



Ruolo della spirometria e dell'ossido nitrico esalato nel predire le riacutizzazioni in pazienti asmatici in terapia*

Arthur F. Gelb, MD, FCCP; Colleen Flynn Taylor, MA;
Chris M. Shinar, PharmD; Carlos Gutierrez, MD, MSc;
Noe Zamel, MD, FCCP

Oggetto dello studio: Valutare i ruoli complementari dell'ossido nitrico esalato (NO) e della spirometria per predire le riacutizzazioni di asma che richiedono uno o più cicli di riduzione progressiva di corticosteroidi sistemici.

Metodi: Abbiamo studiato prospettivamente 44 asmatici non fumatori (24 donne) età 51 ± 21 anni (media \pm DS) che erano clinicamente stabili da 6 settimane e ricevevano 250 μ g di fluticasone/50 μ g di salmeterolo o equivalente da 3 anni. Sono stati misurati l'NO esalato totale, l'NO delle piccole vie aeree e alveolare (CANO), il flusso di NO delle grosse vie aeree (J'awNO) e la spirometria.

Risultati: il FEV₁ basale era di $2,1 \pm 0,7$ L, $70 \pm 20\%$ del predetto dopo 180 μ g di salbutamolo. Ventidue dei 44 asmatici hanno avuto una o più riacutizzazioni in 18 mesi, 16 di 22 asmatici hanno avuto due riacutizzazioni e 6 di 22 asmatici sono stati ospedalizzati, incluso un caso di asma quasi fatale. Nel caso di FEV₁ $\leq 76\%$ del predetto, le riacutizzazioni sono avvenute in 20 asmatici su 31 (65%). Nel caso di FEV₁ $> 76\%$ del predetto, si sono avute riacutizzazioni solo in 2 di 13 pazienti (15%). [p = 0,003, χ^2]. Usando una curva ROC per la prima riacutizzazione, l'area sottesa alla curva era pari a 0,67 con un FEV₁ cutoff pari al 76% del predetto (sensibilità, 0,91; specificità, 0,50; valore predittivo positivo, 0,65; valore predittivo negativo, 0,85; rapporto di probabilità positivo [LR(+)], 1,8; rapporto di probabilità negativo [LR(-)], 0,18). Nel caso di FENO basale ≥ 28 parti per bilione (ppb), si sono verificate riacutizzazioni in 13 asmatici su 17 (76%); nel caso di FENO basale < 28 ppb, si sono osservate riacutizzazioni solo in 9 asmatici su 27 (33%) [p = 0,005, χ^2]. Usando la curva ROC per la prima riacutizzazione, l'area sottesa alla curva era pari a 0,71 con un FENO cutoff pari a 28 ppb (sensibilità, 0,59; specificità, 0,82; valore predittivo positivo, 0,77; valore predittivo negativo, 0,87; LR(+), 3,3; LR(-), 0,5). Indipendentemente dal FEV₁ basale, FENO ≥ 28 ppb aumentava il rischio relativo (RR) di riacutizzazione di 3,4 (intervallo di confidenza al 95% [IC], da 1,3 a 9,1; Mantel-Haenszel, p = 0,007). Un aumento eccessivo del CANO aumentava il RR di 3,0 (IC al 95%, da 0,9 a 9,9; p = 0,04), un eccessivo J'awNO aumentava il RR di 2,4 (IC al 95%, da 1,0 a 5,6; p = 0,04). Indipendentemente dal FENO basale, FEV₁ $\leq 76\%$ del predetto aumentava il RR di 1,7 (IC del 95%, da 1,0 a 2,7; p = 0,02). La combinazione di FENO basale ≥ 28 ppb e FEV₁ $\leq 76\%$ del predetto ha identificato 13 asmatici stabili con l'85% di probabilità di riacutizzazioni future, mentre 9 asmatici con FENO basale < 28 ppb e FEV₁ $> 76\%$ del predetto avevano lo 0% di probabilità di riacutizzazione.

Conclusioni: la combinazione di FENO e FEV₁ percento del predetto può stratificare il rischio di riacutizzazioni di asma.

(CHEST Edizione Italiana 2006; 3:1-8)

Parole chiave: riacutizzazioni di asma; ossido nitrico esalato; spirometria

Abbreviazioni: ANOVA = analisi della varianza; CANO = ossido nitrico delle piccole vie aeree/alveolare; IC = intervallo di confidenza; FENO = ossido nitrico esalato totale; J'awNO = flusso di ossido nitrico delle vie aeree di grosso calibro; MDI = inalatore pre-dosato; NO = ossido nitrico; NS = non significativo; LR = rapporto di probabilità; LR(+) = rapporto di probabilità positivo; LR(-) = rapporto di probabilità negativo; ppb = parti per miliardo; ROC = caratteristiche operative del ricevitore; RR = rischio relativo; TLC = capacità polmonare totale.

Mentre la gran parte dei pazienti asmatici ottengono un controllo sintomatico della loro malattia, altri, per varie ragioni, rimangono tormentati da riacutizzazioni ricorrenti.¹ Questo può risultare in visite impreviste ambulatoriali e al pronto soccorso, compresi rari episodi di asma quasi fatale e raramente di morte.²⁻⁶ Anche se la maggior parte delle complicazioni gravi si verifica in asmatici con malattia persistente moderata-grave, i pazienti con malattia persistente di grado lieve ($FEV_1 \geq 80\%$ del predetto) non sono immuni.²⁻⁶ Pertanto, è cruciale sviluppare un migliore controllo dell'asma e strategie di valutazione intuitive che permettano al clinico di identificare facilmente e di predire quali pazienti asmatici sono ad alto rischio di riacutizzazioni sintomatiche.

