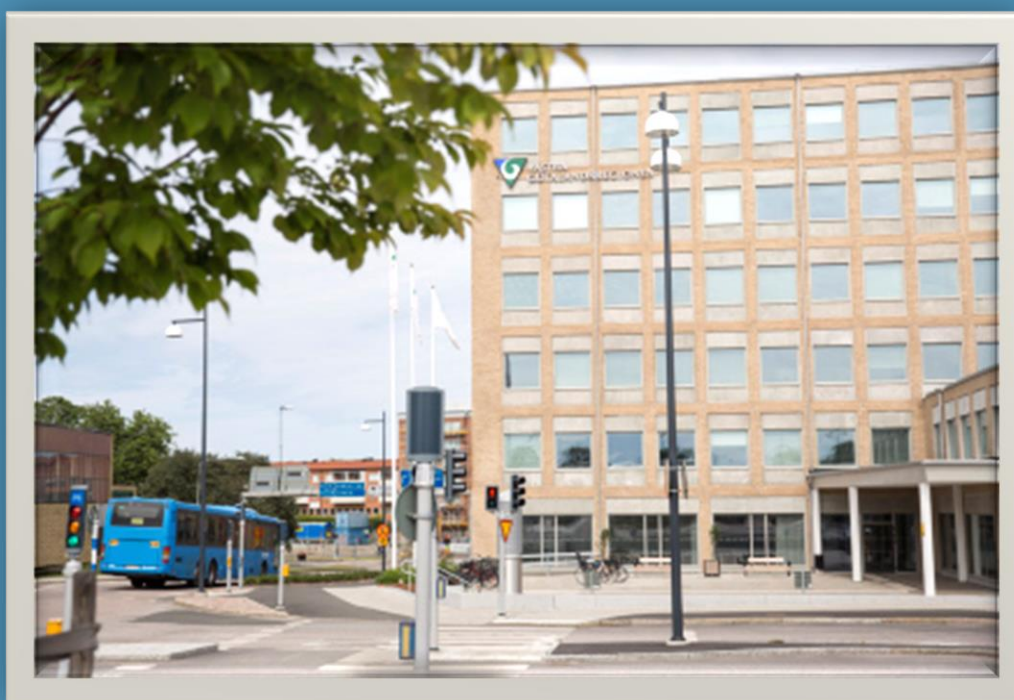


Införande av Fractional exhaled Nitric Oxide (FeNO) mätning på Närhälsan Ågårdsskogen Vårdcentral och dess påverkan vid diagnostik, behandling och uppföljning av astma

- En före och efter analys vid införandet av FeNO



Författare:

Simon Bråse, ST-läkare
Närhälsan Ågårdsskogen vårdcentral

Rapport 2024:4

FoUUI-centrum Skaraborg

Rapport 2024:4

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/282391>

Utförd i grundläggande kurs i FoU-metodik
FoUII-centrum primär och nära vård Skaraborg

Handledare:

Marianne Engelhart
Med dr, specialist i allmänmedicin
Närhälsan Tidans vårdcentral

Sammanfattning

Bakgrund

Astma är ett svårdefinierat och därmed svårdiagnostiserat tillstånd. FeNO (Fractional Exhaled Nitric Oxide) mäter kvävedioxid i utandningsluften och korrelerar med astmakontroll och respons på ICS (Inhaled Corticosteroids). Flera studier har studerat möjligheten att förbättra diagnostik och behandling för astma med hjälp av FeNO, men hittills inte som tillägg i befintlig astmahandläggning. Därför syftar studien till att utforska huruvida diagnostik av astma och behandling av patienter med astma korrelerar med införandet av FeNO som ett komplement till befintlig praxis inom primärvården.

Metod

På Närhälsan Ågårdsskogen vårdcentral genomfördes en retrospektiv studie där alla patienter 18 år och äldre som varit på besök hos astma/KOL-sjuksköterska under perioden oktober 2019 – februari 2020 utan möjlighet till FeNO (n=132) jämfördes med 112 patienter som respektive oktober 2022 – februari 2023 då FeNO hade införts (n=134). Information om patienterna hämtades med hjälp av analysverktyget Medrave från journalprogrammet Asynja.

Resultat

Studien kunde inte påvisa att införandet av FeNO gav någon skillnad vad gäller antal nydiagnostiserade astmatiker eller reversibilitet i FEV₁ (Forced Expiratory Volume under första sekunden) på befintliga astma patienter. Däremot fanns en minskning av ordination av ICS (inhalation corticosteroids) och LABA (long acting beta-2-receptor agonists) efter FeNO-införandet, dock ej för LAMA (långverkande antikolinergika) och LTRA (leukotrienantagonister). Ingen förändring sågs för AKT (Astma Kontroll Test). Antal nydiagnostiserade astmatiker var högre och antal patienter med inhalationssteroider lägre vid förhöjt FeNO-värde jämfört med ett normalt FeNO-värde.

