

# Gebruik fractional exhaled nitric oxide (FeNO) bij astmamonitoring

Persijn Honkoop, Suzanne Boer, Rik Loijmans, Willem Assendelft, Tjard Schermer, Jacob Sont, et al.

**Bij de monitoring van patiënten met astma wordt momenteel vooral gekeken naar symptomen en de longfunctie, en niet naar de ernst van de onderliggende inflammatie. Toch kan het meten van de ontsteking nuttig zijn voor een subgroep van astmapatiënten. Dat blijkt uit een nieuwe analyse van gegevens uit de ACCURATE-trial. Regelmatige inzet van *fractional exhaled nitric oxide* (FeNO)-meting bij eerstelijnsastmapatiënten met weinig inflammatie leidt namelijk tot significant minder medicatiegebruik. De ernst van de symptomen, astma-aanvallen en kwaliteit van leven blijven gelijk.**





Astma is een chronische aandoening van de luchtwegen, gekenmerkt door reversibele bronchusobstructie, verhoogde gevoeligheid voor prikkels en inflammatie. De typische symptomen zijn kortademigheid en een piepende ademhaling.<sup>1,2</sup> De NHG-Standaard Astma bij volwassenen adviseert om patiënten regelmatig te monitoren wanneer de diagnose eenmaal is gesteld. Tijdens deze bezoeken wordt de ernst van de symptomen ingeschat en eventueel een longfunctie-onderzoek verricht.<sup>1</sup> In de standaard wordt niet geadviseerd om met een meting een inschatting te maken van de ernst van een mogelijke onderliggende inflammatie. Zo'n meting kan echter wel aanvullende informatie opleveren, omdat aan de symptomen van astma een chronische ontstekingsreactie ten grondslag ligt. De ernst daarvan kan sterk variëren, zowel tussen personen als binnen 1 persoon in de tijd.<sup>1,2</sup> Een toename van de onderliggende inflammatie is mogelijk een vroege indicator van een naderende longaanval.<sup>2</sup> Inzicht in de ernst van de inflammatie kan mogelijk verkregen worden met een fractional exhaled nitric oxide (FeNO)-meting.<sup>3</sup> Deze test meet de concentratie van stikstof in de uitgeademde lucht. De resultaten van eerdere onderzoeken naar het nut van FeNO-meting bij de monitoring van astma zijn echter niet eenduidig.<sup>3-7</sup> Dit is ook de reden waarom de NHG-Standaard geen advies over afname van de FeNO-test bevat. Detail 14 van de standaard











stelt dat grootschalige implementatie extra onderwijs en extra kosten met zich meebrengt, hoewel het gebruik van FeNO waarschijnlijk tot een vermindering van het aantal longaanvallen leidt. De opbrengst hiervan is echter niet hoog genoeg om de extra kosten en onderwijs nodig voor grootschalige implementatie te rechtvaardigen. Ook is er nog onvoldoende bewijs dat hiermee het gebruik van inhalatiecorticosteroiden (ICS) zal afnemen.<sup>1</sup>

In een eerder grootschalig Nederlands onderzoek naar kosteneffectiviteit en patiëntenvoorkeuren van 3 verschillende astmabehandelingen bij volwassenen (het ACCURATE-onderzoek) onderzochten we de rol van FeNO in de huisartsenpraktijk.<sup>4</sup> Het gebruik van de FeNO-meting bleek kosteneffectief en leidde tot significant minder kosten voor astmamedicatie. Ook was er sprake van een niet-significante daling in ICS-gebruik. Deze uitkomsten wijken af van die van andere onderzoeken, waarbij FeNO-meting soms juist tot meer ICS-gebruik leidde of geen toegevoegde waarde had.<sup>5-7</sup> Deze verschillen vallen gedeeltelijk te verklaren doordat de FeNO-meting op uiteenlopende manieren kan worden ingezet. Een hoge uitslag suggereert veel inflammatie en daarmee een mogelijk risico op een longaanval of toename van symptomen. Een lage uitslag suggereert weinig inflammatie en kan gebruikt worden om ICS af te bouwen. Veel van de andere onderzoeken naar FeNO zijn in tweedelijns populaties verricht. Mogelijk is FeNO-meting in de eerste lijn vooral zinnig bij een subgroep van de astmapatiënten. Een dergelijke gerichte inzet kan ook kosten besparen. We hebben daarom de gegevens van het ACCURATE-onderzoek opnieuw geanalyseerd om te achterhalen welke specifieke subgroep van eerstelijnsastmapatiënten het meest baat heeft bij een FeNO-meting.

