

# FeNO bei pädiatrischem Asthma

Prim. Univ.-Prof. Dr. Angela Zacharasiewicz

Potentielle Interessenskonflikte:

Adboard: Sanofi, Chiesi, Vertex

Vorträge: Astra Zeneca, Novartis, Vertex, Chiesi, GSK

Expertenstatement: Vertex, Sanofi, Chiesi

Honorare von Meducately, Medical Dialogue

Mitglied der Europäischen Task Force zur Asthma Diagnose bei Kindern von 5 bis 16 Jahren

AWFM LL: Schweres kindliches Asthma

AWFM LL: Asthma

# • Therapeutische Herausforderungen beim kindlichen Asthma



## • Inhalative Therapie und SPACER

## • Bedeutung von FeNO

### Auswahl Inhalationshilfe (Spacer)

- △ auf Grund antimikrob. Technologie
- ◊ wenn mit Maske verwendet
- Auskochen (100°C) möglich
- † Details s. Gebrauchsinfo
- ‡ low static
- D Druckpatrone wird direkt eingesetzt
- G nur pMDIs von GSK
- U Universeller Adapter

Inhalationshilfe (Spacer)*	Eigenschaften											
	Kleinkinder (bis 6 Monate)	Kinder (1-7 Jahre)	Kinder ab 6 Jahre	Volumen (mL)	Adapter	Masken-Optionen	Inhalationsventil und Expirationsventil	Haltehilfe	Flussratensignal	Antistatisch (K = Kammer, M = Maske)	Austausch (nach Monaten)	Geschwülstmaschine <sup>†</sup>
<b>Able Spacer 2</b>	12	1-5	✓	210	U	✓	✓	X	✓ <sup>◊</sup>	K+M <sup>†</sup>	12	X <sup>△</sup>
<b>ACE Kit</b>	X	X	✓	170	D	✓	✓	X	✓	X	12	✓
<b>AeroChamber Plus</b>	18	1-5	✓	149	U	✓	✓	X	✓	K	12	✓
<b>AeroChamber 2go</b>	X	5	✓	145	U	X	✓	X	X	K	12	✓
<b>RC Chamber</b>	12	1-5	✓	160	U	✓	✓	X	X	K	12	✓
<b>Babyhaler mini</b>	12	X	X	350	G	✓	✓	X	X	X	6-12	X
<b>Babyhaler standard</b>	X	1-6	X	350	G	✓	X	X	X	X	6-12	X
<b>Vortex</b>	24	2-6	✓	205	U	✓	✓	✓	X	K	12	✓



**Sch**  
Zur Risikoeinschätzung und Stillzeit wachstumsmedizinischer  
**Information**  
• Bewertung 08/2022; Risikodiffereenz-Risiko-liche oder Teratogen (bei Kombi vorliegt, e-Embryotox systematis Erfahrungs