Konklusion

FeNO-mätning som tillägg till befintlig astmahandläggning ledde inte till fler astmadiagnoser eller bättre behandlingseffekt på valda utfallsmått i denna studie. Studien är liten och den studerade inte riktighet i diagnostik eller kostnadseffektivitet.

Nyckelord

FeNO, Primärvård, astma.

Innehåll

Bakgrund	1
Astma i primärvården och dess utmaningar	1
FeNO	1
Introduktion.....	1
Befintliga rekommendationer	1
Tidigare studier om FeNO-användning vid astma	2
Syfte	3
Frågeställningar	3
Metod	3
Studiedesign.....	3
Urval	3
Ågårdsskogen VC och lokala riktlinjer	4
Studiepopulationens urval.....	4
Datainsamling och analys	4
Allmänna variabler.....	5
Fråga 1 – Antal nydiagnostiserade	5
Fråga 2-Reversibilitet	5
Fråga 3 - ICS	5
Fråga 4 - AKT.....	6
Fråga 5 - FeNO-värdets korrelation till ovanstående parametrar	6
Dataanalys	6
Etiska överväganden.....	6
Resultat	6
Diskussion.....	8
Resultatdiskussion	8
Metoddiskussion	9
Slutsats	10
Referenslista.....	12

Bilaga 1

Bilaga 2

Bakgrund

Astma i primärvården och dess utmaningar

Global Initiative for Asthma (GINA) definierar astma som en heterogen sjukdom med kronisk luftvägsinflammation, variabel luftvägsobstruktion och ökad känslighet för olika stimuli¹. Prevalensen i Sverige är ca 10 % varav de allra flesta diagnostiseras och behandlas inom primärvården². Två vanliga metoder för diagnostik och uppföljning inom primärvården är spirometri eller Peak Expiratory Flow (PEF). Dessa två metoder ger en ögonblicksbild av tendensen till luftvägsobstruktion och kräver att mätningen sker när en reversibilitet kan påvisas. Om dessa objektiva fynd saknas kan astma likna andra sjukdomstillstånd och det finns risk för både över- och underdiagnostik liksom över- och underbehandling. En låg sensitivitet och specificitet hos diagnostiska metoder ger längre ledtid till diagnos. Ett diagnostiskt verktyg som förbättrar sensitiviteten och specificiteten skulle vara önskvärt.

FeNO

Introduktion

Kväveoxid, NO, är en molekyl som reglerar vaskulär och bronkiell tonus i människans lungor. En av kroppens källor till NO är konvertering från L-arginin genom enzymet iNOS (inducible NO-synthetase) som induceras vid inflammation, huvudsakligen från eosinofila celler. Halten NO kan därför ses som ett indirekt mått på inflammation i lungorna. FeNO-mätning är en metod för att mäta kväveoxid i utandningsluft, och därmed indirekt inflammation i lungorna. FeNO korrelerar positivt med bronkiell hyperreaktivitet, vilket är utmärkande för astma. Vidare korrelerar NO negativt med astmabehandlingen i form av inhalationsteroider (inhaled corticosteroids - ICS), det vill säga FeNO sjunker linjärt med ökad ICS-dosering, vilket gör att effekten av inhalationssteroider kan förutsägas³.

Befintliga rekommendationer

GINA rekommenderar FeNO vid kategorisering av svårbehandlad astma och initiering av specifika terapier inom sekundärvården. De har i nuläget ingen rekommendation om dess användande i primärvården, eftersom det ännu saknas övertygande underlag för detta.⁴

Socialstyrelsen har inga rekommendationer om FeNO vid diagnostik och uppföljning av astma inom primärvården. I deras riktlinjer beskrivs att den kan användas som ett komplement där möjlighet och erfarenhet finns. Man anser att det i nuläget inte finns tillräckligt forskningsunderlag för att använda FeNO på bredare front inom primärvården⁵.

Tidigare studier om FeNO-användning vid astma

FeNO har studerats både avseende diagnostik och behandling av astma. Den kan inte avskrika astmadiagnosen då den har ett lågt negativt prediktivt värde (NPV), men kan öka chansen att hitta astma. FeNO har i en studie påvisats ha en sensitivitet på 0,74 och en specificitet på 0,82 vid diagnostik av astma⁶. Detta kan jämföras med spirometri som har en sensitivitet på 0,29 och en specificitet på 0,90 vid diagnostik av astma⁷. Det är rimligt att anta att den totala sensitivitet ökar när de används i kombination, eftersom de är sensitiva för olika delar av astmapopulationen, exempelvis fångar spirometri icke-allergisk astma vid pågående symtom på bronkkonstriktion emedan FeNO skulle fånga en allergisk astma med förhöjd inflammation men utan pågående symtom på bronkkonstriktion vid undersökningen.

American Thoracic Society menar i sin översiktsartikel från 2011 att FeNO kan förutsäga behandlingssvaret på ICS bättre än spirometri⁸ varför det skulle kunna ha en plats i uppföljningen av astma och val av behandling. Emellertid kom en sammanställning från Cochrane från 2016 fram till att FeNO-guidad behandling i sekundärvården visserligen har visats kunna minska antalet exacerbationer och dess allvarlighetsgrad, men däremot har det inte kunnat påvisas påverka FEV₁ (Forced Expiratory Volume under första sekunden), symtomskattning eller FeNO-nivåer⁹.

