



# Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid

FeNO Messung in Diagnostik und  
Therapiemanagement von Asthma bronchiale

September 2016

Evidenzbasierte Wirtschaftliche Gesundheitsversorgung, EBM/ HTA  
1031 Wien, Kundmangasse 21  
Kontakt: Tel. 01/ 71132-0  
[ewg@hvb.sozvers.at](mailto:ewg@hvb.sozvers.at)

<b>1</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>5</b>
1.1	Einleitung.....	5
1.1.1	Indikation und therapeutisches Ziel .....	5
1.1.2	Beschreibung der Technologie .....	5
1.2	Methoden.....	5
1.3	Ergebnisse.....	6
1.3.1	Verfügbare Evidenz.....	6
1.3.2	Testgenauigkeit.....	6
1.3.3	Vorhersagewert.....	6
1.3.4	Klinische Wirksamkeit .....	7
1.3.5	Kostenerstattung .....	7
1.3.6	Laufende oder geplante Reviews .....	7
1.4	Diskussion .....	8
1.5	Schlussfolgerungen.....	8
<b>2</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>9</b>
<b>3</b>	<b>Scoping Prozess .....</b>	<b>10</b>
<b>4</b>	<b>Gesundheitsproblem und derzeitige Intervention .....</b>	<b>11</b>
4.1	Ergebnisse.....	11
<b>5</b>	<b>Beschreibung und technische Merkmale der Intervention .....</b>	<b>15</b>
5.1	Ergebnisse.....	15
<b>6</b>	<b>Diagnostik und Prognose .....</b>	<b>18</b>
6.1	Methodik .....	18
6.2	Ergebnisse.....	19
6.2.1	Verfügbare Evidenz.....	19
6.3	Diskussion .....	22
<b>7</b>	<b>Klinische Wirksamkeit.....</b>	<b>24</b>
7.1	Methodik .....	24
7.2	Ergebnisse.....	25
7.2.1	Verfügbare Evidenz.....	25
7.3	Diskussion .....	27
<b>8</b>	<b>Referenzen.....</b>	<b>29</b>
	<b>Anhang 1: Methodik.....</b>	<b>39</b>

<b>1. METHODIK</b> .....	<b>39</b>
1.1 Generelle Methodenbeschreibung .....	39
Quellen.....	39
Systematische Literatursuche.....	39
1.1.1 Dokumentation der Suchstrategie(n) .....	41
1.1.2 Flow chart der Studiena Auswahl .....	43
<b>Anhang 2: Beschreibung der Evidenz</b> .....	<b>45</b>
Diagnostische Testgenauigkeit von FeNO .....	45
Vorhersagewert von FeNO .....	47
Asthmamanagement mittels FeNO .....	48
Evidenztabellen der inkludierten systematischen Übersichtsarbeiten .....	52
<b>Anhang 3: Laufende Studien</b> .....	<b>62</b>
<b>Anhang 4: Exkludierte Studien</b> .....	<b>63</b>
<b>Anhang 5: Quality assessment</b> .....	<b>65</b>
Systematische Übersichtsarbeiten/Metaanalysen zur Diagnostik mittels FeNO Messung .....	65
Systematische Übersichtsarbeiten/Metaanalysen zur Prognose mittels FeNO Messung.....	75
Systematische Übersichtsarbeiten/Metaanalysen zum Monitoring mittels FeNO Messung .....	76
Quality assessment score .....	88

Dieses Assessment wurde von Experten der gelisteten Institutionen produziert und gereviewt. Der Bericht folgt der Struktur und Methodik der EUnetHTA.

### Disclaimer

Die Autorin ist beim Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherung angestellt. Die Bearbeitung erfolgt aus Sicht der Sozialversicherung (Krankenversicherung) entsprechend den Rahmenbedingungen des §133 (2) ASVG (Krankenbehandlung muss ausreichend und zweckmäßig sein und soll das Maß des Notwendigen nicht überschreiten).

Der Wissensgewinn erfolgt weisungsunabhängig und frei von parteilichen oder politischen Einflussnahmen.

### Autorenteam

Autorin	Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger	Irmgard Schiller-Frühwirth MD, PhD, MPH
Reviewerin	Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger	Ingrid Wilbacher Mag., PhD
Externe Reviewer(in)		

### Kontakt

Autorin: [irmgard.schiller-fruehwirth@hvb.sozvers.at](mailto:irmgard.schiller-fruehwirth@hvb.sozvers.at)

# 1 Zusammenfassung

## 1.1 Einleitung

### 1.1.1 Indikation und therapeutisches Ziel

Asthma bronchiale ist eine chronische Entzündung und Überempfindlichkeit der Atemwege. Die zugrundeliegende Pathologie von Asthma ist häufig, aber nicht immer eine eosinophile Entzündung der Atemwege. Die klassischen Symptome von Asthma sind intermittierende, anfallsartige Atemnot, Kurzatmigkeit, Brustenge, Husten und pfeifende Atemgeräusche. Obwohl typisch für Asthma, sind diese Symptome unspezifisch und machen es manchmal schwierig, Asthma von anderen respiratorischen Erkrankungen zu differenzieren. Die Diagnose von Asthma stützt sich auf charakteristische Beschwerden und Symptome und den Nachweis einer (partiell-) reversiblen Atemwegsobstruktion und/oder einer bronchialen Hyperreagibilität. Therapieziele sind die Vermeidung von Symptomen, Asthmaanfällen, einer krankheitsbedingten Beeinträchtigung der körperlichen und sozialen Aktivitäten im Alltag, von unerwünschten Wirkungen der Therapie, einer Verbesserung der gesundheits- und asthmabezogenen Lebensqualität und Reduktion der asthmabedingten Letalität.

### 1.1.2 Beschreibung der Technologie

Seit der Identifikation von exhaliertem Stickstoffmonoxid (NO) als Indikator einer eosinophilen Entzündung der Atemwege, kommt die Messung zur Diagnostik, zur Vorhersage und Beurteilung des Ansprechens auf eine anti-inflammatorische Therapie und zum Monitoring der Compliance zum Einsatz. Es wurden mehrere Technologien zur Detektion entwickelt, wie die Chemilumineszenz-, elektrochemische Sensor- und laser-basierte Technologie. Die Messung der fraktionierten NO Konzentration (FeNO) in der Ausatemluft ist eine quantitative, nicht-invasive, einfache und sichere Methode die FeNO Konzentration bei Asthma Patienten zu messen. FeNO Werte von Gesunden und PatientInnen mit Asthma überlappen sich, allerdings ist FeNO bei Asthma höher im Vergleich zu gesunden Personen. Alter, Größe, Atemwegsinfektionen, Rauchen und Allergie der Atemwege haben einen signifikanten Einfluss auf FeNO. Valide Grenzwerte für unterschiedliche Patientenpopulationen sind Voraussetzungen für eine Anwendung der FeNO Messung im klinischen Bereich.

## 1.2 Methoden

Die systematische Literatursuche wurde in 3 Datenbanken am 2.8. und 4.8.2016 und eine neuerliche Suche am 1.9.2016 in der Cochrane Library durchgeführt. Es wurden systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen inkludiert, die nach dem 1.1.2008 publiziert wurden. 12 systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen in der Diagnostik, dem prognostischen Wert von FeNO und zum Management von Asthma bronchiale wurden eingeschlossen. Nach der update Suche am 1.9.2016 wurde zusätzlich 1 Cochrane Review, der bisher nur als Protokoll veröffentlicht war, eingeschlossen. Damit erhöhte sich die Zahl auf 13 eingeschlossene Publikationen. Der Cochrane Review 2009 [8] aus der Suche Anfang August wurde nicht exkludiert. Der Cochrane Review 2016 [13] hat im Gegensatz zum Review 2009 nur Studien bei

Erwachsenen eingeschlossen. Ein neuer Cochrane Review mit Studien zu Kindern ist als Protokoll publiziert, aber noch nicht veröffentlicht.