La misurazione dell'ossido nitrico esalato totale (FENO) è un test relativamente semplice, non invasivo, sensibile, non specifico, ma altamente riproducibile per la rilevazione di segni di flogosi nell'infanzia e nell'età adulta.^{7,8} È stato proposto come un test diagnostico per l'asma.⁹⁻¹² Inoltre, FENO può essere usato anche per monitorare lo stato clinico dei pazienti asmatici, l'ipereattività bronchiale e la risposta alla terapia compresi il montelukast,¹³ i corticosteroidi inalatori e i corticosteroidi orali.^{21,25,26} Mentre FENO può anche rappresentare un surrogato per l'eosinofilia nell'espettorato di soggetti asmatici,^{12,14-16,18-20,22,25-27} sembra esserlo meno per l'eosinofilia della mucosa delle vie di grosso calibro.^{25,27} Presumibilmente, la principale fonte responsabile per l'aumento di FENO nell'asma è prevalentemente la sovraespressione di ossido nitrico (NO) sintetasi inducibile nelle cellule epiteliali e infiammatorie bersaglio di citochine pro-infiammatorie presenti sia nelle vie aeree di grosso calibro che nelle piccole vie aeree e negli alveoli.^{21,24,26} Questo studio valuta i ruoli complementari della spirometria, un marker di gravità della limitazione al flusso espiratorio e la misura del FENO, un marcatore dell'infiammazione delle vie aeree e del parenchima polmonare, per identificare prospetticamente in un periodo di 18 mesi i pazienti asmatici a rischio di riacutizzazione che richiedono un trattamento con corticosteroidi orali o parenterali.

*Dal Lakewood Regional Medical Center (Drs. Gelb e Shinar, e Signor Flynn Taylor); Lakewood, CA; e dalla School of Medicine (Drs. Gutierrez e Zamel), University of Toronto, Toronto, ON, Canada.

Manoscritto ricevuto il 18 maggio 2005; revisione accettata il 16 dicembre 2005.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: Arthur F. Gelb, MD, FCCP, 3650 E. South St, Suite 308, Lakewood, CA 90712; e-mail: afgelb@msn.com

(CHEST 2006; 129:1492-1499)

Selezione dei pazienti

Soggetti normali: Abbiamo misurato la funzionalità polmonare e l'NO esalato in 34 soggetti sani, fumatori asintomatici (13 maschi; età media, 40 ± 17 anni [\pm DS]).²¹

Asmatici: Allo stesso modo abbiamo valutato 53 pazienti asmatici, non fumatori, clinicamente stabili (24 maschi; età media, 43 ± 23 anni). Gli asmatici erano seguiti in un ambulatorio pneumologico di terzo livello per il trattamento dell'asma persistente di grado moderato-grave.³⁰⁻³² La presente coorte è stata successivamente identificata e reclutata da questo gruppo e includeva 44 asmatici non fumatori (20 maschi) di età 51 ± 21 anni che erano clinicamente stabili da almeno 6 settimane prima dell'inclusione nello studio. Tutti questi pazienti stavano assumendo corticosteroidi inalatori e β_2 agonisti a lunga durata d'azione da almeno 3 anni. Quarantadue pazienti assumevano 250 μ g di fluticasone/50 μ g di salmeterolo due volte al dì e 2 pazienti assumevano 200 μ g di budesonide e 12 μ g di formoterolo due volte al dì. Nessuno aveva assunto corticosteroidi sistemici o inibitori dei leucotrieni nelle 6 settimane precedenti l'inizio dello studio. Eccetto per successivi corticosteroidi orali o parenterali iniziati durante le riacutizzazioni, i pazienti asmatici hanno assunto gli stessi farmaci per la durata dello studio. Farmaci sintomatici includevano il salbutamolo solfato e/o l'ipratropio bromuro con inalatori pre-dosati (MDI) e/o nebulizzatori da casa con soluzioni dei farmaci soprarmenzionati.

Abbiamo modificato la classificazione clinica di asma per includere asmatici in trattamento, e la stratificazione è stata determinata dopo la somministrazione di 180 μ g di salbutamolo con MDI.³⁰⁻³² Lieve si riferisce a $FEV_1 \geq 80\%$ del predetto, moderato a FEV_1 tra il 79 e 61% del predetto e grave a $FEV_1 < 61\%$ del predetto.³⁰⁻³²

Tutti gli asmatici studiati hanno dato il loro consenso informato alla partecipazione allo studio. Questo studio è stato approvato dal Comitato Etico istituzionale. Si tratta di uno studio di 18 mesi, prospettico, non randomizzato, in aperto, non placebo-controllato con l'intento di trattare tutti gli asmatici con l'analisi dei dati *post hoc*. Tutti i pazienti dovevano essere controllati nell'ambulatorio almeno una volta al mese.

Misurazione dello scambio di gas NO esalato

Come riportato in precedenza,²¹ FENO è stato misurato ad un flusso espiratorio di 100 mL/s usando un analizzatore a chemiluminescenza (Sievers NOA 280; Ionics Instruments; Boulder, CO) con differenti resistori per il flusso aereo (Ionics; Boulder, CO). Abbiamo usato le linee guida come precedentemente raccomandato.³³⁻³⁶ L'NO esalato è stato misurato a tre flussi espiratori costanti separati: 100, 150 e 200 mL/s in triplicato; e la media di tre valori ottenuti entro il 10% di ciascuno è stata usata per calcolare il massimo flusso di NO bronchiale (flusso di NO nelle vie aeree di grosso calibro [J_{awNO}]) e l'NO delle piccole vie/alveolare (CANO) usando la tecnica di Tsoukias e Gorge.³⁶

Valutazione della funzionalità polmonare

Se clinicamente stabili per almeno 6 settimane, i pazienti asmatici erano istruiti a continuare l'assunzione di tutti i loro farmaci, ad eccezione dei β_2 agonisti inalatori a lunga durata d'azione per 48 ore e di salbutamolo solfato e ipratropio bromuro inalatori per 6 ore prima dell'esame. È stata misurata la funzionalità polmonare, inclusi i volumi polmonari, la capacità di diffusione con respiro singolo e le pressioni di ritorno elastico del polmone nella statica, usando un pletismografo di flusso a pressione

compensata (Modello 6200 Autobox; Sensor Medics, Viasys; Yorba Linda, CA) con tecniche simili a quelle precedentemente pubblicate.^{21,37,38} È stata usata una frequenza < 1 Hz per evitare la sottostima della pressione alveolare misurata alla bocca che potrebbe portare ad un falso aumento del volume di gas toracico. In tutti gli asmatici sono stati studiati i valori basali. In aggiunta, 25 asmatici scelti a caso, stabili da almeno 3 settimane, sono stati rivalutati dopo l'inizio dello studio per valutare la riproducibilità individuale a lungo termine della spirometria e del FENO basali.