- Therapeutische Herausforderungen beim **kindlichen Asthma**

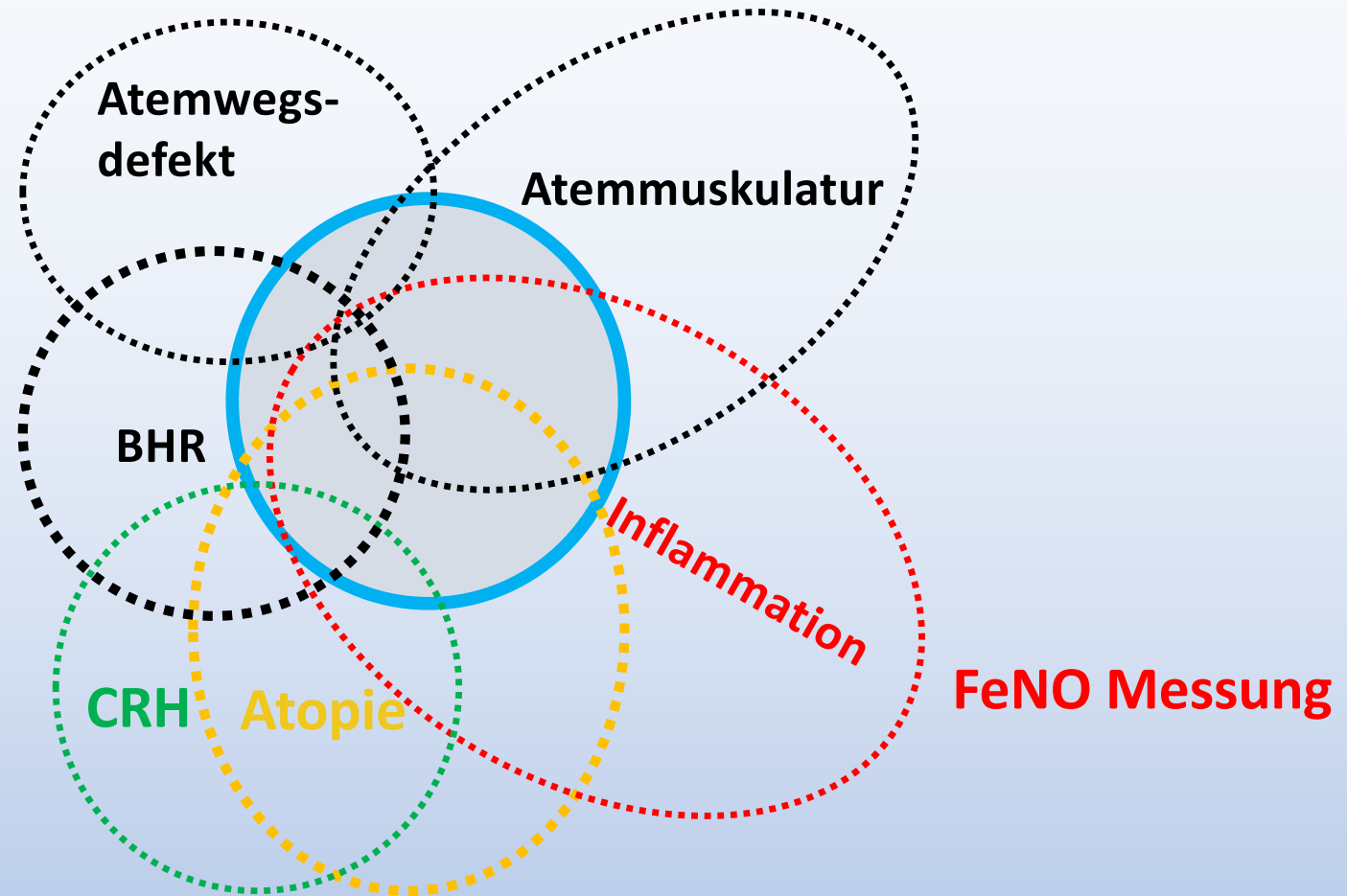


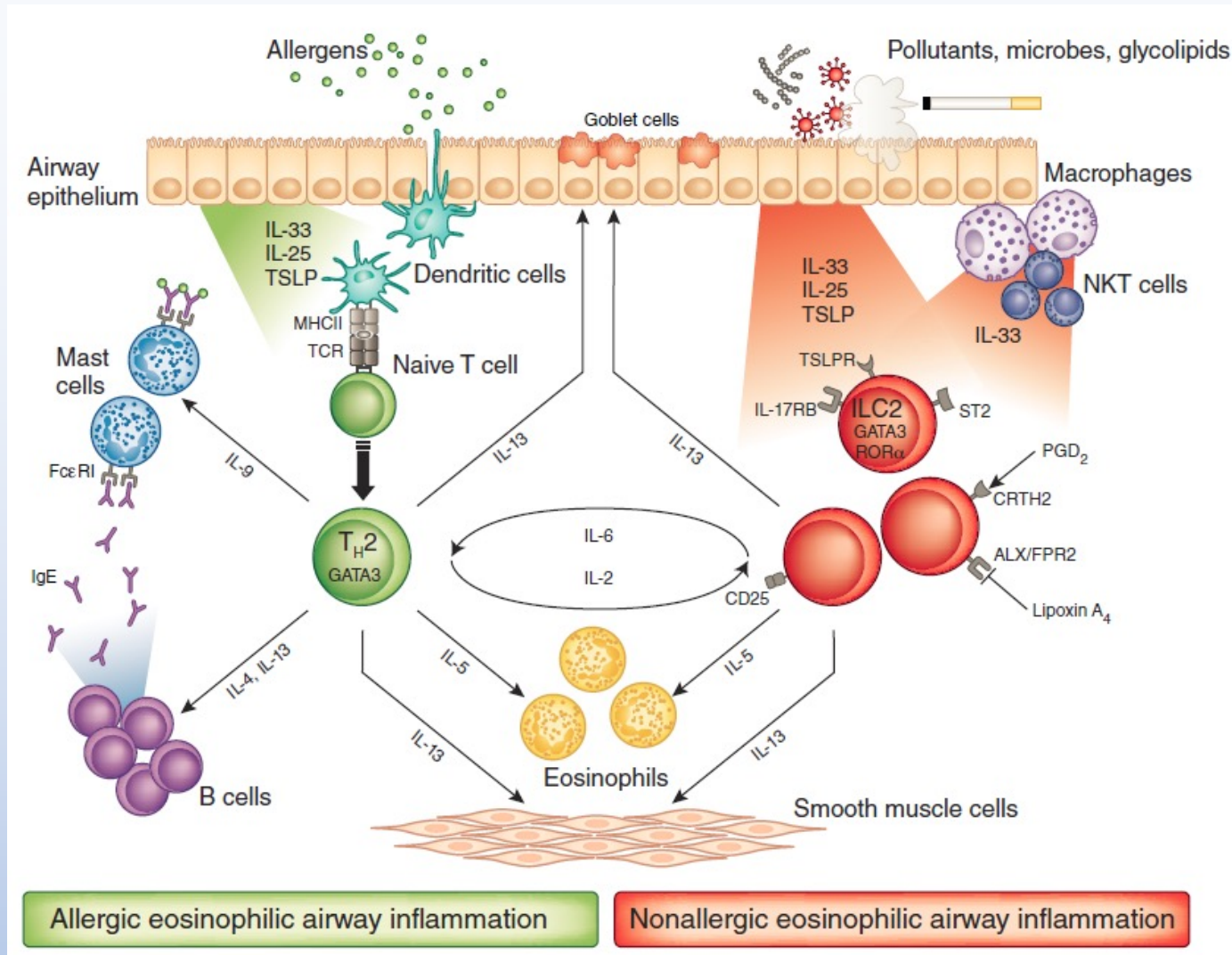
- Inhalative Therapie und SPACER

- Bedeutung von FeNO



# ASTHMA





**ILC2: Type 2 innate lymphoid cells**

# Herausforderungen

## Diagnostik

- Viele Differentialdiagnosen
- Häufige Infekte
- Feuchter persist. Husten
- oft keine objektiven Messungen möglich

# Difficult to treat ?



## Differentialdiagnose

- Tracheomalazie
- PCD
- Fremdkörper
- Bronchiolitis
- VCD
- CF
- Immunodefizienz
- Herzerkrankungen

## Difficult to treat

- Inhalationstechnik
- Adhärenz
- ETS
- Comorbiditäten
- Allergie
- Adipositas
- Soziales Umfeld



# Herausforderungen

## Diagnostik

- Viele Differentialdiagnosen
- Häufige Infekte
- Feuchter persist. Husten
- oft keine objektiven Messungen möglich

## Therapie & Monitoring

- Symptom Bericht oft über Dritte
- keine freie Entscheidung
- normale Lungenfunktion trotz schweren Asthmas möglich
- Mitarbeit und Therapieadhärenz zu jedem Zeitpunkt eine Herausforderung

# Herausforderungen

## Diagnostik

- Viele Differentialdiagnosen
- Häufige Infekte
- Feuchter persist. Husten
- oft keine objektiven Messungen möglich

## Therapie & Monitorings

- Symptom Report über Dritte
- keine freie Entscheidung
- normale Lungenfunktion trotz schweren Asthmas möglich
- Mitarbeit und Therapieadhärenz zu jedem Zeitpunkt eine Herausforderung

Ziel ist Beschwerdefreiheit

# Asthma-Kontrolle

Kriterium (letzten 4 Wochen) <sup>†</sup>	Kontrolliertes Asthma (alle Kriterien erfüllt)	Teilweise kontrolliertes Asthma (1 bis 2 Kriterien innerhalb 1 Woche)	Unkontrolliertes Asthma
Symptome tagsüber	< 2x pro Woche nein <sup>#</sup>	> 2x pro Woche ja <sup>#</sup>	Drei oder mehr Kriterien des "teilweise kontrollierten Asthma" innerhalb einer Woche erfüllt
Einschränkungen von Aktivitäten im Alltag	nein	ja	
Nächtliche/s Symptome/Erwachen	nein	ja	
Einsatz einer Bedarfsmedikation/ Notfallbehandlung	< 2x pro Woche nein <sup>#</sup>	> 2x pro Woche ja <sup>#</sup>	
Lungenfunktion (PEF oder FEV1)	normal	< 80 % des Sollwertes (FEV1) oder oder des persönlichen Bestwertes (PEF)	
Exazerbation <sup>†</sup>	nein	ein oder mehrere pro Jahr	eine pro Woche

**\* bei KINDERN: KEINE SYMPTOME, KEINE BEDARFSMEDIKATION!**



# European Respiratory Society clinical practice guidelines for the diagnosis of asthma in children aged 5–16 years

Erol A. Gaillard<sup>1,2</sup>, Claudia E. Kuehni <sup>3,4</sup>, Steve Turner <sup>5</sup>, Myrofora Goutaki <sup>3,4</sup>, Karl A. Holden<sup>1</sup>, Carmen C.M. de Jong <sup>3</sup>, Christiane Lex<sup>6</sup>, David K.H. Lo<sup>1,2</sup>, Jane S. Lucas <sup>7,8</sup>, Fabio Midulla <sup>9</sup>, Rebeca Mozun <sup>3</sup>, Giorgio Piacentini<sup>10</sup>, David Rigau<sup>11</sup>, Bart Rottier<sup>12,13,14</sup>, Mike Thomas <sup>15</sup>, Thomy Tonia<sup>3</sup>, Jakob Usemann <sup>16,17</sup>, Ozge Yilmaz<sup>18</sup>, Angela Zacharasiewicz <sup>19</sup> and Alexander Moeller <sup>17</sup>

<sup>1</sup>Dept of Respiratory Sciences, Leicester NIHR Biomedical Research Centre (Respiratory theme), University of Leicester, Leicester, UK.