Das PRISMA Flow Chart der Suchen ist im Anhang 1: Methodik in Figure 1 und Figure 2 dargestellt. Die Datenextraktion erfolgte durch die Autorin und findet sich im Anhang 2: Beschreibung der Evidenz. Die Studienqualität der systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen wurde mittels des AMSTAR - Tools bewertet (Anhang 5: Quality assessment).

## 1.3 Ergebnisse

### 1.3.1 Verfügbare Evidenz

Es wurden 13 Referenzen inkludiert, wobei eine Publikation sowohl eine systematische Übersichtsarbeit zur Diagnostik als auch zum Management von Asthma beinhaltet [1], insgesamt standen 14 Übersichtsarbeiten/Metaanalysen zur Verfügung, 5 Übersichtsarbeiten/Metaanalysen zur Diagnostik von Asthma bronchiale mittels FeNO [1] [2] [3] [4] [5], 1 Übersichtsarbeit zur Testgenauigkeit von FeNO für die Diagnose eines belastungsinduzierten Asthma bronchiale (EIB) [6] und 1 Übersichtsarbeit zum Vorhersagewert von FeNO [7] sowie 7 Übersichtsarbeiten/Metaanalysen zum Management von Asthma bronchiale [8] [9] [1] [10] [11] [12] [13].

### 1.3.2 Testgenauigkeit

Die in den systematischen Übersichtsarbeiten eingeschlossenen Studien zeigten eine große Bandbreite von Sensitivität und Spezifität von FeNO und benutzten unterschiedliche Cut-off Werte, wenn sie als Rule-In oder Rule-out Regeln herangezogen wurden, die nicht mit den von der ATS empfohlenen Schwellenwerten kongruent sind. FeNO als einzelner Surrogatparameter zur Erkennung von eosinophiler Atemwegsentszündung hat eine mäßig gute diagnostische Genauigkeit und führt zu einer substantiellen Anzahl von falsch positiven und falsch negativen Diagnosen. FeNO zur Diagnose von Asthma zeigt ebenfalls eine eingeschränkte diagnostische Genauigkeit.

### 1.3.3 Vorhersagewert

Über den Stellenwert des prädiktiven Werts von FeNO bei Asthma fehlen Daten von guter Qualität um verbindliche Schlussfolgerungen ziehen zu können. In steroid-naïven PatientInnen dürfte ein hohes FeNO ein gutes Ansprechen auf inhalative Kortikosteroiden (ICS) vorhersagen können, wobei die FeNO Schwellenwerte in den Studien unterschiedlich waren. Es gibt Hinweise, dass ein niedriges FeNO bei erwachsenen Asthma PatientInnen mit einer Dauertherapie mit inhalativen Kortikosteroiden eine geringe Wahrscheinlichkeit für eine Exazerbation vorhersagt und unabhängig von einer möglichen Symptomatik kein Benefit von einer Erhöhung der ICS Dosis gegeben ist. Sehr wenig ist über die Vorhersagekraft von FeNO im Zusammenhang mit den entzündlichen Phänotypen von Asthma bekannt.

### 1.3.4 Klinische Wirksamkeit

Das Monitoring zur Therapieanpassung mittels FeNO zeigt bei Erwachsenen keine statistisch signifikante Änderung für schwere Exazerbationen, die einen Spitalsaufenthalt oder orale Kortikosteroide benötigen, gegenüber der Kontrolle ohne FeNO. Werden aber alle Exazerbationen oder die Rate von 1 oder mehreren Exazerbationen betrachtet, findet sich eine statistisch signifikante Reduktion in der FeNO Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. 12 PatientInnen müssen 1 Jahr lang eine Therapieanpassung mithilfe von FeNO erhalten, damit ein Patient oder eine Patientin profitiert [13], allerdings wurde in dieser Berechnung eine Studie mit schwangeren Frauen berücksichtigt.

Bei schwangeren Frauen findet sich für alle Schweregrade von Exazerbationen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Intervention.

Die Rate der Kinder mit mehr als einer Exazerbation war ebenfalls signifikant geringer in der FeNO Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Bezüglich des Effektes auf den inhalativen Kortikosteroidverbrauch zeigt die Intervention bei Erwachsenen gegenüber der Kontrolle keinen signifikanten Unterschied der ICS Dosis bzw. einen statistisch nicht signifikanten geringeren ICS Verbrauch am Ende der Intervention. Es erscheint wahrscheinlich, dass der ICS Verbrauch in der FeNO Gruppe gleichbleibt oder etwas sinkt. Bei Schwangeren war die Änderung zwischen dem durchschnittlichen Ausgangswert und dem letztgemessenen Wert von ICS zwar statistisch signifikant, allerdings erhielten insgesamt mehr Patientinnen in der FeNO Gruppe ICS als in der Kontrollgruppe (68% versus 42%) am Ende der Studie.

Bei Kindern findet sich eine Zunahme des ICS Verbrauch in der FeNO Gruppe, wobei sowohl statistisch signifikante als auch statistisch nicht signifikante Ergebnisse berichtet werden.

Kein signifikanter Unterschied besteht bei dem Lungenfunktionsparameter FEV<sub>1</sub>, dem Symptomenscore und der Lebensqualität.

### 1.3.5 Kostenerstattung

Die Kosten der Intervention werden derzeit nicht von der Österreichischen Sozialversicherung erstattet.

In Deutschland wird die FeNO Messung von der gesetzlichen Krankenversicherung nicht erstattet und ist als individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) gelistet. Private Krankenversicherungen erstatten die FeNO Messung nach der geltenden Gebührenordnung für Ärzte mit € 35,77.

In den USA wird die FeNO Messung von Medicare und Medicare Advantage in 37 Bundesstaaten und mehreren Privatversicherungen bezahlt, die durchschnittliche Medicare Vergütung betrug \$19 im Jahr 2015, die durchschnittliche privatwirtschaftliche Vergütung liegt zwischen \$25 and \$35.

### 1.3.6 Laufende oder geplante Reviews

Ein Cochrane Review mit dem Titel “Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for children with asthma” ist als Protokoll in der Cochrane Library publiziert. Mit einer Publikation des Reviews ist in nächster Zeit zu rechnen.

## 1.4 Diskussion

Die zugrundeliegende Pathologie von Asthma ist häufig, aber nicht immer eine eosinophile Entzündung der Atemwege. Die diagnostische Limitierung von FeNO ergibt sich prinzipiell daraus, dass die Entzündung der Atemwege bei Asthma heterogen ist und nicht immer mit einem erhöhten FeNO einhergeht.

Die American Thoracic Society (ATS) empfiehlt in der Clinical Practice Guideline den Einsatz von FENO zur Diagnose einer eosinophilen Atemwegsentzündung. In den systematischen Übersichtsarbeiten zeigt die FeNO Messung zur Diagnose von Asthma eine eingeschränkte diagnostische Genauigkeit, jedoch findet sich auch zur Erkennung einer eosinophilen Atemwegsentzündung nur eine mäßig gute diagnostische Genauigkeit der FeNO Messung, die zu einer substantiellen Anzahl von falsch positiven und falsch negativen Diagnosen führt.