Acknowledgement Wording: This translation has not been reviewed prior to release; therefore the European Respiratory Society may not be responsible for any errors, omissions or inaccuracies, or for any consequences arising there from, in the content. Reproduced with permission of the © ERS 2021: ERJ Open Res 6: 00351-2019; DOI: 10.1183/23120541.00351-2019 Published 14 September 2020

## Behandelstrategie

Gebruikelijke astmazorg	Ernst van de astmasymptomen <sup>a</sup>		
	Gecontroleerd	Gedeeltelijke controle	Ongecontroleerd
	 ≤ 3 maanden: <b>GEEN VERANDERING</b>	 <b>STEP UP MEDICATIE</b>	 <b>STEP UP MEDICATIE</b>
	 > 3 maanden: <b>STEP DOWN</b>		

FeNO-astmazorg	Ernst van de astmasymptomen		
	Gecontroleerd	Gedeeltelijke controle	Ongecontroleerd
Hoge FeNO-score <sup>b</sup>	 <b>STEP UP: EXTRA ICS of switch LABA naar ICS</b>	 <b>STEP UP: EXTRA ICS</b>	 <b>STEP UP: 2x EXTRA ICS<sup>d</sup></b>
Intermediaire FeNO-score	 <b>GEEN VERANDERING</b>	 <b>STEP UP: EXTRA ICS of toevoegen LABA</b>	 <b>STEP UP: EXTRA ICS of toevoegen LABA</b>
Lage FeNO-score <sup>c</sup>	 <b>STEP DOWN</b>	 ≤ 3 maanden: <b>GEEN VERANDERING of aanpassen ICS naar LABA</b>  > 3 maanden: <b>STEP DOWN<sup>e</sup></b>	 <b>STEP UP: LABA</b>

a In de NHG-Standaard Astma bij volwassenen 2020 is de driedeling van ernst van astmasymptomen vervangen door een tweedeling: 'goede' en 'onvoldoende' astmacontrole

b > 50 ppb

c < 25 ppb

d totdat een maximale dosis bereikt is

e bij 2e, 3e of 4e keer deze combinatie achter elkaar ICS afbouwen (nooit alleen LABA)

LABA: langwerkende bèta-agonist  
ICS: inhalatiecorticosteroid

Infographic: Erik Wiggers

### METHODE

We hebben een subgroepanalyse gemaakt van het ACCURATE-onderzoek (geregistreerd op [www.trialregister.nl](http://www.trialregister.nl) (NTR1756)).<sup>4</sup> Deelnemers waren patiënten met astma tussen de 18 en 50 jaar, die in het jaar voorafgaand aan het onderzoek een recept voor ICS ontvingen. De follow-up bedroeg 12 maanden en patiënten vulden online vragenlijsten in, met driemaandelijke intervallen.

Voor ons onderzoek gebruikten we de gegevens van 2 behandelgroepen die aan de oorspronkelijke trial hadden deelgenomen. De eerste groep kreeg de gebruikelijke zorg, wat betekent dat de behandelbeslissingen bij deze patiënten waren gebaseerd op de ernst van de symptomen en spirometrie

(gebruikelijke-astmazorggroep). Voor de andere groep, de FeNO-astmazorggroep, werden de ernst van symptomen en spirometrie ook geanalyseerd, maar werd in beslissingen over de behandeling ook een FeNO-meting meegenomen. Zie de [infographic] voor een overzicht van de behandelalgoritmes per strategie.

Bij de start van het ACCURATE-onderzoek werd bij beide groepen een FeNO-test verricht. Aan de hand van die uitslag maakten we voor beide groepen nog een verdere onderverdeling in 3 vooraf gespecificeerde subgroepen. Deze baseerden we op verschillende niveaus van FeNO op baseline, te weten laag (< 25 ppb), intermediair (25-50 ppb) en hoog (> 50 ppb).<sup>8</sup> Voor deze subgroepen maakten we na 12 maanden voor de

## WAT IS BEKEND?

- Astma is een inflammatoire luchtwegaandoening.
- Een meting van fractional exhaled nitric oxide (FeNO) geeft een indicatie van de ernst van de onderliggende inflammatie.
- Gebruik van een FeNO-test leidt waarschijnlijk tot een vermindering van het aantal longaanvallen.