Condizione clinica

Una riacutizzazione asmatica era definita come instabilità clinica caratterizzata da tosse incontrollata, respiro sibilante, costrizione toracica e/o dispnea che richiedeva il ricorso ad un ciclo di 7-14 giorni di corticosteroidi orali o parenterali a scalare. Tutti i pazienti ad eccezione di 4 sono stati seguiti. Comunque, nella gran parte dei casi, la decisione di iniziare l'assunzione di corticosteroidi è stata fatta dai medici del pronto soccorso che non erano a conoscenza del protocollo di studio.

Analisi statistica

Abbiamo confrontato i valori dei soggetti normali e degli asmatici usando l'analisi della varianza (ANOVA) per ranghi o il test ANOVA non parametrico di Kruskal-Wallis. Alternativamente, è stato usato il test di Wilcoxon. Inoltre, sono stati usati il coefficiente di correlazione di Spearman, il Kaplan-Meier, le curve ROC (receiver operative characteristic), il χ^2 e i test dei ranghi logaritmici di Mantel-Haenszel. Il coefficiente di correlazione intraclassa, l'ANOVA e il test di Bland-Altman sono stati usati per valutare la riproducibilità della spirometria e del FENO. Un rapporto di probabilità positivo [LR(+)] è stato calcolato come sensibilità/(1 - specificità) o come percentuale vero-positivo/percentuale falso-positivo. Un rapporto di probabilità negativo [LR(-)] è (1 - sensibilità)/specificità o percentuale falso-negativo/percentuale vero-negativo e riflette un rischio ridotto di avere una riacutizzazione d'asma dopo un risultato del test negativo. Il rapporto di probabilità (LR) è stato usato anche per calcolare la probabilità post test (LR/LR + 1). La significatività statistica è stata considerata come $p < 0,05$. È stato usato un software di analisi statistica (SAS versione 8.02 per Windows; Istituto SAS; Cary, NC).

Dati pubblicati precedentemente

I valori basali per la spirometria e lo scambio del gas NO di questi 44 pazienti asmatici e dei 34 soggetti normali di controllo erano stati inclusi in una coorte più ampia riportata precedentemente.²¹

RISULTATI

Tutti i pazienti asmatici hanno completato lo studio di 18 mesi e sono stati visitati almeno una volta al mese. I risultati degli esami di funzionalità polmonare basale dopo 180 µg di salbutamolo solfato con MDI nelle coorti di soggetti normali di controllo e di asmatici sono descritte nelle Tabelle 1, 2. La capacità di diffusione era normale in tutti i gruppi. I valori della spirometria espiratoria erano ridotti allo stesso modo nei pazienti asmatici indipendentemente da valori basali normali o aumentati di FENO. È

Tabella 1—Confronto della funzionalità polmonare basale tra soggetti normali e pazienti asmatici*

Variabili	Età, anni	Pazienti, N° (sesso maschile, N°)	FEV ₁ , L	FEV ₁ , % del predetto	FVC, L	FVC, % del predetto	FVC, % del predetto	FEV ₁ /FVC, %	DLCOSB, mL/min/mm Hg	DLCOSB, % del predetto	DLVA, % del predetto	DLVA, % del predetto
Soggetti normali (n = 34)	40 ± 17	34 (13)	3,0 ± 0,8	91 ± 12	3,7 ± 1,0	96 ± 12	81 ± 6	26 ± 5	113 ± 10	4,7 ± 1,0	118 ± 21	118 ± 21
Asmatici con FENO normale ≥ 22 ppb (n = 19)	54 ± 27	19 (11)	2,0 ± 0,6 (p < 0,001)†	69 ± 14 (p < 0,001)	3,1 ± 1,1 (p < 0,007)	89 ± 15 (p < 0,001)	63 ± 10 (p = 0,001)	22 ± 9	100 ± 29	4,6 ± 1,6	118 ± 23	118 ± 23
Asmatici con FENO aumentato > 22 ppb (n = 25)	43 ± 22	25 (9)	2,2 ± 0,9 (p < 0,001)	72 ± 25 (p < 0,001)	3,2 ± 1,1 (p < 0,007)	89 ± 23 (p < 0,07)	68 ± 11 (p < 0,001)	26 ± 9	105 ± 19	4,9 ± 1,1	123 ± 23	123 ± 23
Kruskal Wallis (due gradi di libertà) χ^2	5,8	2,5	21,4	23,0	7,4	6,3	37,5	Non eseguito	Non eseguito	Non eseguito	Non eseguito	Non eseguito
Valore di p	0,06	0,28	< 0,0001	< 0,0001	0,02	0,04	p < 0,0001					

*Spirometria eseguita dopo 180 µg di salbutamolo solfato con MDI. DLCOSB = capacità di diffusione del monossido di carbonio valutata mediante respiro singolo; DLVA = capacità di diffusione corretta per il volume alveolare. I risultati di funzionalità polmonare sono presentati come media ± DS.
† Valore di p del test di Wilcoxon per il confronto con i soggetti normali.²¹

Tabella 2—Confronto dei risultati di concentrazione esalata totale, flusso bronchiale e concentrazione alveolare di NO allo steady-state (stato stazionario) tra soggetti normali di controllo e asmatici*

Variabili	FENO a 100 mL/s, ppb	J _{aw} NO, nL/s	CANO, ppb	R ²
Soggetti normali (n = 34)	12 ± 5	0,85 ± 0,55	3,2 ± 2,0	0,98 ± 0,03
Asmatici con FENO normale ≤ 22 ppb (n = 19)	9 ± 5 (NS)	0,85 ± 0,85 (NS)	3,5 ± 2,8 (NS)	0,94 ± 0,01 (NS)
Asmatici con FENO aumentato > 22 ppb (n = 25)	35 ± 14 (p < 0,001)†	2,8 ± 1,3 (p < 0,001)	9,4 ± 9,0 (p < 0,001)	0,93 ± 0,06 (NS)
Kruskal Wallis (due gradi di libertà) χ^2	51,6	42,2	15,0	11,9
Valore di p	< 0,0001	< 0,0001	0,0005	0,0003

*I dati sono presentati come media ± DS se non altrimenti specificato. R² = quadrato del coefficiente di regressione lineare tra il flusso di NO bronchiale e tre differenti valori di flusso espiratorio: 100 mL/s, 150 mL/s e 200 mL/s.