<sup>2</sup>Dept of Paediatric Respiratory Medicine, Leicester Children's Hospital, University Hospitals Leicester, Leicester, UK. <sup>3</sup>Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Bern, Switzerland. <sup>4</sup>Paediatric Respiratory Medicine, Children's University Children's Hospital, University of Bern, Bern, Switzerland. <sup>5</sup>Child Health, University of Aberdeen, Aberdeen, UK. <sup>6</sup>Dept of Paediatric Cardiology, Intensive Care Medicine and Neonatology with Paediatric Pulmonology, University Medical Center Goettingen, Goettingen, Germany.

<sup>7</sup>Primary Ciliary Dyskinesia Centre, National Institute for Health Research, Southampton Biomedical Research Centre, University Hospital Southampton NHS Foundation Trust, Southampton, UK. <sup>8</sup>University of Southampton Faculty of Medicine, School of Clinical

# KEIN EINZELTEST DIAGNOSTIZIERT ASTHMA

## Überdiagnostik ↔ Unterdiagnostik

Evidenz basierte Practice Guideline zur Asthmediagnose bei Kinder zwischen 5 und 16 Jahren

- 9 PICO Fragen (Population, Intervention, Comparator und Outcome)
- Outcome: diagnostische Treffsicherheit, Sensitivität und Spezifität
- Systematische Literatur Recherche nach Studien, die diese PICO Fragen beantworten
- Alle Task Force Mitglieder haben eine gemeinsame finale Entscheidung über gesamte inkludierte Literatur getroffen
- Qualität der Evidenz wurde mittels Grade Strategie evaluiert

# Vorgangsweise

- systematische Literatursuche nach Studien, die PICO Frage beantworten können
- Ergebnissen und Qualität der Evidenz werden in EtD Tabellen analysiert
- Dabei werden beurteilt:
  - Risk of bias: Studiendesign, lost of follow up, etc.
  - Indirectness: zB keine direkte Vergleichbarkeit zweier Studienmedikamente
  - Inconsistency: Studien kommen zu unterschiedlichen Schlüssen
  - Imprecision: Ungenauigkeit des Ergebnisses lässt eine breite Spanne zwischen messbarem erwünschte Effekt und bedeutungslosem Effekt oder Schaden zu
  - (Publication bias)

# GRADE

(Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)

- Von der Evidenz zur Empfehlung:
  - Quality of evidence
  - Balance between benefits and harms
  - Werte, Meinung und Einschätzung der Betroffenen
  - Kosten
- Dadurch kommt man dann zu 2 Arten von Empfehlungen:
  - Strong (“We recommend...”)
  - Conditional (“We suggest...”)

Dadurch entsteht eine transparente Information über den Entscheidungsprozess und bestärkt PatientInnen und KlinikerInnen eine informierte Entscheidung zu treffen.

TF empfiehlt,

die Diagnose Asthma **nicht** nur auf Symptomen aufzubauen

(strong recommendation against the intervention, moderate quality of evidence)

Spirometrie als Teil des Work ups zur Diagnose Asthma anzuwenden

(strong recommendation for the intervention, moderate quality of evidence)

BDR Tests bei allen Kindern mit  $FEV_1 < LLN$  or 80% predicted and/or  $FEV_1/FVC < LLN$  or 80% predicted

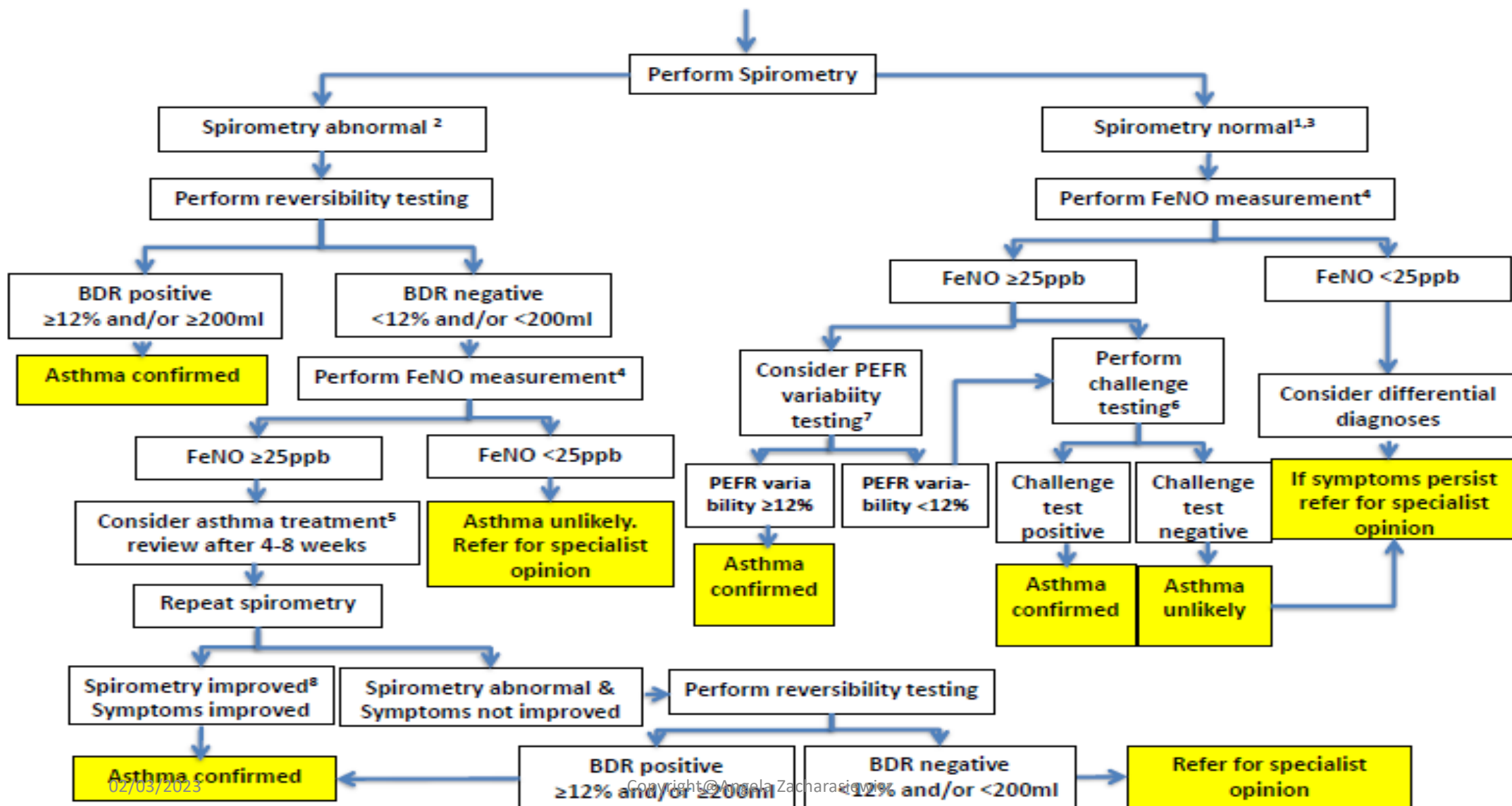
(strong recommendation for the intervention, low quality of evidence)

eine FeNO Messung als Teil des Work ups zur Diagnose Asthma anzuwenden

(strong recommendation for the intervention, moderate quality of evidence)



