

FeNO in asthma

Loewenthal L, Menzies-Gow A. Semin Respir Crit Care Med. 2022 Mar 4.

doi: 10.1055/s-0042-1743290.

A cura di Marcello Cottini, Specialista in Allergologia, Immunologia Clinica e Malattie Apparato Respiratorio, Bergamo

In questo lavoro, pubblicato recentemente su *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, due grandi esperti propongono un'accurata revisione della letteratura riguardante la valutazione dell'Ossido Nitrico (FeNO) nei pazienti asmatici. Vi riporterò le principali conclusioni del lavoro e, inoltre, segnalerò alcune altre recenti novità sull'argomento.

L'ossido nitrico (NO) è un importante mediatore biologico in diversi processi fisiologici e fisiopatologici. Nel 1991 Gustafsson e collaboratori scoprirono che NO è presente nell'esalato dell'uomo e due anni dopo Alving e collaboratori dimostrarono che l'NO aumenta negli asmatici. La misurazione della frazione dell'ossido nitrico, è una metodica non-invasiva, standardizzata e validata da numerose linee guida, tra cui quelle dell'American Thoracic Society (ATS) e dell'European Respiratory Society (ERS).

Nel lavoro vengono accuratamente esaminati alcuni aspetti essenziali :

- ✓ FeNO come biomarcatore di "Type-2 inflammation" delle vie aeree.
Interpretazione risultati e fattori confondenti.
- ✓ FeNO e diagnosi.
- ✓ FeNO e controllo dell'asma/predizione rischio futuro.
- ✓ FeNO e risposta alla terapia.
- ✓ FeNO e aderenza alla terapia.
- ✓ FeNO nell'asma grave.

FeNO come biomarcatore di "Type-2 inflammation" delle vie aeree.

Il FeNO è un marcatore di infiammazione T2 delle vie aeree di facile misurazione, il cui monitoraggio è raccomandabile sia negli adulti che nei bambini, per la gestione dell'asma. I soggetti asmatici producono elevate quantità di ossido nitrico (NO) nell'aria espirata, soprattutto a carico delle piccole vie aeree e la produzione di NO è correlata con il grado di infiammazione T2-high delle vie aeree, in quanto riflette

l'attivazione delle cellule epiteliali da parte di IL-5 e IL13. L'utilizzo del FeNO, unitamente ad altri test diagnostici e biomarcatori, appare estremamente utile per l'identificazione di precisi fenotipi/endotipi asmatici e per la conseguente elaborazione di una terapia mirata al singolo individuo (infiammazione T2 come "treatable trait" nell'ottica di una auspicabile medicina di precisione). Nel 2011 un documento ufficiale dell'ATS ha raccomandato l'uso del FeNO nella diagnosi di infiammazione eosinofila delle vie respiratorie (raccomandazione "strong" secondo GRADE), anche se va sempre ricordato che il FeNO è maggiormente rappresentativo di una "locale" infiammazione Th2, IL4/IL-13 dipendente, soprattutto a livello della mucosa bronchiale, più che di una generale infiammazione eosinofila (IL-5 dipendente), meglio evidenziata dall'eosinofilia ematica e dall'espettorato indotto. Ciò spiega l'importante effetto "additivo" dei due biomarcatori nell'ottenere una visione più "olistica" della flogosi T2 bronchiale.

Interpretazione risultati e fattori confondenti

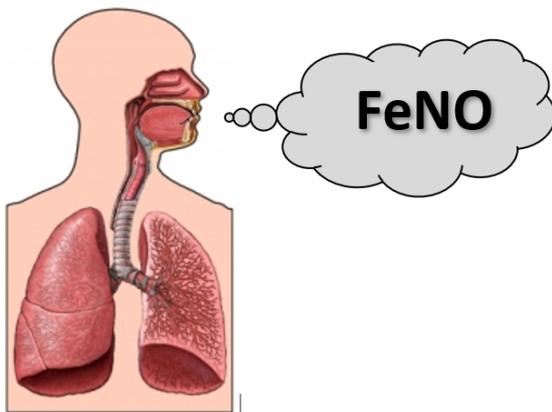
Nella pratica clinica sono stati definiti valori di riferimento per il FeNO. Negli adulti, è considerato normale un valore di FeNO < 25 ppb (< 20 ppb nei bambini), mentre valori tra 25-50 ppb (20-35 ppb nei bambini) vanno interpretati nel contesto clinico. Secondo le linee guida GINA, FeNO ≥ 20 ppb è considerato il cut-off caratteristico dell'infiammazione di Tipo 2 nell'asma, soprattutto se grave. Al contrario, il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) definisce positivo un valore di FeNO > 40 ppb (35 età pediatrica). Allego una tabella riassuntiva...