†Valore di p del test di Wilcoxon per ogni sottogruppo vs normali.²¹

stata osservata una lieve iperinflazione alla capacità polmonare totale (TLC). Gli asmatici con FENO normale avevano una TLC di 6,6 ± 1,7 L (120 ± 18% del predetto), e quelli con FENO elevato avevano una TLC di 7,3 ± 2,6 L (133 ± 16% del predetto; p = non significativo [NS]).

I risultati del FENO totale basale (in parti per bilione [ppb]) a 100 mL/s, CANO e J_{aw}NO sono descritti in Tabella 2. Il valore normale di FENO a 100 mL/s era di 12 ± 5 ppb.²¹ Confrontati con i valori dei soggetti normali di controllo, solo gli asmatici con FENO significativamente anormale avevano valori elevati di J_{aw}NO e CANO.

Incidenza delle riacutizzazioni asmatiche

I risultati sono descritti nelle Figure 1-4. Quando il FEV₁ basale in litri era ≤ 76% del teorico 20 su 31 asmatici (65%) hanno avuto una riacutizzazione che

ha richiesto almeno un ciclo di trattamento corticosteroideo orale o parenterale da ridurre progressivamente nei 18 mesi; quando il FEV₁ era > 76% del teorico solo 2 su 13 asmatici (15%) hanno avuto riacutizzazione [p = 0,003, $\chi^2 = 8,84$]. Utilizzando le curve ROC per la prima riacutizzazione asmatica con cutoff un valore di FEV₁ del 76% del teorico, l'area sotto la curva era 0,67; sensibilità 0,91; specificità 0,50; valore predittivo positivo 0,65; valore predittivo negativo 0,85; LR(+) 1,8; e LR(-) 0,18. Quando il FENO basale era ≥ 28 ppb del teorico 13 su 17 asmatici (76%) hanno avuto una riacutizzazione; quando il FENO era < 28 ppb solo 9 su 27 asmatici (33%) hanno avuto riacutizzazione [p = 0,005, $\chi^2 = 7,77$]. Tredici su 22 asmatici (59%) avevano alterati valori basali di FENO. Utilizzando le curve ROC per la prima riacutizzazione asmatica con valore cutoff di FENO pari a 28 ppb, l'area sotto la curva era 0,71; sensibilità 0,59; specificità 0,82; valore predittivo positivo 0,77; valore predittivo negativo 0,87; LR(+) 3,3; e LR(-) 0,5. Un valore anormale di FENO > 28 ppb aumenta indipendentemente dal valore basale di FEV₁ il rischio relativo di riacutizzazione del 3,4 (intervallo di confidenza [IC] 95%, da 1,3 a 9,1; Mantel-Haenszel $\chi^2 = 7,34$, p = 0,007). Un valore anormale di CANO aumenta il RR di 3,0 (IC del 95%, da 0,9 a 9,9; Mantel-Haenszel $\chi^2 = 4,40$, p = 0,04). Un valore anormale di J_{aw}NO aumenta il RR di 2,4 (IC del 95%, da 1,0 a 5,6; Mantel-Haenszel $\chi^2 = 4,21$, p = 0,04). In caso di FEV₁ ≤ 76% indipendentemente dal valore basale del FENO, il RR aumenta del 1,7 (IC del 95%, da 1,0 a 2,7; Mantel-Haenszel $\chi^2 = 4,68$, p = 0,02).

Nel presente studio la probabilità di riacutizzazione asmatica era di 0,5 (22 su 44 asmatici in 18 mesi). Utilizzando come cutoff un valore di FEV₁ ≤ 76% del teorico il LR(+) di una futura riacutizzazione asmatica di 1,8 ha raggiunto una probabilità di 0,64. Quando il cutoff era un valore di FEV₁ > 76% del teorico il LR(-) di riacutizzazione asmatica di 0,18 si riduceva del 15%. Quando il FENO era ≥ 28 ppb il LR(+) di 3,3 aumentava la probabilità del 76% se

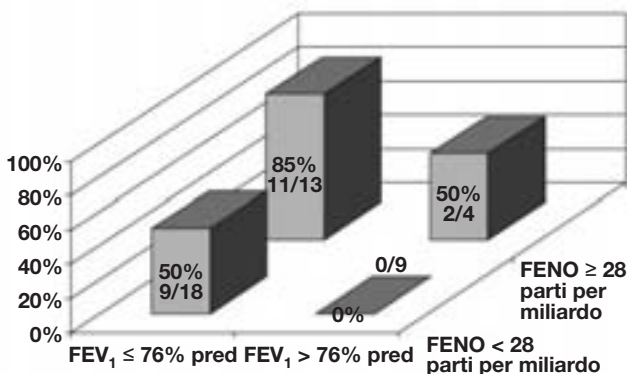


FIGURA 1. Distribuzione delle riacutizzazioni in 22 dei 44 asmatici stratificati in base al FEV₁ percentuale del predetto (pred) e al FENO di 100 mL/s. Il 91% delle riacutizzazioni si sono riscontrate in asmatici con FEV₁ ≤ 76% del predetto e 59% con valori FENO ≥ 28 ppb. Un valore di FENO ≥ 28 ppb aumentava il RR di riacutizzazione del 3,4, indipendentemente dal valore FEV₁ % del predetto basale (IC del 95%, da 1,3 a 9,1; Mantel-Haenszel, p = 0,007). Un valore di FEV₁ ≤ 76% del predetto aumentava il RR dell'1,7 indipendentemente dal valore basale di FENO (IC del 95%, da 1,0 a 2,7; p = 0,02).

