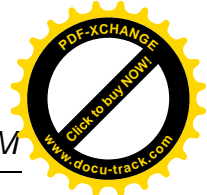
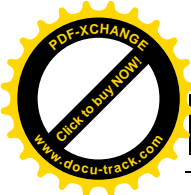


# NO MESSUNG BEI ASTHMA BRONCHIALE

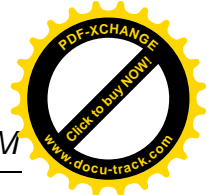
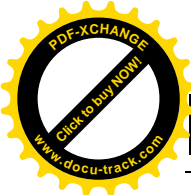
## KURZRECHERCHE

***Soweit in diesem Kontext personenbezogene Bezeichnungen nur in weiblicher oder nur in männlicher Form angeführt sind, beziehen sie sich generell auf Frauen und Männer in gleicher Weise.***



# 1 Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Fragestellung .....</b>	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>Kurzbericht .....</b>	<b>4</b>
<b>4</b>	<b>Hintergrund .....</b>	<b>6</b>
<b>5</b>	<b>Stickstoffmonoxid (FeNO) in den Atemwegen .....</b>	<b>7</b>
5.1	Entstehung von NO .....	7
5.2	Normwerte von FeNO .....	7
5.3	FeNO und Asthma bronchiale .....	7
5.4	FeNO und andere Lungenerkrankungen .....	8
5.5	FeNO und Diagnose von Asthma bronchiale .....	8
5.6	FeNO und Asthmakontrolle .....	9
5.6.1	Beginn einer Steroidtherapie .....	10
5.6.2	Beendigung einer Steroidtherapie .....	10
5.6.3	Optimierung der Steroidtherapie .....	10
<b>6</b>	<b>Internationale Empfehlungen .....</b>	<b>12</b>
6.1	ATS Workshop Proceedings: Exhaled Nitric Oxide and Nitric Oxide Oxidative Metabolism in Exhaled Breath Condensate .....	12
6.1.1	Klinische Anwendung von FeNO Messung .....	12
6.2	ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide .....	13
6.2.1	Empfehlungen für Standards für die Online Messung von NO in der Ausatemluft bei Erwachsenen .....	13
<b>7</b>	<b>Stellungnahmen ÖGP .....</b>	<b>14</b>
<b>8</b>	<b>Suchstrategie .....</b>	<b>15</b>
<b>9</b>	<b>Referenzen .....</b>	<b>19</b>



## 2 Fragestellung

Gibt es Evidenz dafür, dass die Messung von FeNO<sup>1</sup> in der Ausatemluft eine Verbesserung hinsichtlich der Diagnose und Therapie von Asthma bronchiale bringt.

---

<sup>1</sup> fraction of NO in expired air

### 3 Kurzbericht

Als nicht invasive Methode ist die Bestimmung von exhaliertem Gas zur Messung der bronchialen Inflammation ein neueres Konzept. Im Kontext mit Asthma ist Stickstoffmonoxid in der ausgeatmeten Luft (FeNO) das am besten untersuchte Gas. Zwischen FeNO und eosinophiler Atemwegsinfektion besteht ein hoch signifikanter Zusammenhang und es gibt eine Korrelation zwischen eosinophiler Atemwegsinfektion und dem Ansprechen auf Steroide. Die Behandlung von Asthma mit inhalativen Steroiden erniedrigt die FeNO Werte mit einem dosisabhängigen Zusammenhang zwischen inhalativen Steroiden und FeNO.<sup>1</sup>

Erhöhte Werte von FeNO sind nicht spezifisch für Asthma bronchiale, Studien haben gezeigt, dass der Zusammenhang zwischen FeNO Spiegel und Eosinophilie in den Atemwegen unabhängig von der klinischen Diagnose ist, es fand sich erhöhtes FeNO bei COPD und bei PatientInnen mit eosinophiler Bronchitis,<sup>2</sup> die nicht die Kriterien für Asthma erfüllten. Bei atopischen PatientInnen mit allergischer Rhinitis, aber ohne Asthma, fanden sich ebenfalls erhöhte FeNO Werte,<sup>3,4,5</sup> sowie bei Atopikern mit und ohne Symptomen des unteren Respirationstraktes.<sup>6,7,8</sup> In anderen Studien wurde mit einer Spezifität von 90% die Diagnose Asthma gestellt.<sup>9,10,11</sup> Unter einer inhalativen Corticoidtherapie war jedoch die Sensitivität von FeNO als diagnostisches Werkzeug deutlich reduziert.<sup>12</sup> Normale FeNO Werte exkludieren die Diagnose Asthma nicht,<sup>13</sup> vor allem bei Nichtatopikern, somit ersetzen FeNO Messungen nicht den bronchialen Hyperreagibilitätstest.<sup>14,15</sup>

Das Monitoring der Inflammation bei Asthma wird in internationalen Guidelines<sup>16,17,18</sup> und im Österreichischen Asthma Konsensus<sup>19</sup> nicht explizit empfohlen, obwohl dies möglicherweise eine verbesserte Kontrolle des Asthmas bedeuten könnte.<sup>20,21</sup> Wiederholte Messungen des FeNO anstelle einer Messung könnte im Monitoring effektiv sein, Voraussetzung für wiederholte Messungen sind portable FeNO Analytoren.<sup>22</sup> Es gibt derzeit keine Empfehlungen bezüglich einer wiederholten Messung der Inflammation bei Asthma.<sup>23</sup>

Hinsichtlich der Diagnose von Asthma bronchiale finden sich widersprüchliche Aussagen über den Nutzen von FeNO, beim Asthma Monitoring könnte FeNO als Inflammationsmarker in der Therapiekontrolle eingesetzt werden, allerdings wären Langzeitstudien zum Nachweis des Nutzens erforderlich.<sup>24</sup>

Sowohl für wissenschaftliche als auch klinische Zwecke sind publizierte Referenzwerte für Erwachsene und Kinder erforderlich. Die Verwendung von FeNO Messungen als ein klinisches Instrument erfordert die Einführung einer standardisierten Messtechnik, gefolgt von Referenzwerten für alle Altersgruppen. Einige Autoren haben FeNO Werte bei Gesunden publiziert, aber unterschiedliche Messtechniken und Methoden verringern die Brauchbarkeit dieser Werte.<sup>25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35</sup> Von Seiten der American Thoracic Society ist geplant Normwerte zu publizieren.<sup>36</sup> Vom Arbeitskreis für Standardisierung der

Österreichischen Gesellschaft für Pulmologie ist in absehbarer Zeit keine Ausarbeitung einer österreichischen Empfehlung geplant.

Anhand der Literaturrecherche von Sekundärliteratur lässt sich derzeit keine eindeutige Evidenz für den Nutzen von FeNO in der Diagnostik und Monitoring von Asthma bronchiale im klinischen Alltag nachweisen, übereinstimmend werden als Hindernis für den klinischen Einsatz bislang fehlende Referenzwerte angegeben. Eine Aufnahme in eine Honorarordnung erscheint derzeit nicht empfehlenswert.

Autorin: Dr. Irmgard Schiller- Frühwirth, MPH

Peer Review: Dr. Gottfried Endel

#### Evidenz:

Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled biomarkers. *Chest*. 2006;130(5):1541-6.

Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax*. 2006; 61(9):817-27

Godfrey S. Inflammatory markers should be the basis of monitoring asthma. The case for the con's. *Paediatr Respir Rev*. 2006;7 Suppl 1:S96-7

Stick S. Inflammatory markers should be the basis of monitoring asthma. The case for the pro's. *Paediatr Respir Rev*. 2006;7 Suppl 1:S93-5

Baraldi E, Carraro S. Exhaled NO and breath condensate. *Paediatr Respir Rev*. 2006;7:S 20-2

Zacharasiewicz A, Erin EM, Bush A. Noninvasive monitoring of airway inflammation and steroid reduction in children with asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006;6(3):155-60

Silkoff PE, Erzurum SC, Lundberg JO, George SC, Marczin N, Hunt JF, Effros R, Horvath I; American Thoracic Society; HOC Subcommittee of the Assembly on Allergy, Immunology, and Inflammation. ATS workshop proceedings: exhaled nitric oxide and nitric oxide oxidative metabolism in exhaled breath condensate. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(2):131-45

Gandhi RK, Blaiss MS. What are the best estimates of pediatric asthma control? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006;6(2):106-12

Taylor DR. Nitric oxide as a clinical guide for asthma management. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):259-62

Zitt M. Clinical applications of exhaled nitric oxide for the diagnosis and management of asthma: a consensus report. *Clin Ther*. 2005;27(8):1238-50

de Jongste JC. Yes to NO: the first studies on exhaled nitric oxide-driven asthma treatment. *Eur Respir J*. 2005;26(3):379-81

Kharitonov SA, Barnes PJ. Effects of corticosteroids on noninvasive biomarkers of inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2004;1(3):191-9

Smith AD, Taylor DR. Is exhaled nitric oxide measurement a useful clinical test in asthma? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005 Feb;5(1):49-56

## 4 Hintergrund

Die Inflammation der Atemwege ist ein zentraler Prozess bei Asthma und anderen Erkrankungen der Lunge.<sup>37</sup> Für die Asthmapathogenese ist die Relevanz der Eosinophilen, die pro-inflammatorische Zytokine und Mediatoren freisetzen, durch eine Vielzahl von Studien nachgewiesen.<sup>38,39,40,41</sup>

Es existieren allerdings auch Typen und Stadien von Asthma bronchiale ohne eosinophiler Inflammation.<sup>42,43,44</sup>

Das bronchiale Entzündungsgeschehen, Entzündungszellen und deren Mediatoren, können durch invasive Methoden, wie Bronchoskopie mit Lavage und Biopsie oder durch die Analyse von induziertem Sputum nachgewiesen werden. Als nicht invasive Methode ist die Bestimmung von exhaliertem Gas zur Messung der bronchialen Inflammation ein neueres Konzept. Die Ausatemluft enthält volatile Mediatoren, wie Stickstoffmonoxid,<sup>45</sup> Carbon Monoxid,<sup>46,47,48</sup> Ethane und Pentane<sup>49,50,51</sup> und nicht volatile Substanzen in der flüssigen Phase des Ausatemkondensats, wie Wasserstoff Peroxid.<sup>52,53,54,55</sup> Im Kontext mit Asthma ist NO von diesen Gasen am besten untersucht und charakterisiert.