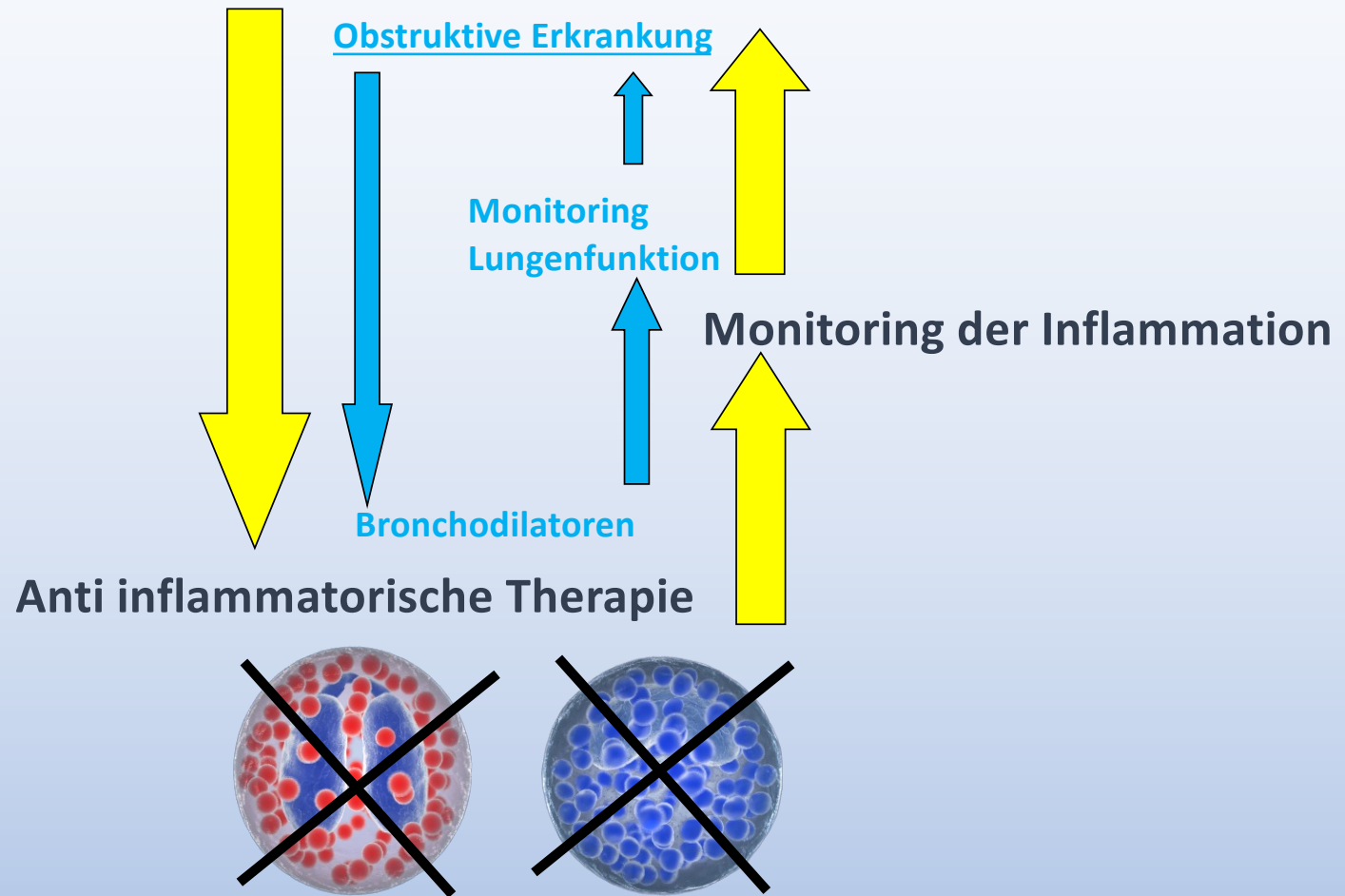
Child aged 5 to 16 years with symptoms of asthma (wheeze\* +/- cough +/- breathing difficulty)