Über den Stellenwert des prädiktiven Werts von FeNO bei Asthma fehlen Daten von guter Qualität um verbindliche Schlussfolgerungen ziehen zu können.

Die FeNO Messung zur Anpassung der Asthmatherapie reduziert Asthmaexazerbationen, sowohl bei Kindern als auch Erwachsenen, hat aber keinen Effekt auf die Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>), Asthmasymptome, Lebensqualität oder auf die inhalative Kortikosteroid Dosis bei Erwachsenen. Bei Kindern allerdings erhöht sich die inhalative Kortikosteroid Dosis, wenn FeNO zur Anpassung der Asthmatherapie angewendet wird. Der Benefit durch die Reduktion der Asthmaexazerbationen muss gegen den Nachteil eines erhöhten ICS Verbrauchs abgewogen werden.

## 1.5 Schlussfolgerungen

Anhand der Studienlage kann keine Empfehlung zur Verwendung der FeNO Messung für die Diagnose von Asthma abgegeben werden, da der klinische Nutzen als gering eingeschätzt wird.

Zum Stellenwert des prädiktiven Werts von FeNO bei Asthma fehlen Daten von guter Qualität um verbindliche Schlussfolgerungen ziehen zu können.

Das Monitoring zur Therapieanpassung mittels FeNO führt zwar zur Reduktion von Asthmaexazerbationen, hat aber keinen Effekt auf Asthmasymptome und Lebensqualität. Die inhalative Kortikosteroid Dosis ändert sich bei Erwachsenen nicht unter einem FeNO Regime, als nachteilig ist die Erhöhung der inhalativen Kortikosteroid Dosis bei Kindern anzusehen.



## 2 Abkürzungsverzeichnis

ACQ	Asthma Control Questionnaire
AQLQ	Asthma Quality of Life Questionnaire
ATS	American Thoracic Society
AUC	Area under the receiver operator curve (Fläche unter der ROC-Kurve)
CE	Communauté Européenne
CE Zertifikat	Ist kein Prüfsiegel, sondern ein Verwaltungszeichen, das die Freiverkehrsfähigkeit entsprechend gekennzeichnete Industrieprodukte im Europäischen Binnenmarkt zum Ausdruck bringt.
CVA	Cough variant asthma (Husten als Asthma - Äquivalent)
DOR	Diagnostic Odds Ratio
EIB	Exercised-induced asthma or bronchoconstriction
FDA	US Food & Drug Administration
FeNO	Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid
FEV1	Forced Expiratory Volume in 1 second
HR QoL	Health-related quality of life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
ICD	International Classification of Diseases
ICS	inhalative Kortikosteroide
MeSH	Medical Subject Headings
NNTB	Number needed to treat to benefit= Anzahl der Patienten pro Zeiteinheit, die mit der Testsubstanz oder Testmethode behandelt werden müssen, um das gewünschte Therapieziel bei einem Patienten zu erreichen
NLR	Negative Likelihood Ratio
NO	Nitric oxide
ÖGP	Österreichische Gesellschaft für Pneumologie
PEF	Peak expiratory flow = expiratorischer Spitzenfluss
PLR	Positive Likelihood Ratio
ppb	Parts per billion (=1* 10 <sup>-9</sup> )
RCTs	Randomised controlled trials
ROC	Receiver Operating Characteristics
SABA	Short acting beta agonist = kurzwirkendes Beta 2-Sympathomimetikum

### 3 Scoping Prozess

Beschreibung	Projekt Thematik
<b>Population</b>	<p>Asthma bronchiale ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege, die durch bronchiale Hyperreaktivität und eine variable Atemwegsobstruktion gekennzeichnet ist. ICD 10 Code J45 MeSH [C08]</p> <p>Kinder und Jugendliche, Erwachsene</p> <p>Diagnose von Asthma, Vorhersage von Ansprechen auf Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS)</p> <p>Management/Monitoring zur Anpassung der Asthmatherapie</p>
<b>Intervention</b>	Messung von FeNO (Biomarker für Diagnostik, Prognose und Management von Asthma bronchiale) MeSH [E01]
<b>Vergleich/ Comparison</b>	<p>Diagnostik gemäß Leitlinien (Anamnese, klinische Untersuchung, Lungenfunktion) ohne Messung von FeNO</p> <p>Vorhersagewert von FeNO (Hohes gegen niedriges FeNO)</p> <p>medikamentöses Therapiemanagement gemäß Leitlinien entsprechend der Symptomatik und Lungenfunktion ohne Messung von FeNO</p>
<b>Endpunkte/ Outcomes</b>	<p>Diagnostische Testgenauigkeit</p> <p>Vorhersagewert</p> <p>Asthmakontrolle/Symptomenkontrolle</p> <p>Asthmaexazerbationsrate (Frequenz von ungeplanten Besuchen im niedergelassenen Bereich/ Notfallambulanz/ Hospitalisierung/ Notwendigkeit von oralen Kortikosteroiden)</p> <p>Anpassung der Steroiddosis</p> <p>Lebensqualität (HRQoL)</p> <p>Mortalität</p>
<b>Studien</b>	Systematische Übersichtsarbeiten/Metaanalysen

## 4 Gesundheitsproblem und derzeitige Intervention

### 4.1 Ergebnisse

#### Übersicht über die Art der Erkrankung

**A0002** Welche Krankheit/ Indikation ist die Grundlage für dieses Assessment?

Asthma bronchiale ist eine chronische Entzündung und Überempfindlichkeit der Atemwege. Die zugrundeliegende Pathologie von Asthma ist häufig, aber nicht immer eine eosinophile Entzündung der Atemwege. Die Entzündung führt zu einem Anschwellen der Bronchialschleimhaut und Sekretproduktion und Verengung der Bronchien. Die daraus entstehenden Folgen sind wiederkehrende Anfälle von Atemnot, Husten und Kurzatmigkeit bis hin zu einem Asthmaanfall, die besonders nachts und am frühen Morgen auftreten.

Eine besondere Form von Asthma ist das sogenannte „anstrengungsinduzierte Asthma“ oder „anstrengungsinduzierte Bronchokonstriktion“ (EIB). Dabei kommt es unter Belastung anfallsweise zu asthma-ähnlichen Beschwerden mit Husten und oder Atemnot und Leistungseinschränkung. Die genauen Ursachen der EIB sind nicht genau bekannt, doch auch ihr liegt eine Überempfindlichkeit der Atemwege zu Grunde.

**A0003** Welche sind die bekannten Risikofaktoren dieser Erkrankung?

Die Entstehung von Asthma bronchiale ist ein multikausaler Prozess, an dem neben exogenen Faktoren auch genetische Anlagen beteiligt sind. Risikofaktor für ein allergisches Asthma ist eine Erkrankung aus dem atopischen Formenkreis. Exogene Auslöser sind Allergene, Passivrauchen, inhalative Noxen, Atemwegsinfekte und körperliche Anstrengung beim sogenannten Anstrengungsasthma, vor allem bei Kindern. Allergien sind der stärkste prädisponierende Faktor bei der Entwicklung eines allergischen Asthmas im Kindes- und Jugendalter, aber auch bei Erwachsenen sind Allergien häufig der krankheitsverursachende Faktor. Intrinsic oder nichtallergisches Asthma kann durch Infektionen der Atemwege getriggert werden, Allergien bzw. IgE-Antikörper gegen Umweltallergene sind dabei nicht nachweisbar. Mischformen sind möglich, insbesondere kann auch bei einem initial allergischem Asthma im Verlauf die intrinsische Komponente klinisch in den Vordergrund treten [14]. Das Geschlecht dürfte bei Beginn des Asthmas ebenfalls eine Rolle spielen, allerdings sind die Mechanismen unklar [15]. In der „Tucson Children's Respiratory Study“ hatten im Alter von 22 Jahren Frauen ein doppelt so hohes Risiko als Männer für ein neu diagnostiziertes Asthma [16].