Die Bedeutung des Stickstoffmonoxids wurde primär durch Forschung auf dem kardiovaskulären Gebiet erkannt. Der EDRF (Endothelium-Derived-Relaxing-Factor), der als Vasodilatator fungiert, ist ident mit dem aus der Aminosäure L-Arginin gebildeten NO.<sup>56</sup> Das Vorkommen von endogenem NO in der Ausatemluft wurde erstmals 1991 beschrieben.<sup>57</sup>

Derzeit werden Symptome und die Lungenfunktion bei PatientInnen mit Asthma zur Diagnose, zur Bestimmung des Schweregrades des Asthmas und Therapieadaptierung herangezogen. Die Lungenfunktion korreliert schlecht mit dem zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozess der bronchialen Hyperreagibilität und dem bronchialen Entzündungsgeschehen.

Der Hypothese, dass eine objektive Messung der bronchialen Hyperreagibilität und des bronchialen Entzündungsgeschehens zu einem besserem Asthmanagement führt, liegen Studien mit Messungen der bronchialen Hyperreagibilität und der bronchialen Inflammation zugrunde.<sup>58,59,60,61,62,63</sup>

## 5 Stickstoffmonoxid (FeNO) in den Atemwegen

### 5.1 Entstehung von NO

NO wird in den Atemwegen in einer Vielzahl von Zellen produziert, in Endothelzellen, Nervenzellen, sowie Epithelzellen, Makrophagen, Eosinophilen, Mastzellen und glatten Muskelzellen.<sup>64</sup>

### 5.2 Normwerte von FeNO

Es besteht eine große Variabilität der FeNO Werte bei Gesunden. FeNO Werte können durch eine Reihe von technischen und äußeren Faktoren beeinflusst werden. Eine niedrige Atemfrequenz, hohe atmosphärische Werte von NO und eine Kontamination der Luft aus Mund und Nase erhöhen FeNO; eine hohe Atemfrequenz, Rauchen und Passivrauchen<sup>65</sup>, Alkohol und Kaffee unmittelbar vor der Messung erniedrigen FeNO Werte.<sup>66</sup> Schwierig ist bei Vorschulkindern die Technik der Messung, da eine gleichmäßige langsame Ausatmung für 10 bis 15 Sekunden erforderlich ist.

Abgesehen von technischen und mitarbeiterabhängigen Faktoren, sind zur Interpretation von FeNO Messungen die Kenntnisse von Referenzwerten, der Testgenauigkeit und Reproduzierbarkeit erforderlich.<sup>67</sup>

Ob demographische Faktoren eine Rolle spielen, wird derzeit noch untersucht; der Einfluss von Alter, vor allem bei Gesunden, und Körpergröße ist unklar, neuere Studien sehen einen Zusammenhang zwischen zunehmender Körpergröße und Zunahme der FeNO Werte.<sup>68,69</sup> Bei PatientInnen mit Asthma im Alter von 2 bis 41 Jahren zeigte sich ein deutlicher Anstieg der FeNO Werte mit dem Alter.<sup>70</sup> Referenzwerte für FeNO bei einer Flußrate von 50 ml/s wurden bisher formal nicht etabliert.

Sowohl für wissenschaftliche als auch klinische Zwecke sind publizierte Referenzwerte für Erwachsene und Kinder erforderlich. Es besteht Konsens von Seiten der American Thoracic Society Normwerte zu publizieren.<sup>71</sup>

### 5.3 FeNO und Asthma bronchiale

Mehrere Untersuchungen fanden höhere FeNO Konzentrationen bei Asthmatikern im Vergleich zu Gesunden,<sup>72,73,74,75,76,77</sup> aber bei leichtem Asthma fand sich in einigen Studien keine Erhöhung,<sup>78,79</sup> nach Gabe von Kortikosteroiden wurde ein Absinken der FeNO Konzentration gefunden.<sup>80</sup> Ähnliches zeigt sich in pädiatrischen Studien.<sup>81,82,83,84,85</sup> In mehreren Untersuchungen konnte eine Beziehung zwischen

der FeNO Konzentration bei Asthma bronchiale und dem Grad der eosinophilen Inflammation nachgewiesen werden.<sup>86,87,88,89</sup> Studien bei Erwachsenen deuten auf eine Korrelation zwischen FeNO und bronchialer Hyperreagibilität hin,<sup>90</sup> im pädiatrischen Bereich gibt es dazu wenige Daten.<sup>91</sup> Atopie zeigt eine Assoziation mit erhöhtem FeNO, mit und ohne Asthma.<sup>92,93</sup> Generell gibt es keine Korrelation zwischen FeNO und Lungenfunktionsparametern bei Asthma bronchiale.

Die Messung von NO in der Ausatemluft könnte als Marker zur Diagnose eines Asthma bronchiale,<sup>94</sup> zum Monitoring des Ansprechens auf antiinflammatorische Therapie,<sup>95</sup> zur Medikamentenadhärenz<sup>96</sup> und zur Vorhersage von Asthma-Exazerbationen<sup>97,98,99</sup> eingesetzt werden.

## 5.4 FeNO und andere Lungenerkrankungen

Bei Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung (COPD) werden erhöhte FeNO Werte im Rahmen von Exazerbationen im Vergleich zu stabilen Patienten berichtet,<sup>100</sup> in einer Studie<sup>101</sup> findet sich erhöhtes FeNO bei Bronchiektasien, aber in zwei anderen Studien<sup>102,103</sup> konnte das nicht nachgewiesen werden.

Andere Erkrankungen, die mit erhöhtem FeNO einhergehen, sind virale respiratorische Infekte,<sup>104,105</sup> systemischer Lupus erythematosus,<sup>106</sup> Leberzirrhose,<sup>107,108,109,110</sup> akute Abstoßungsreaktion der Lunge,<sup>111</sup> und Bronchiolitis Obliterans<sup>112</sup> nach Lungentransplantation. Erniedrigtes FeNO ist bei zystischer Fibrose,<sup>113,114,115,116,117</sup> HIV Infektion<sup>118</sup> und pulmonaler Hypertension<sup>119,120,121</sup> beschrieben. Bei Rauchern sind sowohl erhöhte als auch normale Konzentrationen beschrieben.<sup>122,123,124</sup>

## 5.5 FeNO und Diagnose von Asthma bronchiale

Eine Erhöhung des FeNO ist nicht spezifisch für Asthma bronchiale, FeNO kann bei Erkrankungen der Nebenhöhlen und bei viralen Infekten der oberen Atemwege erhöht sein. Die Werte von FeNO können auch nach Durchführung einer Spirometrie, nach Belastung<sup>125</sup> und nach einer Mahlzeit erhöht sein.<sup>126</sup> Zwei Studien haben gezeigt, dass der Zusammenhang zwischen FeNO Spiegel und Eosinophilie in den Atemwegen unabhängig von der klinischen Diagnose ist, es fand sich erhöhtes FeNO bei COPD und bei PatientInnen mit eosinophiler Bronchitis<sup>127</sup>, die nicht die Kriterien für Asthma erfüllten. Bei atopischen PatientInnen mit allergischer Rhinitis, aber ohne Asthma, fanden sich ebenfalls erhöhte FeNO Werte,<sup>128,129,130</sup> sowie bei Atopikern mit und ohne Symptomen des unteren Respirationstraktes.<sup>131,132,133</sup> Aber ein erhöhter Wert könnte in der Differenzierung zwischen Asthma und anderen Formen von chronischem, nicht eosinophilem Husten nützlich sein.<sup>134</sup>



Der diagnostische Nutzen von FeNO in der Differenzierung zwischen Gesunden mit und ohne respiratorischen Symptomen und Patienten mit Asthma wurde von Dupont untersucht.<sup>135</sup> Es zeigte sich eine Spezifität von 90% und ein positiver Vorhersagewert (PPV) von 95% bei einem cut off Wert von NO >15 ppb für Asthma.

Berlyne et al.<sup>136</sup> untersuchte den Stellenwert von FeNO und der Eosinophilen im induziertem Sputum in der Diagnose von Asthma, wobei beide Tests vergleichbar waren, allerdings fand sich eine deutlich schlechtere Sensitivität und Spezifität unter Behandlung mit inhalativen Steroiden.

Sensitivität und Spezifität (%) von FeNO und induziertem Sputum in der Diagnose von Asthma

	Keine inhalative Steroide	Behandlung mit inhalativen Steroiden
<b>FeNO</b>		
Sensitivität	81	51
Spezifität	90	81
<b>Eosinophile im Sputum</b>		
Sensitivität	78	85
Spezifität	79	65

Normale FeNO Werte exkludieren nicht die Diagnose von Asthma,<sup>137</sup> vor allem bei Nichtatopikern, somit ersetzen FeNO Messungen nicht den bronchialen Hyperreagibilitätstest.<sup>138,139</sup>

Im Report Global Strategy for Asthma Management and Prevention<sup>140</sup> aus 2006 wird festgestellt, dass weder die Sputum Eosinophilie noch die Messung von FeNO als nicht invasiver Marker für die Atemwegsinfammation in Hinblick auf den Stellenwert in der Diagnose eines Asthmas prospektiv evaluiert wurde.

## 5.6 FeNO und Asthmakontrolle

Das Monitoring der Inflammation wird in internationalen Guidelines<sup>141,142,143</sup> und im Österreichischen Asthma Konsensus<sup>144</sup> nicht explizit empfohlen, obwohl dies möglicherweise eine verbesserte Kontrolle des Asthmas bedeuten könnte.<sup>145,146</sup>

Die Messung von FeNO als nicht invasiver Marker für die Atemwegsinfammation in Hinblick auf einen möglichen Nutzen für das Management einer optimalen Therapie wurde in mehreren Studien evaluiert.<sup>147,148</sup>

Asthma Monitoring könnte durch wiederholte Messungen des FeNO anstelle einer Messung effektiver werden, Veränderungen von FeNO korrelieren mit Eosinophilen im Sputum, der bronchialen Hyperreagibilität und Asthmasymptomen. Voraussetzung für wiederholte Messungen sind portable FeNO Analytoren.<sup>149</sup>

Größere, statistisch aussagekräftigere Studien sind erforderlich zur Validierung der besten cut off Werte und zur Bestimmung, in welchem Ausmaß individuelles Monitoring gegenüber kollektiven cut off Werten eine Verbesserung des Outcome bei Asthma bringt.<sup>150</sup>

### 5.6.1 Beginn einer Steroidtherapie

Die Werte von FeNO bei steroidnativen AsthmapatientInnen sind höher im Vergleich mit Gesunden.<sup>151</sup> Behandlung mit inhalativen Steroiden führt zu einem Rückgang von FeNO,<sup>152,153</sup> allerdings findet sich wie beim induzierten Sputum ein Plateaueffekt bei 400mcg Budesonid täglich.<sup>154</sup> Bei PatientInnen mit Asthma, die mit inhalativen Steroiden behandelt wurden, ist der Zusammenhang zwischen klinischen Symptomen, Lungenfunktion und FeNO weniger klar.<sup>155,156</sup>