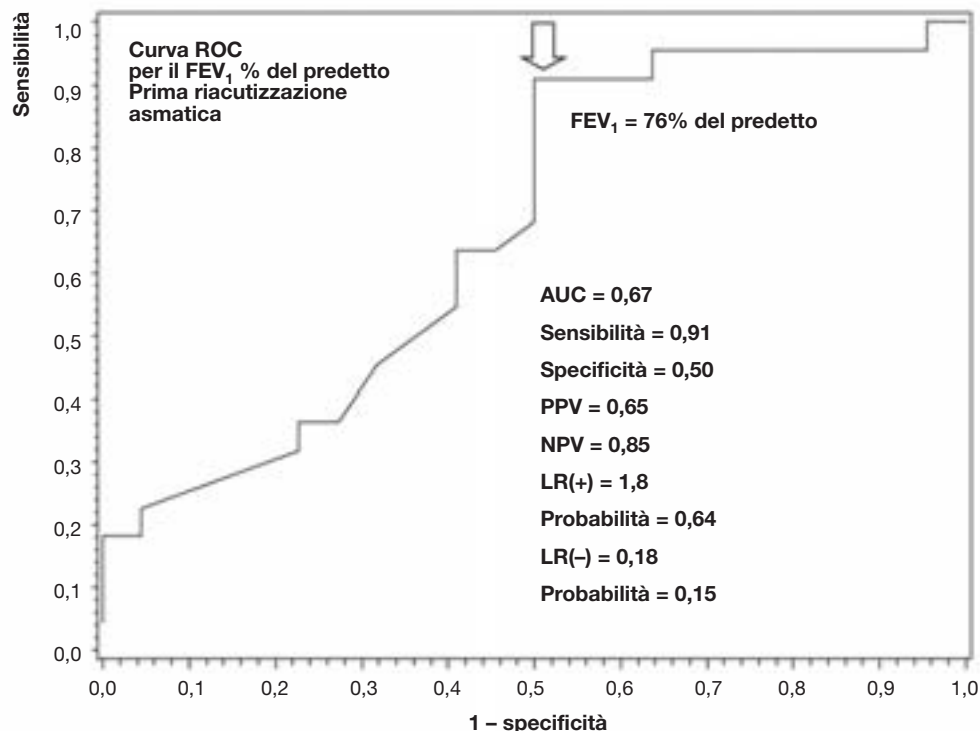


FIGURA 2. Curva ROC per il FEV₁ % del predetto per la prima riacutizzazione asmatica. AUC = area sotto la curva; PPV = valore predittivo positivo; NPV = valore predittivo negativo.

confrontato con valori di FENO < 28 ppb con LR(-) di 0,5 e probabilità di 0,33. Tredici pazienti asmatici con valori basali di FEV₁ ≤ 76% del teorico e FENO ≥ 28 ppb avevano un LR(+) di 5,94 e probabilità di riacutizzazione asmatica in 18 mesi pari a 85%. Nove asmatici con FEV₁ > 76% e FENO < 28 ppb avevano un LR(-) di zero e zero probabilità di riacutizzazione in 18 mesi. L'andamento dell'analisi di Kaplan-Meier sulla prima riacutizzazione (Figura 4) ha mostrato una progressiva e significativa compromissione clinica quando il FEV₁ era ≤ 76% del teorico, il FENO > 28 ppb oppure, in particolare, quando entrambi i valori erano alterati.

FENO basale e riacutizzazioni multiple

I criteri per definire la riacutizzazione richiedevano un ciclo di trattamento corticosteroidico orale o parenterale da ridurre progressivamente, tuttavia, 16 su 22 asmatici (73%) hanno necessitato di 2 cicli separati e 6 su 22 (27%) sono stati ospedalizzati, incluso un paziente con asma quasi fatale. In retrospettiva, la mediana dei valori basali del FENO (dal primo al terzo quartile) era pari a 16 ppb (da 5 a 25 ppb) per i 22 asmatici senza riacutizzazione in 18 mesi, 22 ppb (da 10 a 45 ppb) per i 6 asmatici con una riacutizzazione e 28 ppb (da 23 a 37 ppb) per i 16 asmatici con 2 o più riacutizzazioni (test di Kruskal-Wallis, p = 0,06).

Riproducibilità della spirometria e del FENO

Dopo l'inizio dello studio e dopo 229 ± 173 giorni dalla valutazione basale spirometrica e del FENO queste misurazioni sono state ripetute in 25 asmatici clinicamente stabili per almeno 3 settimane scelti casualmente; i risultati non erano statisticamente significativi (p = NS). Quattordici dei 25 asmatici non avevano avuto una riacutizzazione durante i 18 mesi di durata dello studio.

Nei 25 asmatici il FEV₁ basale era 2,04 ± 0,74 L (74 ± 22% del teorico) e successivamente 2,06 ± 0,74 L (75 ± 21% del teorico) [ANOVA per misure ripetute F_{1,24} = 0,36, p = 0,55]. Il coefficiente della correlazione intraclassa era 0,98 (IC del 95%, da 0,95 a 0,99). L'analisi Bland-Altman ha evidenziato che il 92% delle differenze dalla media era entro 1,64 DS. Il FENO basale era 23,5 ± 15 ppb e successivamente 21,8 ± 15 ppb (ANOVA F_{1,24} = 2,75, p = 0,11); dopo 229 ± 173 giorni il coefficiente della correlazione intraclassa era 0,94 (IC 95%, da 0,88 a 0,97). L'analisi Bland-Altman ha evidenziato che l'88% delle differenze dalla media era entro 1,64 DS. Inoltre, nessuno dei pazienti asmatici è passato da valori normali di FENO a valori alterati o viceversa.