02/03/2023

Copyright © Angela Zacharaciovic

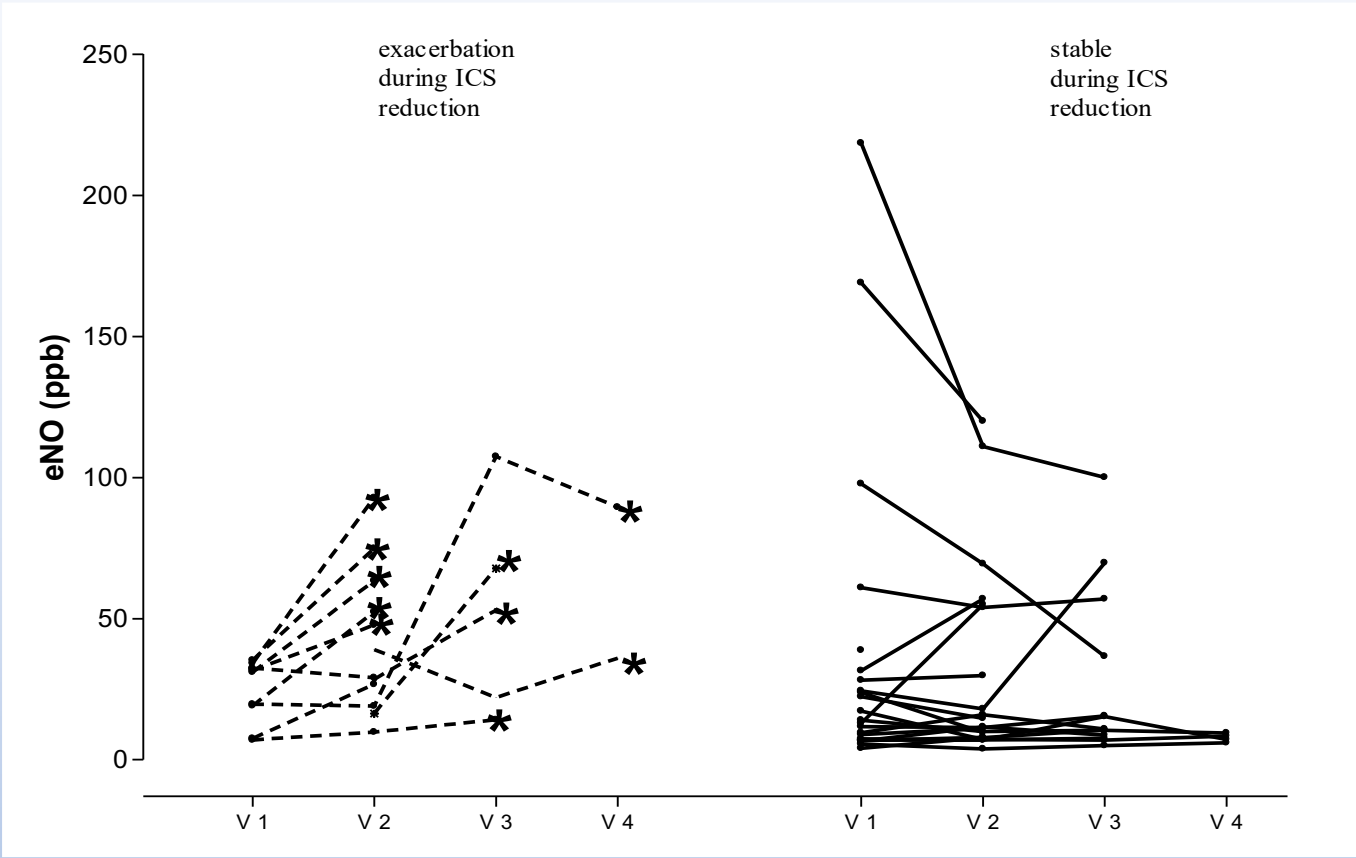
# Asthma: Inflammatorische Erkrankung

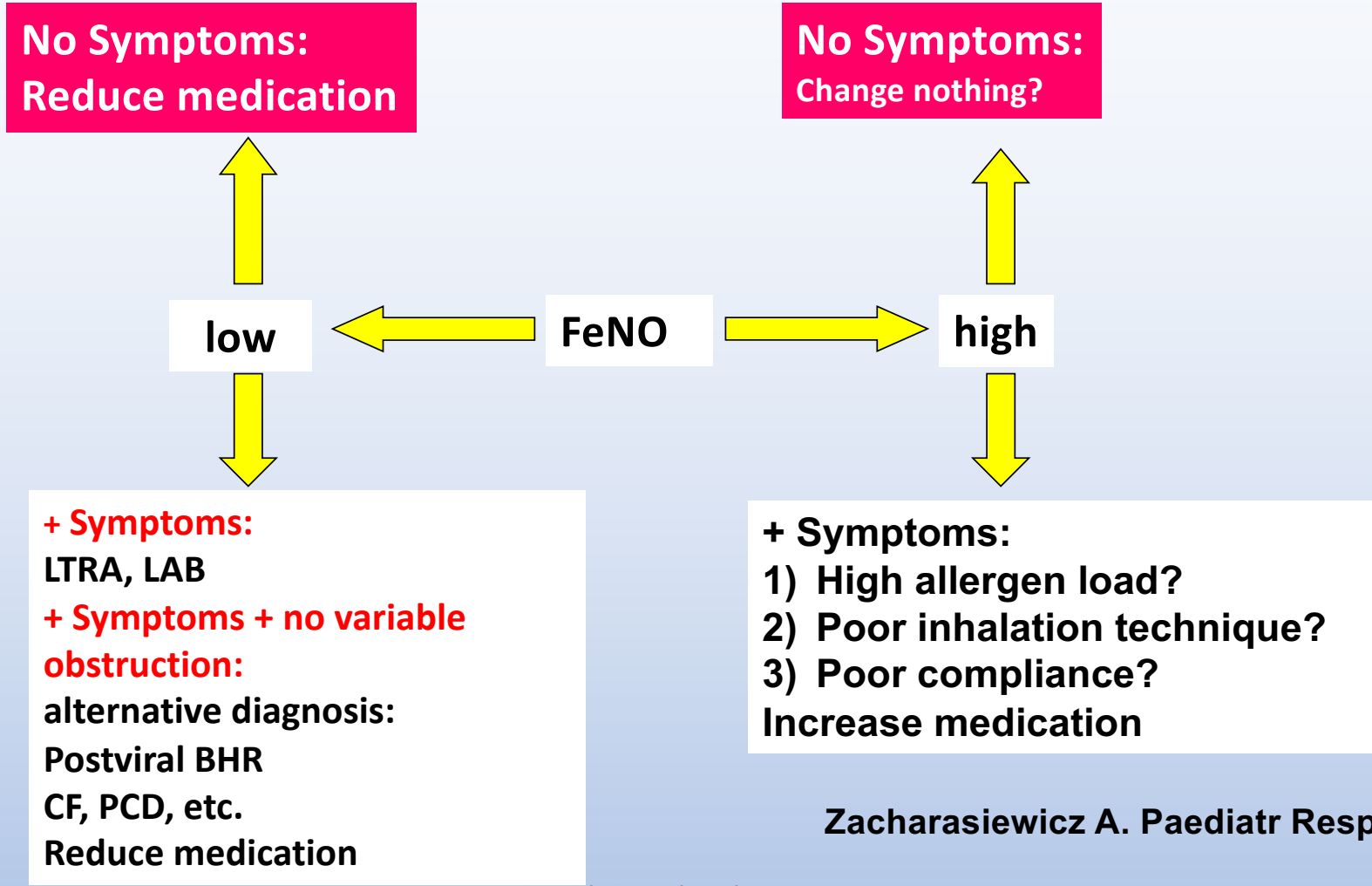


# Criteria for the ideal asthma control measure

- Non-invasive
- Reproducible
- Easy to use
- Cheap

## FeNO during stepwise ICS reduction in exacerbated and stable children



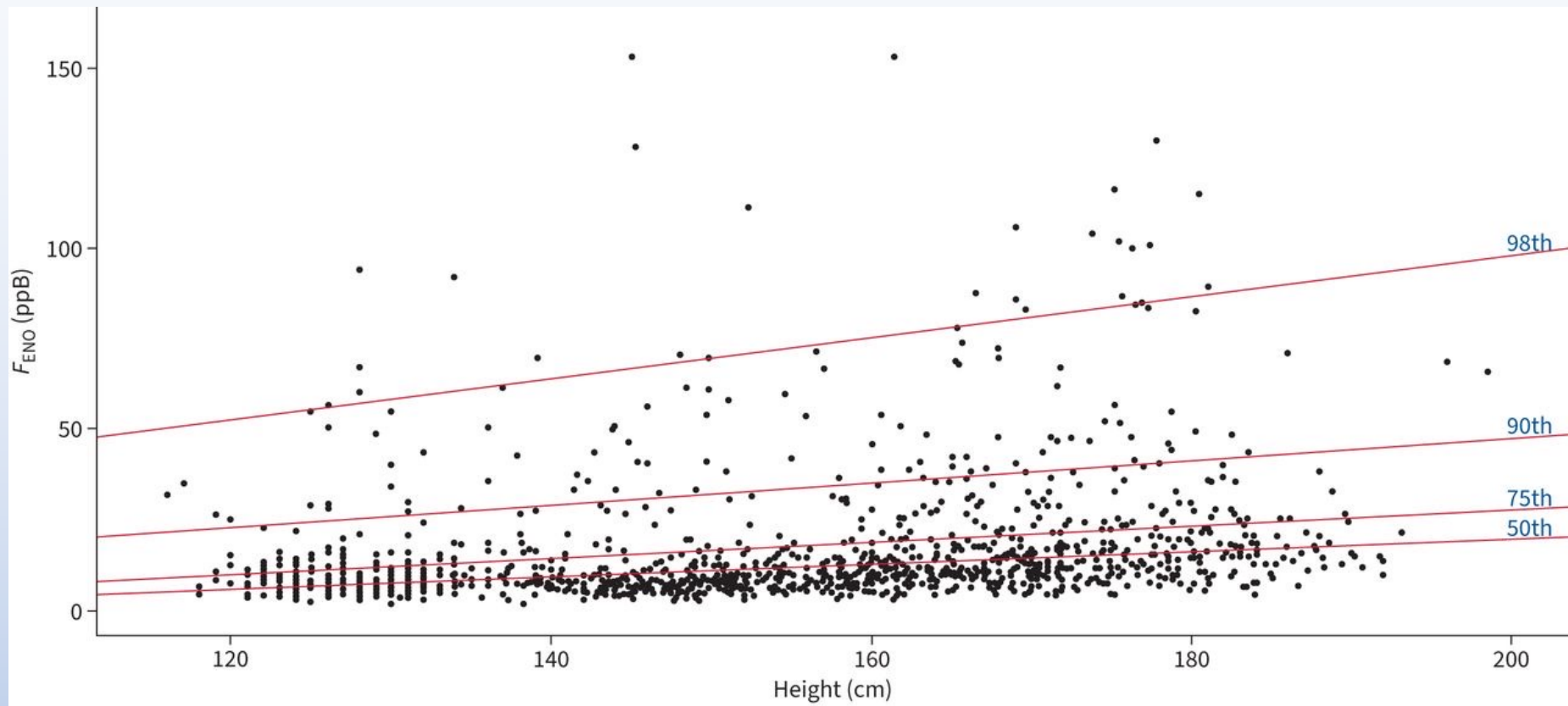


Zacharasiewicz A. Paediatr Respir Rev. 2007

# Offene Fragen

- Individuelle cut off points (“personal best”)
- Hohes  $FE_{NO}$  bei asymptomatischen Patienten
  - Subclinical loss of Control ?
  - Allergen Exposure ?
  - High baseline FeNO ?
  - Compliance ?
- Häufige Messungen
- Bedeutung bei non-atopischen asthmatischen Patienten
- Bedeutung bei sehr mildem Asthma
- Refundierung