Table 1 FeNO cut-offs according to guideline

	Adults	Children
ATS (2011)	High: >50 ppb Intermediate: 25–50 ppb Low: <25 ppb	High: >35 ppb Intermediate: 20–35 ppb Low: <20 ppb
GINA (2021)	≥ 20 ppb	
NICE (2017)	>40 ppb	>35 ppb
Scottish Consensus (2019)	>40 ppb ICS-naive patients >25 ppb patients taking ICS	

Abbreviations: ATS, American Thoracic Society; FeNO, fractional exhaled nitric oxide; GINA, Global Initiative for Asthma; ICS, inhaled corticosteroid; NICE, National Institute for Health and Care Excellence.

I valori di riferimento possono essere utilizzati come guida generale, considerando però che possono subire variazioni significative nei pazienti, anche perché molteplici fattori possono aumentare o ridurre i valori di FeNO (Vedi Figura).



Marcello Cottini

“I test diagnostici in allergologia: Ossido Nitrico”

Trattato di Allergologia e Immunologia Clinica 2017

Valori elevati

Età (> 65 aa)
Altezza
Sesso (maschile)
Etnia (asiatica)
Atopia (>>allergeni perenni)
Rinite
Infezioni virali (>> Rhinovirus)
Dieta ricca di nitrati (es. lattuga/spinaci)

Valori ridotti

Età (< 12 aa)
Fumo attivo/passivo
Discinesia ciliare
Obesità
Ostruzione bronchiale
Precedenti manovre spirometriche
Esercizio fisico

In particolare, appare importante valutare sempre con attenzione eventuale presenza di fattori che riducono i valori di FeNO, in primis fumo, obesità, ostruzione bronchiale, terapia con steroidi inalatori o per via orale. In queste situazioni cut-offs di FeNO più bassi possono essere necessari per “intercettare” una infiammazione bronchiale Th-2. Va infine ricordato che un’importante quota di pazienti asmatici mostra un ‘infiammazione bronchiale “T-2 low”, e quindi questi pazienti non presentano valori anomali di FeNO.

Diagnosi di asma

L’asma è considerata una eterogenea malattia infiammatoria cronica, associata a iperreattività bronchiale. In accordo con le linee guida Global Initiative on Asthma (GINA), la diagnosi di asma dovrebbe basarsi su un pattern di sintomi caratteristici e su una variabile limitazione al flusso aereo evidenziata dal test di reversibilità con broncodilatatore. La misura del FeNO può però essere di aiuto nella diagnosi di asma, ovviamente in associazione ai dati clinici/funzionali. Alti valori di FeNO, in pazienti con sintomi rilevanti, possono confermare la diagnosi di asma. Infatti le linee guida NICE raccomandano l’integrazione dell’algoritmo diagnostico dell’asma con i valori di FeNO e la valutazione funzionale respiratoria. Va sempre ricordato che un singolo valore, seppur anomalo, di FeNO non deve essere considerato sufficiente per la diagnosi di asma, ma sempre valutato all’interno di un contesto clinico/strumentale! Una revisione sistematica/meta-analisi sul FeNO nella diagnosi di asma ha evidenziato una specificità decisamente superiore alla sensibilità (quindi una maggiore utilità del FeNO nel confermare, piuttosto che nell’escludere la diagnosi di asma).

FeNO e controllo dell’asma/predizione rischio futuro

Per ogni paziente, la valutazione dell’asma dovrebbe includere la valutazione del controllo dell’asma (sia dei sintomi sia del rischio futuro di prognosi sfavorevole).