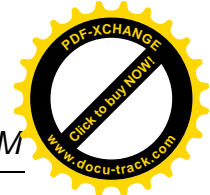
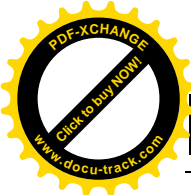
Smith et al. zeigte den Nutzen der FeNO Messung bei 52 steroidnaiven PatientInnen mit chronischen respiratorischen Symptomen. Das Ansprechen auf inhalatives Corticoid für 4 Wochen war signifikant besser als auf Placebo und trat vorwiegend bei den PatientInnen auf, deren FeNO Werte höher als 47ppb waren. Der negative Vorhersagewert war 77% in Bezug auf Symptome, bzw. 98% in Bezug auf eine Verbesserung in der Lungenfunktion. Das heißt, bei Abwesenheit hoher FeNO Werte war ein Ansprechen auf Steroide deutlich weniger wahrscheinlich. Szeffler et al. zeigte, dass die FeNO Werte bei Kindern, die auf Steroide ansprachen, deutlich höher waren als bei denen, die nicht ansprachen.<sup>157,158</sup>

### 5.6.2 Beendigung einer Steroidtherapie

Relevant ist die Frage, ob Marker der bronchialen Inflammation zur Vorhersage einer erfolgreichen Steroidreduktion oder Absetzen einer Steroidtherapie einen Benefit bringen.<sup>159,160</sup> In zwei Studien<sup>161,162</sup> hatte die Eosinophilenzahl im Sputum eine hohe Vorhersagekraft, aber es fand sich keine prognostische Signifikanz bei Bestimmung des FeNO. In einer anderen Studie<sup>163</sup> fand sich bei Kindern ein negativer Vorhersagewert von 92% bei einem cut off von 22ppb oder weniger. In der Studie von Pijnenburg<sup>164</sup> war der FeNO Wert von über 49ppb 2 und 4 Wochen nach Absetzen einer Steroidtherapie bei asymptomatischen Kindern prognostisch für ein Wiederauftreten der Asthmasymptome.

### 5.6.3 Optimierung der Steroidtherapie

Zwei randomisierte Studien<sup>165,166</sup> haben FeNO Bestimmungen zur Titration der Langzeittherapie mit Steroiden untersucht, mit unterschiedlichen Ergebnissen



hinsichtlich der Steroidreduktion. In einer Studie wurde eine 40% Reduktion der Steroiddosis bei Erwachsenen erreicht, während in der anderen Studie bei Kindern kein Unterschied der kumulativen Steroiddosis zwischen der FeNO Gruppe und der Placebo Gruppe bestand, allerdings fand sich eine signifikante Reduktion des Schweregrades der bronchialen Hyperreagibilität und eine Reduktion der Asthma-Exazerbationen.

## 6 Internationale Empfehlungen

### 6.1 ATS Workshop Proceedings: Exhaled Nitric Oxide and Nitric Oxide Oxidative Metabolism in Exhaled Breath Condensate<sup>167</sup>

#### 6.1.1 Klinische Anwendung von FeNO Messung

##### Asthma

Die Evidenz, die den klinischen Nutzen von FeNO bei Asthma unterstützt, ist in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1. Rating of Evidence for utility of FeNO in Asthma Management

Utility	Level of Evidence	Potential Application
FENO raised in asthma <sup>168,169,170,171,172,173</sup>	5	Diagnosis
FENO falls after steroids <sup>174,175,176,177</sup>	5	Monitoring and titrating response
FENO falls after other antiinflammatory drugs (e.g., leukotriene antagonists, anti-IgE) <sup>178,179,180</sup>	2-3	Monitoring and titrating response
FENO rises on stopping medication <sup>181</sup>	5	Compliance check
FENO correlates with eosinophilic inflammation <sup>182,183,184,185</sup>	2-3	Monitoring the inflammatory component
FENO correlates with other inflammatory components of asthma <sup>186</sup>	0-1	Monitoring the inflammatory component
FENO rises with exacerbation <sup>187,188</sup>	3	Assessment of exacerbation
FENO predicts exacerbation <sup>189,190</sup>	1-2	Predicting exacerbation
Targeting therapy to inhibit FENO to improve control, QOL, health care costs, etc.	0	Improving long-term control
Targeting FENO to prevent remodeling, FEV1 decline, etc.	0	The holy grail

Definition of abbreviation: QOL = quality of life.

For level of evidence, this scale is as follows: 5: > 10 publications; 4: 6-9 publications; 3: 3-5 publications; 2: 1-2 publications; 0: no publications.

Exhalierteres NO ist als wissenschaftliche Methode bei Asthma mit über 400 Publikationen etabliert. Es gibt derzeit keine Empfehlungen bezüglich einer wiederholten Messung der Inflammation bei Asthma.

Einer klinischen Anwendung von FeNO steht die geringe Anzahl von Publikationen entgegen, die sich mit dem Nutzen dieses Markers bezüglich der Vorhersagbarkeit von Asthma-Exazerbationen, der langfristigen Verbesserung der Asthmakontrolle oder der Reduktion der Kosten beschäftigen.

### **Andere Erkrankungen**

Exhalierendes NO dürfte ein gutes diagnostisches Werkzeug für das Primäre Ziliäre Dyskinesie Syndrom (PCD)<sup>191</sup> sein, aber der klinische Nutzen bei der chronisch obstruktiven Atemwegserkrankung (COPD), interstitiellen Lungenerkrankungen, zystischer Fibrose (CF), und anderen pulmonalen Erkrankungen ist nicht nachgewiesen.

## **6.2 ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide<sup>192</sup>**

### **6.2.1 Empfehlungen für Standards für die Online Messung von NO in der Ausatemluft bei Erwachsenen**

Der erste NO Analyzer (Aerocrine AB, Stockholm, Sweden) für das klinische Monitoring einer antiinflammatorischen Therapie bei Asthma wurde 2003 von der U.S. Food and Drug Administration approbiert.

Online NO Messung bezieht sich auf eine Echtzeit Darstellung, offline NO Messung bezieht sich auf gesammelte Ausatemluft in geeigneten Behältern für eine spätere Analyse.<sup>193</sup>

Die Verwendung von FeNO Messungen als ein klinisches Instrument erfordert die Einführung einer standardisierten Messtechnik, gefolgt von Referenzwerten für alle Altersgruppen, dies ist noch ausständig. Einige Autoren haben FeNO Werte bei Gesunden publiziert, aber unterschiedliche Messtechniken und Methoden verringern die Brauchbarkeit dieser Werte.<sup>194,195,196,197,198,199,200,201,202,203,204</sup>

Die technischen Details zur Standardisierung der NO Messung werden in diesem Bericht nicht näher ausgeführt.

## 7 Stellungnahmen ÖGP

Schriftliche Stellungnahme per mail vom 25.1.2007 auf die Frage, inwieweit die Messung von NO in der Ausatemluft in Österreich im stationären, ambulanten, niedergelassenen Bereich etabliert ist und ob Referenzwerte und wenn in welcher Indikation, Diagnose eines Asthmas, Monitoring, Kinder, Erwachsene existieren?

Prim. Dr. Herwig Schinko AKH Linz, Arbeitskreisleiter BEGUTACHTUNG-STANDARDISIERUNG-QUALITÄTSSICHERUNG :

*In der Erwachsenenmedizin ist die NO-Messung nicht etabliert. Derzeit ist sie nur für das Asthma von Bedeutung. Asthma spielt im Spital nur akut und in geringer Zahl eine Rolle. Bei Exazerbation benötigt man keine NO-Messung. Beim ATS- Meeting 2006 habe ich mitgenommen, dass die NO-Messung zur Abschätzung der Inflammation beim Asthma im Längsverlauf, sonst keine gesicherte Rolle spielt. Im AKH Linz verwenden wir die NO-Messung nicht. Niedergelassene Lungenfachärzte verwenden die NO-Messung [sic] nicht bzw. nicht allgemein. Es gibt auch keine Verrechnungsposition für die Sozialversicherungen. Vom Arbeitskreis für Standardisierung habe ich in absehbarer Zeit nicht vor, eine österr. Empfehlung auszuarbeiten. NO hat keine unmittelbare funktionelle Bedeutung, sondern ist nur ein Entzündungsmarker.*

Univ. Prof. Dr. Josef Riedler Arbeitskreisleiter ASTHMASCHULUNG IM KINDES-UND JUGENDALTER:

*Ich darf für die Pädiatrie antworten. Die einzig relativ gut standardisierte Indikation für die Messung des eNO ist im Monitoring des Asthmas. Hier empfehlen verschiedene Gesellschaften den Einsatz. In erster Linie zur Erfassung der eosinophilen Inflammation und der Notwendigkeit einer inhalativen Steroidtherapie bzw zur Hilfe bei einer möglichen Beendigung einer Steroidtherapie. Als Diagnoseuntersuchung taugt es nicht sehr, da zu viele Überlappungen mit anderen Erkrankungen z.B. viraler Atemwegsinfekte bekannt sind. Da mit den bisher am besten standardisierten Geräten eine aktive Ausatemphase von 6-10 Sekunden notwendig ist, ist der Einsatz unter sechs-sieben Jahren noch experimentellen Indikationen vorbehalten. In den Indikationen Kartagener Syndrom. Cystische Fibrose und BPD kann der Einsatz überlegt werden (bei diesen Erkrankungen sind die Werte sehr niedrig), als alleiniges Diagnoseinstrument ist es nicht akzeptiert. Die besten Arbeiten dazu stammen aus der De Jongste Gruppe, Rotterdam (siehe Pijnenburg et al. AJRCCM ).*

## 8 Suchstrategie

In folgenden Quellen wurde gesucht:

bibliographische Datenbanken: PubMed, Guidelines International, Es wurden die Internetseiten der European Respiratory Society, American Thoracic Society, Institute for Clinical Systems Improvement, NICE, NIH aufgesucht.

Es wurden Guidelines und Empfehlungen gesucht, Reviews, Systematic Reviews und Meta Analysen. Eine systematische Suche auf Ebene der Primärliteratur wurde nicht durchgeführt.