**A0004** Wie ist der natürliche Krankheitsverlauf?

Der natürliche Krankheitsverlauf ist nicht sehr gut beschrieben. Die wenigen Kohortenstudien, die den natürlichen Krankheitsverlauf von der Kindheit bis ins Erwachsenenalter untersucht haben, hatten vor allem methodologische Probleme [17]. Aus den letzten Jahren gibt es Daten aus laufenden prospektiven Studien [18] [19]. Bei Kindern findet sich deutlich öfter eine komplette Remission des Asthma, allerdings ist ein Fortschreiten zu einem schweren Asthma in allen Altersgruppen selten [20] [21]. Obwohl Todesfälle infolge von Asthma vorkommen, verändert Asthma bei Fehlen anderer Komorbiditäten typischerweise nicht die Lebenserwartung [22] [23].

---

## Auswirkungen der Erkrankung auf Individuum und Gesellschaft

### A0005 Wie äußert sich die Krankheitslast für das Individuum (Symptome)?

Die klassischen Symptome von Asthma sind intermittierende, anfallsartige Atemnot, Kurzatmigkeit, Brustenge, Husten und pfeifende Atemgeräusche. Obwohl typisch für Asthma, sind diese Symptome unspezifisch und machen es manchmal schwierig, Asthma von anderen respiratorischen Erkrankungen zu differenzieren. Die definitive Diagnose erfordert die Anamnese, das Vorhandensein dieser Symptome in Kombination mit dem Nachweis einer variablen expiratorischen Atemflussbehinderung und/oder dem Nachweis einer bronchialen Hyperreagibilität [24].

Asthma Exazerbation bezeichnet eine Verschlechterung der Asthmasymptome und können als mild, moderat, schwer oder lebensbedrohlich klassifiziert werden. Kriterien für den Schweregrad sind neben den Symptomen und klinischen Parametern, die Lungenfunktion und Sauerstoffsättigung [25].

### A0006 Wie äußert sich die Krankheitslast für die Gesellschaft?

Asthma ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen, die bei circa zehn Prozent der Kinder und vier Prozent der erwachsenen Bevölkerung in Österreich vorkommt [26]. Asthma stellt die häufigste chronische Krankheit der Kindheit dar [27]. Basierend auf einer Eltern-Befragung im Rahmen der ISAAC Studie (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) wurde im Jahr 2008 die Lebenszeitprävalenz von Asthma von niederösterreichischen Schülerinnen bzw. Schülern der ersten Klasse Volksschule bei Knaben mit 6% und bei Mädchen mit 3% erhoben [28]. Generell ist die Wahrscheinlichkeit über die gesamte Lebensspanne ein Asthma zu entwickeln bei Frauen um 10,5% höher als bei Männern [29]. Vor der Pubertät ist Asthma allerdings häufiger bei Knaben, bei männlichen Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr ist die Asthmarate um 54% höher als bei weiblichen Jugendlichen im selben Alter. Aufgrund der Komplexität der Erkrankung gibt es keine ausreichenden Erklärungen für die Geschlechterunterschiede bei Asthma [30]. Weltweit sind 300 Millionen Menschen von Asthma betroffen, im Jahr 2015 wurde mit einem Anstieg auf 400 Millionen gerechnet [31]. Die Mortalität an Asthma ist mit rund 0,5 bis 3 auf 100.000 Einwohner gering. Die Asthma-Sterblichkeit und die Zahl der Notfallbehandlungen sind in den letzten zehn Jahren um rund 30 Prozent zurückgegangen [26].

## Zielpopulation

### A0007 Welche ist die Zielpopulation der Intervention?

Zielpopulation der Intervention sind Kinder und Jugendliche sowie Erwachsene mit Asthma bronchiale.

### A0023 Wie viele Menschen gehören zur Zielpopulation?

Zahlen, wieviele Personen die Zielpopulation der Intervention darstellt, liegen nicht vor.

## Derzeitiges Management der Erkrankung

### A0024 Wie wird die Krankheit derzeit üblicherweise diagnostiziert – anhand von Guidelines und in der Praxis?

Die Diagnose des Asthmas stützt sich auf charakteristische Beschwerden und Symptome und dem Nachweis einer (partiell-) reversiblen Atemwegsobstruktion und/oder einer bronchialen Hyperreagibilität. Die körperliche Untersuchung zielt auf den Nachweis von Zeichen einer Atemwegsobstruktion ab, die im beschwerdefreien Intervall auch fehlen können. Dies sind trockene Nebengeräusche (Giemen, Pfeifen, Brummen) bei der Auskultation, ggf. durch eine forcierte Expiration zu provozieren, ein verlängertes Expirium, bei schwerer Atemnot thorakale Einziehungen, vor allem des Jugulums oder interkostal. Die Spirometrie mit Darstellung der vollständigen Fluss-Volumen-(FV)-Kurve ist die Basis der Funktionsdiagnostik zur Sicherung der Diagnose. Bei Patienten mit nachgewiesener Atemwegsobstruktion soll zur Bestätigung der Diagnose zunächst ein Reversibilitätstest mit kurzwirkenden Beta-2-Sympathomimetika (SABA) durchgeführt werden. Sofern die Lungenfunktion nicht eingeschränkt ist, aber die Anamnese für ein Asthma spricht, soll die Diagnosestellung durch den Nachweis einer bronchialen Hyperreagibilität, mit geringerer Validität auch durch eine erhöhte zirkadiane Variabilität des expiratorischen Spitzenflusses (zirkadiane PEF-Variabilität) gesichert werden. Die Anwendung des PEF als einziger Lungenfunktionstest für die Diagnostik des Asthmas ist nicht ausreichend [14].

Anstrebungsinduziertes Asthma sollte in einem Labor mittels eines Belastungstests mit einem Fahrradergometer oder Laufband und nachfolgenden Lungenfunktionsmessungen diagnostiziert werden [32].

Die Schweregradeinteilung des Asthmas wurde bisher anhand von Symptomen, des Ausmaßes der Atemwegsobstruktion sowie der Variabilität der Lungenfunktion in vier Schweregrade eingeteilt. Diese Einteilung hat sich für die Verlaufskontrolle nicht bewährt, da neben dem Schweregrad der zugrunde liegenden Erkrankung auch das Ansprechen auf die Therapie in die Schwere eines Asthmas eingeht. Die Schweregradeinteilung ist deshalb nur bei der Beurteilung eines Patienten/einer Patientin, der/die keine Asthmamedikamente einnimmt, sinnvoll [14].

**A0025** Wie wird die Krankheit derzeit üblicherweise behandelt – anhand von Guidelines und in der Praxis?

Das Therapieziel kann in 2 Bereiche unterteilt werden, Reduktion der Beeinträchtigung und Reduktion des Risikos [33]. Beeinträchtigung bezieht sich auf die Intensität und Frequenz der Asthmasymptome und dem Grad der Einschränkung infolge dieser Symptome. Die Reduktion des Risikos bezieht sich auf verschiedenste unerwünschte Ergebnisse assoziiert mit Asthma und der Behandlung. Diese inkludieren Asthmaexazerbationen, die Lungenentwicklung bei Kindern, den Verlust von Lungenfunktion über die Zeit bei Erwachsenen und unerwünschte Effekte der Asthmamedikation.