## WAT IS NIEUW?

- Bij astmapatiënten met weinig onderliggende inflammatie leidt regelmatige inzet van de FeNO-meting tot een significante afname van het medicatiegebruik.
- Ook de kosten zijn significant lager.
- De kwaliteit van leven en de controle over astma blijven gelijk.

FeNO-astmazorggroep en gebruikelijke-astmazorggroep een vergelijking op 5 verschillende uitkomsten: ernst van de symptomen (astmacontrole), astmagerelateerde kwaliteit van leven, medicijngebruik, totale medicatiekosten en het optreden van ten minste 1 ernstige longaanval.

De hoeveelheid symptomen werden met de Asthma Control Questionnaire (ACQ) gemeten, die we in laag/weinig symptomen ( $ACQ < 0,75$ ), gemiddeld ( $ACQ 0,75-1,50$ ) en hoog/veel symptomen ( $ACQ > 1,50-6,0$ ) onderverdeelden.<sup>9</sup> Voor het meten van de astmagerelateerde kwaliteit van leven werd de Asthma-related Quality of Life Questionnaire (AQLQ) gebruikt (bereik 0-7; hogere scores duiden op een betere kwaliteit van leven).<sup>10</sup> Medicatiegebruik en kosten (in euro's) beoordeelden we op basis van recepten van medicijnen verkregen uit het huisartsinformatiesysteem (HIS), aangevuld met medicatiegebruik dat patiënten rapporteerden en gegevens van de Stichting Farmaceutische Kengetallen. Een ernstige longaanval definieerden we als een prednisonkuur van ten minste 3 dagen en/of een bezoek aan de spoedeisende hulp of ziekenhuisopname als gevolg van astma.<sup>9</sup>

De FeNO-test werd verricht met de NIOX-MINO® (Aerocrine, Solna, Zweden). Bij deze test moeten patiënten gedurende 10 seconden uitblazen in het apparaat, dat deze uitgeademde lucht direct analyseert en binnen 2 minuten uitslag geeft. Er zijn in Nederland inmiddels ook andere FeNO-apparaten op de markt, die ongeveer op dezelfde wijze werken.

## Analyse

Verschillen tussen beide groepen analyseerden we met de mann-whitney-U-toets en voor het optreden van ten minste 1 longaanval gebruikten we de fisher-exacttest. De analyses voerden we per FeNO-subgroep afzonderlijk uit. We gebruikten voor alle analyses het statistische programma STATA, versie 14 (Statacorp, College Station, Texas).

## RESULTATEN

We gebruikten de gegevens van 179 patiënten met astma in de

huisartsenpraktijk, 94 in de gebruikelijke-astmazorggroep en 85 in FeNO-astmazorggroep. Er waren geen significante verschillen tussen de deelnemers van beide groepen. De leeftijd was vergelijkbaar (41,6 versus 41,2 jaar voor respectievelijk de gebruikelijke-astmazorggroep en de FeNO-astmazorggroep), net als de FeNO-uitslag bij de start van het onderzoek (respectievelijk 20,5 ppb en 23,1 ppb) en de symptomen (respectievelijk  $ACQ = 0,91$  en  $ACQ = 0,94$ ). Het aantal rokers en voormalig rokers was vergelijkbaar.

Bij de start van het onderzoek waren er voor alle subgroepen geen significante verschillen tussen beide strategieën wat betreft de ernst van de astmasymptomen, de kwaliteit van leven en het medicatiegebruik. In totaal hadden 134 mensen bij de start van het onderzoek een laag FeNO (71 in de gebruikelijke-astmazorggroep, 63 in de FeNO-astmazorggroep), 27 een gemiddelde FeNO (respectievelijk 14 en 13) en 18 een hoge FeNO (achtereenvolgens 9 en 9).

