geq 10\%$ after exercise
- 4) Improvement in $FEV_1 \geq 12\%$ and 200 mL after a 2-week course of OCS or a 4–6-week course of ICS

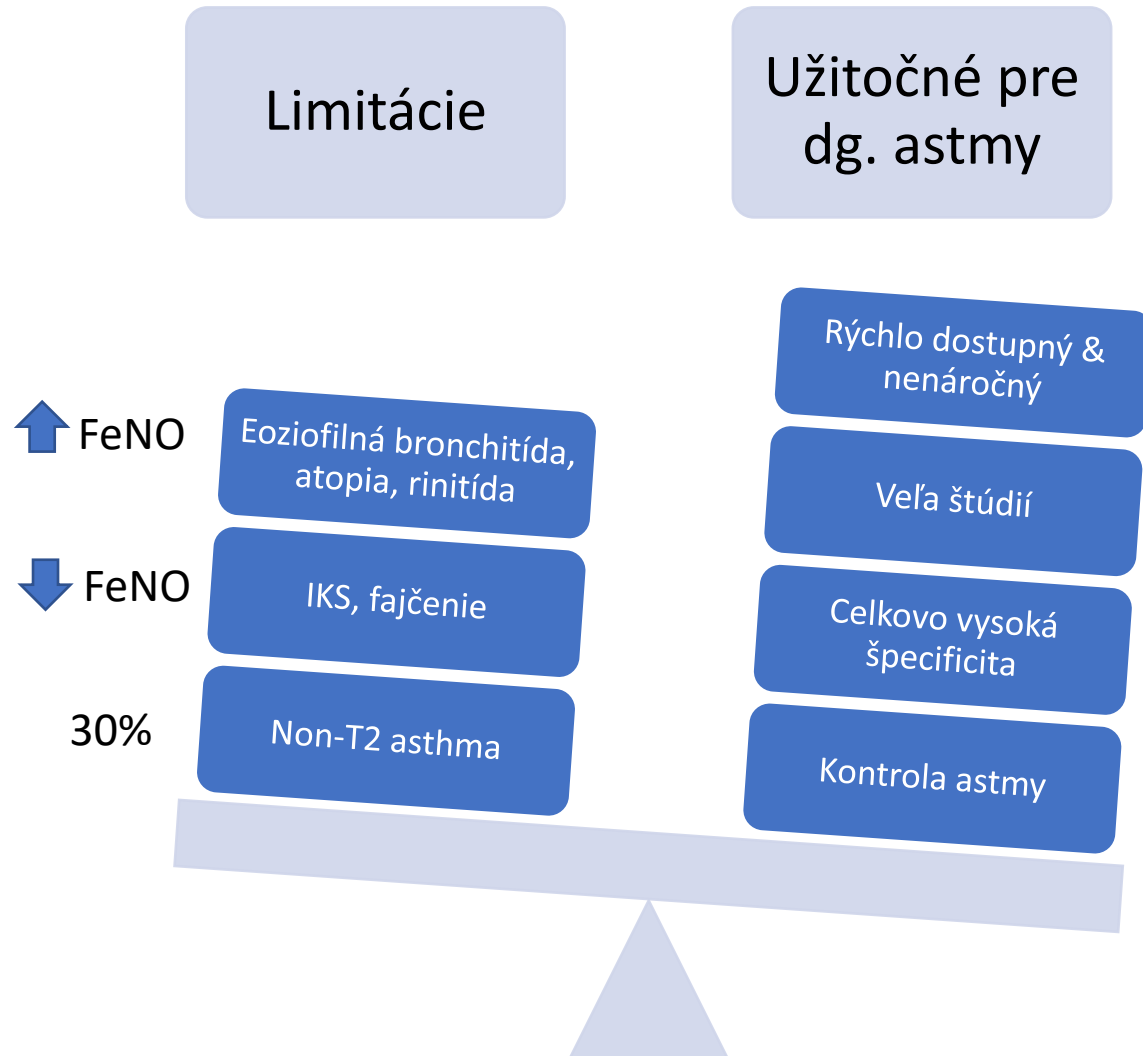
FEV_1 : forced expiratory volume in 1 s; PC_{20M} : provocative concentration causing 20% fall in FEV_1 with methacholine; PC_{20H} : provocative concentration causing 20% fall in FEV_1 with histamine; ICS: inhaled corticosteroid; PD_{15} : provocative dose causing a 15% fall in FEV_1 ; OCS: oral corticosteroid.



European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of asthma in adults

TABLE 4 Recommendations on Population, Index (Test), Comparison and Outcome (PICO) questions		
	Recommendation	Remarks
PICO 3: Can measuring F_{eNO} help diagnose asthma in adults with episodic/chronic suggestive symptoms?	The taskforce suggests measuring F_{eNO} as part of the diagnostic work-up of adults aged ≥ 18 years with suspected asthma (conditional recommendation for the test, moderate quality of evidence)	A cut-off of 40 ppb offers the best compromise between sensitivity and specificity, while a cut-off of 50 ppb has a high specificity close to 90% and is therefore supportive of an asthma diagnosis A F_{eNO} value <40 ppb does not rule out asthma F_{eNO} values are markedly reduced by smoking and treatment with ICS and dupilumab

Limitácie FeNO v diagnostike astmy



- ✓ Zápal nie je u astmy vždy prítomný
- ✓ GINA 2021: “obvykle charakterizovaná zápalom dýchacích ciest”
- ✓ T2 zápal nie je u astmy konštantný
- ✓ Nemusí ísť o T2 zápal dýchacích ciest
- ✓ *Odporúčania pre klinickú prax*
- ✓ Nízke FeNO nevylučuje astmu
- ✓ $\text{FeNO} \geq 40\text{-}50 \text{ ppb}$ + príznaky astmy: špecificita $\approx 90\%$, astma je veľmi pravdepodobná

Take home message 😊

- ✓ Definitívna diagnóza astmy je často v klinickej praxi náročná
- ✓ Absencia “perfektného” zlatého štandardu
 - BDT, BKT X falošná pozitivita a falošná negativita
- ✓ Množstvo dôkazov v literatúre analyzujúce prínos FeNO v diagnostike astmy
- ✓ *Záver väčšiny klinických štúdií: FeNO $\geq$ 40-50 ppb + príznaky astmy:*
 - špecifickta $\simeq$ 90%, veľmi pravdepodobne astma
- ✓ Kontrola astmy



Ďakujem za pozornosť