Spezifische Ziele der Reduktion der Beeinträchtigung sind die Symptombefreiheit von häufigen und störenden Symptomen wie Husten, Brustenge, Giemen und Atemnot; geringer Bedarf an SABAs ( $\leq 2$  Tage pro Woche); geringe Frequenz nächtlichen Erwachens aufgrund von Asthmabeschwerden ( $\leq 2$  Nächte pro Monat); Verbesserung der Lungenfunktion; Beibehaltung der Aktivitäten des täglichen Lebens inklusive der Arbeit oder des Schulbesuchs und Teilnahme an sportlichen Aktivitäten und Zufriedenheit des Patienten und seiner Angehörigen mit dem Asthma-Management [34].

Spezifische Ziele der Reduktion des Risikos inkludieren die Prävention von wiederkehrenden Asthmaexazerbationen, den Besuch einer Notfallambulanz oder eines stationären Aufenthaltes aufgrund von Asthma, die Prävention eines reduzierten Lungenwachstums

bei Kindern und Verlust von Lungenfunktion bei Erwachsenen, sowie die Optimierung der medikamentösen Therapie mit minimalen oder keinen Nebenwirkungen [34].

Die medikamentöse Behandlung ist der Hauptbestandteil des Managements bei Patienten mit Asthma [35]. Zur Pharmakotherapie des Asthmas wird ein Stufenplan eingesetzt, der auf der Klassifikation der Asthma- Schweregrade basiert. Medikamente gegen Asthma können grundsätzlich in zwei Gruppen eingeteilt werden, die „Reliever“, die das Symptom der Atemnot durch Relaxation der Bronchialmuskulatur lindern und die „Controller“, die über einen längeren Zeitraum die Entzündung der Atemwege behandeln. Der erste Schritt in der Stufentherapie für Patienten, die keinen „Controller“ nehmen basiert auf dem Schweregrad des Asthmas. Für Patienten, die bereits mit Controller behandelt werden, wird die Behandlung durch die Beurteilung der Asthmakontrolle und nicht sosehr durch den Schweregrad des Asthmas bestimmt. Eine Therapieintensivierung erfolgt bis das Asthma kontrolliert ist, und eine Reduktion der Medikation, wenn möglich, zur Minimierung der Nebenwirkungen.

Der Grad der Asthmakontrolle muss regelmäßig überprüft werden, um festzustellen, ob die Therapieziele erreicht werden und eine Anpassung der Therapie (Step up/Step down) notwendig erscheint [26].

Die wichtigste nichtmedikamentöse Therapie ist die Patientenedukation. Der Patient soll durch Schulung lernen, seine Erkrankung zu verstehen, die Maßnahmen zur Vorbeugung und seinen individuell angepassten Therapieplan zu kennen und Selbsthilfemaßnahmen bei einem Asthmaanfall zu beherrschen.

## 5 Beschreibung und technische Merkmale der Intervention

### 5.1 Ergebnisse

#### Details der Intervention und der Alternativen

##### B0001 Was sind die Intervention und ihre Alternativen?

Seit der Identifikation von exhaliertem Stickstoffmonoxid (NO) als Indikator einer eosinophilen Entzündung der Atemwege, kommt die Messung zur Vorhersage und Beurteilung des Ansprechens auf eine antiinflammatorische Therapie und zum Monitoring der Compliance zum Einsatz [36] [37] [38]. Die Komplexität der Chemie von NO, ein Nebenprodukt der Oxydation von L-Arginin und ein freies Radikalmolekül mit einer kurzen biologischen Halbwertszeit von wenigen Sekunden bis Minuten, stellte eine große Herausforderung bei der Testung in pharmakologischen Studien dar [39]. Es wurden mehrere Technologien zur Detektion entwickelt, wie die Chemilumineszenz-, elektrochemische Sensor- und Laser- basierte Technologie. Die Diagnostik und das Management von entzündlichen Atemwegserkrankungen mittels NO Konzentration in der exhalieren Atemluft wurde maßgeblich von der Verfügbarkeit der Technologie bestimmt [40]. Die Intervention besteht in der Messung von FeNO zur Diagnose, zur Vorhersage und zum Monitoring und Anpassen der Asthmatherapie.

Alternativen in der Diagnostik von Asthma bronchiale sind die Anamnese, klinische Untersuchung und Lungenfunktion entsprechend Leitlinien ohne Messung von FeNO.

Alternativen im medikamentösen Therapiemanagement sind Therapieentscheidungen entsprechend der Symptomatik und der Lungenfunktion entsprechend Leitlinien ohne Messung von FeNO.

##### B0002 Welche sind die (zugelassenen) Indikationen und der zu erwartende Nutzen der Intervention und ihrer Alternativen?

NIOX MINO® und NIOX® haben eine FDA Zulassung <sup>1</sup>. Beide Geräte messen NO in der menschlichen Ausatemluft. Die Messung der fraktionierten NO Konzentration in der Ausatemluft ist eine quantitative, nicht-invasive, einfache und sichere Methode die FeNO Konzentration bei Asthma PatientInnen zu messen. Die Messung von FeNO mittels NIOX MINO® ist für Kinder geeignet, ca. ab dem 7. bis zum 17. Lebensjahr und für Erwachsene ab dem 18. Lebensjahr. Die Messung von FeNO mittels NIOX® ist für Kinder ab dem 4. bis zum 17. Lebensjahr und für Erwachsene ab dem 18. Lebensjahr geeignet.

NIOX MINO®, NIOX® und NObreath haben ein CE Zertifikat.

Der erwartete Nutzen der Intervention ist eine verbesserte Asthmdiagnostik und Therapiemanagement mit Reduktion von Asthmaexazerbationen, der Medikation (Kortikosteroide), der Symptome, eine Verbesserung der Lebensqualität und der Lungenfunktion.

##### B0003 In welcher Entwicklungsphase befindet sich die Anwendung der Intervention und ihrer Alternativen?

---

<sup>1</sup> [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf7/K072816.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf7/K072816.pdf)

Für die FeNO Messung gibt es keine offizielle Leitlinie oder Konsensuspapier der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie.

Die NICE diagnostics guidance [41] empfiehlt die FeNO Messung als Option zur Hilfe bei der Diagnosestellung eines Asthmas bei Erwachsenen und Kindern:

- wenn nach einer klinischen Untersuchung eine mittlere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Asthmas besteht, definiert in der British Guideline on the Management of Asthma [42]
- Wenn die FeNO Testung in Kombination mit anderen diagnostischen Optionen durchgeführt wird, entsprechend der British Guideline on the Management of Asthma [42]

Weitere Studien für Patienten mit einem negativen FeNO Testresultat sind erforderlich, da ein negatives Ergebnis das Vorliegen eines Asthmas nicht ausschließt.

Die Messung von FeNO wird empfohlen als eine Option zur Unterstützung des Asthma Managements in Verbindung mit der British Guideline on the Management of Asthma bei Patienten, die trotz inhalativer Kortikosteroide symptomatisch sind.

Die American Thoracic Society empfiehlt in der Clinical Practice Guideline [40] den Einsatz von FENO zur Diagnose und Monitoring einer eosinophilen Atemwegsentszündung.