**Percentile chart for nonasthmatic children and adolescents.**



Ran Wang et al. ERJ Open Res 2022;8:00319-2022

Cut off	Single studies					All studies	
	Sivan 2009 (23) N=144	Brouwer 2010 (12) N=58	Woo 2012 (33) N=245	Grzelewski 2014 (24) N=1784	De Jong 2019 (11) N=111	Mean	Youdens Index (Sens + Spec - 100)
>15 ppb	Sens: 90 Spec: 70	Sens: 68 Spec: 33	Sens: 72 Spec: 67		Sens: 70 Spec: 74	Sens: 75 Spec: 61	36
>16 ppb		Sens: 68 Spec: 36		Sens: 59 Spec: 47	Sens: 68 Spec: 77	Sens: 65 Spec: 53	16
>17 ppb		Sens: 63 Spec: 36			Sens: 64 Spec: 77	Sens: 64 Spec: 57	19
>18 ppb		Sens: 58 Spec: 38			Sens: 61 Spec: 84	Sens: 60 Spec: 61	21
>19 ppb	Sens: 86 Spec: 89	Sens: 58 Spec: 38			Sens: 59 Spec: 84	Sens: 68 Spec: 70	38
>20 ppb		Sens: 53 Spec: 38	Sens: 61 Spec: 81		Sens: 59 Spec: 87	Sens: 58 Spec: 68	26
>21 ppb		Sens: 53 Spec: 41	Sens: 57 Spec: 87		Sens: 55 Spec: 87	Sens: 55 Spec: 72	27
>22 ppb		Sens: 53 Spec: 44	Sens: 54 Spec: 87		Sens: 53 Spec: 90	Sens: 53 Spec: 74	27
>23 ppb		Sens: 53 Spec: 44	Sens: 52 Spec: 91		Sens: 50 Spec: 90	Sens: 52 Spec: 78	30
>24 ppb		Sens: 53 Spec: 49	Sens: 50 Spec: 91		Sens: 50 Spec: 94	Sens: 51 Spec: 78	29
>25 ppb	Sens: 75 Spec: 89	Sens: 53 Spec: 49	Sens: 50 Spec: 92		Sens: 48 Spec: 94	Sens: 57 Spec: 81	38
>30 ppb		Sens: 47	Sens: 43		Sens: 43	Sens: 44	21



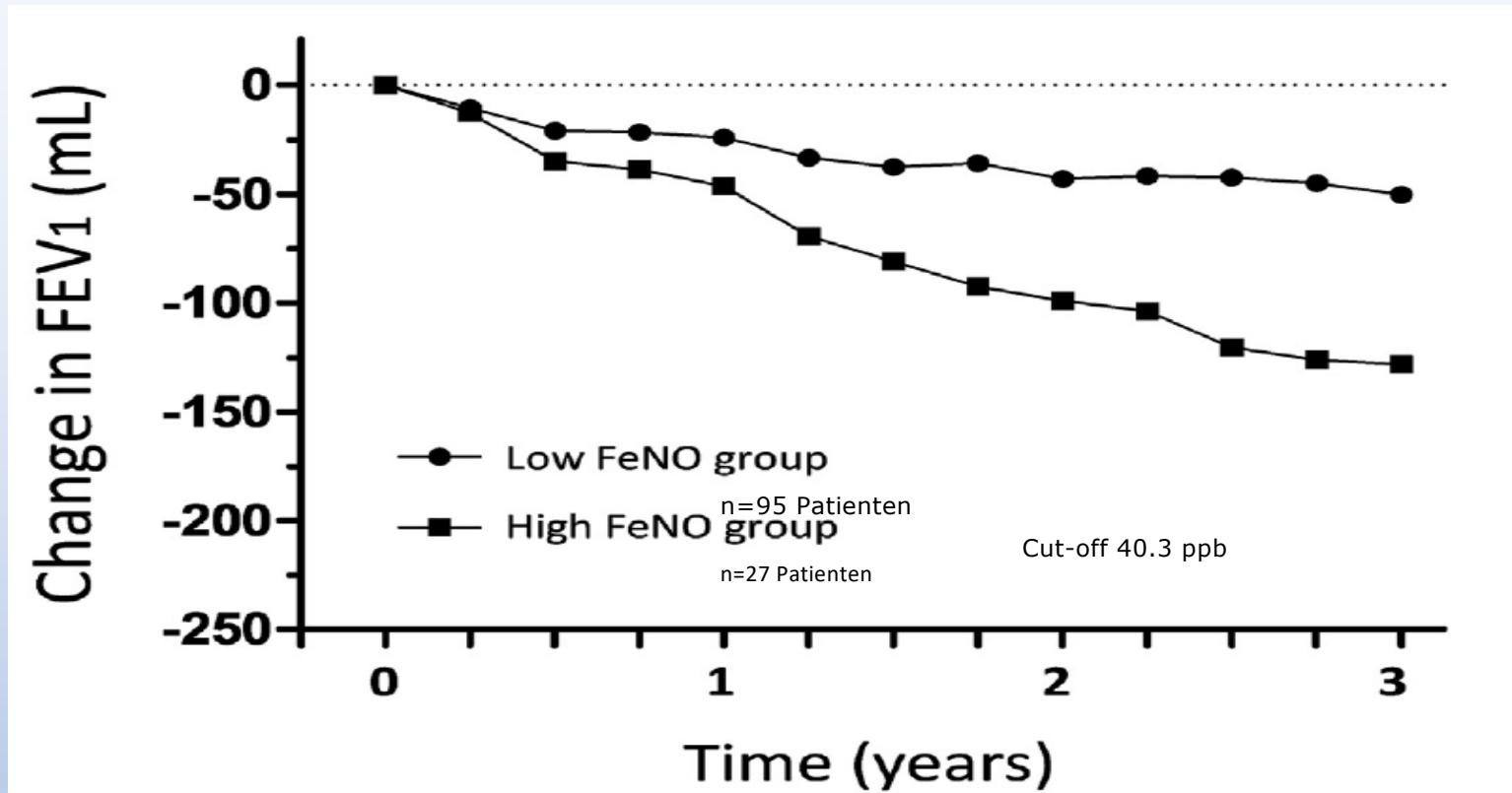
# Systematisches Literatur Review zu FeNO als Vorhersagewert für klinisches Outcome

- Review der Literatur: 35 Artikel
- Rolle von **hohem FeNO als prognostischer Marker eine beschleunigen Abfall der Lungenfunktion** bei neu diagnostizierten erwachsene Asthmatiker und bei moderatem und schwerem Asthma unter optimaler Therapie - aber nicht genügend Daten bei Kindern
- Verwendung von FeNO-based management Algorithm reduziert Exazerbationsrate, ABER....
- FeNO = Biomarker für Type 2 Inflammation
- LOC: FeNO >47ppb und FeNO >21 ppb (Pijnenburg Thorax 2005)