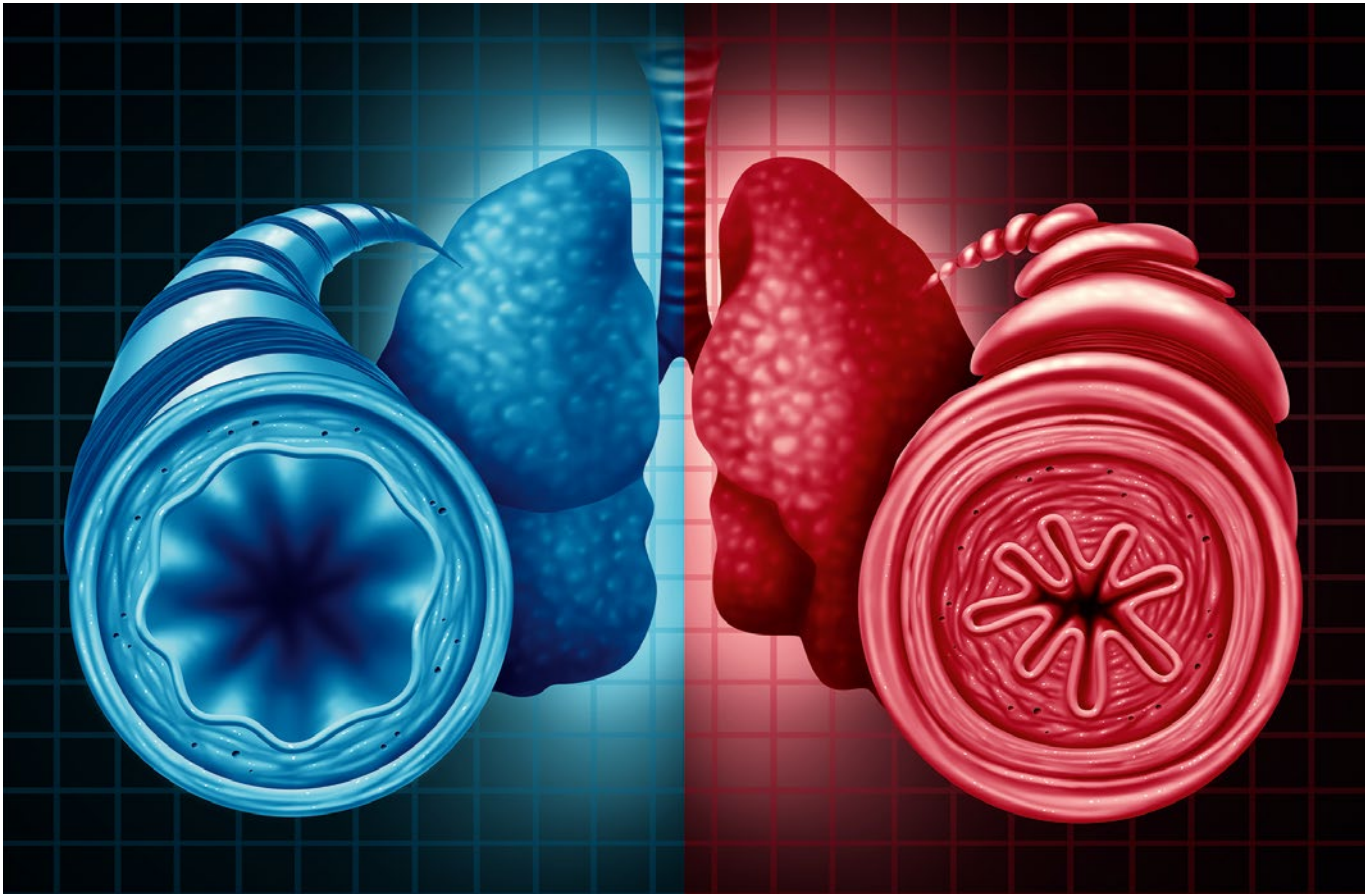
Na 12 maanden behandeling waren er in de subgroep van patiënten met een lage FeNO-meting bij de start, tussen de gebruikelijke-astmazorggroep en de FeNO-astmazorggroep geen verschillen in ernst van astmasymptomen (ACQ) en astmagerelateerde kwaliteit van leven (AQLQ). De dosering van ICS en de totale kosten van de astmamedicatie waren echter significant lager (respectievelijk een verlaging van 223 mcg en € 132). Daarnaast zagen we geen verschillen voor de ervaring van ten minste 1 ernstige astma-longaanval.