### **Administration, Investments, Personal und notwendige Mittel zur Nutzung der Intervention und der Alternativen**

**B0004** Wer bietet die Intervention und ihre Alternativen an?

Kommerziell erhältliche fraktionierte exhalierte Stickstoffmonoxid (FeNO) - Analysegerät basierend auf der Chemilumineszenz Technologie sind:

- NOA 280i (Sievers; GE Analytical Instruments, Boulder, CO, USA),
- NIOX (Aerocrine, Stockholm, Sweden),
- Logan model LR2149 (Logan Research Ltd., Rochester, UK),
- CLD 88 (Eco Medics, Durnten, Switzerland)

Kommerziell erhältliche elektrochemische Sensor Geräte sind:

- NIOX MINO and NIOX VERO (Aerocrine),
- NObreath (Bedfont Scientific Ltd, Maidstone, UK),
- Hypair (Medisoft, Dinant, Belgium)

FeNO Analysegeräte für nasale NO Messung

Sowohl Chemilumineszenz- als auch elektrochemische Sensor Geräte können für eine nasale Messung verwendet werden.

**B0005** In welchem Kontext oder Setting wird die Intervention angewandt?

In Kliniken und im niedergelassenen Bereich.

**B0008** Welche speziellen Voraussetzungen sind für die Anwendung der Intervention und deren Alternativen zu beachten?

ATS/ERS Leitlinien zur Messung von FeNO sind der derzeitige Standard um richtige und reproduzierbare Messungen zu erhalten [43] [37] [40]. Die Dokumentation von FENO Messungen sollte zumindest folgendes enthalten: Geschlecht, Größe, Raucherstatus, Begründung für die Messung und frühere Diagnosen, wenn bekannt, und ob der Patient



orale oder inhalative Kortikosteroide zum Zeitpunkt der Messung nimmt. Es sollte das Gerät, die Anzahl der Messungen und die Flussrate (derzeit verwenden FDA approbierte Geräte eine Flussrate von 50 ml/s) vermerkt werden.

FENO Werte von Gesunden und PatientInnen mit Asthma überlappen sich, allerdings ist FeNO bei Asthma höher im Vergleich zu gesunden Personen. [44] [45] [46]. FeNO Werte werden durch aktives Rauchen [47] aber auch Passivrauchen [48] beeinflusst. FeNO hat eine niedrigere Sensitivität für die Diagnose eines Asthmas in Rauchern als in Nichtrauchern [5]. In einer populationsbezogenen Kohortenstudie von Erwachsenen im Alter von 41 bis 63 Jahren wurden die Zusammenhänge zwischen FeNO Werten und wichtigen Einflußfaktoren untersucht [49]. Alter, Größe, Atemwegsinfektionen, Rauchen und Allergie der Atemwege hatten einen statistisch signifikanten Einfluss auf FeNO. Valide Grenzwerte für unterschiedliche Patientenpopulationen sind Voraussetzungen für eine Anwendung der FeNO Messung im klinischen Bereich.

### Regulierung & Erstattungsstatus

**A0020** Wie ist der Status der Zulassung der Intervention?

Alle kommerziell erhältlichen Analysegeräte haben eine CE Zulassung.

**A0021** Wie wird die Intervention derzeit erstattet?

Die Kosten der Intervention werden derzeit nicht von der Österreichischen Sozialversicherung erstattet.

Tabelle 1: Erstattung

Land	Erstattung	Andere relevante Information
<b>Deutschland</b>	N	IGeL, private Krankenversicherungen erstatten die FeNO Messung nach der geltenden Gebührenordnung für Ärzte mit € 35,77 (GOÄ Zi ffer 617)
<b>USA</b>	Y	FeNO Testung (CPT 95012) covered by Medicare and Medicare Advantage plans in 37 states, and by many private insurance companies, including UnitedHealthcare, WellPoint, Kaiser, and 28 of the BlueCross BlueShield plans. States with a large Medicaid population that do not currently cover FeNO include California, Florida, and Pennsylvania.  National average Medicare reimbursement for 2015 is about \$19, ranging from \$16 in Maryland and South Dakota to \$26.88 in North Carolina [50]. The average commercial reimbursement for FeNO testing is between \$25 and \$35 [51].

Abbreviations: Y – yes, N – no

## 6 Diagnostik und Prognose

### 6.1 Methodik

#### Domain Rahmen

D0020	Führt der Einsatz des Tests zu verbesserter Krankheitserkennung?
	1) Führt der Einsatz des Tests zu verbesserter Erkennung von belastungsinduzierter Bronchokonstriktion (EIB)?
	2) Führt der Einsatz des Tests zu verbesserter Erkennung von Asthma bei Kinder und Jugendlichen?
	3) Führt der Einsatz des Tests zu verbesserter Erkennung von Asthma bei Erwachsenen?
	4) Wie ist die Testgenauigkeit zur Erkennung von EIB?
	5) Wie ist die Testgenauigkeit zur Erkennung von Asthma?
	6) Wie ist die Testgenauigkeit zur Erkennung von eosinophiler Atemwegsentszündung bei Kindern und Jugendlichen?
	7) Wie ist die Testgenauigkeit zur Erkennung von eosinophiler Atemwegsentszündung bei Erwachsenen?
D1003	Welcher ist der Referenzstandard und wie wahrscheinlich ist die richtige Befunderhebung dadurch?
D1005	Was ist der optimale Grenzwert in diesem Kontext?
	1) Was ist der optimale Grenzwert für EIB?
	2) Was ist der optimale Grenzwert für Asthma?
D1006	Schließt der Test zuverlässig die Zielerkrankung ein oder aus?
	1) Schließt der Test zuverlässig EIB ein oder aus?
	2) Schließt der Test zuverlässig Asthma ein oder aus?
D1007	Wie variiert die Testgenauigkeit in verschiedenen Settings?
D0021	Beeinflusst der Einsatz der Technologie die ärztliche Behandlungsstrategie?

## Suchstrategie

Details der Suche findet sich in Anhang 1.

## Analyse

Zur Beurteilung der Qualität der systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen wurden die Beurteilungskriterien AMSTAR verwendet. Die entsprechenden Tabellen finden sich in Anhang 3.

## Synthese

Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen werden in Anhang 2 berichtet, die Datenextraktion findet sich in der Evidenztabelle Tabelle 5: Systematische Übersichtsarbeiten/Metaanalysen zur Diagnostik mittels FeNO Messung sowie in Tabelle 6: Systematische Übersichtsarbeit zum Vorhersagwert von FeNO

## 6.2 Ergebnisse

### 6.2.1 Verfügbare Evidenz

Es standen 5 Übersichtsarbeiten/Metaanalysen zur Diagnostik von Asthma bronchiale mittels FeNO zur Verfügung [1] [2] [3] [4] [5], 1 Übersichtsarbeit zur Testgenauigkeit von FeNO für die Diagnose eines belastungsinduzierten Asthma bronchiale (EIB) und 1 Übersichtsarbeit zum Vorhersagwert von FeNO.

#### Testgenauigkeit

**D0020** Führt der Einsatz des Tests zu verbesserter Krankheitserkennung?

##### 1) Führt der Einsatz des Tests zu verbesserter Erkennung von EIB

Der höchste positive prädiktive Wert (PPV) war 100% und der niedrigste PPV 16%. Der höchste negative prädiktive Wert (NPV) war 100% und der niedrigste NPV 19% [6] (6 Studien).

##### 2) Führt der Einsatz des Tests zu verbesserter Erkennung von Asthma bei Kinder und Jugendliche

Angesichts der großen Bandbreiten von Sensitivität und Spezifität wurde es als schwierig angesehen Schlussfolgerungen zur diagnostischen Genauigkeit der FeNO Messung zu ziehen [1] (4 Studien in Kindern).

FeNO erzielte eine mäßig gute diagnostische Genauigkeit in der Erkennung von kindlichem Asthma [4] (8 Studien in Kindern).