Stichworte: ("Nitrogen Oxides"[MeSH] OR "Nitrogen Oxides/diagnostic use"[MeSH]) AND "Asthma"[MeSH]

Limits: English, German, published in the last 10 years, Meta-Analysis, Practice Guideline, Review, Humans

Search	Most Recent Queries	Time	Result
<a href="#">#36</a>	Search ((#19)) AND (#11) Limits: <b>English, German, published in the last 10 years, Meta-Analysis, Practice Guideline, Review, Humans</b>	10:30:41	<a href="#">108</a>
<a href="#">#20</a>	Search ((#19)) AND (#11)	03:39:48	<a href="#">1070</a>
<a href="#">#19</a>	Search (" <b>Nitrogen Oxides</b> "[MeSH] OR " <b>Nitrogen Oxides/diagnostic use</b> "[MeSH])	03:39:26	<a href="#">61679</a>
<a href="#">#11</a>	Search " <b>Asthma</b> "[MeSH]	03:33:52	<a href="#">79653</a>

Von 108 Literaturstellen, die auf Abstraktebene gelesen wurden, fanden sich 54 relevante Artikel, 17 in den Jahren 2005 bis 2007 publiziert, davon wurden 13 im Volltext gelesen.

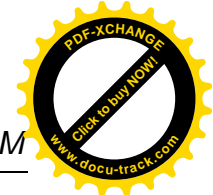
- 1: Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled biomarkers. Chest. 2006 Nov;130(5):1541-6. Review.
- 2: Menzies D, Nair A, Lipworth BJ. Non-invasive measurement of airway inflammation in asthma. J Asthma. 2006 Aug;43(6):407-15. Review.
- 3: Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. Thorax. 2006 Sep;61(9):817-27. Review.
- 4: Godfrey S. Inflammatory markers should be the basis of monitoring asthma. The case for the con's. Paediatr Respir Rev. 2006;7 Suppl 1:S96-7. Epub 2006 Jun 5. Review.
- 5: Stick S. Inflammatory markers should be the basis of monitoring asthma. The case for the pro's. Paediatr Respir Rev. 2006;7 Suppl 1:S93-5. Epub 2006 Jun 5. Review.



- 6: Baraldi E, Carraro S. Exhaled NO and breath condensate. *Paediatr Respir Rev.* 2006;7 Suppl 1:S20-2. Epub 2006 Jun 5. Review.
- 7: Zacharasiewicz A, Erin EM, Bush A. Noninvasive monitoring of airway inflammation and steroid reduction in children with asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2006 Jun;6(3):155-60. Review.
- 8: Choi J, Hoffman LA, Rodway GW, Sethi JM. Markers of lung disease in exhaled breath: nitric oxide. *Biol Res Nurs.* 2006 Apr;7(4):241-55. Review.
- 9: Silkoff PE, Erzurum SC, Lundberg JO, George SC, Marczin N, Hunt JF, Effros R, Horvath I; American Thoracic Society; HOC Subcommittee of the Assembly on Allergy, Immunology, and Inflammation. ATS workshop proceedings: exhaled nitric oxide and nitric oxide oxidative metabolism in exhaled breath condensate. *Proc Am Thorac Soc.* 2006 Apr;3(2):131-45. Review.
- 10: Gandhi RK, Blaiss MS. What are the best estimates of pediatric asthma control? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2006 Apr;6(2):106-12. Review.
- 11: Taylor DR.  
Nitric oxide as a clinical guide for asthma management. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Feb;117(2):259-62. Review.
- 12: Ratnawati R, Thomas PS. Exhaled nitric oxide in paediatric asthma. *Chron Respir Dis.* 2005;2(3):163-74. Review.
- 13: Zitt M. Clinical applications of exhaled nitric oxide for the diagnosis and management of asthma: a consensus report. *Clin Ther.* 2005 Aug;27(8):1238-50.
- 14: Brightling CE, Green RH, Pavord ID. Biomarkers predicting response to corticosteroid therapy in asthma. *Treat Respir Med.* 2005;4(5):309-16. Review.
- 15: de Jongste JC. Yes to NO: the first studies on exhaled nitric oxide-driven asthma treatment. *Eur Respir J.* 2005 Sep;26(3):379-81. Review.
- 16: Kharitonov SA, Barnes PJ. Effects of corticosteroids on noninvasive biomarkers of inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2004;1(3):191-9. Review.
- 17: Smith AD, Taylor DR. Is exhaled nitric oxide measurement a useful clinical test in asthma? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005 Feb;5(1):49-56. Review.
- 18: Magnan A. Tools to assess (and achieve?) long-term asthma control. *Respir Med.* 2004 Oct;98 Suppl B:S16-21. Review.
- 19: Dinakar C. Exhaled nitric oxide in the clinical management of asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2004 Nov;4(6):454-9. Review.
- 20: Malmberg LP. Exhaled nitric oxide in childhood asthma--time to use inflammometry rather than spirometry? *J Asthma.* 2004 Aug;41(5):511-20. Review.
- 21: Ricciardolo FL, Sterk PJ, Gaston B, Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol Rev.* 2004 Jul;84(3):731-65. Review.
- 22: Cicutto LC, Downey GP. Biological markers in diagnosing, monitoring, and treating asthma: a focus on noninvasive measurements. *AACN Clin Issues.* 2004 Jan-Mar;15(1):97-111. Review.



- 23: Zeidler MR, Kleerup EC, Tashkin DP. Exhaled nitric oxide in the assessment of asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2004 Jan;10(1):31-6. Review.
- 24: Wark PA, Gibson PG. Clinical usefulness of inflammatory markers in asthma. *Am J Respir Med.* 2003;2(1):11-9. Review.
- 25: Payne DN. Nitric oxide in allergic airway inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2003 Apr;3(2):133-7. Review.
- 26: Bates CA, Silkoff PE. Exhaled nitric oxide in asthma: from bench to bedside. *J Allergy Clin Immunol.* 2003 Feb;111(2):256-62. Review.
- 27: Kharitonov SA, Barnes PJ. Nitric oxide, nitrotyrosine, and nitric oxide modulators in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2003 Mar;3(2):121-9. Review.
- 28: Godfrey S. Ups and downs of nitric oxide in chesty children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Aug 15;166(4):438-9. Review.
- 29: Haahtela T. Assessing airway inflammation: from guessing to quantitative measurements. *Ann Med.* 2002;34(2):74-6. Review.
- 30: Kharitonov SA, Barnes PJ. Biomarkers of some pulmonary diseases in exhaled breath. *Biomarkers.* 2002 Jan-Feb;7(1):1-32. Review.
- 31: Fischer A, Folkerts G, Geppetti P, Groneberg DA. Mediators of asthma: nitric oxide. *Pulm Pharmacol Ther.* 2002;15(2):73-81. Review.
- 32: Sade K, Kivity S. Nitric oxide in asthma. *Isr Med Assoc J.* 2002 Mar;4(3):196-9. Review.
- 33: Lemanske RF Jr. Inflammation in childhood asthma and other wheezing disorders. *Pediatrics.* 2002 Feb;109(2 Suppl):368-72. Review.
- 34: Wilson N. Measurement of airway inflammation in asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2002 Jan;8(1):25-32. Review.
- 35: Dweik RA. The promise and reality of nitric oxide in the diagnosis and treatment of lung disease. *Cleve Clin J Med.* 2001 Jun;68(6):486, 488, 490, 493. Review.
- 36: Yates DH. Role of exhaled nitric oxide in asthma. *Immunol Cell Biol.* 2001 Apr;79(2):178-90. Review.
- 37: Kharitonov SA, Barnes PJ. Clinical aspects of exhaled nitric oxide. *Eur Respir J.* 2000 Oct;16(4):781-92. Review.
- 38: DeNicola LR, Kissoon N, Duckworth LJ, Blake KV, Murphy SP, Silkoff PE. Exhaled nitric oxide as an indicator of severity of asthmatic inflammation. *Pediatr Emerg Care.* 2000 Aug;16(4):290-5. Review.
- 39: Robbins RA, Hadeli K, Nelson D, Sato E, Hoyt JC. Nitric oxide, peroxyntirite, and lower respiratory tract inflammation. *Immunopharmacology.* 2000 Jul 25;48(3):217-21. Review.
- 40: Wilson N, Pedersen S. Inflammatory markers in clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Aug;162(2 Pt 2):S48-51. Review.



- 41: Silkoff PE. Noninvasive measurement of airway inflammation using exhaled nitric oxide and induced sputum. *Curr Opin Pulm Med*. 2000 Jun;21(2):345-60. Review.
- 42: Lopez BL, Christopher TA, Griswold SK, Ma XL. Bench to bedside: nitric oxide in emergency medicine. *Acad Emerg Med*. 2000 Mar;7(3):285-93. Review.
- 43: Silkoff PE, Robbins RA, Gaston B, Lundberg JO, Townley RG. Endogenous nitric oxide in allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 Mar;105(3):438-48. Review.
- 44: Ashutosh K. Nitric oxide and asthma: a review. *Curr Opin Pulm Med*. 2000 Jan;6(1):21-5. Review.
- 45: Kisson N, Duckworth L, Blake K, Murphy S, Silkoff PE. Exhaled nitric oxide measurements in childhood asthma: techniques and interpretation. *Pediatr Pulmonol*. 1999 Oct;28(4):282-96. Review.
- 46: Sanders SP. Nitric oxide in asthma. Pathogenic, therapeutic, or diagnostic? *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1999 Aug;21(2):147-9. Review.
- 47: Sanders SP. Asthma, viruses, and nitric oxide. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1999 Mar;220(3):123-32. Review.
- 48: Chung KF. Non-invasive biomarkers of asthma. *Pediatr Pulmonol Suppl*. 1999;18:41-4. Review.
- 49: Frieri M. Nitric oxide in allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Proc*. 1998 Nov-Dec;19(6):349-51. Review.
- 50: Gaston B. Managing asthmatic airway inflammation: what is the role of expired nitric oxide measurement? *Curr Probl Pediatr*. 1998 Sep;28(8):245-52. Review.
- 51: Gustafsson LE. Exhaled nitric oxide as a marker in asthma. *Eur Respir J Suppl*. 1998 Mar;26:49S-52S. Review.
- 52: Carlsen KH. Markers of airway inflammation in preschool wheezers. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1997 Oct;52(5):455-60. Review.
- 53: Kacmarek RM. Use of nitric oxide with airway diseases. *Respir Care Clin N Am*. 1997 Dec;3(4):551-68. Review.
- 54: Gaston B. Expired nitric oxide in pediatric asthma: emissions testing for children? *J Pediatr*. 1997 Sep;131(3):343-4. Review.

