

■ HALO-KATSAUS | VERKOSSA ENSIN

HALO-RYHMÄ:

LAURI LEHTIMÄKI
keuhkosairausopin professori
(m.a.)
Tampereen yliopisto ja
TAYS allergiakeskus

PÉTER CSONKA
LT, lastentautien erikoislääkäri,
lastenallergologi
Terveystalo Oy

EEVA MÄKINEN
tutkijalääkäri
THL, Finohta

JAANA ISOJÄRVI
informaatikko
THL, Finohta

SIRPA-LIISA HOVI
FT, tutkimuspäällikkö
THL, Finohta, eläkkeellä

ANNELI AHOVUO-SALORANTA
tutkijalääkäri
THL, Finohta



LIITEAINEISTO
pdf-versiossa

www.laakarilehti.fi

Sisällysluettelot
SLL 3-4/2015

LINKKI LIITTEESEEN

> **Liite 2**

VERTAISARVIOITU



Uloshengitysilman typpioksidimittauksen merkitys astman glukokortikoidihoidossa

Lähtökohdat

Uloshengitysilman typpioksidipitoisuus (FeNO) suurenee etenkin eosinofiilisessa astma-tulehduksessa. Tässä järjestelmällisessä katsauksessa arvioidaan FeNO-mittauksen vaikuttavuutta astman glukokortikoidihoidossa.

Menetelmät

Katsaukseen valittiin kuusi kliinisessä työssä esiin tulevaa kysymystä FeNO-mittauksen käytöstä. Katsauksen aineistona on 11 ennustetutkimusta ja 1 HTA-raportti täydennettynä kahdella satunnaistetulla kliinisellä kokeella.

Tulokset

Tutkimustulokset FeNO:n hyödyllisyydestä sekä aikuisten että lasten lääkeannoksen säätelyssä ovat vaihtelevia. Satunnaistettujen tutkimusten perusteella lääkeannoksen säätäminen FeNO-mittauksen avulla saattaa aikuisilla vähentää astman pahenemisvaiheita tavanomaiseen käytäntöön verrattuna, samalla kun keskimääräinen hengitettävä glukokortikoidiannos saattaa hieman pienentyä tai pysyä samana. Myös lapsilla saattaa esiintyä vähemmän astman pahenemisvaiheita, mutta on epäselvää, lisääkö vai vähentääkö FeNO-ohjattu lääkkeen säätely hengitettävän glukokortikoidilääkityksen määrää.

Ennustetutkimusten perusteella hoitamattomassa astmassa korkea FeNO-arvo ennustaa luultavasti hyvää vastetta inhaloitavaan glukokortikoidihoitoon. Säännöllisen glukokortikoidilääkityksen aikana matala FeNO-arvo todennäköisesti ennustaa, että potilas ei ole vaarassa ajautua pahenemisvaiheeseen eikä hän todennäköisesti myöskään hyödy glukokortikoidilääkityksen tehostamisesta.

Päätelmät

Nykyinen tutkimustieto FeNO-mittauksen vaikuttavuudesta on puutteellista. FeNO suurenee vain osassa astman tulehdustyypeistä. Aiheesta tarvitaan lisää laadukkaita tutkimuksia, jotka on suunnattu kliiniseen päätöksentekoon ja kohdennettu niihin astman alatyyppeihin, joissa FeNO liittyy tulehdusaktiivisuuteen.

Astma on pitkäaikainen keuhkosairaus, johon kuuluu keuhkoputkiston sileän lihaksen poikkeava supistumisherkyys (hyperreaktiivisuus) ja hengitysteiden limakalvon krooninen tulehdus. Hyperreaktiivisuuden ja tulehduksen voimakkuus sekä tulehduksen solutyypit vaihtelevat potilaiden välillä (1) eli astmassa on useita erilaisia fenotyypejä. Etenkin atooppiseen allergiaan liittyvässä astmatulehduksessa mutta joskus myös ei-allergisessa astmassa limakalvoilla on suuri määrä eosinofiilisiä valkosoluja. Merkittävässä osassa aikuisiällä alkavaa astmaa limakalvotulehdusta leimaa neutrofiilien runsaus

tai granulosityttien puuttuminen kokonaan (1). Suomessa oli vuonna 2011 erityiskorvattaviin astmalääkkeisiin oikeutettuja lähes 240 000 (2).

Uloshengitysilman typpioksidin mittaus

Suurentunut uloshengitysilman typpioksidipitoisuus (fractional exhaled nitric oxide, FeNO) liittyy etenkin eosinofiiliseen limakalvotulehdukseen (3,4,5,6,7). Typpioksidi (NO) on elimistön kaasumainen välittäjäaine, joka keuhkoissa säätelee keuhkoverenkiertoa, limantuotantoa, värekarvatoimintaa ja tulehdusvastetta.

KIRJALLISUUTTA

- 1 Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature Med* 2012;18:716–25.
- 2 Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Keuhkolääkäriyhdistys ry:n, Suomen Lastenlääkäriyhdistys ry:n ja Suomen Kliinisen Fysiologian Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Astma. Käypä hoito -suositus 24.9.2012. www.kaypahoito.fi
- 3 Jatakanon A ym. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax* 1998;53:91–5.
- 4 Berlyne GS ym. A comparison of exhaled nitric oxide and induced sputum as markers of airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:638–44.
- 5 Payne DN, Adcock IM, Wilson NM, Oates T, Scallan M, Bush A. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in children with difficult asthma, after treatment with oral prednisolone. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1376–81.
- 6 van den Toorn LM ym. Airway inflammation is present during clinical remission of atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2107–13.
- 7 Warke TJ ym. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma. *Thorax* 2002;57:383–7.
- 8 Jartti T ym. Onko uloshengityksen typpioksidin mittauksesta hyötyä lasten astman diagnostiikassa ja hoidossa? *Suom Lääkäril* 2009;64:1761–6.
- 9 Malmberg LP ym. Exhaled nitric oxide in healthy nonatopic school-age children: determinants and height-adjusted reference values. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:635–42.
- 10 ATS 2011. American Thoracic Society Documents. An official ATS clinical practice guideline: Interpretation of exhaled nitric oxide levels (FeNO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:602–15.
- 11 Sandrini A ym. Fractional exhaled nitric oxide in asthma: an update. *Respirology* 2010;15:57–70.
- 12 ATS 2005. American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:912–30.
- 13 Pavord ID ym. Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma. *Lancet* 1999;353:2213–4.
- 14 Green RH ym. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002;57:875–9.
- 15 Chanez P ym. Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1529–34.

Sitä tuottavat sekä erilaiset tulehdussolut että rakennesolut. Normaalisti keuhkojen typpioksidin tuotanto on vähäistä ja sitä tuottavat ns. konstitutiiviset typpioksidisyntaasit (eNOS ja nNOS) fysiologisten prosessien säätelyyn. Tulehduksessa aktivoituu indusoituva typpioksidisyntaasi (iNOS), joka tuottaa paljon enemmän typpioksidia (11).

Lapsilla FeNO-mittaus onnistuu on-line-puhalluslaitteella luotettavasti yleensä viiden vuoden iästä alkaen. Viitearvoissa on otettava huomioon lapsen pituus, sillä uloshengitysilman NO-pitoisuus suurenee lapsilla pituuden lisääntyessä (8,9). Aikuisilla pituuden merkitys ei ole yhtä selvä (10). Aktiivinen tupakointi pienentää uloshengitysilman NO-pitoisuutta ja voi näin vaikeuttaa tuloksen tulkintaa. Sen sijaan atopia suurentaa uloshengityksen NO-pitoisuutta merkittävästi astmasta riippumatta sekä aikuisilla että lapsilla (11). Muita FeNO-mittaukseen vaikuttavia tekijöitä ovat hengitystieinfektiot, ruoan suuri nitraattipitoisuus, keuhkoputkien ahtautuminen ja mahdollisesti rasitus (12).

Uloshengitysilman typpioksidimittauksen suorittamisesta ja tulkitsemisesta on julkaistu kansainväliset suositukset (10,12). Mittaus-tulokseen vaikuttaa myös uloshengitysilman virtausnopeus. Mittaus suositellaan tehtäväksi puhallusnopeudella 50 ml/s yli 6 sekunnin ajan ja 5–20 cmH₂O:n paineella, jotta kitapurje sulkeutuu eikä suusta puhallettu uloshengitysilma kontaminoidu nenän typpioksidilla. Aikuisten matalan FeNO-arvon rajaksi on ehdotettu 25 ppb (lapsilla 20 ppb), ja arvon ollessa sen alapuolella eosinofiilisen tulehduksen todennäköisyys on pienempi (10). Vastaavasti suurentuneen arvon rajaksi aikuisilla on ehdotettu 50 ppb (lapsilla 35 ppb), ja sen yläpuolella oleva arvo todennäköisesti liittyy eosinofiiliseen tulehdukseen (10). Seurannassa tulisi käyttää aina samaa mittalaitetta (12).