Inom primärvården har en prospektiv kohortstudie genomförts i England som studerade barn med antingen astmadiagnos eller behandling som vid astma. Barn med god symtomkontroll enligt Astma Kontroll Test (AKT) och normal spirometri hade färre oplanerade sjukhusbesök och bättre AKT score om behandlingen anpassades vid ett förhöjt FeNO, vilket implicerar att det finns ett mervärde i att använda FeNO som tillägg till gängse handläggning.¹⁰

Det finns enstaka studier som undersöker FeNO i svensk primärvård. En multicenterstudie på 17 svenska vårdcentraler från 2013 visade en förbättring avseende AKT och antal exacerbationer vid FeNO-styrd behandling enligt förbestämda handlingsalgoritmer vid olika FeNO-intervall.¹¹ En annan svensk primärvårdsstudie publicerad mars 2021 visade att införandet av FeNO för diagnostik och behandling av astma kan minska totalkostnaden för omhändertagandet fyra år efter införandet¹².

Mycket forskning saknas dock, särskilt inom primärvården. Det är inte klarlagt var i den diagnostiska processen som FeNO kan förväntas ha mest nytta. Dessutom används i de svenska exemplen ovan strikt definierade handlingsflöden utifrån FeNO-värden, det vill säga ett utfall av FeNO inom ett visst intervall ger alltid samma handlingsplan. Ingen samtidig användning av LABA (long acting beta-2-receptor agonists) tilläts heller. Eftersom studierna enbart försökte studera användandet av FeNO isolerat och inte ställde behandlingen i relation till övriga faktorer (symtom, atopisk belastning AKT, compliance, biverkningar, spirometriresultat etc.)

svarar de inte på hur FeNO fungerar som ett komplement till befintlig diagnostisk metod och behandlingsval. Om FeNO istället används som ett komplement till befintlig praxis kan nyttan bli ännu större. Ansatsen med denna studie är att studera huruvida införandet av FeNO förbättrar den kliniska handläggningen av astma i praktiken i svensk primärvård, om FeNO används som ett komplement och inte i isolation.

Syfte

Att utforska huruvida diagnostik av astma och behandling av patienter med astma korrelerade med införandet av FeNO som ett komplement till befintlig praxis på Närhälsan Ågårdsskogen Vårdcentral (hädanefter benämnt Ågårdsskogens VC).

Frågeställningar

Korrelerade införandet av FeNO på Ågårdsskogens VC med:

- antal nydiagnostiserade patienter med astma?
- antal patienter med och utan reversibilitet i FEV₁ vid spirometri på kontrollbesök för astma (dvs de med diagnosen astma sedan tidigare)?
- den totala andelen av patienter som får förskrivningar av ICS hos de som har diagnosen astma samt övrig astmamedicinering?
- Medianvärde för AKT hos patienter på kontrollbesök för astma?

Finns det skillnad i ovanstående parametrar beroende på FeNO-värde för patienter som genomgick FeNO-mätningen?

Metod

Studiedesign

Retrospektiv journalstudie.

Urval

Studien genomförs på Ågårdsskogens VC. Vårdcentralen har ca 19 400 listade. Care Need Index är relativt lågt, 1,74. På mottagningen arbetar två Astma/KOL-utbildade sjuksköterskor varav en även jobbar med rökslutarstöd. Det genomförs cirka 500 – 600 spirometrier årligen. Under perioden oktober 2019 till februari 2022 fanns 1081 patienter, 18 år eller äldre, med registrerad astmadiagnos, vilket motsvarade ca 7,3 % av antalet listade över 18 år.

Ågårdsskogen VC och lokala riktlinjer

December 2021 införskaffades en FeNO-mätare till Ågårdsskogens VC. Det finns inga nationella eller regionala vedertagna riktlinjer för FeNO i svensk primärvård, därför gav verksamhetschefen ett uppdrag till den astma/KOL-ansvarige läkaren att utforma lokala riktlinjer för användandet av FeNO-mätaren Ågårdsskogens VC. De lokala riktlinjerna baserades på rekommendationer från UpToDate, American Thoracic Society (ATS) och National Institute for Health and Care Excellence (NICE) samt information från FeNO-producenten. Referensintervallen hos normalbefolkningen har varit svåra att studera och istället baseras intervallen för bedömning av FeNO-nivån till stor del på när respons på kortikosteroider kan förväntas. De lokala gränserna för FeNO-intervallen baserades på intervallen i dessa källor. Under 25 ppb anses som normalt, 25 – 50 ppb som gränsfall och över 50 ppb som förhöjt. 3,8,13,14

Riktlinjerna på Ågårdsskogen VC utformades som en rekommendation om FeNOs möjliga användningsområden (bilaga 1). Mätningen kunde initieras av både läkare och sjuksköterskor på de patienter där ett potentiellt värde sågs. Möjligheten till mätning av FeNO infördes mars 2022 och skedde enligt riktlinjer i bilaga 1.