## 9 Referenzen

- <sup>1</sup> Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax*. 2006;61(9):817-27
- <sup>2</sup> Brightling CE, Symon FA, Birring SS, Bradding P, Wardlaw AJ, Pavord ID. Comparison of airway immunopathology of eosinophilic bronchitis and asthma. *Thorax*. 2003 Jun;58(6):528-32
- <sup>3</sup> Gratziou C, Lignos M, Dassiou M, Roussos C. Influence of atopy on exhaled nitric oxide in patients with stable asthma and rhinitis. *Eur Respir J*. 1999 Oct;14(4):897-901
- <sup>4</sup> Henriksen AH, Sue-Chu M, Holmen TL, Langhammer A, Bjermer L. Exhaled and nasal NO levels in allergic rhinitis: relation to sensitization, pollen season and bronchial hyperresponsiveness. *Eur Respir J*. 1999 Feb;13(2):301-6
- <sup>5</sup> Jouaville LF, Annesi-Maesano I, Nguyen LT, Bocage AS, Bedu M, Caillaud D. Interrelationships among asthma, atopy, rhinitis and exhaled nitric oxide in a population-based sample of children. *Clin Exp Allergy*. 2003 Nov;33(11):1506-11
- <sup>6</sup> Moody A, Fergusson W, Wells A, Bartley J, Kolbe J. Increased nitric oxide production in the respiratory tract in asymptomatic pacific islanders: an association with skin prick reactivity to house dust mite. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 May;105(5):895-9
- <sup>7</sup> van Amsterdam JG, Janssen NA, de Meer G, Fischer PH, Nierkens S, van Loveren H, Opperhuizen A, Steerenberg PA, Brunekreef B. The relationship between exhaled nitric oxide and allergic sensitization in a random sample of school children. *Clin Exp Allergy*. 2003 Feb;33(2):187-91
- <sup>8</sup> Saito J, Inoue K, Sugawara A, Yoshikawa M, Watanabe K, Ishida T, Ohtsuka Y, Munakata M. Exhaled nitric oxide as a marker of airway inflammation for an epidemiologic study in schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Sep;114(3):512-6
- <sup>9</sup> Dupont LJ, Demedts MG, Verleden GM. Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. *Chest* 2003; 123:751–756
- <sup>10</sup> de Jongste JC. Surrogate markers of airway inflammation: inflammometry in paediatric respiratory medicine. *Paediatr Respir Rev* 2000; 1:354–360
- <sup>11</sup> Berlyne GS, Parameswaran K, Kamada D, Efthimiadis A, Hargreave FE. A comparison of exhaled nitric oxide and induced sputum as markers of airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 Oct;106(4):638-44
- <sup>12</sup> Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled biomarkers. *Chest*. 2006 Nov;130(5):1541-6
- <sup>13</sup> Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax*. 2006;61(9):817-27
- <sup>14</sup> Henriksen AH, Lingsaas-Holmen T, Sue-Chu M, Bjermer L. Combined use of exhaled nitric oxide and airway hyperresponsiveness in characterizing asthma in a large population survey. *Eur Respir J*. 2000 May;15(5):849-55.
- <sup>15</sup> Berkman N, Avital A, Breuer R, Bardach E, Springer C, Godfrey S. Exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma: comparison with bronchial provocation tests. *Thorax*. 2005 May;60(5):383-8
- <sup>16</sup> <http://www.ginasthma.com/GuidelinesResources.asp?l1=2&l2=0> aufgesucht am 17.1.2007
- <sup>17</sup> British Guideline on the Management of Asthma A national clinical guideline British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign63.pdf>
- <sup>18</sup> Best Practice Evidence-based Guideline The Diagnosis and Treatment of Adult Asthma 2002 New Zealand Guidelines Group (NZGG) Published: September 2002, Review Date: 2005 [http://www.nzgg.org.nz/guidelines/0003/Full\\_text\\_Guideline.pdf](http://www.nzgg.org.nz/guidelines/0003/Full_text_Guideline.pdf)
- <sup>19</sup> Asthma Konsensus der ÖGP
- <sup>20</sup> Sont JK, Willems LN, Bel EH, van Krieken JH, Vandenbroucke JP, Sterk PJ. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1043–1051. 6
- <sup>21</sup> Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord ID. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts. *Lancet* 2003;361:1303
- <sup>22</sup> Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled biomarkers. *Chest*. 2006 Nov;130(5):1541-6.

- <sup>23</sup> American Thoracic Society Documents, This Official Workshop Proceedings of the American Thoracic Society was approved by the ATS Board of Directors September, 2005. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 811-813
- <sup>24</sup> Zeidler MR, Kleerup EC, Tashkin DP. Exhaled nitric oxide in the assessment of asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2004 Jan;10(1):31-6
- <sup>25</sup> Baraldi E, Azzolin NM, Cracco A, Zacchello F. Reference values of exhaled nitric oxide for healthy children 6–15 years old. *Pediatr Pulmonol* 1999;27:54–58
- <sup>26</sup> Bartley J, Fergusson W, Moody A, Wells AU, Kolbe J. Normal adult values, diurnal variation, and repeatability of nasal nitric oxide measurement. *Am J Rhinol* 1999;13:401–405
- <sup>27</sup> Buchvald F, Bisgaard H. FeNO measured at fixed exhalation flow rate during controlled tidal breathing in children from the age of 2 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:699–704
- <sup>28</sup> Daya H, Qian W, McClean P, Haight J, Zamel N, Papsin BC, Forte V. Nasal nitric oxide in children: a novel measurement technique and normal values. *Laryngoscope* 2002;112:1831–1835
- <sup>29</sup> Ekroos H, Tuominen J, Sovijarvi AR. Exhaled nitric oxide and its longterm variation in healthy non-smoking subjects. *Clin Physiol* 2000; 20:434–439
- <sup>30</sup> Franklin PJ, Taplin R, Stick SM. A community study of exhaled nitric oxide in healthy children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:69–73
- <sup>31</sup> Gomez FP, Martinez Palli G, Barbera JA, Roca J, Rodriguez-Roisin R. Measurement of exhaled nitric oxide in healthy subjects [in Spanish]. *Med Clin (Barc)* 1998;111:1–5
- <sup>32</sup> Kissoon N, Duckworth L, Blake K, Murphy S, Silkoff PE. Exhaled nitric oxide measurements in childhood asthma: techniques and interpretation. *Pediatr Pulmonol* 1999;28:282–296
- <sup>33</sup> Kissoon N, Duckworth LJ, Blake KV, Murphy SP, Taylor CL, Silkoff PE. FE(NO): relationship to exhalation rates and online versus bag collection in healthy adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:539–545
- <sup>34</sup> Kissoon N, Duckworth LJ, Blake KV, Murphy SP, Taylor CL, DeNicola LR, Silkoff PE. Exhaled nitric oxide concentrations: online versus offline values in healthy children. *Pediatr Pulmonol* 2002;33:283–292
- <sup>35</sup> Tsang KW, Ip SK, Leung R, Tipoe GL, Chan SL, Shum IH, Ip MS, Yan C, Fung PC, Chan-Yeung M, et al. Exhaled nitric oxide: the effects of age, gender and body size. *Lung* 2001;179:83–91
- <sup>36</sup> ATS Workshop Proceedings: Exhaled Nitric Oxide and Nitric Oxide Oxidative Metabolism in Exhaled Breath Condensate. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 811-813
- <sup>37</sup> Shelhamer JH, Levine SJ, Wu T, Jacoby DB, Kaliner MA, Rennard SI. NIH conference: airway inflammation. *Ann Intern Med* 1995;123: 288–304
- <sup>38</sup> Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barnéon G, Ghavanian N, Enander I, Venge P, Ahlstedt S, Simony-Lafontaine J, Godard P, Michel FB (1990) Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 323: 1033- 1039
- <sup>39</sup> Frigas E, Motojima S, Gleich GJ (1991) The eosinophilic injury to the mucosa of the airways in the pathogenesis of bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 152:388- 393
- <sup>40</sup> Kroegel C, Virchow JC, Luttmann W, Walker C, Warner JA (1994) Pulmonary immune cells in health and disease: the eosinophil leucocyte (Part I). *Eur Resp J* 7:519- 543
- <sup>41</sup> Pin I, Gibson PG, Kolendowicz R, Girgis- Gabardo A, Denburg JA, Hargreave FE, Dolovich J (1992) Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax* 47: 25- 29
- <sup>42</sup> Crimi E, Spanevello A, Neri M, Ind PW, Rossi GA, Brusasco V (1998) Dissociation between Airway Inflammation and Airway Hyperresponsiveness in Allergic Asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 157: 4- 9
- <sup>43</sup> Gibson PG, Simpson JL, Saltos N (2001) Heterogeneity of airway inflammation in persistent asthma: evidence of neutrophilic inflammation and increased sputum interleukin-8. *Chest* 119: 1329- 1336
- <sup>44</sup> Tournoy KG, Kips JC, Schou C, Pauwels RA (2000) Airway eosinophilia is not requirement for allergen- induced airway hyperresponsiveness. *Clin Exp Allergy* 30: 79- 85
- <sup>45</sup> Gustafsson LE, Leone AM, Persson MG, Wiklund NP, Moncada S. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;181:852–857
- <sup>46</sup> Zayasu K, Sekizawa K, Okinaga S, Yamaya M, Ohri T, Sasaki H. Increased carbon monoxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1140–1143