Teoricamente il FeNO appare un promettente biomarcatore di scarso controllo dell’asma, visto l’impatto decisamente negativo dell’infiammazione T2 high sul controllo day-to-day e sul rischio futuro. In realtà, una recente metanalisi che include molti studi ha concluso che esiste una debole correlazione tra i livelli di FeNO e l’attuale controllo dell’asma valutato da classici score (ACT, ACQ). La performance del FeNO come biomarcatore del grado di controllo dell’asma appare migliore in pazienti non in terapia di fondo con ICS, se viene valutato in associazione ai parametri spirometrici, se i valori di FeNO sono quelli post-broncodilatazione. Per quanto riguarda rischio di evoluzione sfavorevole, considerando in particolare le

riacutizzazioni e l'ostruzione persistente al flusso aereo, alti valori di FeNO basali si associano ad elevato rischio di future riacutizzazioni, ridotta funzione respiratoria, e ad accelerato declino funzionale. Alti valori basali di FeNO si associano significativamente ad elevato rischio di riacutizzazioni soprattutto in concomitanza di alti valori di eosinofili ematici. Recentemente, tre analisi post hoc di studi clinici sull'asma da moderato a grave hanno dimostrato che il FENO e la conta degli eosinofili nel sangue forniscono informazioni prognostiche additive sull'insorgenza di attacchi di asma grave. L'effetto additivo è notevole, con un rischio tre volte maggiore di attacchi nei pazienti con FENO ≥ 50 ppb ed eosinofili nel sangue $\geq 0,3 \times 10^9 /L$ rispetto a quelli con FENO < 25 ppb ed eosinofili nel sangue $< 0,15 \times 10^9 /L$.

FeNO e risposta a terapia

È noto che i glucocorticoidi riducono l'infiammazione eosinofila che caratterizza la maggior parte dei fenotipi dell'asma; pertanto, il FeNO ha le proprietà potenziali per essere uno strumento estremamente utile per monitorare la risposta ai trattamenti con corticosteroidi per via inalatoria e/o sistemica nei pazienti asmatici. Nei pazienti non in terapia con ICS, è stato dimostrato che il FeNO è un affidabile predittore della risposta agli ICS, con alti livelli basali associati a una risposta favorevole al trattamento.

I livelli basali di FENO più elevati sono stati effettivamente in grado di predire la risposta agli ICS, sia negli adulti che nei bambini, in termini di miglioramento della funzione polmonare, di riduzione dei sintomi (almeno nei fenotipi eosinofili) e di miglioramento della qualità della vita correlata all'asma. La capacità del FeNO di predire la risposta agli ICS appare essere ancora clinicamente più rilevante quando si valutano pazienti con sintomi respiratori non specifici (come la tosse isolata) e che non abbiano già una chiara diagnosi di asma. Uno studio randomizzato in doppio cieco controllato con placebo pubblicato da Price et al. ha dimostrato che FeNO più alto in condizioni basali era associato a una migliore risposta agli ICS in pazienti con asma non diagnosticata e con sintomi respiratori non specifici/reversibilità non significativa. In ogni caso, quando viene riscontrata una risposta a ICS, il FENO diminuisce rapidamente, in genere più velocemente di altre caratteristiche asmatiche, come i parametri di funzionalità polmonare, i sintomi o l'iperreattività

bronchiale. Una recente metanalisi che ha combinato i dati di tre revisioni Cochrane precedentemente pubblicate, ha evidenziato che l'adattamento della terapia dell'asma in base al FeNO determina una riduzione significativa delle esacerbazioni negli adulti e una tendenza simile nei bambini, rispetto alle strategie terapeutiche basate sulle linee guida. È interessante notare che questi risultati sono stati ottenuti senza un aumento della dose di ICS. Va però segnalato, come ribadito da linee guida/documenti di indirizzo, che la presenza di normali valori di FeNO appare meno performante nel guidare la sospensione/riduzione della terapia steroidea inalatoria.