S Suppli Ulrik et al. European Clinical Respiratory J 2021

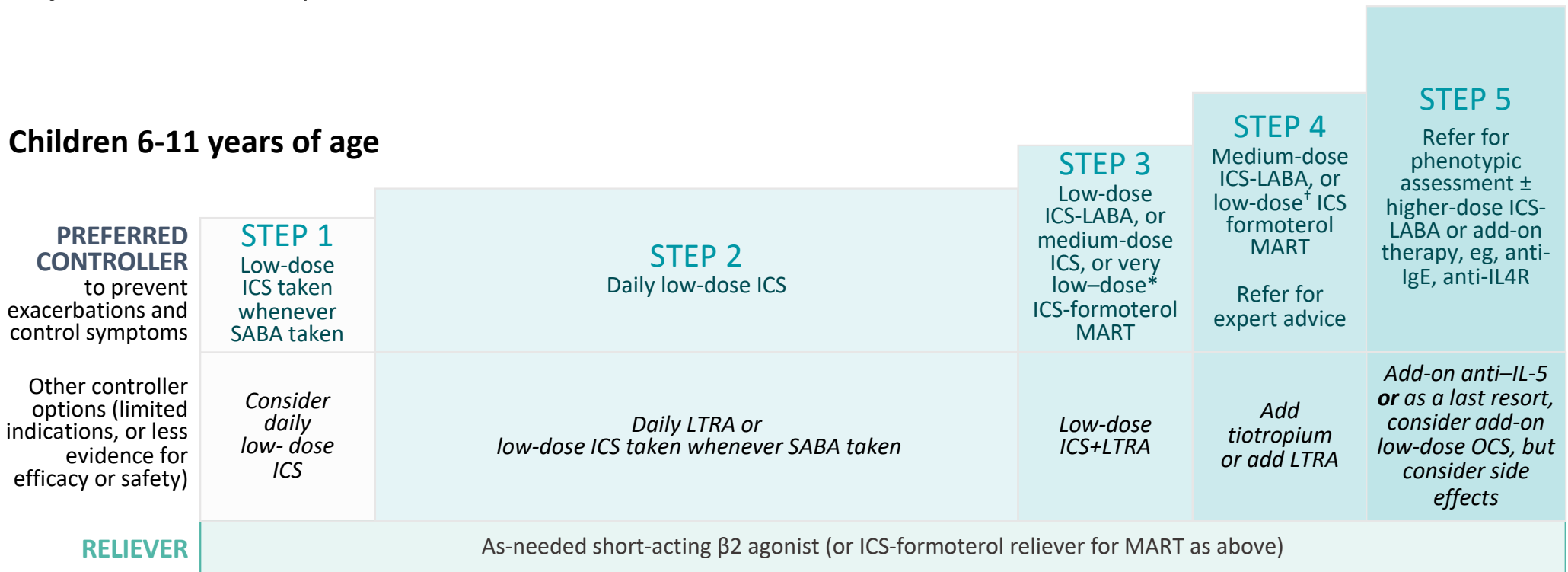
# Persistierend erhöhtes FeNO assoziiert mit Lungenfunktionsverschlechterung trotz klinisch kontrollierten Asthmas

(Matsunaga K et al., Allergy International 2016)



# Adjust treatment up and down for individual child's needs

## Children 6-11 years of age



- ©2022 Global Initiative for Asthma, all rights reserved. Use is by express license from the owner.
- \*Very low dose: BUD-FORM 100/6 µg. †Low dose: BUD-FORM 200/6 µg (metered doses).
- BUD-FORM, budesonide-formoterol; ICS, inhaled corticosteroid; IgE, immunoglobulin; IL, interleukin; IL4R, interleukin 4 receptor; LABA, long-acting beta-2 agonist; LTRA, leukotriene receptor antagonist;
- MART, maintenance and reliever therapy with ICS-formoterol; OCS, oral corticosteroid; SABA, short-acting beta-2 agonist.
- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Updated July 2022. <https://ginasthma.org/gina-reports/>. Accessed July 13, 2022.

FDA warning montelukast 03.2020— Statement of the Austrian working group of  
pediatric pulmonology and allergology

Zschocke A, Horak F, Eber E, Riedler S, Zacharasiewicz A.

FDA warning montelukast 03.2020—Statement of the Austrian working group of  
pediatric pulmonology and allergology. *Wien Klin Wochenschr* **134**, 86–88 (2022)

.....indications for use (from the age of 6 months) include mild to moderate asthma, seasonal allergic rhinitis with asthma, and the prevention of exercise-induced asthma episodes.....

advises that treatment with montelukast should be started only after critical evaluation. Treatment should be stopped on the occurrence of any neuropsychiatric side effects.

# Montelukast

- 1998—Marketing approval of montelukast starting age 6 mo
- 2008—US Food and Drug Administration (FDA) posts early communication about investigating a possible association between use of montelukast and behaviour or mood changes, suicidality, and suicide
- 2009—Adaptation of US product information and patient information leaflet of montelukast to include
  - agitation, aggressive behaviour or hostility, anxiousness, depression, disorientation, dream abnormalities (up to 1/100 )
  - Attention problem (1/1.000)
  - suicidal thinking and behaviour (including suicide), hallucinations(1/10.000)

# Montelukast

- March 2019 EMA Review
  - stammering 1/10.000, esp. in children
  - obsessive-compulsive disorders 1/10.000
  - recommendation:
    - Side effects should be mentioned in leaflet
- September 2019 - British Drug Agency
  - Recommendation to consider risk benefit ratio
- October 2019 – German Drug Agency
  - Recommendation:
    - Point out neuropsychiatric reactions to patients
    - In case of neuropsychiatric side effects: risk benefit ratio should be carefully considered

# Montelukast

- March 2020 Boxed Warning FDA
  - strongest form of warning of the FDA
  - when medical studies suggest that taking a medication is associated with severe or life threatening side effects
- Recommendation:
  - For asthma: careful consideration of risk benefits ratio
  - Immediate discontinuation of montelukast and consultation with doctor, if such side effects occur



## Box 2: Neuropsychiatric reactions associated with montelukast<sup>7 8</sup>

### Uncommon ( $\geq 1/1000$ to $< 1/100$ )

- Agitation, including aggressive behaviour or hostility
- Sleep disturbances such as trouble sleeping, bad or vivid dreams, sleepwalking
- Depression
- Feeling anxious
- Restlessness or irritability

BMJ 2022;376:e067554

### Rare ( $\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1000$ )

- Memory problems
- Attention problems
- Tremor or shakiness, uncontrolled muscle movements

### Very rare ( $< 1/10\ 000$ )

- Obsessive-compulsive symptoms
- Hallucinations
- Stammering
- Suicidal thoughts and actions (including suicide)
- Disorientation or confusion

Copyright@Angela Zacharasiewicz



# Warnung

- Nutzen Risiko Abwägung!
- Information über mögliche Nebenwirkungen
- sofortiger Therapiestop wenn NW auftreten!
- Achtung: auch nach Absetzen neuropsychiatrische Effekte beschrieben
  
- Montelukast sollte für allergische Rhinitis nur bei Therapieversagen der anderen Medikationen in Erwägung gezogen werden