Suomessa FeNO-mittauksia on tehty sekä julkisessa että yksityisessä erikoissairaanhoidossa, mutta perusterveydenhuoltoon menetelmä ei ole levinnyt. CE-hyväksyttyjä kliiniseen käyttöön soveltuvia uloshengitysilman typpioksidianalysaattoreita on tiedossamme Aerocrinen valmistamat NIOX MINO (poistumassa markkinoilta) ja NIOX VERO, EcoMedicin CLD88SP, Bedfont Scientificin NOBreath sekä Medisoftin HYP AIR FeNO. Kaikkia näitä analy-

saattoreita ei ole verrattu keskenään, eikä eri laitteilla saatujen tulosten ja raja-arvojen yhteneväisyyksistä voida olla varmoja.

Mitä lisäarvoa FeNO-mittaus voisi tuoda astman hoitoon?

Astmaan kuuluu sekä limakalvotulehdus että keuhkoputkien supistumistaipumus. Koska sopivaa tulehdusmittaria ei ole, nykyiset diagnostiset kriteerit nojaavat vain keuhkoputkien supistumistaipumuksen mittaamiseen. FeNO mittaa tietynlaista limakalvotulehdusta eikä se voi korvata keuhkofunktiomittausta, mutta se antaa täydentävää tietoa, joka voisi auttaa astmadiagnostiikan ongelmatilanteissa. Koska astman lääkityksen perusta on limakalvotulehduksen lievittäminen, voisi FeNO tulehdusmittarina toimia myös lääkeväesteen ennustamisessa ja arvioimisessa.

Tässä katsauksessa pitäydymme nykyisessä suomalaisessa keuhkofunktiooperusteisessa astmadiagnostiikassa emmekä arvioi FeNO-mittauksen mahdollisuutta toimia astman diagnostisena mittarina, vaan keskitymme sen käyttöön lääkehoidon arvioimisessa.

Tutkimuskysymykset ja niiden tausta

Tämän järjestelmällisen katsauksen tavoitteena on arvioida uloshengitysilman typpioksidimittauksen vaikuttavuutta astman glukokortikoidihoidossa, koska se on nykyisistä astmalääkkeistä tehokkain ja käytetyin eosinofiilisen tulehduksen sammuttaja. Muiden astman hoidossa käytettyjen lääkkeiden yhteyttä FeNO-mittauksen käyttöön on tarkoituksenmukaisempaa arvioida omina kokonaisuuksinaan.

Katsaukseen valittiin kuusi kliinisessä työssä esiin tulevaa kysymystä FeNO-mittauksen käytöstä (kuvio 1):

- 1) Koska eosinofiilinen limakalvotulehdus lievittey glukoortikoidihoidolla paremmin kuin muut tulehdustyytit (13,14,15), voisiko hoitamattomassa astmassa kohonnut FeNO ennustaa hyvää vastetta hengitettävään glukokortikoidihoitoon?
- 2) Säännöllisen glukokortikoidihoidon aikana lääkeannos pyritään pitämään niin pienenä kuin mahdollista. Voisiko korkea FeNO-arvo ennustaa potilaan riskiä ajautua pahenemisasiheeseen tai
- 3) potilaan hyötymistä glukokortikoidihoidon tehostamisesta?

16 Hayden JA ym. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med* 2013;158:280–6.

17 Haman S ym. Measurement of exhaled nitric oxide concentration in asthma; NIOX MINO and NObreath. *Health Technol Assess.* <http://www.nice.org.uk/guidance/dg12/resources/measuring-fractional-exhaled-nitric-oxide-concentration-in-asthma-niox-mino-niox-vero-and-nobreath-diagnostic-assessment-report2>

18 Shea BJ ym. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.

19 Szeffler SJ ym. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:410–8.

20 Szeffler SJ ym. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:233–42.

21 Cowan DC ym. Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma. *Thorax* 2010;65:384–90.

22 Gelb AF ym. Role of spirometry and exhaled nitric oxide to predict exacerbations in treated asthmatics. *Chest* 2006;129:1492–9.

23 Ozier A ym. Control maintenance can be predicted by exhaled NO monitoring in asthmatic patients. *Respir Med* 2011;105:989–96.

24 Pérez-de-Llano LA ym. Exhaled nitric oxide predicts control in patients with difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2010;35:1221–7.

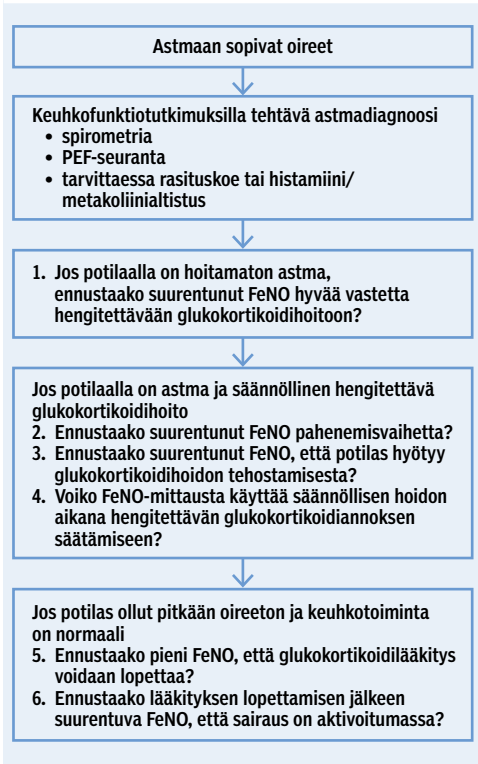
25 Little SA ym. Non-invasive markers of airway inflammation as predictors of oral steroid responsiveness in asthma. *Thorax* 2000;55:232–4.

26 Kupczyk M ym, the BIOAIR Investigators. Phenotypic predictors of response to oral glucocorticosteroids in severe asthma. *Respir Med* 2013;107:1521–30.

27 Michils A ym. Exhaled nitric oxide and asthma control: a longitudinal study in unselected patients. *Eur Respir J* 2008;31:539–46.

KUVIO 1.

Tutkimuskysymykset uloshengitysilmän typpioksidipitoisuuden (FeNO) käytöstä astman glukokortikoidihoidossa.



4) Voisiko FeNO-mittauksesta olla lisähyötyä sopivan glukokortikoidiannoksen potilaskohtaisessa arvioinnissa?

5) Kun astmaatikko on glukokortikoidihoidon aikana ollut pitkään vähäoireinen, annosta pyri-

TAULUKKO 1.

PICO-muuttujat tutkimuskysymysten rajaamiseksi.

P (potilaat)	Ikä vähintään 5 vuotta, astma on todettu
I (interventio)	FeNO mukana inhaloitavan glukokortikoidihoidon ohjauksessa (tutkimuskysymys 4)
(ennustetekijä)	FeNO-arvo suurentunut (tutkimuskysymykset 1–3, 5 ja 6)
C (vertailutoimenpide)	Hoidon ohjaus ilman FeNO:a (oireet ja/tai keuhkofunktio hoidon ohjaamisessa) (tutkimuskysymys 4)
(ennustetekijä)	FeNO-arvo ei ole suurentunut (tutkimuskysymykset 1–3, 5 ja 6)
O (tulomuuttujat)	Kliiniset mittarit: astman pahenemisvaiheet, glukokortikoidiannos (tutkimuskysymys 4) FeNO:n ennusteosuus (tutkimuskysymykset 1–3, 5 ja 6)

tään pienentämään tai lopettamaan hoito kokonaan. Voisiko matala hoidon aikainen FeNO-arvo ennustaa hoidon lopettamisen onnistumista tai

6) voisiko hoidon lopettamisen jälkeen suureneva FeNO-arvo ennustaa astman uudelleen aktivoitumisen?

Tutkimuskysymys 4 on tyypillinen interventioasetelma, jossa FeNO-mittauksen hyötyä inhaloitavan glukokortikoidilääkityksen ohjaamisessa verrataan toiseen tai perinteiseen käytäntöön (esim. oireisiin ja keuhkofunktio tutkimuksiin). Muut tutkimuskysymykset ovat luonteeltaan ennustetutkimuksia, joissa mielenkiinnon kohteena on FeNO:n lähtötason arvon osuvuus ennusteen kannalta (esim. yhteys astman pahenemiseen). Potilas on kaikissa tutkimuskysymyksissä vähintään 5-vuotias, jolloin FeNO:n mittaamisen on todettu onnistuvan teknisesti luotettavasti yleisesti käytössä olevilla on-line-puhalluslaitteilla (8).

Tulosmuuttujina ovat tutkimuskysymyksessä 4 kliiniset mittarit: astman pahenemisvaiheet sekä inhaloitavan glukokortikoidilääkityksen määrä. Ennustetutkimuksissa tulosmuuttujana on FeNO:n lähtötason arvon yhteys kliinisiin päätetapahtumiin (keuhkotoiminta, oireet, astman pahenemisvaiheet) (taulukko 1).