Studiepopulationens urval

Studiepopulationen består av två grupper. Först selekterades alla patienter 18 år och äldre som varit på besök hos astma/KOL-sjuksköterska under perioden oktober 2019 – februari 2020 utan möjlighet till FeNO (n=218) respektive oktober 2022 – februari 2023 då FeNO hade införts (n=134). Patienter med KOL (ICD J44) exkluderades, likaså patienter med Asthma COPD Overlap Syndrome (ACOS), eftersom den sjukdomen delvis behandlas annorlunda. Dessutom exkluderades patienter som inte hade fått en astmadiagnos 3 månader efter besöket eftersom studien handlar om nydiagnostiserade astmapatienter och behandling av astmapatienter. Därmed består studiepopulationen av 132 patienter i första perioden och 112 patienter i andra perioden.

Vid flera besök hos astma/KOL-sjuksköterska i samma tidsperiod bedömdes enbart sista besöket.

Datinsamling och analys

Datinsamling gjordes med hjälp av analysverktyget Medrave som hämtar sin data från journalprogrammet Asynja.

Allmänna variabler

De allmänna variabler som registrerades var:

- 1) Ålder vid besöket
- 2) Kön
- 3) Aktuell rökning vid besöket.
- 4) Fullständigt ifylld AKT
- 5) Genomförd spirometri
- 7) FeNO-värde <eller ≥ 25 ppb (om aktuellt)

Fråga 1 – Antal nydiagnostiserade

Som astmadiagnos räknades ICD-10 koderna J45 och J46, inkluderande alla fjärde- och femtepositions-koder. Journalen granskades för att säkerhetsställa att diagnosen är ny. Diagnoserna som registrerades går tillbaka till 2009 i journalprogrammet Asynja. Alla diagnoser på inkommande remisser fanns registrerade i journalsystemet. Diagnoser togs med om de registrerats till och med 3 månader efter besöket.

Fråga 2-Reversibilitet

Reversibilitet var definierat som en förändring av FEV₁ på mer än 12 % (och mer än 200 mL) efter bronkdilatation vid spirometri. De nydiagnostiserade exkluderades i analysen av FeNO och FEV₁ reversibilitet eftersom dessa inte hade påbörjat behandling och därför inte kan utvärderas som ett utfall av behandlingen.

Fråga 3 - ICS

De läkemedel som inkluderades var samtliga med ICS. Av allmänintresse inkluderades även, LABA, långverkande antikolinergika (LAMA) och leukotrienantagonister (LTRA), även om de inte direkt borde vara kopplade till FeNO-värdet. Substanserna registrerades ensamt eller i kombination med annat preparat. De ATC-läkemedelskoder som därmed inkluderades är R03AC, R03AK, R03AL, R03BA, R03BB, R03CC, R03DC inkluderande alla femtepositions-koder. Läkemedelskategorierna registrerades om de fanns ordinerade till och med 2 månader efter sjuksköterskebesöket.

Fråga 4 - AKT

Antal poäng på AKT registrerades (5–25). De som inte hade någon registrerad AKT gavs värdet “3”, dessa kunde sedan analyseras separat och påverkade därmed inte medianvärdet.

Fråga 5 - FeNO-värdets korrelation till ovanstående parametrar

Variablerna jämfördes utifrån grupperna med FeNO <25 respektive ≥ 25 ppb.

Dataanalys

Kodningen görs enligt journalgranskningsmallen, bilaga 2.

Vid statistisk analys användes Chi-två-test för att jämföra antal nydiagnostiserade astmapatienter, reversibilitet i FEV₁ och förskrivning av ICS och övriga astmamediciner innan och efter FeNO-införandet. För att jämföra AKT-poäng i både grupperna användes Mann – Whitney U test. Beräkningarna gjordes i analysverktyget Jamovi. I detta program används varianten av Mann-Whitney U test där värden med samma poäng får ett medelvärde för rankingen.

Etiska överväganden

Godkännande om att analysera data inhämtades från vårdcentralschefen. Användningen av FeNO skedde enligt lokala rutiner som ej påverkades av studien. Studien utvärderade vad som hände i den kliniska vardagen och interfererade inte med normalt given vård, eftersom FeNO i vilket fall skulle implementeras oavsett studiens genomförande eller ej. Därmed föll studien under ramen för kvalitetsgranskning av verksamheten och inget särskilt etiskt godkännande behövdes. Data samlades in och förvaras på separat hårddisk, den kommer ej användas i andra syften än att besvara studiens frågeställning.

Resultat

Tabell 1 visar att medelåldern var något högre under den första perioden jämfört med den senare, 51 respektive 45 år. Det fanns en marginell övervikt åt kvinnor under bägge tidsperioder. De studerade grupperna hade få rökare, enbart 5 respektive 1 procent. Inget av dessa registrerade värden skilde sig signifikant mellan de 2 grupperna. Spirometri gjordes vid nästan alla besök. FeNO - värden registrerades efter att det införts, totalt gjordes mätningar på 94 patienter av totalt 112 (84%).