- <sup>47</sup> Horvath I, Donnelly LE, Kiss A, Paredi P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Raised levels of exhaled carbon monoxide are associated with an increased expression of heme oxygenase-1 in airway macrophages in asthma: a new marker of oxidative stress. *Thorax* 1998;53:668–672
- <sup>48</sup> Yamaya M, Sekizawa K, Ishizuka S, Monma M, Mizuta K, Sasaki H. Increased carbon monoxide in exhaled air of subjects with upper respiratory tract infections. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:311–314
- <sup>49</sup> Ortolani O, Conti A, Biasiucci M, Crescenzi G, Imperatore R. Free radical lipid peroxidation through expired ethane and pentane: an improved method. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1986;62:383–389
- <sup>50</sup> Kneepkens CM, Ferreira C, Lepage G, Roy CC. The hydrocarbon breath test in the study of lipid peroxidation: principles and practice. *Clin Invest Med* 1992;15:163–186
- <sup>51</sup> Seabra L, Braganza JM, Jones MF. A system for the quantitative determination of hydrocarbons in human breath. *J Pharm Biomed Anal* 1991;9:693–697
- <sup>52</sup> Nowak D, Antczak A, Krol M, Pietras T, Shariati B, Bialasiewicz P, Jeczkowski K, Kula P. Increased content of hydrogen peroxide in the expired breath of cigarette smokers. *Eur Respir J* 1996;9:652–657
- <sup>53</sup> Dekhuijzen PN, Aben KK, Dekker I, Aarts LP, Wielders PL, van Herwaarden CL, Bast A. Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:813–816
- <sup>54</sup> Dohman AW, Black HR, Royall JA. Expired breath hydrogen peroxide is a marker of acute airway inflammation in pediatric patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:955–960
- <sup>55</sup> Kietzmann D, Kahl R, Muller M, Burchardi H, Kettler D. Hydrogen peroxide in expired breath condensate of patients with acute respiratory failure and with ARDS. *Intensive Care Med* 1993;19:78–81
- <sup>56</sup> Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S (1987) Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 327: 524- 526
- <sup>57</sup> Gustafsson LE, Leone AM, Persson MG, Wiklund NP, Moncada S. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;181: 852–857.
- <sup>58</sup> Sont JK, Willems LN, Bel EH, van Krieken JH, Vandenbroucke JP, Sterk PJ. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Apr;159(4 Pt 1):1043-51
- <sup>59</sup> in't Veen JC, Smits HH, Hiemstra PS, Zwinderman AE, Sterk PJ, Bel EH. Lung function and sputum characteristics of patients with severe asthma during an induced exacerbation by double-blind steroid withdrawal. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Jul;160(1):93-9.
- <sup>60</sup> Jones SL, Kittelson J, Cowan JO, Flannery EM, Hancox RJ, McLachlan CR, Taylor DR. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Sep 1;164(5):738-43
- <sup>61</sup> Leuppi JD, Downs SH, Downie SR, Marks GB, Salome CM. Exhaled nitric oxide levels in atopic children: relation to specific allergic sensitisation, AHR, and respiratory symptoms. *Thorax* 2002 Jun;57(6):518-23
- <sup>62</sup> Leuppi JD, Salome CM, Jenkins CR, Koskela H, Brannan JD, Anderson SD, Andersson M, Chan HK, Woolcock AJ. Markers of airway inflammation and airway hyperresponsiveness in patients with well-controlled asthma. *Eur Respir J*. 2001 Sep;18(3):444-50.
- <sup>63</sup> Leuppi JD, Salome CM, Jenkins CR, Anderson SD, Xuan W, Marks GB, Koskela H, Brannan JD, Freed R, Andersson M, Chan HK, Woolcock AJ. Predictive markers of asthma exacerbation during stepwise dose reduction of inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Feb;163(2):406-12.
- <sup>64</sup> Yates DH Role of exhaled nitric oxide in asthma. *Immunol and Cell Biology* 2001; 79: 178- 190
- <sup>65</sup> Yates DH, Breen H, Thomas PS. Passive smoke inhalation decreases exhaled nitric oxide in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Sep 15;164(6):1043-6
- <sup>66</sup> Wark PA, Gibson PG. Clinical usefulness of inflammatory markers in asthma. *Am J Respir Med*. 2003;2(1):11-9



- <sup>67</sup> Smith AD, Taylor DR. Is exhaled nitric oxide measurement a useful clinical test in asthma? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005 Feb;5(1):49-56
- <sup>68</sup> Franklin PJ, Turner SW, Le Souef PN, Stick SM. Exhaled nitric oxide and asthma: complex interactions between atopy, airway responsiveness, and symptoms in a community population of children. *Thorax* 2003; 58:1048–1052.
- <sup>69</sup> Tsang KW, Ip SK, Leung R, et al. Exhaled nitric oxide: the effects of age, gender and body size. *Lung* 2001; 179:83–91
- <sup>70</sup> Avital A, Uwyyed K, Berkman N, et al. Exhaled nitric oxide is age-dependent in asthma. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36:433–438.
- <sup>71</sup> ATS Workshop Proceedings: Exhaled Nitric Oxide and Nitric Oxide Oxidative Metabolism in Exhaled Breath Condensate *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 811-813
- <sup>72</sup> Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993; 6: 1368- 1370
- <sup>73</sup> Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Logan- Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ (1994) Increased nitric oxide levels in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994; 343:133- 135
- <sup>74</sup> Kharitonov SA, Yates D SD, Buttery L PJ, Robbins RA, Barnes PJ (1995) Exhaled nitric oxide is increased in asthma. *Chest* 1995; 107: 156S- 157S
- <sup>75</sup> Gaston BM, Drazen JM, Chee CBE, Wohl MEB, Stamler JS. *Biology of nitric oxide: clinical and physiological implications.* London: Portland Press; 1994.
- <sup>76</sup> Massaro AF, Gaston B, Kita D, Fanta C, Stamler JS, Drazen JM. Exhaled nitric oxide levels during treatment of acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:800–803
- <sup>77</sup> Persson MG, Zetterstrom O, Agrenius V, Ihre E, Gustafsson LE. Singlebreath nitric oxide measurements in asthmatic patients and smokers. *Lancet* 1994;343:146–147
- <sup>78</sup> Nightingale JA, Rogers DF, Barnes PJ. Effect of inhaled ozone on exhaled nitric oxide, pulmonary function, and induced sputum in normal and asthmatic subjects. *Thorax* 1999; 54: 1061–1069
- <sup>79</sup> Corradi M, Montuschi P, Donnelly LE, Pesci A, Kharitonov SA, Barnes PJ. Increased nitrosothiols in exhaled breath condensate in inflammatory airway diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 854–858
- <sup>80</sup> Kharitonov SA, Yates D SD, Buttery L PJ, Robbins RA, Barnes PJ (1995) Exhaled nitric oxide is increased in asthma. *Chest* 107: 156S- 157S
- <sup>81</sup> Artlich A, Hagenah JU, Jonas S, Ahrens P, Gortner L (1996) Exhaled nitric oxide in childhood asthma. *Eur J Pediatr* 155: 698- 701
- <sup>82</sup> Baraldi E, Azzolin NM, Zanconato S, Dario C, Zacchello F (1997) Corticosteroids decrease exhaled nitric oxide in children with acute asthma. *J Pediatr* 131: 381- 385
- <sup>83</sup> Byrnes CA, Dinarevic S, Shinebourne EA, Barnes PJ, Bush A (1997) Exhaled nitric oxide measurements in normal and asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 24: 312-318
- <sup>84</sup> Frank TL, Adishesha A, Pickering AC, Morrison JF, Wright T, Francis H, Fletcher H, Fletcher A, Frank PI, Hannaford P (1998) Relationship between exhaled nitric oxide and childhood asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 158: 1032- 1036
- <sup>85</sup> Nelson BV, Sears S, Woods J, Ling CY, Hunt J, Clapper LM, Gaston B. Exhaled nitric oxide as a marker for childhood asthma. *J Pediatr* 1997; 130: 423- 427
- <sup>86</sup> Jatakanon A, Lim S, Kharitonov SA, Chung KF, Barnes PJ Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax* 1998; 53: 91- 95
- <sup>87</sup> Mattes J, Storm van's Gravesande, Reining U, Alving K, Ihorst G, Henschen M, Kuehr J (1999) NO in exhaled air is correlated with markers in eosinophilic airway inflammation in corticosteroid-dependent childhood asthma. *Eur Resp J* 13: 1- 5
- <sup>88</sup> Piacentini GL, Bodini A, Costelly S, Vicentini L, Mazzi P, Sperandio S, Boner AI. Exhaled nitric oxide and sputum eosinophil markers of inflammation in asthmatic children. *Eur Resp J* 1999; 13: 1386- 1390
- <sup>89</sup> Warke TJ, Fitch PS, Brown V, Taylor R, Lyons JD, Ennis M, Shields MD. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma. *Thorax* 2002;57:383–387

- <sup>90</sup> Dupont LJ, Rochette F, Demedts MG, Verleden GM. Exhaled nitric oxide correlates with airway hyperresponsiveness in steroid-naive patients with mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157: 894- 898
- <sup>91</sup> Jatakanon A, Lim S, Kharitonov SA, Chung KF, Barnes PJ. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax* 1998; 53: 91- 95
- <sup>92</sup> Steerenberg PA, Janssen NA, de Meer G, Fischer PH, Nierkens S, van Loveren H, Opperhuizen A, Brunekreef B, van Amsterdam JG. Relationship between exhaled NO, respiratory symptoms, lung function, bronchial hyperresponsiveness, and blood eosinophilia in school children. *Thorax* 2003;58:242-245
- <sup>93</sup> Franklin PJ, Turner SW, Le Souef PN, Stick SM. Exhaled nitric oxide and asthma: complex interactions between atopy, airway responsiveness, and symptoms in a community population of children. *Thorax* 2003;58:1048-1052
- <sup>94</sup> Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P, Taylor DR. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:473-478
- <sup>95</sup> Yates DH, Kharitonov SA, Robbins RA, Thomas PS, Barnes PJ. Effect of a nitric oxide synthase inhibitor and a glucocorticosteroid on exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:892-896
- <sup>96</sup> Beck-Ripp J, Griese M, Arenz S, Koring C, Pasqualoni B, Bufler P. Changes of exhaled nitric oxide during steroid treatment of childhood asthma. *Eur Respir J* 2002;19:1015-1019
- <sup>97</sup> Jones SL, Kittelson J, Cowan JO, Flannery EM, Hancox RJ, McLachlan CR, Taylor DR. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:738-743
- <sup>98</sup> Harkins MS, Fiato KL, Iwamoto GK. Exhaled nitric oxide predicts asthma exacerbation. *J Asthma* 2004;41:471-476
- <sup>99</sup> Pijnenburg MW, Hoffhuis W, Hop WC, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission. *Thorax* 2005;60:215-218
- <sup>100</sup> Maziak W, Loukides S, Culpitt S, Sullivan P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:998-1002
- <sup>101</sup> Kharitonov SA, Wells AU, O'Connor BJ, Cole PJ, Hansell DM, Logan-Sinclair RB, Barnes PJ. Elevated levels of exhaled nitric oxide in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1889-1893
- <sup>102</sup> Tsang KW, Leung R, Fung PC, Chan SL, Tipoe GL, Ooi GC, Lam WK. Exhaled and sputum nitric oxide in bronchiectasis: correlation with clinical parameters. *Chest* 2002;121:88-94
- <sup>103</sup> Ho LP, Innes JA, Greening AP. Exhaled nitric oxide is not elevated in the inflammatory airways diseases of cystic fibrosis and bronchiectasis. *Eur Respir J* 1998;12:1290-1294
- <sup>104</sup> Kharitonov SA, Yates D, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of normal human subjects with upper respiratory tract infections. *Eur Respir J* 1995;8:295-297
- <sup>105</sup> de Gouw HW, Grunberg K, Schot R, Kroes AC, Dick EC, Sterk PJ. Relationship between exhaled nitric oxide and airway hyperresponsiveness following experimental rhinovirus infection in asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1998;11:126-132
- <sup>106</sup> Rolla G, Brussino L, Bertero MT, Colagrande P, Converso M, Bucca C, Polizzi S, Caligaris-Cappio F. Increased nitric oxide in exhaled air of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997;24:1066-1071
- <sup>107</sup> Soderman C, Leone A, Furst V, Persson MG. Endogenous nitric oxide in exhaled air from patients with liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:591-597
- <sup>108</sup> Sogni P, Garnier P, Gadano A, Moreau R, Dall'Ava-Santucci J, Dinh-Xuan AT, Lebrech D. Endogenous pulmonary nitric oxide production measured from exhaled air is increased in patients with severe cirrhosis. *J Hepatol* 1995;23:471-473
- <sup>109</sup> Cremona G, Higenbottam TW, Mayoral V, Alexander G, Demoncheaux E, Borland C, Roe P, Jones GJ. Elevated exhaled nitric oxide in patients with hepatopulmonary syndrome. *Eur Respir J* 1995;8:1883-1885