Aineisto ja menetelmät

Katsaukseen päätettiin ottaa mukaan ennustekysymyksiin prospektiiviset tutkimusasetelmat ja tutkimuskysymykseen 4 vain satunnaistetut kontrolloidut kokeet. Järjestelmällinen kirjallisuushaku tehtiin elokuussa 2008, ja se käsitti 7 sähköistä tietokantaa. Lisäksi haettiin käynnissä olevia kliinisiä kokeita kolmesta rekisteristä. Haut päivitettiin säännöllisesti ja viimeinen päivitys tehtiin tammikuussa 2014 (Liite 1 artikkelin sähköisessä versiossa).

Vähintään kaksi tutkijaa teki itsenäisesti tutkimusten sisäänottovalinnat sekä ennustetutkimusten tietojen uuttamisen sekä harhan riskin arvioinnin. Ennustekysymysten yhteenvetotulokset perustuvat sekä yksittäisten tutkimusten tulosten keskinäiseen yhteneväisyyteen että niiden harhan riskin arviointeihin. Ennustetutkimuksissa harhan riskin arviointi tehtiin käyttäen QUIPS-työkalua (16) tähän katsaukseen soveltaen (Liite 2).

- 28 Pijnenburg MW ym. Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission. *Thorax* 2005;60:215–8.
- 29 Ferrer M ym. Is it necessary to treat all asthmatic children with raised levels of exhaled nitric oxide? Treating the patient or the data. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2011;39:280–3.
- 30 Calhoun WJ ym. Comparison of physician-, biomarker-, and symptom-based strategies for adjustment of inhaled corticosteroid therapy in adults with asthma. *JAMA* 2012;308:987–97.
- 31 de Jongste JC, Carraro S, Hop WC, the CHARISM Study Group, Baraldi E. Daily telemonitoring of exhaled nitric oxide and symptoms in the treatment of childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:93–7.
- 32 Fritsch M ym. Exhaled nitric oxide in the management of childhood asthma: A prospective 6-months study. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:855–62.
- 33 Patsky H ym. Dual-center randomized trial on tailored asthma therapy based on exhaled nitric oxide (FeNO) versus routine clinical care. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(1 Meeting Abstracts). http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2010.181.1_MeetingAbstracts.A3928
- 34 Pijnenburg MW ym. Titrating steroids on exhaled nitric oxide in children with asthma. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:831–6.
- 35 Pike K ym. Exhaled nitric oxide monitoring does not reduce exacerbation frequency or inhaled corticosteroid dose in pediatric asthma: a randomized controlled trial. *Clin Respir J* 2013;7:204–13.
- 36 Powell H ym. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2011;378:983–90.
- 37 Shaw DE ym. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:231–7.
- 38 Smith AD ym. The use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *New Engl J Med* 2005;352:2163–73.
- 39 Syk J ym. Anti-inflammatory treatment of atopic asthma guided by exhaled nitric oxide: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:639–48.
- 40 Szeffer SJ ym. Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomized controlled trial. *Lancet* 2008;372:1065–72.
- 41 Verini M ym. FeNO as a marker of airways inflammation: The possible implications in childhood asthma management. *J Allergy (Cairo)* 2010;2010, pii: 691425. doi: 10.1155/2010/691425. Epub 2010 May 18.

Tutkimustieto

Kirjallisuushauiissa katsauksen sisäänottokriteerit täyttäviä alkuperäistutkimuksia löytyi yhteensä 23. FeNO:n ennusteosuuteen liittyviä tutkimuksia oli 11 (19–29). Kliiniseen hyötyyn (tutkimuskysymys 4) oli 12 satunnaistettua tutkimusta (30–41). Koska tuore teknologian arviointiraportti (HTA) (17) katsoi näistä 12 alkuperäistutkimuksesta 10, tämän katsauksen tulosten raportointi perustuu siihen täydennettynä kahdella siitä puuttuvalla lapsitutkimuksella (31,35). HTA-raportin metodologinen laatu arvioitiin hyväksi AMSTAR-kriteerein (18). HTA-raportin alkuperäistutkimusten kuvaus, harhan riskin arvioinnit ja tulokset löytyvät NICE:n verkkosivuilta (17).

Ennustetutkimusten perustiedot on kuvattu sähköisessä liitteessä 3 ja harhan riskin arviointitulokset sähköisessä liitteessä 4.

Tulokset

Tutkimusten tulokset ja tutkimuskysymyskohtaiset tarkemmat yhteenvedot ovat sähköisessä liitteessä 5.

FeNO-mittauksen kliininen hyöty

Tutkimuskysymyksen 4 ”Voiko FeNO-mittausta käyttää säännöllisen hoidon aikana hengitettävän glukokortikoidiannoksen säätämiseen?” arvioinnissa päätelmien tekemistä vaikeuttaa yksittäisten tutkimusten tulosten heterogeenisuus. Keväällä 2014 julkaistun HTA-raportin (17) tulkinta satunnaistetuista tutkimuksista on, että aikuispotilailla lääkennoksen säätämisestä FeNO-mittauksen avulla saattaa olla hyötyä verrattuna tavanomaiseen käytäntöön (esim. kliinisiin oireisiin) astman pahenemisvaiheiden ehkäisyssä, samalla kun keskimääräinen hengitettävän glukokortikoidiannos saattaa hieman pienentyä tai pysyä samana. Lapsilla vastaavasti saattaa esiintyä myös vähemmän astman pahenemisvaiheita, mutta on epäselvää, lisääkö vai vähentääkö FeNO-ohjattu lääkkeen säätely hengitettävän glukokortikoidilääkityksen lopullista päiväannosta. Tietoa sekä aikuisista että lapsista on vain vuoden seurannasta.

Tutkimustulosten vaihteluun vaikuttavat mm. tutkimusasetelmien, lääkealgoritmien, algoritmien asetettujen FeNO-rajojen, seurattavuuden, astman pahenemisvaiheen määrittelyn ja potilaiden sisäänottokriteerien erot. Yhden tutkimuksen perusteella on viitteitä siitä,

että raskaana olevat naiset saattaisivat hyötyä inhaloitavan glukokortikoidilääkityksen ohjaamisesta FeNO-mittausten avulla (36).

Lähtötason FeNO-arvon ennusteosuus

Ennustetutkimukset mittaavat FeNO:n ennusteosuutta kliinisiin päätetapahtumiin, eikä niistä voi suoraan päätellä FeNO-mittauksen hyötyä potilaan hoidossa. Korkea FeNO-arvo ennustanee kuitenkin hoitamattomassa astmassa hyvää vastetta hengitettävään glukokortikoidihoitoon (tutkimuskysymys 1) (2 aikuistutkimusta ja 1 lapsitutkimus) (19,20,21). Samoin säännöllisen glukokortikoidihoidon aikana matala FeNO-arvo todennäköisesti ennustaa, että potilas ei ole vaarassa ajautua pahenemisvaiheeseen (tutkimuskysymys 2) (2 aikuistutkimusta) (22,23) eikä hän todennäköisesti myöskään hyödy glukokortikoidihoidon tehostamisesta (tutkimuskysymys 3) (4 aikuistutkimusta) (24,25,26,27).

Sen sijaan siitä, ennustaako lähtötalanteen matala FeNO-arvo, että hengitettävä glukokortikoidilääkitys voidaan lopettaa ilman astman uudelleen aktivoitumista (tutkimuskysymys 5), tutkimustieto on vielä puutteellista (1 pieni lapsitutkimus) (28). Sama koskee kysymystä, ennustaako hoidon lopettamisen jälkeen kohoava FeNO-arvo astman aktivoitumista (tutkimuskysymys 6) (2 pientä lapsitutkimusta) (28,29).

Kustannukset

Suomessa on (kevällä 2014) maahantuojia vain EcoMedicin ja Aerocrinen analysaattoreille. EcoMedicin CLD88SP on monipuolisempi ja kalliimpi kemiluminesenssiin perustuva analysaattori, mutta sillä voidaan tehdä muitakin NO-mittauksia kuin tavallista FeNO-mittausta. Aerocrinen valmistama NIOX VERO on pienikokoinen ja helppokäyttöisempi kädessä pidettävä laite, mutta sillä voidaan tehdä vain tavallisia FeNO-mittauksia.

Molemmilla laitteilla mittaus tehdään hoitajan tai lääkärin ohjauksessa. Pienillä kädessä pidettävillä laitteilla mittaus on nopea tehdä muun vastaanottoon liittyvän hoitotyön ohessa; se vie tavallisesti noin 5 minuuttia. Jos mittaus tehdään lähetetutkimuksena palveluyksikössä, siihen on luultavasti varattava noin 20 minuuttia.

Yhden FeNO-mittauksen hintaan vaikuttaa moni tekijä. Jos esimerkiksi käyttöön ostetaan NIOX VERO (veroton hankintahinta n. 1 900

42 Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2014. <http://www.ginasthma.org>

43 Measuring fractional exhaled nitric oxide concentration in asthma: NIOX MINO, NIOX VERO and NObreath. Issued: April 2014. NICE diagnostics guidance 12. www.nice.org.uk/dg12.

44 Guilbert TW ym. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;354:1985–97.

45 Koster ES ym. Inhaled corticosteroid adherence in paediatric patients: the PACMAN cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20:1064–72.