Tabell 1 Beskrivning av studiepopulationen

	Innan FeNO- införande N (%)	Efter FeNO- införande N (%)	p-värde
Totalt	132	112	
Ålder (medelvärde i år)	51,2 (SD=20,0)	45,0 (SD=18,3)	0,11
Kön (n=qvinnor)	75 (57%)	64 (53%)	0,82
Rökare	7 (5%)	1 (1%)	0,054
Genomförd spirometri	132 (100%)	108 (97%)	
Ifylld AKT	128 (97%)	104 (93%)	0,14
FeNO			
Totalt antal med FeNO-mätning		94 (84%)	
<25 ppb		68 (61%)	
≥ 25 ppb		26 (23%)	

Tabell 2 beskriver utfallen för respektive frågeställning. Det fanns ingen skillnad i andel patienter med nydiagnostiserad astma före och efter införandet av FeNO. Inte heller fanns någon skillnad i andel reversibla i FEV₁ på spirometri före och efter införandet av FeNO. Däremot minskade ordinationen av ICS signifikant efter FeNO införande, liksom ordinationen av LABA. Ingen signifikant skillnad fanns mellan perioderna för LAMA och LTRA och AKT-poäng förändrades inte heller efter FeNO-införandet.

Tabell 2 Nydiagnostik, FEV₁-reversibilitet, medicinbehandling och symtomskattning av astma före och efter införandet av FeNO-mätning*

	Före FeNO- införandet (n=132) n (%)	Efter FeNO- införandet (n=112) n (%)	P-värde
Nydiagnostiserade	12 (9%)	13 (12%)	0,52
FEV₁ reversibilitet	17 (14%)	13 (13%)	0,62
ICS	126 (95%)	87 (78%)	0,000033
LABA	72 (55%)	36 (32%)	0,00045
LAMA	4 (3%)	6 (5%)	0,36
LTRA	9 (7%)	7 (6%)	0,85
AKT-poäng (median)	22	20	0,28

*det totala antalet i analysen av FEV₁ reversibilitet är lägre eftersom de nydiagnostiserade exkluderades. Det exkluderades även 2 patienter som inte hade ett FEV₁ värde ur den senare gruppen.

Tabell 3 visar att gruppen med högt FeNO hade fler nydiagnostiserade och att de med lågt FeNO också hade ICS i lägre utsträckning. Det fanns ingen skillnad avseende övriga astmamediciner, reversibilitet eller AKT.

Tabell 3 Nydiagnostik, FEV1-reversibilitet, medicinbehandling och symtomskattning av astma vid normalt och förhöjt FeNO-värde (n=94)

	FeNO < 25 (n=68) n (%)	FeNO ≥ 25 (n=26) n (%)	P-värde
Nydiagnostiserade	6 (9%)	7 (27%)	0,023
FEV1 reversibilitet	15 (22%)	5 (19%)	0,82
ICS-ordinationer	49 (72%)	23 (88%)	< 0,00001
LABA	18 (26%)	10 (38%)	0,26
LAMA	4 (6%)	1 (4%)	0,69
LTRA	5 (7%)	1 (4%)	0,39
AKT	20,5	21	0,83

Diskussion

Syftet med studien var att se huruvida införandet av FeNO korrelerade med diagnostik och behandling för patienterna med astma. Studien kunde inte påvisa att införandet av FeNO gav någon skillnad vad gäller antal nydiagnostiserade astmatiker eller reversibilitet i FEV1. Däremot fanns under de jämförda tidsperioderna en minskning av ordination av ICS och LABA efter FeNO-införandet, dock ej för LAMA och LTRA. Ingen förändring sågs för AKT. Antal nydiagnostiserade astmatiker var högre och antal patienter med inhalationssteroider lägre vid förhöjt FeNO-värde. FEV1-reversibilitet och AKT var inte kopplad till FeNO-värde.

Resultatdiskussion

Intuitivt förväntades en ökning av antal nydiagnostiserade astmatiker med ett ytterligare diagnostiskt hjälpmedel, eftersom sensitiviteten ökar när två test används, någon sådan kunde dock inte ses. En förklaring kan vara att diagnossättningen i sin helhet var mer korrekt, det vill säga både fler sant positiva och färre falskt positiva fick diagnosen astma. Det kan antas utifrån det negativa och positiva prediktiva värdet för FeNO.¹⁵

I den här studien motsvarar antalet patienter med FEV1-reversibilitet innan FeNO-införandet antalet patienter med reversibilitet efter införandet. Detsamma gällde AKT. Tidigare studier som jämfört FeNO-styrd behandling hos vuxna med gängse praktik visar inte heller någon skillnad i AKT₉, medan reversibilitet i FEV1 ej har studerats som ett utfallsmått tidigare. Resultatet var väntat, men samtidigt har det sannolikt gått för kort tid mellan införandet av FeNO och utvärderingen av AKT och FEV1-reversibilitet för att rättvist kunna utvärdera dessa utfallsmått. Justering av medicinering kan behöva göras flera gånger och uppföljningen inträffar ofta mer än ett år från det första besöket, en tidshorisont som inte inbegrips i studien.