## Kind bis 5 Jahre

### Asthmakontrolle

Kriterien (für Symptome in letzten 4 Wochen)	Kontr.	Teilw. kontr.	Unkontr.
<b>Asthma-Symptome tagsüber</b> (für Symptome in letzten 4 Wochen)	Kein Kriterium positiv	1-2 Kriterien positiv	3-4 Kriterien positiv
<b>Asthma-Symptome nachts</b> (Aufwachen und Husten)			
<b>SABA-Bedarfsmedikation</b> (mehr als 1x/Woche)			
<b>Aktivitätseinschränkung wegen Asthma</b> (Spielt/läuft weniger als andere Kinder)			

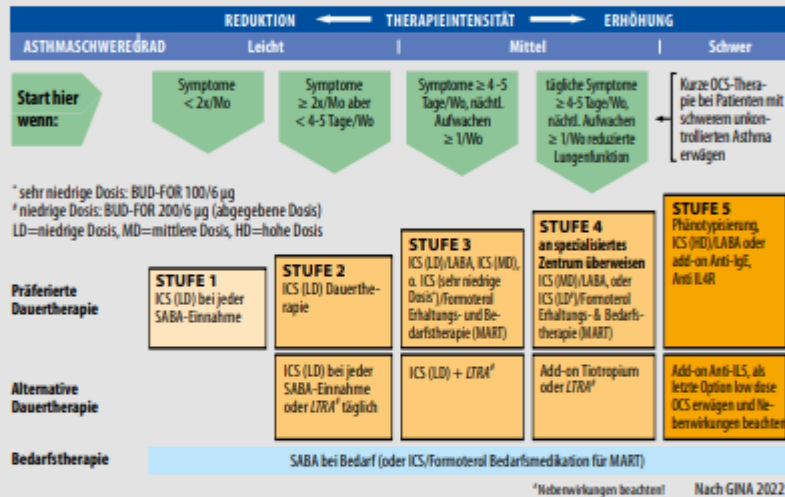
### ICS Tagesdosis (µg/d)

Wirkstoff	niedrige Dosis
	<b>GINA</b>
Beclometason (HFA-DA)	100 (≥ 5 J.)
Beclometason (EF-HFA-DA)	50 (≥ 5 J.)
Budesonid (Vernebler)	500 (≥ 1 J.)*
Fluticasonpropionat (HFA-DA)	50 (≥ 4 J.)
Mometasonfuroat (HFA-DA)	100 (≥ 5 J.)

\* Gilt für die Inhalation via Vernebler

<b>Präferierte Dauertherapie</b>	<b>STUFE 1</b>	<b>STUFE 2</b> tägl. niedrige ICS-Dosis	<b>STUFE 3</b> niedrige Dosis ICS verdoppeln	<b>STUFE 4</b> an spezialisiertes Zentrum überweisen, Dauertherapie fortführen
	<b>Alternative Dauertherapie</b>	ICS intermittierend bei viralem Infekt erwägen	LTRA <sup>†</sup> , ICS intermittierend bei respirator. Infekt	niedrige Dosis ICS + LTRA <sup>†</sup>
<b>Bedarfstherapie</b>	kurz wirksamer β <sub>2</sub> -Agonist (SABA) bei Bedarf			

## Kind 6-11 Jahre Asthma Stufentherapie (Asthmakontrolle – siehe Erwachsene)



### ICS Tagesdosis in (µg/d)

Wirkstoff	niedrige Dosis	mittlere Dosis	hohe Dosis	
			GINA 2022	ERS/ATS 2014
Beclometason (DPI)	–	–	–	≥ 800
Beclometason (HFA-DA)	100-200	>200-400	>400	≥ 320
Beclometason (EF-HFA-DA)	50-100	>100-200	>200	–
Budesonid (DPI)	100-200	>200-400	>400	≥ 800
Budesonid (Vernebler)	200-500	>500-1000	>1000	–
Ciclesonid (EF-HFA-DA)	80	>80-160	>160	≥ 160
Fluticasonpropionat (HFA-DA, DPI)	50-100	>100-200	>200	≥ 500
Fluticasonfuroat (DPI)		50	–	–
Mometasonfuroat (DPI)	–	–	–	≥ 500

\* Hinweis zu Wirkstoff- und Dosis-Angabe: Angaben zu Wirkstoff und Dosis sind nicht einheitlich. Wirkstoffe werden meist in Form eines Derivates Dosierungangaben beziehen sich je nach Produkt auf den Wirkstoff (w) oder ein Derivat (a, Abkömmling), auf die abgefüllte (m, metered dose) oder auf die verabreichte (d, delivered dose). In der vorliegenden Tabelle sind nur die Steroid-Grundsubstanzen angeführt (außer pharmakologische Eigenschaften).

SABA	<b>Wirkstoff</b> * (ATC R03.....)	Ha
	Salbutamol (AC02)	SUI NO SUI SUI
	Fenoterol (AC04)	BEI
SAMA	Ipratropium (BB01)	ATI
SABA+SAMA	Fenoterol + Ipratropium (AL01)	BEI BEI
	Salbutamol + Ipratropium (AL02)	COI COI
LABA/RABA	Salmeterol (AC12)	SEF SEF
	Formoterol (AC13) RABA: kann auch als Bedarfsmedikation eingesetzt werden	FOI FOI NO OXI
	Olodaterol (AC19)	STR
LABA	Tiotropium (BB04)	SPI SPI
	Acclidinium (BB05)	BRI EKL
	Glycopyrronium (BB06)	SEE
	Umeclidinium (BB07)	INC
+LABA	Vilanterol + Umeclidinium (AL03)	AN
	Indacaterol + Glycopyrronium (AL04)	ULI
	Formoterol +	BRI

# Biologika

Class	Name	Age*	Asthma indication*	Other indications*
Anti-IgE	Omalizumab (SC)	≥6 years	Severe allergic asthma	Nasal polyposis, chronic spontaneous urticaria
Anti-IL5	Mepolizumab (SC)	≥6 years	Severe eosinophilic/Type 2 asthma	Mepolizumab: EGPA, CRSwNP, hypereosinophilic syndrome
Anti-IL5R	Reslizumab (IV) Benralizumab (SC)	≥18 years ≥12 years		
Anti-IL4R	Dupilumab (SC)	≥6 years	Severe eosinophilic/Type 2 asthma, or maintenance OCS	Moderate-severe atopic dermatitis, CRSwNP
Anti-TSLP	Tezepelumab (SC)	≥12 years	Severe asthma	

Diagnosis and Management of Difficult-to-treat & Severe Asthma [Internet]. Global Initiative for Asthma - GINA. [zitiert 9. November 2022]. Verfügbar unter: <https://ginasthma.org/severeasthma/>

# Conclusio

- Asthma Diagnose Kriterien: **OBJEKTIVE TESTS!**
- Asthma Therapie: bei DÄ immer **SPACER**
- GINA New - **SABA only: OUT**
  
- **Wenn LTRA->**  
**Information über mögliche NW,**  
**Wenn auftreten: STOP!**



# Conclusio

- Differentialdiagnose
- Betreuung, Anpassung, Re-evaluierung, Neueinstellung, Monitoring
- Ziel ist Beschwerdefreiheit
- ETS



# Conclusio

## FeNO beim pädiatrischen Asthma

- Teil der Diagnostik
- Mehrfachmessungen und regelmässige Re-evaluierung
- Kein perfekter Gold standard, aber eine sinnvolle Ergänzung
- Cave: persistierend erhöhtes FeNO und Lungenfunktionsverschlechterung