Na 12 maanden waren er in de andere subgroepen geen verschillen tussen de strategieën.

## BESCHOUWING

Ons doel was het vinden van een subgroep van patiënten die (het meest) kunnen profiteren van astmamonitoring, mede aan de hand van FeNO. Onze resultaten laten zien dat mensen met astma bij wie de huisarts een laag FeNO-niveau mat, baat hadden bij dit type monitoring. Ze gebruikten na 12 maanden significant minder ICS, terwijl de ernst van de symptomen, het aantal astma-aanvallen en de kwaliteit van leven gelijk bleven aan die van patiënten uit de gebruikelijke-zorggroep. De meerderheid van de mensen met astma in de eerste lijn (70%) bleek een lage FeNO-meting te hebben. Er waren dus voldoende patiënten in deze subgroep om deze goed te analyseren. De aantallen die overbleven voor de intermediaire en hoge FeNO-subgroepen waren te klein om de uitkomsten met zekerheid te kunnen interpreteren. Door onze uitkomsten te vergelijken met die van het originele ACCURATE-onderzoek kunnen we er echter wel vrij zeker van zijn dat de meeste winst in de lage FeNO-groep te behalen valt. In de ACCURATE-trial bleek namelijk al dat de FeNO-groep minder ICS nodig had. De verschillen waren in dat onderzoek echter niet significant en beduidend kleiner dan het verschil dat we in deze subgroepanalyse vonden (-54 mcg ACCURATE versus -223 mcg lage FeNO-subgroep).

Omdat het aantal longaanvallen te klein was bleek het helaas niet mogelijk op basis daarvan een goede vergelijking te maken. Een andere mogelijke beperking van ons onderzoek is



Routinematige inzet van een FeNO-meting leidt bij eerstelijnsastmapatiënten met weinig inflammatie tot significant minder ICS-gebruik.

Foto: Shutterstock

dat de huisarts de diagnose astma niet opnieuw beoordeelde. We kunnen daardoor niet uitsluiten dat er mensen hebben deelgenomen die eigenlijk geen astma hebben, omdat ze ten onrechte met astma waren gediagnosticeerd. Uit onderzoek is echter gebleken dat astma correct was ingedeeld bij 73% van de eerstelijnspatiënten van alle leeftijden in Nederland.<sup>12</sup> Bovendien worden deze patiënten in het dagelijkse leven behandeld voor astma, en zouden ze dus ook eventueel gebruik gaan maken van een FeNO-test. Een andere beperking is dat patiënten bij het ACCURATE-onderzoek naar medicatiegebruik (in het bijzonder prednison) en ziekenhuisopnamen in de voorgaande maanden is gevraagd. Het is mogelijk dat mensen zich hierbij vergist hebben. Dit hebben we zo veel mogelijk proberen te ondervangen door ook de gegevens uit het HIS en de Stichting Farmaceutische Kengetallen te gebruiken.

#### Literatuur

Eerdere onderzoeken naar het gebruik van FeNO lieten geen eenduidige resultaten zien.<sup>3-7</sup> Bij deze onderzoeken werden soms andere afkapwaarden voor de FeNO-test of andere algoritmes gebruikt, of verschilde de populatie van die van ons. Uit een cochrane review uit 2016 bleek dat het gebruik van ICS lager was met gebruik van FeNO – dit verschil was echter niet significant en bovendien was het bewijs van een laag niveau.<sup>13</sup> Anders dan bij ons onderzoek zijn in de cochrane review zowel

eerste- als tweedelijns populaties gebruikt. Ook werd er niet naar subgroepen gekeken.

#### Klinische implicaties

Dit onderzoek laat zien dat het gebruik van FeNO in de huisartsenpraktijk het medicatiegebruik bij een grote subgroep van astmapatiënten significant kan verminderen, zonder dat dit tot extra symptomen of verlies van kwaliteit van leven leidt. Dit is een belangrijke aanvulling op de NHG-Standaard Astma bij volwassenen, waarin staat dat het gebruik van een FeNO-meting het aantal longaanvallen waarschijnlijk vermindert. In een jaar tijd werd er voor € 132 aan kosten voor astmamedicatie bespaard, per patiënt in de lage FeNO-subgroep. De kosten voor de FeNO-test zelf komen neer op ruwweg € 45-50 (€ 8-12 per meting, 4 metingen per patiënt in deze subgroep plus de kosten voor de initiële meting bij iedereen). Deze kostenbesparing zou ook voor zorgverzekeraars een goede reden kunnen zijn om de test zelf, gerichte scholing en adequate financiering voor de huisarts te bekostigen.