46 McNicholl DM ym. The utility of fractional exhaled nitric oxide suppression in the identification of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:1102–8.

47 Altman DG ym. Dangers of using “optimal” cutpoints in the evaluation of prognostic factors. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:829–35.

48 Leeftang MMG ym. Bias in sensitivity and specificity caused by data-driven selection of optimal cutoff values: mechanisms, magnitude, and solutions. *Clin Chemistry* 2008;54:729–37.

SIDONNAISUUDET
Ei sidonnoisuuksia.

ENGLISH SUMMARY
WWW.LAAKARILEHTI.FI >
IN ENGLISH
Role of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) measurement in the management of asthma with corticosteroids

euroa) ja sillä tehdään viiden vuoden aikana 100 mittausta vuodessa (hankintahinnan kuoletus 3,8 euroa/mittaus) ja käytetään 100 mittauksen testipaketteja (12,0 euroa/mittaus), tulee laitekustannukseksi noin 16 euroa mittausta kohti. Laitekustannusten (taulukko 2) lisäksi tulee ottaa huomioon mm. työvoima-, hallinto- ja tilakustannukset. Ne vaihtelevat suuresti sen mukaan, miten mittaukset on järjestetty, eikä niiden laskemiselle ei ole yhtenäistä tapaa.

Lopuksi

Tutkimustieto FeNO-mittauksen vaikuttavuudesta on vielä puutteellista. Ennustetutkimuksia oli tutkimuskysymyksittäin vain muutama. Mukaan hyväksyttiin vain prospektiiviset tutkimukset, mutta ennustetutkimukset olivat otoskooltaan usein pieniä ja monissa harhan riski jäi epäselväksi. Katsauksen tulokset perustuvat tulehdustyyppin suhteen valikoimattomiin potilasaineistoihin. Ainoastaan yhdessä ennustetutkimuksessa (21) verrattiin glukokortikoidilääkityksen vaikuttavuutta eosinofiilisessa ja ei-eosinofiilisessa tulehdustyyppissä. Siinä suurentunut FeNO ennusti hyperreaktiivisuuden lievittymistä glukokortikoidihoidolla myös sellaisilla astmaatikoilla, joilla ysköksen eosinofiilipitoisuus oli pieni. Muut tutkimukset oli tehty potilailla, joiden tulehdustyyppiä ei ollut määritetty.

FeNO-arvo suurenee kuitenkin voimakkaimmin eosinofiilisessä tulehduksessa (3,4,5,6,7), joka on herkkä glukokortikoidihoidolle (13,14, 15). FeNO-mittaus saattaa tukea perinteistä astman hoitoa varsinkin glukokortikoidille herkän eosinofiilisen astmatyyppin löytämisessä. Nykyisin astman hoito ohjataan aloitta-

maan hengitettävällä glukokortikoidilla tulehdustyyppistä riippumatta (2,42), mutta ei-eosinofiilisen astman hoitoon tarvittaisiin toisella tavalla toimivia lääkkeitä, koska siinä vaste glukokortikoideihin on huonompi. FeNO-mittauksen avulla voisi mahdollisesti tunnistaa nämä tulehdustyyppit ja ohjata potilaat sopivaan aloitushoitoon.

FeNO-mittauksesta saattaisivat hyötyä myös säännöllistä glukokortikoidilääkitystä käyttävät potilaat, jotka hoidosta huolimatta oireilevat (43): jos FeNO-arvo on matala, potilaan glukokortikoidiannosta ei kannata suurentaa, vaan hoitoa tehostetaan muilla tavoin. Toisaalta glukokortikoidihoito ei näytä vaikuttavan ainakaan lapsilla astman luonnolliseen kulkuun (44), joten jos keuhkojen toiminta on hyvä ja potilas oireeton, voi pelkän korkean FeNO-arvon hoitaminen johtaa liialliseen glukokortikoidianokseen ja haittoihin. Viime aikoina on nostettu esiin myös FeNO:n mahdollinen käyttö hoidon sitoutumisen ja glukokortikoidihoidon käyttämättä jättämisen tunnistamisessa (45,46), mutta tutkimustietoa aiheesta on vähän.

Tämän aineiston perusteella tarkkoja FeNO:n raja-arvoja kliiniseen käyttöön on vaikea antaa, koska tutkimuksissa oli käytetty erilaisia raja-arvoja ja osin myös suosituksista poikkeavia mittaustapoja (esim. erilaisia virtausnopeuksia). Seurannassa on ehdotettu merkitsevän muutoksen rajaksi 20 %:n muutosta yli 50 ppb:n arvoilla ja 10 %:n muutosta alle 50 ppb:n arvoilla omaan aiempaan tulokseen verrattuna (10). On oleellista ymmärtää, että astma ei ole yksi homogeeninen sairaus vaan oireyhtymä, jossa potilailla on erilaisia astmatulehdustyyppiä ja vain osaan näistä liittyy FeNO-arvon suureneminen. FeNO-mittauksesta tarvitaan laadukkaita tutkimuksia, jotka on suunnattu kliiniseen päätöksentekoon ja kohdennettu sellaisiin astman alatyyppeihin, joissa FeNO liittyy tulehdusaktiivisuuteen.

HALO-neuvottelukunta antaa menetelmän käytöstä myöhemmin suosituksen, joka julkaistaan Suomen Lääkärilehdessä ja HALO-ohjelman verkkosivuilla. ■

Kiitokset informaattikko Riitta Grahnille hänen panoksestaan katsauksen alkuvaiheen kirjallisuushaissa sekä erikoistutkija Neill Boothille hänen avustaan kustannusosiossa.

TAULUKKO 2.

Aerocrinen NIOX VERO:n ja EcoMedicsin CLD88SP hintavertailu.
Hinnat syksyllä 2014 (alv 0 %).

Laite	Hankintahinta, €	Testivälineistön hinta, €/mittaus	Huollon hinta, €
CLD 88SP	60 000	1,9	1 000/v
NIOX VERO	1 900	6,1–12,0	0
		testipaketin koon mukaan (koot 100–1 000 mittausta, testipaketin käyttöikä 1 vuosi)	Laitteen käyttöikä 5 vuotta tai 15 000 mittausta, ei huolto

■ ENGLISH SUMMARY

HALO-GROUP:

LAURI LEHTIMÄKI
Professor of Respiratory
Medicine
University of Tampere
Allergy Centre, Tampere
University Hospital
E-mail: lauri.lehtimaki@uta.fi

PÉTER CSONKA
EEVA MÄKINEN
JAANA ISOJÄRVI
SIRPA-LIISA HOVI
ANNELI AHOVUO-SALORANTA



Role of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) measurement in the management of asthma with corticosteroids

Background

Asthma is a chronic lung disease characterized by airway inflammation and bronchoconstriction. The aim of the treatment is to control symptoms and to optimize lung function mainly by using inhaled corticosteroids (ICS) to alleviate eosinophilic airway inflammation. Measurement of fractional exhaled nitric oxide concentration (FeNO) has been used as a non-invasive biomarker of asthmatic airway inflammation.

Objective and methods

Our objective was to assess the potential role of FeNO measurements in the management of asthma with corticosteroids by addressing six clinical questions. This is a systematic literature review including 11 prospective studies on the prognostic accuracy of FeNO measurement with regard to five prognostic questions. Further, the sixth question was answered by referring to the results of a recently published HTA report.

Effectiveness

Three of the five prognostic questions could partly be answered in this review. Although prognostic studies do not straightforwardly infer clinical utility, we conclude that in untreated asthma, a high FeNO level likely predicts good response to inhaled corticosteroids. In ICS-treated asthmatics, a low FeNO level probably excludes risk for asthma exacerbation, and the patient is not likely to benefit from increasing glucocorticoid medication regardless of possible symptoms. The HTA report, based on randomized controlled trials, states that during the first year of treatment, both in adults and in children, FeNO-guided management is likely to result in a non-significant trend towards better overall disease control. In adults this results in either a small or no reduction in ICS use, but in children it remains unclear whether ICS use is likely to increase or decrease.

Conclusions

Overall, the current evidence on the role of FeNO measurement in the management of asthma is incomplete. More research is needed to establish the role of FeNO measurement in managing asthma. Future studies should particularly target those asthma phenotypes in which FeNO is recognized as being associated with the activity of airway inflammation.

LIITE 1.