Användning av ICS minskade signifikant efter FeNOs införande i denna studie. Detta var väntat eftersom FeNO i teorin är ett mått på förväntad

nytta av ICS och kunde tolkas som skäl att enbart använda SABA utifrån läkemedelsverkets tidigare riktlinjer¹⁸. När förskrivare såg att FeNO var lågt kände man sig sannolikt mer bekväm med att avstå från ICS i fall där anamnes, spirometri och AKT var tvetydiga. En minskning av användandet av ICS efter FeNO-införandet är samstämmigt med resultaten i en studie av Shaw et al. från 2007¹⁹. Det är emellertid omstritt och senare studier som Syk et al.¹¹ och Calhoun et al.²⁰ såg ingen sådan minskning.

Även användandet av LABA minskade signifikant efter FeNOs införande, vilket var mer oväntat, detta utfallsmått studerades ej i Shaw et al eller Calhoun et al., och tilläts ej i Syk et al då det sågs som en potentiell confounding. Detta kan ha berott på att ICS förskrivs i en fast kombination med LABA.

Ordinationerna av LAMA och LTRA var oförändrade, vilket var förväntat, dock utgör patienterna med sådan ordination en sådan liten del av det totala antalet att det är svårt att kunna påvisa någon signifikans även om den skulle finnas.

Analysen av subgrupperna för FeNO värde visade att de med lågt FeNO också hade ICS i mindre utsträckning, vilket var förväntat eftersom behandling med ICS sänker FeNO-värdet. Högre FeNO korrelerade också med fler nydiagnostiserade, även detta var förväntat eftersom de grupper som kan antas ha ett högt FeNO antingen är de som utreds för astma eller har en underbehandlad astma.

Mars 2023 släppte läkemedelsverket en ny behandlingsrekommendation för astma²¹, där alla vuxna med astma rekommenderas ICS+FABA (fast-acting beta-2-receptor agonists). Dessa baseras på GINAs rapport från 2023⁴. Enligt de nya riktlinjerna hjälper FeNO därför inte vid val av inhalationsbehandling till nydiagnostiserade astmapatienter eftersom alla astmatiker enligt de nya riktlinjerna ska ha ICS+FABA även vid steg 1, oavsett FeNO. Således finns ingen vinning med att använda FeNO i syfte att välja typ av inhalationsbehandling. Däremot kan det finnas ett värde i att använda FeNO som uppföljning av behandling, dosering och differentialdiagnostik mot närbesläktade tillstånd som ger likartade symtom. Studierna som studerat FeNO som treat-to-target^{11,15,20} är tvetydiga, möjligen handlar det om att hitta rätt patientkategorier.

Metoddiskussion

Studiens styrka är att den studerar hur den kliniska praktiken påverkas av att ha FeNO som en tilläggsmetod, snarare än att använda FeNO isolerat såsom i tidigare studier. Ytterligare en styrka är att den även tittar på hur FeNO påverkar diagnostik och inte enbart behandlingen, som i de tidigare studierna.

Studien har emellertid flera potentiella felkällor. Materialet i studien är litet och har därmed låg power. Små skillnader kunde därför inte påvisas och förekomsten av sådana kan heller inte helt förkastas.

Vidare är FeNO-mätningens införande inte den enda faktorn som påverkat astmaflödet på vårdcentralen. Antalet besök till astma/KOL sjuksköterska var lägre i gruppen efter FeNO-mätning införandet jämfört med innan, delvis med anledning av politiska och organisatoriska prioriteringar. Astma/KOL-sjuksköterskor har fått minska sin mottagning för att sitta mer i telefon. Detta ökade väntelistorna för kontroll av astma, vilket i sin tur gör att patienterna efter FeNO-införandet potentiellt skulle kunna ha ansetts vara högre prioriterade i snitt än patienterna innan FeNO-införandet. Om de högre prioriterade patienterna i högre grad hade symtom på okontrollerad astma finns en risk att detta gav en högre frekvens av astmatiker med reversibilitet och lägre AKT. Detta skulle i så fall ha kunnat maskera en möjlig förbättring av det två utfallsmåtten, FEV₁ reversibilitet och AKT, efter införandet av FeNO. Ytterligare en möjlig effekt av detta är att färre rent organisatoriskt kunde komma in för nydiagnostik, även om verksamheten försöker att prioritera dessa. Ett bättre utfallsmått hade kunnat vara att ställa antal nydiagnostiserade i relation till antal som utreddes för sin astma, och inte i relation till de som kom på besök.