Het is belangrijk dat deze test bij de juiste patiënten wordt ingezet. In eerste instantie zouden alle patiënten eenmalig getest kunnen worden om een uitgangswaarde te bepalen. Ons onderzoek laat zien dat langdurig monitoren van FeNO vooral nuttig is bij patiënten met minder onderliggende ont-



stekingen in de luchtwegen (laag FeNO-niveau). Voor deze groep kan de FeNO-test ingezet worden om de ontstekingsremmende inhalatiemedicatie veilig af te bouwen, zonder dat dit tot meer symptomen of longaanvallen leidt. Blijft de FeNO-meting laag en krijgen deze patiënten geen klachten, dan kunnen ze zelfs helemaal stoppen met ontstekingsremmende inhalatiemedicatie. Als de FeNO-waarden vervolgens toenemen, moet de inhalatiemedicatie opgehoogd worden. In toekomstige onderzoeken zou gekeken kunnen worden of FeNO bij elke controlemeting ingezet moet blijven worden, of alleen bij sommige, zoals we dat ook bij spirometrie gewend zijn.

## CONCLUSIE

Bij mensen met weinig inflammatie van de luchtwegen leidt de routinematige inzet van een FeNO-meting, naast een beoordeling van de ernst van de symptomen en de longfunctie, tot significant minder gebruik van ICS. ■

## LITERATUUR

- NHG-werkgroep Astma bij volwassenen. NHG-Standaard Astma bij volwassenen. Versie 5.0. Utrecht: NHG, 2020. <https://richtlijnen.nhg.org>.
- Global Initiative for Asthma (GINA). 2020 GINA report, global strategy for asthma management and prevention. Fontana: Global Initiative for Asthma, 2020.
- Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, et al. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005;352:2163-73.
- Honkoop PJ, Loijmans RJ, Termeer EH, et al. Symptom- and fraction of exhaled nitric oxide-driven strategies for asthma control: a cluster-randomized trial in primary care. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:682-8.
- Pijnenburg MW, Bakker EM, Hop WC, et al. Titrating steroids on exhaled nitric oxide in children with asthma: a randomised controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:831-6.
- Szeffler SJ, Mitchell H, Sorkness CA, et al. Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1065-72.
- Powell H, Murphy VE, Taylor DR, et al. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378:983-90.
- 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. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:912-30.
- Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:59-99.
- Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999;14:902-7.
- Juniper EF, Buist AS, Cox FM, et al. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest* 1999;115:1265-70.
- Lucas AE, Smeenk FJ, Smeele IJ, et al. Diagnostic accuracy of primary care asthma/COPD working hypotheses, a real-life study. *Respir Med* 2012;106:1158-63.
- Petsky HL, Kew KM, Turner C, et al. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for adults with asthma (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2016;9:CD011440.

Honkoop PJ, Boer S, Loijmans RJB, Assendelft WJJ, Schermer TRJ, Sont JK, Snoeck-Stroband JB. Gebruik fractional exhaled nitric oxide (FeNO) bij astmamonitoring. *Huisarts Wet* 2021;64(5):28-33. DOI:10.1007/s12445-021-1124-0. Leids Universitair Medisch Centrum, Afdeling Biomedical Data Sciences, Leiden: dr. P.J. Honkoop, huisarts, P.J.Honkoop@lumc.nl; dr. J.K. Sont, onderzoeker; dr. J.B. Snoeck-Stroband, huisarts. Amsterdam UMC, locatie AMC, Afdeling Huisartsgeneeskunde, Amsterdam: dr. R.J.B. Loijmans, huisarts. Radboud Universitair Medisch Centrum, Afdeling Eerstelijngeneeskunde, Nijmegen: prof. dr. W.J.J. Assendelft, huisarts; dr. T.R.J. Schermer, onderzoeker. Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.