Hakustrategia.**JÄRJESTELMÄLLISET KATSAUKSET**

Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to December 2013>

- 1 (asthma* or cough*).ti,ab,kw. (296)
- 2 nitric oxide.ti,ab,kw. (26)
- 3 (eno or feno).ti,ab,kw. (1)
- 4 niox.af. (1)
- 5 or/2-4 (27)
- 6 1 and 5 (4)
- 7 limit 6 to new reviews (1)
- 8 limit 6 to recently updated reviews (2)
- 9 7 or 8 (3)
- 10 limit 9 to last year (0)

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <January 27, 2014>

- 1 (asthma* or cough*).ti,ab,kw. (7853)
- 2 nitric oxide.ti,ab,kw. (5564)
- 3 (eno or feno).ti,ab,kw. (182)
- 4 niox.af. (16)
- 5 or/2-4 (5640)
- 6 1 and 5 (196)
- 7 limit 6 to systematic reviews (5)
- 8 limit 6 to meta analysis (1)
- 9 (systemat* adj2 review*).ti,ab. (8198)
- 10 (meta-analys* or metaanalys* or meta analys*).ti,ab. (7045)
- 11 6 and (9 or 10) (7)
- 12 7 or 8 or 11 (7)

Ovid MEDLINE(R) <1946 to January Week 3 2014>

Ovid MEDLINE(R) Daily Update <January 27, 2014>

- 1 exp Asthma/ or Cough/ (113118)
- 2 (asthma* or cough*).ti. (76851)
- 3 or/1-2 (116418)
- 4 Nitric Oxide/ (69750)
- 5 Breath Tests/ (11039)
- 6 (nitr* adj2 oxid*).ti,ab. (121044)
- 7 niox*.mp. (96)
- 8 (ENO or FENO).mp. (1420)
- 9 or/4-8 (143455)
- 10 3 and 9 (2639)
- 11 limit 10 to ed="20130523-20140128" (159)
- 12 limit 11 to systematic reviews (2)
- 13 limit 11 to meta analysis (0)
- 14 (systemat* adj2 review*).ti,ab. (45927)
- 15 11 and 14 (1)
- 16 (meta-analys* or metaanalys* or meta analys*).ti,ab. (50070)
- 17 11 and 16 (0)
- 18 12 or 13 or 15 or 17 (2)

NLM PubMed

- #14 Search (#12 OR #13) (3)
- #13 Search (#5 AND #6) Filters: Systematic Reviews (3)
- #12 Search (#7 AND #11) (1)
- #11 Search systematic review[Title/Abstract] (45159)
- #10 Search (#7 AND #8) Schema: all (0)
- #9 Search (#7 AND #8) (0)
- #8 Search (meta analysis[Publication Type]) OR (meta analysis OR metaanalysis OR meta-analysis[Title/Abstract]) (73455)
- #6 Search publisher[sb] (445415)
- #5 Search (#3 AND #4) (3081)
- #4 Search (((asthma[MeSH Terms]) OR cough[MeSH Terms]) OR asthma*[Title/Abstract]) OR cough*[Title/Abstract] (169116)
- #3 Search (#1 OR #2) (129135)

LIITE 1. (JATK.)

- #2 Search (ENO OR FENO OR nitric oxide OR niox[Title/Abstract]) (129135)
- #1 Search nitric oxide[MeSH Terms] (69551)

Centre for Reviews and Dissemination (NHS EED, HTA, DARE)

- 1 MeSH DESCRIPTOR asthma EXPLODE ALL TREES (603)
- 2 MeSH DESCRIPTOR cough EXPLODE ALL TREES (39)
- 3 (asthma*) OR (cough*) (1421)
- 4 #1 OR #2 OR #3 (1421)
- 5 MeSH DESCRIPTOR nitric oxide EXPLODE ALL TREES (52)
- 6 (nitric oxide) (98)
- 7 (ENO) OR (FENO) (11)
- 8 (niox*) (8)
- 9 #5 OR #6 OR #7 OR #8 (102)
- 10 #4 AND #9 (23)
- 11 * WHERE LPD FROM 23/05/2013 TO 28/01/2014 (8511)
- 12 #10 AND #11 (2)

ALKUPERÄISTUTKIMUKSET**NLM PubMed**

- #33 Search (#32) NOT review* Filters: Publication date from 2013/01/24 to 2014/01/28 (107)
- #32 Search (#24 OR #26 OR #28 OR #30) Filters: Publication date from 2013/01/24 to 2014/01/28 (113)
- #30 Search (#2 AND (#7 OR #8) AND #29) (75)
- #29 Search (niox*) OR ecomedics (125)
- #28 Search (#1 AND #5 AND #25) (413)
- #27 Search (#1 AND #4 AND #23) (372)
- #26 Search (#3 AND #7 AND #25) (849)
- #25 Search (#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #20 OR #21 OR #22) (2672354)
- #24 Search ((#2 AND #7 AND #23 AND exhal*)) NOT tubercul* (500)
- #23 Search (#9 OR #10 OR #11) (1335647)
- #22 Search placebo* (168707)
- #21 Search treatment outcome[MeSH Terms] (615144)
- #20 Search usefulness[Title] (18245)
- #19 Search ((response OR responding)) AND (therapy OR therapies OR treat* OR treatm* OR treati*) (839354)
- #18 Search predictive value of tests[MeSH Terms] (135082)
- #17 Search (predict*[Title/Abstract]) AND value*[Title/Abstract] (187586)
- #16 Search healthy control* (86686)
- #15 Search control group*[Title/Abstract] (279697)
- #14 Search cross-over* (43161)
- #13 Search prospect* (579924)
- #12 Search multicen* (206361)
- #11 Search clinicaltrial* (12384)
- #10 Search clinical trial* (769820)
- #9 Search random* (869857)
- #8 Search (exhalation[MeSH Terms]) OR breath tests[MeSH Terms] (12162)
- #7 Search ((nitric[Title/Abstract]) OR feno[Title/Abstract]) OR eno[Title/Abstract]) OR "exhaled NO"[Title/Abstract] (112614)
- #6 Search nitric[Title] (50059)
- #5 Search "nitric oxide/analysis"[MeSH Terms] (7433)
- #4 Search nitric oxide[MeSH Terms] (69416)
- #3 Search (asthma*[Title]) OR cough*[Title] (81876)
- #2 Search (asthma* OR cough*) (183874)
- #1 Search (asthma[MeSH Terms]) OR cough[MeSH Terms] (113021)

ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials, WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Hakutermit: exhaled AND nitric oxide

LITE 3.

Ennustetutkimusten perustiedot. ICS = hengittävä glukokortikoidi, LTRA = leukotrieni-reseptorin salpaaja

Tutkimus, viite	Tutkimus- asetelma	Analysoitu / rekrytoitu (naisia %)	Ikä, v (vaihtelu: SD = hajonta, vv = vaihteluväli, lv = luottamusväli)	Atopia tai allergia ^{1,2,3}	Astman vaikeusaste	Lähtötason FEV ₁ , % pred (vaihtelu: SD = hajonta, vv = vaihteluväli, lv = luottamus- väli)	FeNO, ml/s, on-line puhallus- nopeus	Lähtötason FeNO, ppb, keskiarvo (vaihtelu: SD = hajonta, vv = vaihteluväli, lv = luottamusväli)
TUTKIMUSKYSYMYKS 1								
Cowan 2010 (21)	Prospektiivinen kohortti FeNO:n suhteen (verrattiin ICS-vastetta eosinofiilillä astmapotilailla ja ei-eosinofiilillä potilailla)	88/94 (naisia 64 %)	43 (SD 13)	eosinofiilillä astmapotilailla 77 %; ei-eosinofiilillä astmapotilailla 86 %	ei eritelty	88 (SD 16)	50	eosinofiilinen astma: geometrinen ka 29,6 (95 %:n lv 24,7–35,6); ei-eosinofiilinen astma: 24,1 (95 %:n lv 18,9–30,7)
Szefer 2002 (19)	Prospektiivinen kohortti FeNO:n suhteen (satunnaistettu kahteen ICS-ryhmään, jotka yhdistetty analyyseissä)	21/30 (naisia 23 %)	30 (SD 7,5)	ei tietoa	ei eritelty	74,2 (SD 11,1)	ei tietoa	19,3 (SD 11)
Szefer 2005 (20)	Prospektiivinen kohortti FeNO:n suhteen (lääkityksen suhteen vaihtovuoroinen koe (ICS vs. LTRA); katsauksessa käytetty vain ICS-dataa)	111/144 (tyttöjä 41 %)	11 (SD 3,4)	2,8 ¹	lievä-keski- vaikea	95 (± 12,9)	50	39,5 (95 %:n lv 34,2–44,7)
TUTKIMUSKYSYMYKS 2								
Gelb 2006 (22)	Prospektiivinen kohortti FeNO:n suhteen	44/44 (naisia 55 %)	48,5	ei tietoa	lievä-vaikea	69 (± 14)*; 72 (± 25)**	100	9 ± 5*, 35 ± 14**
Ozier 2011 (23)	Prospektiivinen kohortti.	Perustietoja ei ole erikseen käytettävissä niistä 55 potilaasta, jotka voitiin huomioida tässä katsauksessa (potilaat, joilla kontrolloitu astma).						
TUTKIMUSKYSYMYKS 3								
Kupczyk 2013 (26)	Prospektiivinen kohortti (lääkityksen suhteen lumekontrolloitu koe; puolet sokkoutettuna, puolet avoimessa asetelmassa)	Yhteensä 146 potilasta: 84 vaikeaa astmaa sairastavaa ja 62 potilasta, joilla lievä tai keskivaikea astma (naisia 57,5 %)	47,5 (vv 18–72)	40,40 %	lievä- vaikea	vaikea astma 73,2 ± 2,3 ; lievä tai keski- vaikea astma 89,9 ± 2,5	50	vaikea astma 46,9 ± 6,6 ; lievä tai keskivaikea astma 39,3 ± 4,4
Little 2000 (25)	Prospektiivinen kohortti FeNO:n suhteen	37/37 (naisia 51 %)	48,6 (SD 12,2)	ei tietoa	ei eritelty	76,3 (SD 21,9)	ei tietoa	32 %:lla potilaista lähtötason FeNO > 10 ppb (kohonneen FeNO:n raja-arvona pidettiin 10 ppb)
Michils 2008 (27)	Prospektiivinen kohortti FeNO:n suhteen	Katsauksessa huomioidaan vain ne 82 potilasta, joilla lääkitys oli yli 500 µg/vrk beklometasoni- ekvivalenttia.	ei tietoa, kuitenkin aikuisia	88 % ²	huonossa hoitotasa- painossa olevia potilaita	84,1 ± 19,0 (potilaat, joiden lääkitys oli yli 500 µg/vrk beklometasoni- ekvivalenttia)	50	geometrinen ka 20,5 (geometrinen väli 9,0–46,7) (potilaat, joiden lääkitys oli yli 500 µg/vrk beklometasoni- ekvivalenttia).