##### 3) Führt der Einsatz des Tests zu verbesserter Erkennung von Asthma bei Erwachsenen

Angesichts der großen Bandbreiten von Sensitivität und Spezifität wurde es als schwierig angesehen Schlussfolgerungen zur diagnostischen Genauigkeit der FeNO Messung zu ziehen [1] (22 Studien an Erwachsenen).

##### 4) Wie ist die Testgenauigkeit zur Erkennung von EIB

Die Sensitivität hat eine Bandbreite von 0,32 bis 1, die Spezifität von 0,32 bis 0,80 [6] (6 Studien).

#### 5) **Wie ist die Testgenauigkeit zur Erkennung von Asthma**

Die gepoolte Sensitivität von FeNO beträgt 78% und die Spezifität 74% [3] (21 Fallkontrollstudien aus 19 Publikationen ohne nähere Angaben zur untersuchten Population). Die gepoolte Sensitivität und Spezifität beträgt 72% [5] (25 Studien aus 23 Publikationen mit unterschiedlichen Populationen).

#### 6) **Wie ist die Testgenauigkeit zur Erkennung von eosinophiler Atemwegsentzündung bei Kindern**

FeNO hat eine mäßig gute diagnostische Genauigkeit und führt als einzelner Surrogatparameter für eine eosinophile Entzündung der Atemwege bei Asthma zu einer substantiellen Anzahl von falsch positiven und falsch negativen Diagnosen [2] (6 Studien in Kindern mit der Fragestellung nach der Testgenauigkeit von minimal invasiven Markern zur Erkennung der eosinophilen Atemwegsentzündung bei Asthma).

#### 7) **Wie ist die Testgenauigkeit zur Erkennung von eosinophiler Atemwegsentzündung bei Erwachsenen**

FeNO hat eine mäßig gute diagnostische Genauigkeit und führt als einzelner Surrogatparameter für eine eosinophile Entzündung der Atemwege bei Asthma zu einer substantiellen Anzahl von falsch positiven und falsch negativen Diagnosen [2] (17 Studien an Erwachsenen).

**D1003** Welcher ist der Referenzstandard und wie wahrscheinlich ist die richtige Befunderhebung dadurch?

Der Referenz- bzw. Goldstandard für EIB ist die Belastungsuntersuchung mit einem Fahrradergometer oder Laufband und nachfolgenden Lungenfunktionsmessungen [32].

Der Referenz- bzw. Goldstandard für die Diagnose eines Asthma ist die Spirometrie mit Darstellung der vollständigen Fluss-Volumen-(FV)-Kurve. Bei nachgewiesener Atemwegsobstruktion soll zur Bestätigung der Diagnose zunächst ein Reversibilitätstest mit kurzwirkenden Beta-2-Sympathomimetika (SABA) durchgeführt werden. Sofern die Lungenfunktion nicht eingeschränkt ist, aber die Anamnese für ein Asthma spricht, soll die Diagnosestellung durch den Nachweis einer bronchialen Hyperreagibilität, mit geringerer Validität auch durch eine erhöhte zirkadiane Variabilität des expiratorischen Spitzenflusses (zirkadiane PEF-Variabilität) gesichert werden [14].

**D1005** Was ist der optimale Grenzwert in diesem Kontext?

#### 1) **Was ist der optimale Grenzwert für EIB**

Die Cut-Off Werte für die Diagnose einer belastungsinduzierten Bronchokonstriktion lagen, abhängig von der Studienpopulation, die untersucht wurde, zwischen 7 und 50. Weitere Studien mit größeren Studienpopulationen sind erforderlich um die idealen Cut-Off Werte in verschiedenen Populationen standardisieren zu können [6].

#### 2) **Was ist der optimale Grenzwert für Asthma**

Cut-Off Werte für die Diagnose eines Asthma waren nicht konsistent und hatten eine große Bandbreite wenn sie als Rule-In oder Rule-out Regeln herangezogen wurden [1]. Cut-off

Werte der einzelnen Studien lagen zwischen 7 und 46 ppb [3] [5], bzw. variierten zwischen 15,6 und 28 ppb [4].

**D1006** Schließt der Test zuverlässlich die Zielerkrankung ein oder aus?

**1) Schließt der Test zuverlässlich EIB ein oder aus?**

Durch die Messung von FeNO kann die Diagnose von EIB ausgeschlossen werden, jedoch kann die Diagnose nicht mit Sicherheit gestellt werden. In positiven Fällen muss ein Belastungstest die Diagnose sichern [6].

**2) Schließt der Test zuverlässlich Asthma ein oder aus?**

Die positive Likelihood Ratio (PLR) beträgt 3,7, die negative Likelihood Ratio (NLR) 0,35 [3]. Für Kinder beträgt die positive Likelihood Ratio (PLR) 4,2 und die negative Likelihood Ratio (NLR) 0,25 [4].

**D1007** Wie variiert die Testgenauigkeit in verschiedenen Settings?

1 systematischer Review/Metaanalyse [5] mit Angaben zur gepoolten diagnostischen Odds Ratio (DOR)

- für Patienten mit einer Kortikosteroidtherapie: 4,47
- für Steroid-naive Patienten: 21,24
- für Raucher: 5,41
- für Nichtraucher: 19,84
- bei Husten als Asthma-Äquivalent (CVA): 35,36
- bei allergischer Rhinitis: 2,99

**D0021** Wie beeinflusst der Einsatz der Technologie die ärztliche Behandlungsstrategie?

Ein erhöhtes FeNO sagt ein wahrscheinlich gutes Ansprechen auf inhalative Kortikosteroide voraus [7] (2 Studien bei Erwachsenen und 1 bei Kindern).

Es gibt Hinweise, dass Asthmatiker mit einer Dauertherapie mit ICS und einem niedrigen FeNO ein niedriges Risiko für eine Exazerbation haben, während ein hohes FeNO mit einem hohen Risiko für eine Exazerbation einhergehen dürfte [7] (3 Studien bei Erwachsenen).

Es gibt widersprüchliche Aussagen, Asthmatiker mit einer Dauertherapie mit ICS und einem erhöhten FeNO profitieren von einer Erhöhung von Kortikosteroiden [7] (2 Studien bei Erwachsenen), Asthmatiker mit einer Dauertherapie mit ICS und einem erhöhten FeNO profitieren nicht von einer Erhöhung von Kortikosteroiden [7] (2 Studien).

Eine Erhöhung der Kortikosteroiddosis bei Asthmatikern mit einer Dauertherapie mit ICS und einem niedrigen FeNO führte zu keiner Verbesserung des Asthmas [7] (4 Studien).

Es liegen zu wenige Daten vor um Schlussfolgerungen zu ziehen, ob ein niedriges FeNO vorhersagt, dass bei Asthmatikern mit niedrig dosiertem ICS mit einer guten Asthmakontrolle von mehr als 3 Monaten ICS ohne Risiko einer neuerlichen Aktivierung des Asthmas abgesetzt werden kann [7] (1 kleine Studie).

Es liegen zu wenige und widersprüchliche Daten vor um Schlussfolgerungen zu ziehen, ob ein erhöhtes FeNO vorhersagt, dass nach Absetzen des ICS bei Asthmatikern mit niedrig dosiertem ICS mit einer guten Asthmakontrolle von mehr als 3 Monaten das Asthma wiederkehrt [7] (2 kleine Studien).