FeNO e aderenza a terapia

Una parte dei pazienti affetti da asma rimane sintomatica nonostante la prescrizione di un trattamento adeguato: accanto a pazienti con asma grave “refrattaria” va ricordato che vi sono molti pazienti con scarsa aderenza alla terapia (la non aderenza alla terapia determina uno scarso controllo dell'asma e fallimento del trattamento in circa il 50% dei casi). Distinguere i pazienti con asma di difficile controllo che possono rispondere alla terapia se trattati in modo appropriato, da quelli realmente affetti da asma refrattaria è sicuramente un'importante sfida clinica. Il cosiddetto “FeNO suppression test” consente di distinguere l'aderenza non ottimale dalla malattia refrattaria. Tale test consiste in un trattamento con alto dosaggio di ICS direttamente osservato (DOICS) da personale sanitario. Con tale metodica è stato possibile osservare una significativa e rapida caduta del FeNO in pazienti con asma difficile da trattare e con FeNO elevato (>45 ppb) dopo 7 giorni di trattamento con ICS ad alto dosaggio. I pazienti non aderenti hanno dimostrato una riduzione del FeNO rispetto al basale significativamente maggiore rispetto ai soggetti aderenti. Nelle settimane successive al test, in pazienti con un test di soppressione positivo, la risalita dei valori di FeNO dimostra la responsività alla terapia steroidea topica e può rivelare la non aderenza (e, ad esempio, evitare l'inizio di una costosa terapia biologica!); tuttavia, è importante notare che circa un terzo dei pazienti presenta un aumento dei livelli di FeNO “resistente” alla terapia corticosteroidica. In ogni caso, anche in questi soggetti l'utilizzo del FeNO fornisce un utile strumento per identificare e studiare la relativa resistenza ai corticosteroidi nell'asma grave.

FeNO nell'asma grave

La prevalenza dell'asma grave non adeguatamente controllata tra gli adulti asmatici è segnalata tra il 3 e il 10%. La caratteristica peculiare dell'asma grave è di essere invariabilmente correlato ad un aumento della morbilità, della mortalità e ad elevati costi socio-sanitari. Recentemente, l'asma grave è stato classificato in diversi fenotipi clinici che differiscono per gravità e risposta alla terapia. L'asma grave non può quindi essere oggi definito come "singola malattia", ma piuttosto come una serie di diverse e complesse malattie (fenotipi), con ampie aree di overlap, ognuna definita da una particolare interazione tra predisposizione genetica e fattori ambientali. Attualmente sono disponibili diversi anticorpi monoclonali, autorizzati come terapia nell'asma grave, come trattamento aggiuntivo di mantenimento nei pazienti con infiammazione di tipo 2. L'uso di biomarcatori, tra cui il FeNO, può aiutare a personalizzare il trattamento per l'asma grave. La prima terapia biologica autorizzata come terapia aggiuntiva per l'asma allergico grave e persistente e non controllato, Omalizumab, è un anticorpo monoclonale anti-IgE, approvato nei pazienti dai 6 anni di vita. Lo studio EXTRA ha utilizzato un'analisi post hoc pre-specificata per valutare gli effetti dei livelli di FeNO basali sulla risposta a Omalizumab, evidenziando una riduzione del 53% delle esacerbazioni per il gruppo trattato con Omalizumab rispetto al placebo nel sottogruppo FeNO-alto, rispetto a una riduzione del 16% nel sottogruppo FeNO-basso dopo 48 settimane di trattamento. Tuttavia, un ampio studio osservazionale su Omalizumab ha riscontrato una risposta positiva nell'87% dei soggetti indipendentemente dal livello di FeNO basale. Il ruolo del FeNO come biomarcatore per Omalizumab rimane quindi poco chiaro.

Come discusso in precedenza, i livelli di FeNO sono IL-13-dipendenti mentre quelli degli eosinofili sono mediati dall'IL-5. Gli anticorpi monoclonali anti-IL-5 e recettore anti-IL-5 sono stati approvati come terapia aggiuntiva nell'asma eosinofilo grave refrattario negli adulti e per mepolizumab nei bambini di 6 anni di età. Gli studi iniziali hanno dimostrato che tali terapie riducono le esacerbazioni con una concomitante diminuzione degli eosinofili nel sangue, ma nella maggioranza dei casi non hanno evidenziato una riduzione significativa dei livelli di FeNO. Tuttavia, un'analisi post hoc dello studio DREAM ha rilevato che il trattamento con mepolizumab nei pazienti con un FeNO elevato (25 ppb) e un aumento degli eosinofili nel sangue (300 cellule/ μ L) ha mostrato una maggiore riduzione del tasso di esacerbazioni rispetto ai pazienti con FeNO basso (<25 ppb) e aumento degli eosinofili nel sangue (62 vs. 34%). Inoltre, un recente studio retrospettivo ha riscontrato che i soggetti con un FeNO molto alto in condizioni basali, hanno registrato un calo significativo dei livelli di FeNO dopo 1 anno di trattamento con benralizumab suggerendo che le cellule, che esprimono IL-5R,