LIITE 3. (JATK.)

Tutkimus, viite	Tutkimusasetelma	Analysoitu / rekrytoitu (naisia %)	Ikä, v (vaihtelu: SD = hajonta, vv = vaihteluväli, lv = luottamusväli)	Atopia tai allergia ^{1,2,3}	Astman vaikeusaste	Lähtötason FEV ₁ , % pred (vaihtelu: SD = hajonta, vv = vaihteluväli, lv = luottamusväli)	FeNO, ml/s, on-line puhallusnopeus	Lähtötason FeNO, ppb, keskiarvo (vaihtelu: SD = hajonta, vv = vaihteluväli, lv = luottamusväli)
Perez-de-Llano 2010 (24)	Prospektiivinen kohortti FeNO:n suhteen	102/102 (naisia 72 %)	56 ± 15	46,5 % ²	huonossa hoitotasa painossa olevia	72 ± 24	50	43,1 ± 45,6 (vv 4-222)
TUTKIMUSKYSYMYKSET 5 JA 6								
Pijnenburg 2005 (28)	Prospektiivinen kohortti FeNO:n suhteen	37/40 (tyttöjä 43 %)	12 (vv 7-17)	78 %	ei eritelty	99,5 (vv 73-134)	50	Astman pahenemisen kokeneet: geometrinen ka 14,8 (95% lv 8,5-25,8); ei-kokeneet: 10,5 (7,3-14,2)
Ferrer 2011 (29)	Prospektiivinen kohortti FeNO:n suhteen	28/28 (tyttöjä 25 %)	11 (vv 6-14)	93 % ³	ei eritelty	> 80	50	mediaani 48 (vv 12-144)
¹ Ihotestin reaktio, lukumäärä 8 testatusta ² Ihotesti positiivinen, (%) ³ siedätyshoito (%) * FENO ≤ 22 ** FENO > 22								

LIITE 4

Ennustetutkimusten harhan riskin arviointitulokset. k = kyllä, e = ei, es = epäselvä.

ICS = hengittävä glukokortikoidi, LTRA = leukotrieenireseptorin salpaaja

Tutkimus, viite	Edustava ja hyvin määritelty joukko potilaita samassa sairauden vaiheessa	Riittävän pitkä ja kattava seuranta-aika	FENO:n asianmukainen määrittäminen	Lopputulos mitattu objektiivisin mittarein ja sokkona	Asianmukaiset analyysit (huomioitu myös sekoittavat tekijät ja ko-interventiot)	Vapaa sidonnaisuudesta	Harhan kokonaisriski	Kommentit
TUTKIMUSKYSYMYS 1								
Cowan 2010 (21)	k	k	k	k	k	k	pieni	
Szeffler 2002 (19)	k	e	k	k	k	k	suuri	Analyyseissä 21/30 (70 %) potilasta (alle asetetun 80 % rajan).
Szeffler 2005 (20)	k	e	k	k	k	k	suuri	Jää epäselväksi, monenko potilaan tietoja on käytetty analyysissä (puuttuva data on joka tapauksessa vähintään 23 %).
TUTKIMUSKYSYMYS 2								
Gelb 2006 (22)	k	k	k	es	es	k	epäselvä	Ei raportointia potilaiden sokkoutuksesta (astman pahenemisvaiheen arviointi saattoi perustua vain potilaan ilmoitukseen). Tulokset perustuivat aineistosta johdetun optimaalisen FeNO:n raja-arvon käyttöön analyyseissä, mihin aineisto on pieni.
Ozier 2011 (23)	e	e	k	es	es	k	suuri	25 % ei ollut saanut ICS:ää. Seuranta-aika liian lyhyt (3 viikkoa). Ei raportointia potilaiden sokkoutuksesta (astman pahenemisvaiheen arviointi tehtiin puhelimitse). Tulokset perustuivat aineistosta johdetun optimaalisen FeNO:n raja-arvon käyttöön analyyseissä, mihin aineisto on pieni.
TUTKIMUSKYSYMYS 3								
Kupczyk 2013 (26)	k	e	k	k	es	k	suuri	Liian lyhyt seuranta-aika (2 viikkoa). Tulokset perustuivat aineistosta johdetun optimaalisen FeNO:n raja-arvon käyttöön analyyseissä.
Little 2000 (25)	k	k	k	k	k	k	pieni	
Michils 2008 (27)	k	es	k	es	es	k	epäselvä	Seuranta-aika ja seurannan kattavuus epäselvä raportin tutkimuspopulaatiolle. Ei raportointia potilaiden sokkoutuksesta (subjektiivinen tulomuuttuja). Tulokset perustuivat aineistosta johdetun optimaalisen FeNO:n raja-arvon käyttöön analyyseissä.

LIITE 4. (JATK.)

Tutkimus, viite	Edustava ja hyvin määritelty joukko potilaita samassa sairauden vaiheessa	Riittävän pitkä ja kattava seuranta-aika	FENO:n asianmukainen määrittäminen	Lopputulos mitattu objektiivisin mittarein ja sokkona	Asianmukaiset analyysit (huomioitu myös sekoittavat tekijät ja ko-interventiot)	Vapaa sidonnaisuudesta	Harhan kokonaisriski	Kommentit
Perez-de-Llano 2010 (24)	k	k	k	es	es	k	epäselvä	Ei raportointia potilaiden sokkoutuksesta (subjektiivinen tulostuotto). Tulokset perustuivat aineistosta johdetun optimaalisen FeNO:n raja-arvon käyttöön analyyseissä.
TUTKIMUSKYSYMYS 5								
Pijnenburg 2005 (28)	k	k	k	es	k	k	epäselvä	Ei raportointia potilaiden sokkoutuksesta (astman pahenemisvaiheen arviointi saattoi perustua vain potilaan ilmoitukseen).
TUTKIMUSKYSYMYS 6								
Ferrer 2010 (29)	k	k	k	k	es	k	epäselvä	Ryhmiiin jaossa käytetty 49 ppb:n raja-arvo perustui aineiston mediaaniin ja Pijnenburg 2005 tutkimuksen (28) tuloksiin. Raja-arvoa ei voida pitää luotettavana, koska tutkimukset olivat hyvin pienet.
Pijnenburg 2005 (28)	es	k	k	es	k	k	epäselvä	Epäselvää vaikuttaako ryhmien välinen ero ICS-annoksessa NO-arvon muutokseen lääkityksen lopettamisen jälkeen. Ei raportointia potilaiden sokkoutuksesta.

Tulokset tutkimuskysymyksittäin.

Tutkimuskysymys 1

Ennustaako suurentunut FeNO-arvo hyvää hoitovastetta hengitettävään glukokortikoidiin aiemmin hoitamattomalla astmaatikolla (eli löytääkö FeNO steroidiherkän fenotyypin)?

Astmapotilailla suurentunut FeNO-arvo todennäköisesti ennustaa hyvää vastetta glukokortikoidihoitoon (2 aikuis-tutkimusta ja 1 lapsitutkimus, joista yhdessä pieni harhan riski ja kahdessa suuri harhan riski, tutkimusten tulokset samansuuntaiset).

Szefer (19) raportoi 24 viikon tutkimuksessaan (n = 21) lähtötason FeNO-arvon olleen merkitsevästi korkeampi niillä aikuisilla, joilla saatiin hengitettävällä glukokortikoidihoidolla sekuntikapasiteettiin yli 15 %:n parannus, kuin niillä aikuisilla, joilla sekuntikapasiteetin muutos jäi alle 5 %:n (lähtötilanteen FeNO-arvojen mediaanit 17,6 ppb (kvartiiliväli 16,1–23,0) vs. 11,1 ppb (7,9–14,2); puhallusnopeudesta ei tietoa).