Meccanismi polmonari

La forza elastica polmonare basale al 100% della TLC era ridotta. Nel gruppo con elevati livelli di

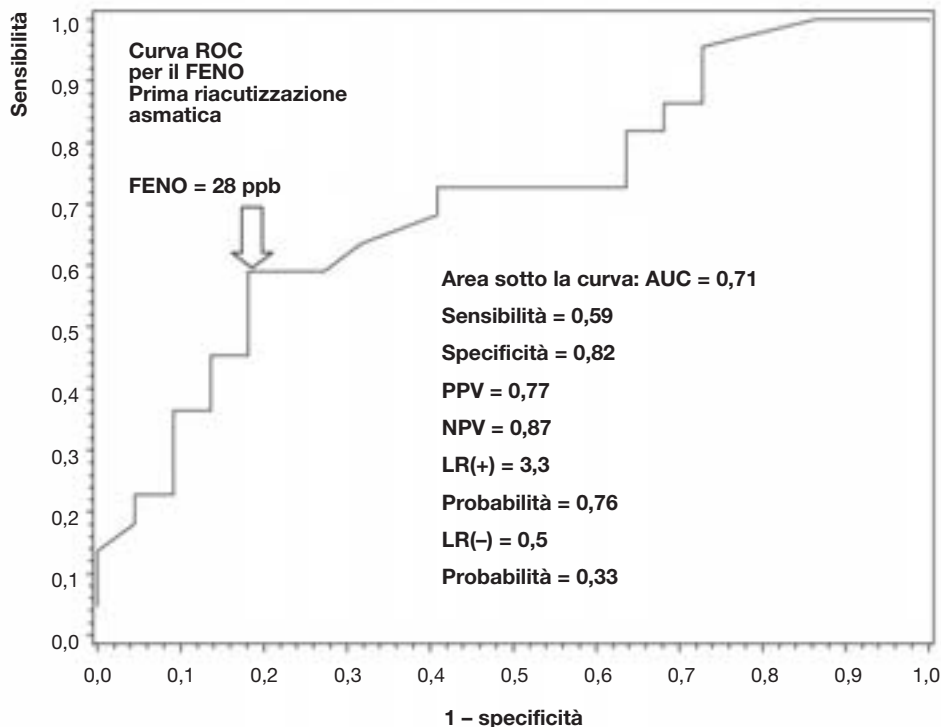


FIGURA 3. Curva ROC per il FENO per la prima riacutizzazione asmatica. Vedi Figura 2 per la spiegazione delle abbreviazioni.

FENO i valori erano 14 ± 8 cm H₂O, $63 \pm 23\%$ del teorico contro 10 ± 5 cm H₂O, $48 \pm 24\%$ del teorico nel gruppo con valori di FENO normali ($p = NS$).

DISCUSSIONE

I risultati di questo studio prospettico con analisi *post hoc* dei dati ha evidenziato che le riacutizzazioni che richiedono almeno un ciclo di corticosteroidi

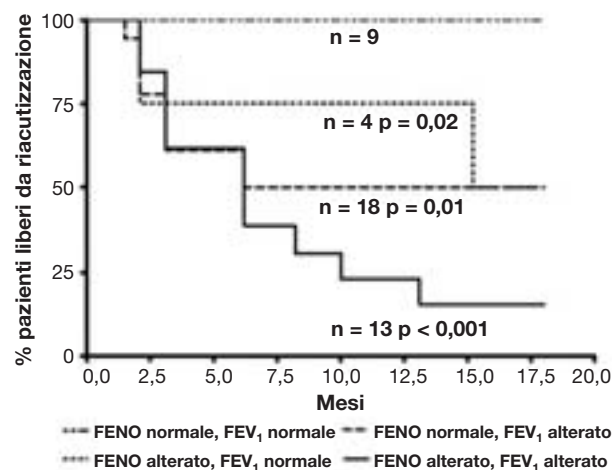


FIGURA 4. Curva di Kaplan-Meier per la prima riacutizzazione asmatica con sottogruppi stratificati in base al normale o alterato valore di FEV₁ % del predetto e di FENO.

per via orale o parenterale sono state riscontrate in 22 dei 44 asmatici non fumatori in trattamento, clinicamente stabili da almeno 6 settimane, con limitazione del flusso da lieve a grave. Il 91% di tutte le riacutizzazioni (20 su 22 casi) sono state riscontrate in asmatici con valori basali di FEV₁ $\leq 76\%$ del teorico; il 59% di tutte le riacutizzazioni sono state riscontrate quando il FENO era ≥ 28 ppb.

Gli asmatici con valori basali di FEV₁ $\leq 76\%$ del teorico e FENO ≥ 28 ppb avevano un LR(+) di 5,94 e probabilità di avere una riacutizzazione in 18 mesi dell'85%. Gli asmatici con FEV₁ $> 76\%$ e FENO < 28 ppb avevano un LR(-) di zero e probabilità di avere una riacutizzazione in 18 mesi pari a zero.

Kharitonov e coll.⁷ hanno dimostrato un'eccellente riproducibilità del FENO misurato nello stesso giorno e dopo più di 5 giorni in soggetti sani di controllo e in adulti e bambini asmatici di grado lieve. Questo studio ha esteso queste osservazioni a 229 ± 173 giorni in pazienti adulti clinicamente stabili con asma da lieve a grave.

Questi risultati hanno esteso le nostre precedenti osservazioni retrospettive in asmatici clinicamente difficili da gestire poiché richiedevano 2 o più accessi in ospedale in 2 anni oppure 3 o più cicli di corticosteroidi per via orale o parenterale da ridurre progressivamente della durata da 7 a 14 giorni in un anno.²¹ Abbiamo osservato una più alta percentuale di asmatici clinicamente difficili da gestire con elevati

livelli di FENO rispetto agli asmatici non classificati come difficili da trattare: 79% contro 41% (χ^2 , $p = 0,06$).