- <sup>110</sup> Rolla G, Brussino L, Colagrande P, Dutto L, Polizzi S, Scappaticci E, Bergerone S, Morello M, Marzano A, Martinasso G, et al. Exhaled nitric oxide and oxygenation abnormalities in hepatic cirrhosis. *Hepatology* 1997;26:842–847
- <sup>111</sup> Silkoff PE, Caramori M, Tremblay L, McClean P, Chaparro C, Kesten S, Hutcheon M, Slutsky AS, Zamel N, Keshavjee S. Exhaled nitric oxide in human lung transplantation: a noninvasive marker of acute rejection. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1822–1828
- <sup>112</sup> Gabbay E, Walters EH, Orsida B, Whitford H, Ward C, Kotsimbos TC, Snell GI, Williams TJ. Post-lung transplant bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) is characterized by increased exhaled nitric oxide levels and epithelial inducible nitric oxide synthase. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2182–2187
- <sup>113</sup> Lundberg JO, Nordvall SL, Weitzberg E, Kollberg H, Alving K. Exhaled nitric oxide in paediatric asthma and cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1996;75:323–326
- <sup>114</sup> Dotsch J, Demirakca S, Terbrack HG, Huls G, Rascher W, Kuhl PG. Airway nitric oxide in asthmatic children and patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1996;9:2537–2540
- <sup>115</sup> Balfour-Lynn IM, Laverty A, Dinwiddie R. Reduced upper airway nitric oxide in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1996;75:319–322
- <sup>116</sup> Grasemann H, Michler E, Wallot M, Ratjen F. Decreased concentration of exhaled nitric oxide (NO) in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1997;24:173–177
- <sup>117</sup> Grasemann H, Ioannidis I, Tomkiewicz RP, de Groot H, Rubin BK, Ratjen F. Nitric oxide metabolites in cystic fibrosis lung disease. *Arch Dis Child* 1998;78:49–53
- <sup>118</sup> Loveless MO, Phillips CR, Giraud GD, Holden WE. Decreased exhaled nitric oxide in subjects with HIV infection. *Thorax* 1997;52:185–186
- <sup>119</sup> Riley MS, Porszasz J, Miranda J, Engelen MP, Brundage B, Wasserman K. Exhaled nitric oxide during exercise in primary pulmonary hypertension and pulmonary fibrosis. *Chest* 1997;111:44–50.
- <sup>120</sup> Cremona G, Higenbottam T, Borland C, Mist B. Mixed expired nitric oxide in primary pulmonary hypertension in relation to lung diffusion capacity. *QJM* 1994;87:547–551
- <sup>121</sup> Ozkan M, Dweik RA, Laskowski D, Arroliga AC, Erzurum SC. High levels of nitric oxide in individuals with pulmonary hypertension receiving epoprostenol therapy. *Lung* 2001;179:233–243
- <sup>122</sup> Balint B, Donnelly LE, Hanazawa T, Kharitonov SA, Barnes PJ. Increased nitric oxide metabolites in exhaled breath condensate after exposure to tobacco smoke. *Thorax* 2001; 56: 456–461
- <sup>123</sup> Garey K, Neuhauser MM, Robbins RA, Danziger LH, Rubinstein I. Markers of inflammation in exhaled breath condensate of young healthy smokers. *Chest* 2004; 125:22–26
- <sup>124</sup> Corradi M, Montuschi P, Donnelly LE, Pesci A, Kharitonov SA, Barnes PJ. Increased nitrosothiols in exhaled breath condensate in inflammatory airway diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 854–858
- <sup>125</sup> Gabriele C, Pijnenburg MW, Monti F, et al. The effect of spirometry and exercise on exhaled nitric oxide in asthmatic children. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16:243–247
- <sup>126</sup> Marteus H, Tornberg DC, Weitzberg E, et al. Origin of nitrite and nitrate in nasal and exhaled breath condensate and relation to nitric oxide formation. *Thorax* 2005; 60:219–225
- <sup>127</sup> Brightling CE, Symon FA, Birring SS, Bradding P, Wardlaw AJ, Pavord ID. Comparison of airway immunopathology of eosinophilic bronchitis and asthma. *Thorax*. 2003 Jun;58(6):528–32
- <sup>128</sup> Gratziau C, Lignos M, Dassiou M, Roussos C. Influence of atopy on exhaled nitric oxide in patients with stable asthma and rhinitis. *Eur Respir J*. 1999 Oct;14(4):897–901
- <sup>129</sup> Henriksen AH, Sue-Chu M, Holmen TL, Langhammer A, Bjermer L. Exhaled and nasal NO levels in allergic rhinitis: relation to sensitization, pollen season and bronchial hyperresponsiveness. *Eur Respir J*. 1999 Feb;13(2):301–6
- <sup>130</sup> Jouaville LF, Annesi-Maesano I, Nguyen LT, Bocage AS, Bedu M, Caillaud D. Interrelationships among asthma, atopy, rhinitis and exhaled nitric oxide in a population-based sample of children. *Clin Exp Allergy*. 2003 Nov;33(11):1506–11
- <sup>131</sup> Moody A, Fergusson W, Wells A, Bartley J, Kolbe J. Increased nitric oxide production in the respiratory tract in asymptomatic pacific islanders: an association with skin prick reactivity to house dust mite. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 May;105(5):895–9



- <sup>132</sup> van Amsterdam JG, Janssen NA, de Meer G, Fischer PH, Nierkens S, van Loveren H, Opperhuizen A, Steerenberg PA, Brunekreef B. The relationship between exhaled nitric oxide and allergic sensitization in a random sample of school children. *Clin Exp Allergy*. 2003 Feb;33(2):187-91
- <sup>133</sup> Saito J, Inoue K, Sugawara A, Yoshikawa M, Watanabe K, Ishida T, Ohtsuka Y, Munakata M. Exhaled nitric oxide as a marker of airway inflammation for an epidemiologic study in schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Sep;114(3):512-6
- <sup>134</sup> Chatkin JM, Ansarin K, Silkoff PE, McClean P, Gutierrez C, Zamel N, et al. Exhaled nitric oxide as a noninvasive assessment of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1810-3
- <sup>135</sup> Dupont LJ, Demedts MG, Verleden GM. Prospective evaluation of the accuracy of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:A861
- <sup>136</sup> Berlyne GS, Parameswaran K, Kamada D, Efthimiadis A, Hargreave FE. A comparison of exhaled nitric oxide and induced sputum as markers of airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 Oct;106(4):638-44
- <sup>137</sup> Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax*. 2006;61(9):817-27
- <sup>138</sup> Henriksen AH, Lingsas-Holmen T, Sue-Chu M, Bjermer L. Combined use of exhaled nitric oxide and airway hyperresponsiveness in characterizing asthma in a large population survey. *Eur Respir J*. 2000 May;15(5):849-55.
- <sup>139</sup> Berkman N, Avital A, Breuer R, Bardach E, Springer C, Godfrey S. Exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma: comparison with bronchial provocation tests. *Thorax*. 2005 May;60(5):383-8
- <sup>140</sup> Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2006, <http://www.ginasthma.com/Guidelineitem.asp?I1=2&I2=1&intId=60>
- <sup>141</sup> <http://www.ginasthma.com/GuidelinesResources.asp?I1=2&I2=0> aufgesucht am 17.1.2007
- <sup>142</sup> British Guideline on the Management of Asthma A national clinical guideline British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign63.pdf>
- <sup>143</sup> Best Practice Evidence-based Guideline The Diagnosis and Treatment of Adult Asthma 2002 New Zealand Guidelines Group (NZGG) Published: September 2002, Review Date: 2005 [http://www.nzgg.org.nz/guidelines/0003/Full\\_text\\_Guideline.pdf](http://www.nzgg.org.nz/guidelines/0003/Full_text_Guideline.pdf)
- <sup>144</sup> Asthma Konsensus der ÖGP
- <sup>145</sup> Sont JK, Willems LN, Bel EH, van Krieken JH, Vandenbroucke JP, Sterk PJ. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1043-1051. 6
- <sup>146</sup> Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord ID. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts. *Lancet* 2003;361:1303
- <sup>147</sup> Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360(9347):1715-21
- <sup>148</sup> Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005;352(21):2163-73.
- <sup>149</sup> Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled biomarkers. *Chest*. 2006 Nov;130(5):1541-6.
- <sup>150</sup> Zacharasiewicz A, Erin EM, Bush A. Noninvasive monitoring of airway inflammation and steroid reduction in children with asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006 Jun;6(3):155-60
- <sup>151</sup> Yates DH. Role of exhaled nitric oxide in asthma. *Immunol Cell Biol*. 2001 Apr;79(2):178-90
- <sup>152</sup> Kharitonov SA, Yates DH, Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Jan;153(1):454-7
- <sup>153</sup> Tsai YG, Lee MY, Yang KD, Chu DM, Yuh YS, Hung CH. A single dose of nebulized budesonide decreases exhaled nitric oxide in children with acute asthma. *J Pediatr*. 2001 Sep;139(3):433-7
- <sup>154</sup> Jatakanon A, Kharitonov S, Lim S, Barnes PJ. Effect of differing doses of inhaled budesonide on markers of airway inflammation in patients with mild asthma. *Thorax*. 1999 Feb;54(2):108-14
- <sup>155</sup> Piacentini GL, Bodini A, Costella S, Vicentini L, Mazzi P, Sperandio S, Boner AL. Exhaled nitric oxide and sputum eosinophil markers of inflammation in asthmatic children. *Eur Respir J* 1999;13:1386-1390
- <sup>156</sup> Leuppi JD, Salome CM, Jenkins CR, Koskela H, Brannan JD, Anderson SD, Andersson M, Chan