Szeferin (20) tekemässä tutkimuksessa kahdeksan viikon glukokortikoidihoidosta hyötyi 40 % lapsista (keskimääräinen ikä 11 v). Lähtötason FeNO-arvo yli 25 ppb (mitattuna puhallusnopeudella 50 ml/s) ennusti glukokortikoidihoitoa saaneilla yli 7,5 %:n parannusta sekuntikapasiteettiin (OR 2,8; p < 0,05).

Cowanin (21) aikuistutkimuksessa (n = 88) suurentunut FeNO-arvo ennusti eosinofiilisessa astmassa astman hoitotasapainon parantumista glukokortikoidihoidon aikana oireilla mitattuna ja hyperreaktiivisuuden lievittymistä sekä eosinofiilisessä että ei-eosinofiilisessä astmassa (raja-arvo 33 ppb, puhallusnopeus 50 ml/s).

Tutkimuskysymys 2

Ennustaako suurentunut FeNO-arvo, että säännöllistä hengitettävää glukokortikoidia samalla annoksella pitkään käyttänyt astmapotilas on vaarassa ajautua pahenemisvaiheeseen?

Kahden aikuistutkimuksen perusteella matala FeNO-arvo ennustaa, että potilas ei ole ajautumassa pahenemisvaiheeseen, mutta tutkimustieto on vielä puutteellista siitä, ennustaako suurentunut FeNO-arvo pahenemisvaiheeseen ajautumista (2 tutkimusta, joissa toisessa suuri harhan riski ja toisessa epäselvä).

Gelbin tutkimuksessa (22) tutkittiin, ennustaako stabiilissa astmavaiheessa mitattu korkea FeNO-arvo astman

pahenemista seuraavien 18 kuukauden aikana 44 tupa-koimattomalla aikuisella hengitettävän yhdistelmähoidon (glukokortikoidi ja pitkävaikutteinen β_2 -agonisti) aikana. Kaikkiaan pahenemisvaiheita oli 50 %:lla potilaista. Niistä 22 potilaasta, joilla oli pahenemisvaiheita, 59 %:lla (13/22) lähtötilanteen FeNO-arvo oli yli 28 ppb. Lähtötilanteen FeNO yli 28 ppb (puhallusnopeudella 100 ml/s) ennusti 77 %:n todennäköisyydellä ja FeNO alle 28 ppb sulki pois 87 %:n todennäköisyydellä astman pahenemisvaiheen.

Ozierin (23) aikuistutkimuksessa 55 potilaalla, joilla oli hyvä astman hallinta eikä muutettu olemassa olevaa hoitoa (41 käytti inhaloitavaa glukokortikoidia, 14 ei), tutkittiin FeNO:n kykyä ennustaa hyvän astman hallinnan pysymistä. Matala FeNO-arvo (alle 31 ppb mitattuna EndoNO-analysaattorilla puhallusnopeudella 50 ml/s) ennusti hyvän astman hallinnan pysymistä (negatiivinen ennustearvo 95,3 %) kolmen viikon seurannassa, mutta korkea FeNO-arvo ennusti astman hallinnan menettämistä vain kohtalaisesti (positiivinen ennustearvo 66,7 %).

Tutkimuskysymys 3

Ennustaako suurentunut FeNO-arvo, että säännöllistä glukokortikoidihoitoa samalla annoksella pitkään käyttänyt astmaatikko hyötyy glukokortikoidihoidon tehostamisesta?

Tästä aiheesta löytyi 4 aikuistutkimusta. Näistä kahden (24,25) perusteella hengitettävän glukokortikoidihoidon aikana suurentunut FeNO-arvo ennustaa potilaan hyötyvän glukokortikoidihoidon tehostamisesta, mutta toisessa kahdessa tutkimuksessa suurentunut FeNO-arvo ei ennustanut vastetta (26,27). Kaikkien neljän tutkimuksen perusteella matala FeNO-arvo ennustaa, että potilas ei hyödy glukokortikoidihoidon tehostamisesta (yhdessä tutkimuksessa suuri harhan riski, yhdessä pieni ja kahdessa epäselvä harhan riski).

Perez-de-Llano ym. (24) tutkivat huonossa hoitotasapainossa olevia astmapotilaita (n = 102), joiden glukokortikoidilääkitystä lisättiin ensin inhaloitavalla ja tarvittaessa edelleen suun kautta otettavalla glukokortikoidilla 1–2 kuukauden ajaksi. FeNO-arvo > 30 ppb (puhallusnopeus 50 ml/s) lähtötilanteessa ennusti hyvää vastetta oireilla mitattuna (herkkyys 87,5 % ja spesifisyys 90,6 %).

Littlen (25) tutkimuksessa 37 astmaatikolla, joilla ei ollut kuukauden sisällä pahenemisvaihetta (yhdeksi ei ollut käytössä inhaloitavaa glukokortikoidia, kaikilla muilla oli) aloitettiin 2 viikon ajaksi prednisoloni 30 mg/vrk. Lähtö-

tilanteen FeNO-arvo yli 10 ppb (puhallusnopeutta ei ilmoitettu) ennusti (positiivinen ennustearvo 83 %) yli 15 % paranemista sekuntikapasiteettiin ja FeNO-arvo alle 10 ppb sulki pois (negatiivinen ennustearvo 72 %) yli 15 %:n parannuksen sekuntikapasiteettiin.

Kupczykin (26) tutkimuksessa oli mukana vaikeaa astmaa sairastavia (n = 84) ja lievää tai keskivaikeaa (n = 62) astmaa sairastavia potilaita, joille aloitettiin oman astmalääkityksen rinnalle 2 viikon prednisolonihoido. Vaikeaa astmaa sairastavilla matala FeNO-arvo (alle 45 ppb, puhallusnopeus 50 ml/s) sulki pois hyvän vasteen (FEV1:n vähintään 12 %:n paraneminen) prednisolonihoidon (negatiivinen ennustearvo 92,0 %), mutta korkeakaan FeNO-arvo ei ennustanut hyvää vastetta (positiivinen ennustearvo 31,2 %). Lievässä tai keskivaikeassa astmassa FeNO-mittaus ei ennustanut ollenkaan vastetta prednisolonihoidon.

Michilsin (27) tutkimuksessa steroidihoidon aikana (n = 82, annos yli 500 µg/vrk beklometasoniekvivalenttia, 25 potilaalla käytössä myös leukotrieeninsalpaaja ja 6:lla suun kautta otettava glukokortikoidi) huonossa hoitotilassa olevilla potilailla FeNO-arvo alle 35 ppb (puhallusnopeus 50 ml/s) sulki todennäköisesti pois merkittävän astmaoireiden vähenemisen hengitettävän glukokortikoidin annosta suurennettaessa (samaa aikaan 13 potilaalle aloitettiin myös leukotrieeninsalpaaja ja yhdelle suun kautta otettava glukokortikoidi) (negatiivinen ennustearvo 88 %) mutta FeNO-arvo yli 35 ppb ei ennustanut hyvää vastetta (positiivinen ennustearvo 42 %).

Tutkimuskysymys 4

Voiko FeNO-mittausta käyttää säännöllisen hoidon aikana hengitettävän glukokortikoidiannoksen säätämiseen?

Tässä tutkimuskysymyksessä päätelmien tekemistä vaikeuttaa yksittäisten tutkimusten tulosten heterogeenisuus. Keväällä 2014 julkaistun HTA-raportin (17) tulkinta on, että aikuispotilaiden lääkeannoksen säätämisestä FeNO:n avulla saattaa olla hyötyä verrattuna tavanomaiseen käytäntöön (esim. kliinisiin oireisiin) astman pahenemisvaiheiden vähentämisessä, samalla kun keskimääräinen inhaloitavan glukokortikoidin annos saattaa hieman pienentyä tai pysyä samana. Lapsilla vastaavasti saattaa esiintyä myös vähemmän astman pahenemisvaiheita, mutta on epäselvää, lisääkö vai vähentääkö FeNO-ohjattu lääkkeen säätely inhaloitavan glukokortikoidilääkityksen päiväannosta. Informaatiota sekä aikuisista että lapsista on vain vuoden seurannasta.

Tutkimustulosten vaihteluun vaikuttavat muun muassa erot käytetyissä tutkimusasetelmissä, lääkealgoritmeissa, algoritmeihin asetetuissa FeNO-rajoissa, seurantatiheyksissä, astman pahenemisvaiheen määrittelyssä ja potilai-

den sisäänottokriteereissä. Yhden tutkimuksen perusteella on viitteitä siitä, että raskaana olevat naiset saattaisivat hyötyä inhaloitavan glukokortikoidilääkityksen ohjaamisesta FeNO:n avulla.

Tämän tutkimuskysymyksen tarkasteluun otettiin mukaan vain satunnaistetut kokeet, joissa verrattiin hengitettävän glukokortikoidihoidon säätelyä joko FeNO:n avulla tai ilman FeNO:a (esim. kliinisiin oirein, spirometrian tai PEF:n avulla). Tulosuuttujina käytettiin astman pahenemisvaiheiden määrää sekä inhaloitavan glukokortikoidilääkityksen päiväannosta. Kirjallisuushaun perusteella käytettävissä oli aikuisista 4 ja lapsista 7 satunnaistettua koetta sekä 1 tutkimus raskaana olevista naisista ja 1 järjestelmällinen katsaus (17). Koska HTA-raportti suurimmaksi osaksi kattoi alkuperäistutkimukset, tämän katsauksen tulosten raportointi perustuu mainittuun HTA-raporttiin täydennettynä siitä puuttuvilla kahdella lapsitutkimuksella (31,35).