Green e coll.¹⁹ hanno monitorizzato la spirometria e il FENO ogni mese, in concomitanza con la ricerca degli eosinofili nell'espettorato, come parte di una strategia per ridurre le riacutizzazioni asmatiche. Smith e coll.²³ hanno effettuato misurazioni seriali del FENO per completare la gestione clinica e ridurre in modo significativo la dose di mantenimento degli steroidi inalatori in pazienti con asma cronica lieve che non assumevano β_2 -agonisti. Jones e coll.,¹⁴ Jatakanon e coll.¹⁶ e Leuppi e coll.¹⁵ hanno studiato in modo prospettico adulti asmatici durante la riduzione graduale dei corticosteroidi inalatori e la capacità del FENO di predire le riacutizzazioni è risultata da buona^{14,16} a scarsa.¹⁵ Pijnenberg e coll.¹⁷ hanno osservato in modo prospettico che il FENO era un buon fattore predittivo per le riacutizzazioni in bambini asmatici in fase di remissione dopo interruzione della terapia con corticosteroidi inalatori. Harkins e coll.³⁹ hanno studiato 20 pazienti con asma persistente da moderata a grave, in trattamento ed in fase di stabilità clinica, con $FEV_1 < 80\%$ e hanno osservato che l'aumentato NO esalato basale era un fattore predittivo di riacutizzazione asmatica in 11 pazienti entro 2 settimane di follow-up.

Inoltre, i risultati di questo studio hanno dimostrato che le riacutizzazioni asmatiche si associano ad aumentato flusso di NO che proviene sia dalle vie aeree prossimali che distali e anche dagli alveoli. Tuttavia, soltanto le vie aeree prossimali possono essere bersaglio dei corticosteroidi inalatori per la riduzione della componente infiammatoria.²⁴ Studi precedenti^{40,41} su pazienti con asma persistente hanno mostrato sia un miglioramento del FEV_1 % del teorico che un miglioramento variabile dei parametri clinici dopo alte dosi di corticosteroidi inalatori in confronto con l'utilizzo di dosi moderate. Questo è compatibile con uno studio precedente di fisiopatologia⁴² che ha utilizzato l'elio e ha evidenziato che la sede principale di limitazione al flusso in asmatici non fumatori risiede nelle vie aeree prossimali, mentre nei fumatori nelle piccole vie.

Nello studio di Szeffler e coll.⁴⁰ l'analisi *post hoc* dei dati ha rivelato che gli asmatici con la maggior risposta del FEV_1 avevano alti livelli di FENO, eosinofili nell'espettorato $> 2\%$, aumento del FEV_1 dopo salbutamolo $> 15\%$ e storia di asma per meno di 10 anni. In assenza di questi fattori gli asmatici non hanno avuto miglioramento con i corticosteroidi inalatori.

La nostra attuale osservazione di aumentato CANO come fonte di infiammazione endogena è compatibile con il nostro studio precedente²¹ in asma refrattaria da moderata a grave e con lo studio di Berry e coll.²⁶ ed i risultati di Lehtimaki e coll.²⁴ in asmatici di grado lieve. Nel presente studio, l'incremento del CANO era un fattore predittivo per le riacutizzazio-

ni asmatiche indipendentemente dal valore basale del FEV_1 (% del teorico). Inoltre, abbiamo precedentemente dimostrato che un trattamento di 5 giorni con 30 mg di prednisone è in grado di sopprimere gli elevati livelli di CANO.²¹ Berry e coll.²⁶ hanno ottenuto risultati simili dopo 30 mg di prednisone per 14 giorni. Crediamo che l'elevato CANO rifletta l'infiammazione nelle vie aeree distali e/o degli alveoli e non sia dovuto alla contaminazione in senso assiale delle piccole vie aeree.³⁵ A sostenere questo concetto esistono studi relativi alle cellule infiammatorie nel BAL⁴³ e nelle biopsie transbronchiali in asmatici.⁴⁴ Inoltre, Berry e coll.²⁶ hanno riportato una buona concordanza tra aumentati livelli di CANO e presenza di eosinofili nel BAL.²⁶ Le osservazioni di Mauad e colleghi⁴⁵ hanno dimostrato una riduzione e frammentazione delle fibre elastiche subepiteliali a livello delle vie aeree prossimali nell'asma fatale. Mauad e coll.⁴⁶ hanno anche osservato una frammentazione e riduzione delle fibre elastiche che collegano i piccoli bronchioli al parenchima polmonare, ma non a livello degli alveoli distali. Queste alterazioni strutturali potrebbero contribuire sia alla perdita di elasticità polmonare descritta in questo lavoro e precedentemente^{21,37,38} che all'interruzione dell'interdipendenza vie aeree-parenchima.

In conclusione, le misurazioni del FEV_1 % del teorico post-broncodilatatore e del FENO in pazienti affetti da asma, non fumatori, in trattamento e in fase di stabilità clinica potrebbero aiutare a stratificare il rischio per successive riacutizzazioni. Sono necessari ulteriori studi per validare e confermare i valori soglia del FEV_1 % del teorico e del FENO. Infine, è importante determinare il ruolo terapeutico di alte dosi di corticosteroidi e/o di altri antiinfiammatori nel ridurre i livelli di FENO, migliorare la limitazione al flusso e ridurre le riacutizzazioni asmatiche.