HK, Woolcock AJ. Markers of airway inflammation and airway hyperresponsiveness in patients with well-controlled asthma. *Eur Respir J*. 2001 Sep;18(3):444-50

<sup>157</sup> Smith AD, Cowan, JD, Brassett KP, Exhaled Nitric Oxide A Predictor of Steroid Response. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 172. pp 453–459, 2005

<sup>158</sup> Szeffler SJ, Phillips BR, Martinez FD, Chinchilli VM, Lemanske RF, Strunk RC, Zeiger RS, Larsen G, Spahn JD, Bacharier LB, Bloomberg GR, Guilbert TW, Heldt G, Morgan WJ, Moss MH, Sorkness CA, Taussig LM. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Feb;115(2):233-42

<sup>159</sup> Taylor DR. Nitric oxide as a clinical guide for asthma management. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Feb;117(2):259-62

<sup>160</sup> Taylor et al. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation *Thorax*. 2006; 61: 817-827

<sup>161</sup> Leuppi JD, Salome CM, Jenkins CR, Anderson SD, Xuan W, Marks GB, Koskela H, Brannan JD, Freed R, Andersson M, et al. Predictive markers of asthma exacerbation during stepwise dose reduction of inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:406–412

<sup>162</sup> Deykin A, Lazarus SC, Fahy JV, Wechsler ME, Boushey HA, Chinchilli VM, Craig TJ, Dimango E, Kraft M, Leone F, Lemanske RF, Martin RJ, Pesola GR, Peters SP, Sorkness CA, Szeffler SJ, Israel E; Asthma Clinical Research Network, National Heart, Lung, and Blood Institute/NIH. Sputum eosinophil counts predict asthma control after discontinuation of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Apr;115(4):720-7

<sup>163</sup> Zacharasiewicz A, Wilson N, Lex C, Erin EM, Li AM, Hansel T, Khan M, Bush A. Clinical use of noninvasive measurements of airway inflammation in steroid reduction in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 May 15;171(10):1077-82

<sup>164</sup> Pijnenburg MW, Hofhuis W, Hop WC, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission. *Thorax* 2005;60:215–218

<sup>165</sup> Pijnenburg MW, Bakker EM, Hop WC, De Jongste JC. Titrating steroids on exhaled nitric oxide in children with asthma: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Oct 1;172(7):831-6

<sup>166</sup> Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005;352(21):2163-73

<sup>167</sup> American Thoracic Society Documents, This Official Workshop Proceedings of the American Thoracic Society was approved by the ATS Board of Directors September, 2005. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2006; 173: 811-813

<sup>168</sup> Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993;6:1368–1370

<sup>169</sup> Kharitonov SA, Yates D, Springall DR, Buttery L, Polak J, Robbins RA, Barnes PJ. Exhaled nitric oxide is increased in asthma. *Chest* 1995;107:156S–157S

<sup>170</sup> Yates DH, Kharitonov SA, Thomas PS, Barnes PJ. Endogenous nitric oxide is decreased in asthmatic patients by an inhibitor of inducible nitric oxide synthase. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:247–250

<sup>171</sup> Baraldi E, Azzolin NM, Zanconato S, Dario C, Zacchello F. Corticosteroids decrease exhaled nitric oxide in children with acute asthma. *J Pediatr* 1997;131:381–385

<sup>172</sup> Silkoff PE, McClean P, Spino M, Erlich L, Slutsky AS, Zamel N. Dose-response relationship and reproducibility of the fall in exhaled nitric oxide after inhaled beclomethasone dipropionate therapy in asthma patients. *Chest* 2001;119:1322–1328

<sup>173</sup> Silkoff PE, McClean PA, Slutsky AS, Caramori M, Chapman KR, Gutierrez C, Zamel N. Exhaled nitric oxide and bronchial reactivity during and after inhaled beclomethasone in mild asthma. *J Asthma* 1998;35:473–479

<sup>174</sup> Baraldi E, Azzolin NM, Zanconato S, Dario C, Zacchello F. Corticosteroids decrease exhaled nitric oxide in children with acute asthma. *J Pediatr* 1997;131:381–385

<sup>175</sup> Beck-Ripp J, Griese M, Arenz S, Koring C, Pasqualoni B, Bufler P. Changes of exhaled nitric oxide during steroid treatment of childhood asthma. *Eur Respir J* 2002;19:1015–1019

<sup>176</sup> Buchvald F, Eiberg H, Bisgaard H. Heterogeneity of FeNO response to inhaled steroid in asthmatic

children. *Clin Exp Allergy* 2003;33: 1735–1740

<sup>177</sup> Kharitonov SA, Yates DH, Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:454–457

<sup>178</sup> Bisgaard H, Loland L, Oj JA. NO in exhaled air of asthmatic children is reduced by the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1227–1231

<sup>179</sup> Silkoff PE, Romero FA, Gupta N, Townley RG, Milgrom H. Exhaled nitric oxide in children with asthma receiving Xolair (omalizumab), a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody. *Pediatrics* 2004;113: e308–e312

<sup>180</sup> Buchvald F, Bisgaard H. Comparisons of the complementary effect on exhaled nitric oxide of salmeterol vs montelukast in asthmatic children taking regular inhaled budesonide. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:309–313

<sup>181</sup> Silkoff PE, McClean PA, Slutsky AS, Caramori M, Chapman KR, Gutierrez C, Zamel N. Exhaled nitric oxide and bronchial reactivity during and after inhaled beclomethasone in mild asthma. *J Asthma* 1998;35:473–479

<sup>182</sup> Warke TJ, Fitch PS, Brown V, Taylor R, Lyons JD, Ennis M, Shields MD. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma. *Thorax* 2002;57:383–387

<sup>183</sup> van den Toorn LM, Overbeek SE, de Jongste JC, Leman K, Hoogsteden HC, Prins JB. Airway inflammation is present during clinical remission of atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2107–2113

<sup>184</sup> 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

<sup>185</sup> Piacentini GL, Bodini A, Costella S, Vicentini L, Mazzi P, Sperandio S, Boner AL. Exhaled nitric oxide and sputum eosinophil markers of inflammation in asthmatic children. *Eur Respir J* 1999;13:1386–1390

<sup>186</sup> Mahut B, Delclaux C, Tillie-Leblond I, Gosset P, Delacourt C, Zerah-Lancner F, Harf A, de Blic J. Both inflammation and remodeling influence nitric oxide output in children with refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:252–256

<sup>187</sup> Leuppi JD, Salome CM, Jenkins CR, Anderson SD, Xuan W, Marks GB, Koskela H, Brannan JD, Freed R, Andersson M, et al. Predictive markers of asthma exacerbation during stepwise dose reduction of inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:406–412

<sup>188</sup> Lanz MJ, Leung DY, McCormick DR, Harbeck R, Szeffler SJ, White CW. Comparison of exhaled nitric oxide, serum eosinophilic cationic protein, and soluble interleukin-2 receptor in exacerbations of pediatric asthma. *Pediatr Pulmonol* 1997;24:305–311

<sup>189</sup> Harkins MS, Fiato KL, Iwamoto GK. Exhaled nitric oxide predicts asthma exacerbation. *J Asthma* 2004;41:471–476

<sup>190</sup> Jones SL, Kittelson J, Cowan JO, Flannery EM, Hancox RJ, McLachlan CR, Taylor DR. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:738–743

<sup>191</sup> Karadag B, James AJ, Gultekin E, Wilson NM, Bush A. Nasal and lower airway level of nitric oxide in children with primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 1999;13:1402–1405

<sup>192</sup> 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.* 171: 912-930

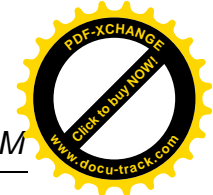
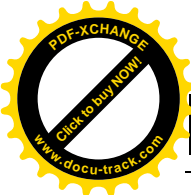
<sup>193</sup> Deykin A, Massaro AF, Drazen JM, Israel E. Exhaled nitric oxide as a diagnostic test for asthma: online versus offline techniques and effect of flow rate. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1597–1601

<sup>194</sup> Baraldi E, Azzolin NM, Cracco A, Zacchello F. Reference values of exhaled nitric oxide for healthy children 6–15 years old. *Pediatr Pulmonol* 1999;27:54–58

<sup>195</sup> Bartley J, Fergusson W, Moody A, Wells AU, Kolbe J. Normal adult values, diurnal variation, and repeatability of nasal nitric oxide measurement. *Am J Rhinol* 1999;13:401–405

<sup>196</sup> Buchvald F, Bisgaard H. FeNO measured at fixed exhalation flow rate during controlled tidal breathing in children from the age of 2 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:699–704

<sup>197</sup> Daya H, Qian W, McClean P, Haight J, Zamel N, Papsin BC, Forte V. Nasal nitric oxide in children:



---

a novel measurement technique and normal values. *Laryngoscope* 2002;112:1831–1835

<sup>198</sup> Ekroos H, Tuominen J, Sovijarvi AR. Exhaled nitric oxide and its longterm variation in healthy non-smoking subjects. *Clin Physiol* 2000; 20:434–439

<sup>199</sup> Franklin PJ, Taplin R, Stick SM. A community study of exhaled nitric oxide in healthy children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:69–73

<sup>200</sup> Gomez FP, Martinez Palli G, Barbera JA, Roca J, Rodriguez-Roisin R. Measurement of exhaled nitric oxide in healthy subjects [in Spanish]. *Med Clin (Barc)* 1998;111:1–5

<sup>201</sup> Kissoon N, Duckworth L, Blake K, Murphy S, Silkoff PE. Exhaled nitric oxide measurements in childhood asthma: techniques and interpretation. *Pediatr Pulmonol* 1999;28:282–296

<sup>202</sup> Kissoon N, Duckworth LJ, Blake KV, Murphy SP, Taylor CL, Silkoff PE. FE(NO): relationship to exhalation rates and online versus bag collection in healthy adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:539–545

<sup>203</sup> Kissoon N, Duckworth LJ, Blake KV, Murphy SP, Taylor CL, DeNicola LR, Silkoff PE. Exhaled nitric oxide concentrations: online versus offline values in healthy children. *Pediatr Pulmonol* 2002;33:283–292

<sup>204</sup> Tsang KW, Ip SK, Leung R, Tipoe GL, Chan SL, Shum IH, Ip MS, Yan C, Fung PC, Chan-Yeung M, et al. Exhaled nitric oxide: the effects of age, gender and body size. *Lung* 2001;179:83–91