Därtill är en annan svaghet med studien att verksamheten kontinuerligt arbetar med att förbättra diagnostik, behandling och uppföljning; nya lokala riktlinjer upprättats under åren mellan de två studerade tidsperioderna. Bland annat innebar dessa riktlinjer mer standardiserade tidsintervall för uppföljning, och tenderade att vara glesare än innan. Detta skulle liksom ovan också kunna göra att de patienter som kom till också var högre prioriterade, eftersom lägre prioriterade i lägre grad har trängt undan patienter med högre prioritet.

En till svaghet av studien är att patienter utan astmadiagnos inte ingick i bedömningen om ICS förskrivning för och efter FeNO-införandet. Det har gjort att en potentiell nytta med FeNO i form av begränsning av förskrivningen av ICS på tveksamma indikation hos patienter utan astmadiagnos ej har kunnat bedömas.

Slutsats

FeNO-mätning som tillägg till befintlig astmahandläggning samvarierade inte med fler astmadiagnoser eller bättre behandlingseffekt på utfallsmåtten i denna studie. Den visade visserligen en minskad ICS-behandling, men denna förväntas ånyo öka efter införandet av nya riktlinjer. Den största vinningen av FeNO skulle fortfarande kunna vara en förbättrad astmadiagnostik i primärvården, och behandlingsresultaten kan kanske förbättras genom att upptäcka dålig compliance vid utebliven

sänkning av FeNO efter ICS-insättning/ökning. Sannolikt behövs en större population och annan utformning på utfallsmåtten för diagnos och behandling för att avgöra detta. Likaså behöver kostnadseffektiviteten i detta utvärderas. Dessa frågor lämnas till framtida studier.

Referenslista

1. Reddel HK, Levy ML; Global Initiative for Asthma Scientific Committee and Dissemination and Implementation Committee. The GINA asthma strategy report: what's new for primary care?. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2015;25:15050.
2. Ekerljung I, Andersson A, Sundblad BM et al. Has the increase in the prevalence of asthma and respiratory symptoms reached a plateau in Stockholm, Sweden? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14:764–71.
3. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Peter Herbison G, Robin Taylor D. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Aug 15;172(4):453-9.
4. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. www.ginasthma.org (Åtkomst 2023-06-07).
5. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid astma och KOL. 2020. URL: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2020-12-7135.pdf> [Åtkomst 2022-06-07]
6. Zhang L, Liu S, Li M, Xu X. Diagnostic value of fractional exhaled nitric oxide in cough-variant asthma: an updated meta-analysis. *J Asthma.* 2020 Mar;57(3):335-342.
7. Schneider A, Gindner L, Tilemann L, Schermer T, Dinant GJ, Meyer FJ, Szecsenyi J. Diagnostic accuracy of spirometry in primary care. *BMC Pulm Med.* 2009 Jul 10;9:31.
8. Dweik, Raed A et al. “An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications.” *American journal of respiratory and critical care medicine* vol. 184,5 (2011): 602-15.
9. Petsky HL, Kew KM, Turner C, Chang AB. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for adults with asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 9. Art. No.: CD011440.
10. Lo DK, Beardsmore CS, Roland D, Richardson M, Yang Y, Danvers L, Wilson A, Gaillard EA. Lung function and asthma control in school-age children managed in UK primary care: a cohort study. *Thorax.* 2020 Feb;75(2):101-107.
11. Syk J, Malinowski A, Johansson G, Undén AL, Andreasson A, Lekander M, Alving K. Anti-inflammatory treatment of atopic

- asthma guided by exhaled nitric oxide: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013 Nov-Dec;1(6):639-48.e1-8.
12. Harnan SE, Tappenden P, Essat M, Gomersall T, Minton J, Wong R, Pavord I, Everard M, Lawson R. Measurement of exhaled nitric oxide concentration in asthma: a systematic review and economic evaluation of NIOX MINO, NIOX VERO and NObreath. *Health Technol Assess.* 2015 Oct;19(82):1-330.
 13. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Peter Herbison G, Robin Taylor D. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Aug 15;172(4):453-9.
 14. Dupont LJ, Demedts MG, Verleden GM. Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. *Chest.* 2003 Mar;123(3):751-6.
 15. Schneider A, Brunn B, Hapfelmeier A, Schultz K, Kellerer C, Jörres RA. Diagnostic accuracy of FeNO in asthma and predictive value for inhaled corticosteroid responsiveness: A prospective, multicentre study. *EClinicalMedicine.* 2022 Jul 1;50:101533.
 16. Louis G, Schleich F, Guillaume M, Kirkove D, Nekoe Zahrei H, Donneau AF, Henket M, Paulus V, Guissard F, Louis R, Pétré B. Development and validation of a predictive model combining patient-reported outcome measures, spirometry and exhaled nitric oxide fraction for asthma diagnosis. *ERJ Open Res.* 2023 Feb 6;9(1):00451-2022.
 17. Louis R, Satia I, Ojanguren I, Schleich F, Bonini M, Tonia T, Rigau D, Ten Brinke A, Buhl R, Loukides S, Kocks JWH, Boulet LP, Bourdin A, Coleman C, Needham K, Thomas M, Idzko M, Papi A, Porsbjerg C, Schuermans D, Soriano JB, Usmani OS. European Respiratory Society Guidelines for the Diagnosis of Asthma in Adults. *Eur Respir J.* 2022 Feb 15:2101585.
 18. Läkemedelsverket. Behandlingsrekommendationer – Astma hos barn och vuxna. 2015. URL: [https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Behandlings--rekommendationer/Behandlingsrekommendation---listan/Astma/\[Åtkomst 2022-10-02\]](https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Behandlings--rekommendationer/Behandlingsrekommendation---listan/Astma/[Åtkomst 2022-10-02])
 19. Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord ID. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Aug 1;176(3):231-7
 20. Calhoun WJ, Ameredes BT, King TS, Icitovic N. Asthma Clinical Research Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute.