RINGRAZIAMENTI: Ringraziamo Christy Kirkendall e Michelle Curry per l'arruolamento e la coordinazione dei pazienti e Aia White-Podue e Donna Robertson per la preparazione del manoscritto.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Rabe KF, Vermeire PA, Soriano J, et al. Clinical management of asthma in 1999: the Asthmatics Insights and Reality in Europe (SAIRE) study. *Eur Respir J* 2000; 16:802-807
- 2 Pendergraft TB, Stanford RH, Beasley R, et al. Rates and characteristics of intensive care unit admissions and intubations among asthma-related hospitalizations. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93:29-35
- 3 Gelb AF, Schein A, Nussbaum E, et al. Risk factors for near-fatal asthma. *Chest* 2004; 126:1138-1146
- 4 Dolan CM, Fraher KE, Bleecker ER, et al. Design and baseline characteristics of the Epidemiology and National History of Asthma, Outcomes, and Treatment Regimens (TENOR) study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-manage asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92:32-39

- 5 Stempel DA. The myth of mild asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89:340–343
- 6 Kitch BT, Palatal AD, Kuntz KM, et al. A single measure of FEV₁ is associated with risk of asthma attacks in long-term follow up. *Chest* 2004; 126:1875–1882
- 7 Kharitonov SA, Gonio F, Kelly C, et al. Reproducibility of exhaled nitric oxide measurements in healthy and asthmatic adults and children. *Eur Respir J* 2003; 21:433–438
- 8 Kharitonov SA, Barnes PJ. Inhaled markers of pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1693–1722
- 9 Dupont IJ, Demedts MG, Verleden GM. Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. *Chest* 2003; 123:751–756
- 10 Deykin A, Massaro AF, Drazen JM, et al. Exhaled nitric oxide as a diagnostic test for asthma: online versus offline techniques and effect of flow rate. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1597–1601
- 11 Smith AD, Cowan JO, Filsell S, et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:473–478
- 12 Berkman N, Avitol A, Breuer R, et al. Exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma: comparison with bronchial provocation tests. *Thorax* 2005; 60:383–388
- 13 Sandrini A, Ferreira I, Gutierrez C, et al. Effect of montelukast on exhaled nitric oxide and nonvolatile markers of inflammation in mild asthma. *Chest* 2003; 124:1334–1340
- 14 Jones SL, Kittelson J, Cowan JO, et al. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:738–743
- 15 Leuppi JD, Salome CM, Jenkins CR, et al. Predictive markers of asthma exacerbation during stepwise dose reduction of inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:406–412
- 16 Jatakanon A, Lim S, Barnes PJ. Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:64–72
- 17 Pijnenberg MW, Hofhuis W, Hop WC, et al. Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission. *Thorax* 2005; 60:215–218
- 18 Stirling RG, Kharitonov SA, Campbell D, et al. Increase in exhaled nitric oxide levels in patients with difficult asthma and correlation with symptoms and disease severity despite treatment with oral and inhaled corticosteroids. *Thorax* 1998; 53:1030–1034
- 19 Green RH, Brighting CE, McKenna S, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts in randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1715–1721
- 20 Covar RA, Szeffler SJ, Martin RJ, et al. Relation between exhaled nitric oxide and measures of disease activity among children with mild-to-moderate asthma. *J Pediatr* 2003; 142:469–475
- 21 Gelb AF, Flynn Taylor C, Nussbaum E, et al. Alveolar and airway sties of nitric oxide inflammation in treated asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:737–741
- 22 van Rensen EL, Straathof KC, Vasselic-Charvat MA, et al. Effect of inhaled steroids on airway hyperresponsiveness, sputa eosinophils, and exhaled nitric oxide levels in patients with asthma. *Thorax* 1999; 54:403–408
- 23 Smith AD, Cowan, JD, Brassett KP, et al. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005; 352:2163–2173
- 24 Lehtimäki L, Kankaanranta H, Saarelainen S, et al. Inhaled fluticasone decreases bronchial but not alveolar nitric oxide output in asthma. *Eur Respir J* 2001; 18:635–639
- 25 Lim S, Jatakanon A, Meah S, et al. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in mild to moderately severe asthma. *Thorax* 2000; 55:184–188
- 26 Berry M, Hargadon B, Morgan A, et al. Alveolar nitric oxide in adults with asthma. *Eur Respir J* 2005; 25:986–991
- 27 Payne DNR, Adcock IA, Wilson NM, et al. 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; 164:1376–1381
- 28 Ricciardolo FM. Multiple roles of nitric oxide in the airways. *Thorax* 2003; 58:175–182
- 29 Hamid Q, Springall DR, Riveres-Moreno V, et al. Induction of nitric oxide synthase in asthma. *Lancet* 1993; 342:1510–1513
- 30 National Asthmatic Education and Prevention Program. Guidelines for the diagnosis and management of asthma: expert panel report 2. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, 1997; Publication No. 97–4051
- 31 British Thoracic Society (BTS) and Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guidelines on the management of asthma. *Thorax* 2003; 58:i1–i94
- 32 Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO Workshop Report. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, 2002. Publication No. 02–3659
- 33 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; 171:912–930
- 34 Kharitonov S, Alving K, Barnes PJ. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations: the European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1997; 10:1683–1693
- 35 Silkoff PE, McClean PA, Slutsky AS, et al. Marked flow-dependence of exhaled nitric oxide using a new technique to exclude nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:260–267
- 36 Tsoukias NM, George SC. A two-compartment model of pulmonary nitric oxide exchange dynamics. *J Appl Physiol* 1998; 85:653–666
- 37 Gelb AF, Zamel N. Unsuspected pseudophysiologic emphysema in chronic persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1778–1782
- 38 Gelb AF, Licuanan J, Shinar CM, et al. Unsuspected loss of lung elastic recoil in chronic persistent asthma. *Chest* 2002; 121:715–721
- 39 Harkins MS, Fiato K-L, Iwamoto GK. Exhaled nitric oxide predicts asthma exacerbation. *J Asthma* 2004; 41:1–6
- 40 Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 190:410–418
- 41 Bateman ED, Boushey H, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved: the Gaining Optimal Asthma Control Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:836–844
- 42 Antic R, Macklem PT. The influence of clinical factors on site of airway obstruction in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114:851–859
- 43 Miranda C, Busacker A, Balzar S, et al. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:101–108
- 44 Kraft M, Djukanovic R, Wilson S, et al. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1505–1511
- 45 Mauad T, Xavier AC, Saldiva PH, et al. Elastosis and fragmentation of fibers of the elastic system in fatal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:968–975
- 46 Mauad T, Silva LFF, Santos MA, et al. Abnormal alveolar attachments with decreased elastic fiber content in distal lung in fatal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:857–862