Aikuiset

Kaikki aikuistutkimukset raportoivat keskimääräisen vuositason pahenemisvaiheiden lukumäärän potilasta kohti olleen FeNO-ohjatussa lääkitysryhmässä hieman pienempi kuin vertailuryhmässä, mutta ero ryhmien välillä oli vain yhdessä tutkimuksessa tilastollisesti merkitsevä. Meta-analyysien tuloksiin vaikutti se, kuinka astman pahenemisvaihe oli määritelty. Mitattaessa vakavampia pahenemisvaiheita ryhmien kesken ei ollut merkitsevää eroa (ilmaantuvuustaajuuksien suhde 0,87; 95 %:n luottamusväli 0,64–1,19) (4 tutkimusta). Mitattaessa kaikkia pahenemisvaiheita tulos puolsi merkitsevästi FeNO:n käyttöä (suhde 0,58; 95 %:n LV 0,43–0,77) (3 tutkimusta).

Aikuisilla FeNO:on pohjautuva strategia mahdollisti merkitsevästi pienemmät inhaloitavan glukokortikoidilääkityksen päiväannokset kahdessa tutkimuksessa, yhdes- sä tutkimuksessa annokset hieman suurenvat verrattuna vertailuryhmään ja yhdessä ei ollut eroa ryhmien välillä.

Lapset

Kaikki seitsemän lapsitutkimusta raportoivat astman pahenemisvaiheiden määrän olleen FeNO-ohjatussa lääkitysryhmässä hieman pienempi kuin vertailuryhmässä, mutta ero oli vain yhdessä tutkimuksessa tilastollisesti merkitsevä.

Lapsilla FeNO:on pohjautuva strategia kasvatti inhaloitavan glukokortikoidilääkityksen päiväannosta kahdessa tutkimuksessa (verrattuna kontrolliin), kolmessa tutkimuksessa ei ollut eroa ryhmien välillä ja kaksi tutkimusta ei joko raportoinut lääkityksen määrää tai tulosta ei voitu tulkita.

De Jongsten tutkimus (31) poikkesi muista kuudesta lapsitutkimuksesta sikäli, että siinä FeNO-arvo mitattiin

päivittäin. Lääkityksen säätely tehtiin 3 viikon välein käyttäen edellisten viikkojen FeNO-arvojen keskiarvoja. Tutkimus ei löytänyt tilastollisia eroja ryhmien kesken astman pahenemismäärissä tai lääkityksen määrissä.

Raskaana olevat naiset

Raskaana olevilla naisilla tehdyssä tutkimuksessa (36) astman pahenemisvaiheita oli potilailla, joiden lääkitystä säädettiin FeNO:n avulla, merkitsevästi vähemmän kuin kliinisten oireiden perusteella lääkitystä säädettyinä (0,29 vs. 0,62 pahenemisvaihetta/potilas, ilmaantuvuustajuuksien suhde 0,5; 95 %:n LV 0,33–0,76; $p = 0,001$). Tutkimuksessa oli naisia 220, ja heistä 76 % oli atooppikkoja. Ainoastaan 42 % naisista käytti inhaloitavaa glukokortikoidilääkitystä tutkimuksen alkaessa. Naiset otettiin tutkimukseen, jos raskaus oli kestänyt alle 22 viikkoa (keskimääräinen aika 16 viikkoa), ja potilaita seurattiin kuukauden välein synnytykseen asti.

Tutkimuksen lopussa inhaloitavaa glukokortikoidilääkitystä käytti FeNO-ryhmässä 68 % naisista ja vertailuryhmässä 42 %, mutta lääkityksen keskimääräinen päiväannos oli FeNO-ryhmässä pienempi kuin vertailuryhmässä koko tutkimuksen ajan. Lisäksi FeNO-ryhmän potilaat käyttivät enemmän pitkävaikutteista β_2 -agonistilääkitystä.

Tutkimuskysymys 5

Jos astmapotilaalla on ollut pelkän pieniannoksen hengitettävän glukokortikoidihoidon aikana hyvä astman hallinta vähintään 3 kuukauden ajan ja harkitaan lääkityksen lopettamista, ennustaako matala FeNO-arvo, että lääkityksen voi lopettaa ilman astman uudelleen aktivoitumista?

Tutkimustieto siitä, ennustaako lähtötilanteen matala FeNO-arvo, että hengitettävä glukokortikoidi voidaan lopettaa ilman astman uudelleen aktivoitumista, on vielä puutteellista (1 pieni lapsitutkimus, jossa epäselvä harhan riski).

Pijnenburgin (28) tutkimuksessa seurattiin 37 lasta (keskimääräinen ikä 12 v, vaihteluväli 7–17 v), joilla astma oli oireeton vähintään 6 kuukautta säännöllisen ja muuttumattomana pysyneen hengitettävän glukokortikoidihoidon aikana (100–400 μg budesonidia/vrk tai vastaava). FeNO mitattiin lähtötilanteessa, kun hengitettävä glukokortikoidihoito lopetettiin ja kontrollikäynnillä 2, 4, 12 ja 24 viikon kohdalla. Yhdeksällä lapsella ilmeni seurannassa astman pahenemisvaihe (ilmaantumisaikakohdan mediaani 36 pv, vaihteluväli 14–141 pv). Lähtötilanteen

FeNO-arvot eivät keskimäärin poikenneet merkitsevästi sen mukaan, tuliko lapselle astman paheneminen tai ei (geometrisen keskiarvo 14,8 ppb vs. 10,5 ppb, suhde 1,4; 95 %:n LV 0,7–2,8; $p = 0,32$).

Tutkimuskysymys 6

Jos astmapotilaalla on ollut pelkän pieniannoksen hengitettävän glukokortikoidihoidon aikana hyvä astman hallinta vähintään 3 kuukauden ajan ja lääkitys on lopetettu, ennustaako seurannan aikana suureneva FeNO-arvo, että astma tulee aktivoitumaan?

Tutkimustieto siitä, ennustaako hoidon lopettamisen jälkeen suureneva FeNO-arvo astman aktivoitumista, on puutteellista (2 pientä lapsitutkimusta, joissa epäselvä harhan riski, tutkimusten tulokset keskenään eriyvät).

Edellä kuvatussa Pijnenburgin (28) tutkimuksessa 2 ja 4 viikkoa lääkityksen lopettamisen jälkeen mitatut keskimääräiset FeNO-arvot olivat korkeammat niillä lapsilla, joille oli tulossa astman pahenemisvaihe, kuin niillä lapsilla, joille pahenemista ei seurannassa tullut (2 viikon kohdalla FeNO:n geometrisen keskiarvo 35,3 ppb ($n = 8$) vs. 15,7 ppb, suhde 2,3; 95 %:n LV 1,2–4,1; $p = 0,01$; 4 viikon kohdalla vastaavasti 40,8 ppb ($n = 7$) vs. 15,9 ppb, suhde 2,6; 95 %:n LV 1,3–5,1; $p = 0,009$). Kuitenkin lapsissa, joilla FeNO-arvo oli korkea, oli määrällisesti enemmän niitä, joille ei tullut pahenemisvaihetta.

Ferrerin (29) tutkimukseen otettiin lapsiastmaatikkoja (keskimääräinen ikä 11 v, vaihteluväli 6–14 v), joiden säännöllinen lääkitys oli lopetettu 1–12 kuukautta aiemmin ja joiden astman hallinta oli hyvä (tutkimuksesta ei selviä, millä lääkityksellä lapsia oli hoidettu). Heille tehtiin FeNO-mittaus ja heidät jaettiin kahteen ryhmään sen mukaan, oliko FeNO-arvo 49 ppb tai yli vai alle 49 ppb. Kuuden kuukauden seurannan jälkeen pienemmän FeNO-arvon ryhmässä oireet olivat pahentuneet 5 lapsella 15:stä, kun suuremman FeNO-arvon ryhmässä vain 1 lapsella 13:sta. Ryhmien välillä ei todettu tilastollista eroa oireiden pahenemisen määrissä (relatiivinen riski 0,2; 95 %:n LV 0,03–1,72). Ryhmiin jaossa käytetty raja-arvo 49 ppb perustui aineiston mediaaniin sekä Pijnenburgin tutkimuksessa (28) saatuihin tuloksiin. Raja-arvoa ei voida pitää kovin luotettavana, koska aineistot olivat hyvin pienet. Toisaalta Ferrerin tuloksen tulkinta (vaikkakin suuruus) ei olisi muuttunut raja-arvoa vaihtamallaan (FeNO-arvot pahenemisvaiheen kokeneilla olivat 13, 14, 25, 33, 34, 60 ppb).