Comparison of physician-, biomarker-, and symptom-based strategies for adjustment of inhaled corticosteroid therapy in adults with asthma: the BASALT randomized controlled trial. *JAMA*. 2012 Sep 12;308(10):987-97.

21. Läkemedelsverket. Behandlingsrekommendationer – Astma hos barn och vuxna. Mars 2023. URL: Astma hos barn och vuxna, behandlingsrekommendation september 2023 (lakemedelsverket.se) [Åtkomst 2023-10-02]
22. Price D, Berg J, Lindgren P. An economic evaluation of NIOX MINO airway inflammation monitor in the United Kingdom. *Allergy*. 2009 Mar;64(3):431-8.

Bilaga 1. FeNO, riktlinje för användning på Ågårdsskogens VC

FeNO-Guiden

Vad är FeNO?

- Mäter NO i utandningsluft som reglerar vaskulär och bronkiell tonus.
- Korrelerar med eosinofil inflammation och bronkiell hyperreaktivitet.
- Mer sensitivt för astmadiagnostik än spirometri.

Vem ordinerar?

- Både sjuksköterska och läkare kan initiera undersökningen om det anses finnas skäl.

Användningsområden

- **Diagnostik**
 - Som tillägg när spirometri och anamnes ej ger tillräcklig information för diagnos.
 - Hos KOL-patienter som har misstänkt astma-komponent (ACOS).
- **Inriktning av behandling**
 - Hos astmatiker som ej blir bättre av ICS för att värdera behov och ev differentialdiagnostik.
- **Utvärdering av astma**
 - För att följa behandlingssvar hos astmatiker som tidigare haft hög nivå FeNO.
 - För att se om patienter med normal spirometri har tecken till aktiv typ 2 inflammation som antyder att astma-medicineringen behöver höjas.
 - För att värdera om patienten alls behöver ICS.

Tolkning av värden

- **FENO <25 ppb = Låg**
 - Hos astmatiker med tidigare stegrad FeNO och persisterande symtom tyder på annan etiologi.
 - Vid reversibilitet eller dygnsvariabilitet, överväg icke-eosinofil astma.
 - Tyder på att glukokortikoider förmodligen inte är nödvändigt.
- **FENO 25-50 ppb = Gränsvärde**
 - Individuellt beslut. Sammanväg anamnes, symtom, exposition, spirometri och FeNO noga.
- **FENO >50 ppb = Hög**
 - Tyder på respons på glukokortikoider, även vid atypiska symtom.
 - Kan hjälpa till att hitta patienter med dålig compliance, där denne i annat fall ser ut att ha en icke-kontrollerad astma.

OBS!

- *Hos barn under 12 år gäller värdena 20 respektive 35 ppb.*
- *Rökning ger falskt lågt värde, men ej falskt högt. Används alltså med försiktighet och om klar indikation finns, men ej slentrianmässigt.*
- *FeNO kan inte ensamt användas för att avsluta ICS. Både de globala och de svenska rekommendationerna har ICS som behandlingsalternativ vid varje steg av behandling av astma. Däremot kan den stärka indikationen för att ta bort astmamedicinering hos patienten där effekten på symtom och ACT är marginell eller oklar.*

Bilaga 2. Journalgranskningsmall

	Generell data					
	Patient	Ålder	Kön	Rökning	spirometri	FeNO
Kodning	1,2,3...osv	18,19,20...osv	K = 1 M = 2	Ja = 1 Nej = 2 Ej reg = 3	Ja = 1 Nej = 2	< 25 = 1 25 eller > 25 = 2 Ej reg = 3
Fråga 1	Fråga 2	Fråga 3				Fråga 4
Nydiagnostiserad	Reversibilitet	ICS	LABA	LAMA	LTRA	AKT
Ja = 1 Nej = 2	Ja = 1 Nej = 2 Ej reg = 3	Ja = 1 Nej = 2	Ja = 1 Nej = 2	Ja = 1 Nej = 2	Ja = 1 Nej = 2	5 till 25 Ej reg = 3



FoUUI primär och nära vård Skaraborg
Regionens hus
Stationsgatan 3
541 30 Skövde

Hemsida: www.vgregion.se/fou-skaraborg