compresi eosinofili e basofili, possono essere un'importante fonte di IL-13. Il FeNO è riconosciuto come una conseguenza dell'infiammazione guidata da IL-13 e questo è dimostrato dalla sua risposta alla terapia con dupilumab, un anticorpo monoclonale anti-interleuchina-4 (IL-4)- α recettoriale, che blocca sia il segnale di IL-4 che di IL-13. In uno studio clinico di fase 2, Dupilumab ha dimostrato di provocare una riduzione significativa e duratura dei livelli di FeNO insieme alla riduzione di altri biomarcatori di tipo 2, come le IgE. Livelli basali di FeNO elevati (>25 ppb) sono risultati inoltre predittivi di una riduzione dei tassi di esacerbazione e di un aumento del FEV1. Il tezepelumab, un anticorpo monoclonale umano che blocca la linfopoietina timica stromale, sia nello studio PATHWAY che in quello NAVIGATOR, ha dato luogo a una riduzione dei tassi di esacerbazione e ad un miglioramento della funzione polmonare, con una riduzione simultanea e sostenuta del FeNO, degli eosinofili nel sangue, oltre ad una graduale riduzione delle IgE nel corso delle 52 settimane. La riduzione del tasso di esacerbazione è stata riscontrata indipendentemente dai valori di eosinofili ematici o del FeNO.

Conclusioni

La diagnosi e la gestione dell'asma si basano tradizionalmente sui sintomi riferiti dal paziente e sulle prove di funzionalità respiratoria. La misurazione del FeNO, che risulta aumentato in molti pazienti con asma, offre una misura oggettiva dell'infiammazione di tipo 2 delle vie aeree, fornendo quindi un biomarcatore aggiuntivo nella diagnosi e nella gestione dell'asma allergico/eosinofilo. I livelli di FeNO aumentano l'accuratezza diagnostica nell'asma e possono essere utilizzati per prevedere la risposta agli ICS. Il test di soppressione del FeNO con la terapia con ICS consente anche di guidare la terapia corticosteroidica e di monitorarne l'aderenza. Inoltre, un aumento del FeNO può essere utilizzato per stratificare il rischio futuro per i pazienti (rischio riacutizzazioni, perdita di controllo, accelerato declino funzionale). È stato dimostrato che i livelli di FeNO e di eosinofili nel sangue e nell'espettorato, non “vedono” le stesse cose e devono quindi essere usati idealmente in combinazione. I livelli di FeNO possono essere utilizzati anche per identificare i pazienti che possono beneficiare di alcune terapie biologiche e per monitorare la risposta a tali trattamenti.

In conclusione, FeNO, agendo come biomarcatore di un'attuale infiammazione delle vie aeree, offre l'opportunità di personalizzare il monitoraggio ed il trattamento dell'asma, aumentando l'accuratezza diagnostica e ottimizzando la gestione nell'asma di tipo 2. La facilità d'uso, l'economicità e il rapporto costo-efficacia hanno portato a un aumento dell' utilizzo della metodica, ma ulteriori ricerche sull'utilità clinica del

FeNO, oltre a una maggiore accessibilità, sono necessarie per poter sfruttare appieno il suo potenziale nella terapia personalizzata dell'asma.

PS Per ulteriori approfondimenti sul tema, suggerisco anche lettura di un recente position paper: (Heffler E, Carpagnano GE, Favero E, Guida G, Maniscalco M, Motta A, Paoletti G, Rolla G, Baraldi E, Pezzella V, Piacentini G, Nardini S. Fractional Exhaled Nitric Oxide (FENO) in the management of asthma: a position paper of the Italian Respiratory Society (SIP/IRS) and Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC). *Multidiscip Respir Med.* 2020 Feb 19;15(1):36)