## 6.3 Diskussion

Die American Thoracic Society (ATS) empfiehlt in der Clinical Practice Guideline [40] den Einsatz von FENO zur Diagnose einer eosinophilen Atemwegsentzündung. Die zugrundeliegende Pathologie von Asthma ist häufig, aber nicht immer eine eosinophile Entzündung der Atemwege. Eine eosinophile Entzündung der Atemwege und Asthma sind daher keine Synonyme. Es wird häufig behauptet, dass FeNO ein diagnostischer Test für Asthma sei, aber in Fällen von Asthma, nicht bedingt durch eine eosinophile Entzündung, kann das FeNO niedrig sein. Das ist entscheidend in der Interpretation von FeNO Messungen. FeNO Spiegel korrelieren mit der Eosinophilenzahl im Sputum, mit Bluteosinophilie und einem positiven Prick Test [52] [53] [54]. Zusätzlich findet sich erhöhtes FeNO bei anderen entzündlichen Erkrankungen wie bei Infekten der oberen Atemwege, chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung, pulmonaler Hypertension und cystischer Fibrose [55]. FeNO Spiegel werden durch die Meßtechnik, die Flussrate der Ausatmung und dem NO Analysegerät beeinflusst [56] inklusive dem Alter, dem Geschlecht, der Größe, der Ernährung, dem Rauchen, einer Atopie und Kortikosteroiden. Die von der ATS [40] empfohlenen Schwellenwerte, <25 ppb für Erwachsene und <20 ppb für Kinder, machen die Diagnose einer eosinophilen Entzündung der Atemwege bei symptomatischen PatientInnen unwahrscheinlich, [57] [58] [59], FeNO Werte >50 ppb bei Erwachsenen und >35 ppb bei Kindern sind wahrscheinlich hinweisend auf eine signifikante Eosinophilie der Atemwege [60] [61, 62] [63].

Die Testgenauigkeit von FeNO für die Diagnose einer belastungsinduzierten Bronchokonstriktion zeigte positive prädiktive Werte von 16% bis 100%, sowie negative prädiktive Werte zwischen 19% und 100% [6]. Für die Diagnose eines Asthma bei Erwachsenen war die positive Likelihood Ratio (PLR) 3,7 und die negative Likelihood Ratio (NLR) 0,35 [3]. Für Kinder war die positive Likelihood Ratio (PLR) 4,2 und die negative Likelihood Ratio (NLR) 0,25 [4]. Die Likelihood-Ratio für ein positives Ergebnis gibt an, wie stark die Wahrscheinlichkeit für die Erkrankung steigt, wenn ein Test positiv ist. Eine „gute“ Likelihood Ratio für positive Testresultate, mit der die Posttestwahrscheinlichkeit deutlich erhöht werden kann, ist >10. Allerdings liegt die PLR sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern bei ungefähr 4, eine FeNO Messung kann daher nur ganz eingeschränkt die Posttestwahrscheinlichkeit erhöhen, ein positives Ergebnis zeigt daher eine relativ geringe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen der Erkrankung an. Die Likelihood-Ratio für ein negatives Ergebnis gibt an, wie stark die Wahrscheinlichkeit für die Erkrankung sinkt, wenn ein Test negativ ist. Mit einer negativen NLR von 0,35 bzw. 0,25 ist der klinische Nutzen nur gering, da ein negatives Ergebnis die Erkrankung nur bedingt ausschließt.

Die in den systematischen Übersichtsarbeiten eingeschlossenen Studien hatten eine große Bandbreite von Sensitivität und Spezifität, daher sind die Ergebnisse zur Testgüte der FeNO Messung für Asthma mit einer großen Unsicherheit behaftet.

Die in den Studien angewendeten Cut-Off Werte lagen zwischen 7 und 46 ppb [3] [5], bzw. variierten zwischen 15,6 und 28 ppb [4]. Cut-Off Werte für die Diagnose eines Asthma waren nicht konsistent, wenn sie als Rule-In oder Rule-out Regeln herangezogen wurden [1] und sind nicht mit den von der ATS empfohlenen Schwellenwerten kongruent. Daher sind Schlussfolgerungen zur diagnostischen Genauigkeit der FeNO Messung schwierig zu ziehen. Ein erhöhtes FeNO könnte unterstützende Hinweise bieten, aber keinen abschließenden Beweis für eine Asthma Diagnose. Die diagnostische Limitierung von FeNO ergibt sich prinzipiell daraus, dass die Entzündung der Atemwege bei Asthma heterogen ist und nicht immer mit einem erhöhten FeNO einhergeht wie bei einer neutrophilen Atemwegsentzündung [40]. Wobei FeNO als einzelner Surrogatparameter zur Erkennung von eosinophiler Atemwegsentzündung ebenfalls nur eine mäßig gute diagnostische Genauigkeit aufweist und zu einer substantiellen Anzahl von falsch positiven und falsch negativen Diagnosen führt [2].

---

Über den Stellenwert des prädiktiven Werts von FeNO bei Asthma fehlen Daten von guter Qualität um verbindliche Schlussfolgerungen ziehen zu können. In steroid-naïven PatientInnen dürfte ein hohes FeNO ein gutes Ansprechen auf ICS vorhersagen können, wobei die FeNO Schwellenwerte in den Studien unterschiedlich waren. Es gibt Hinweise, dass ein niedriges FeNO bei erwachsenen Asthma PatientInnen mit einer ICS Dauertherapie eine geringe Wahrscheinlichkeit für eine Exazerbation vorhersagt und unabhängig von einer möglichen Symptomatik kein Benefit von einer Erhöhung der ICS Dosis gegeben ist. Sehr wenig ist über die Vorhersagekraft von FeNO im Zusammenhang mit den entzündlichen Phänotypen des Asthmas bekannt.

## 7 Klinische Wirksamkeit

### 7.1 Methodik

#### Domain Rahmen

D0001	Welcher Nutzen auf die generelle Mortalität kann durch die Intervention erwartet werden?
D0002	Welcher Nutzen für die krankheitsspezifische Mortalität kann durch die Intervention erwartet werden?
D0003	Welchen Effekt hat die Intervention auf die Mortalität der Zielkrankheit?
D0005	Wie beeinflusst die Intervention die Symptome und Beschwerden (Schwere und Frequenz des Auftretens) der Zielerkrankung?
	1) Wie beeinflusst die Intervention die Exazerbationsrate bei Erwachsenen?
	2) Wie beeinflusst die Intervention die Exazerbationsrate bei Kindern?
	3) Wie beeinflusst die Intervention die Exazerbationsrate bei Schwangeren?
	4) Wie beeinflusst die Intervention den ICS Verbrauch bei Erwachsenen?
	5) Wie beeinflusst die Intervention den ICS Verbrauch bei Kindern?
	6) Wie beeinflusst die Intervention den ICS Verbrauch bei Schwangeren?
	7) Wie beeinflusst die Intervention Asthmasymptome?
	8) Wie beeinflusst die Intervention die Lungenfunktion?
	9) Wie beeinflusst die Intervention andere Medikation?
D0006	Wie beeinflusst die Intervention die Progression der Zielerkrankung?
D0013	Welchen Effekt hat die Intervention auf die krankheitsspezifische Lebensqualität?



## Suchstrategie

Details der Suche findet sich im Anhang 1.

## Analyse

Zur Beurteilung der Qualität der systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen wurden die Beurteilungskriterien AMSTAR verwendet. Die entsprechenden Tabellen finden sich in Anhang 3.

## Synthese

Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen werden in Anhang 2 berichtet, die Datenextraktion findet sich in der Evidenztabelle Tabelle 7: Systematische Übersichtsarbeiten/Metaanalysen zu Asthmamanagement.

## 7.2 Ergebnisse

### 7.2.1 Verfügbare Evidenz

Es standen 7 Übersichtsarbeiten/Metaanalysen zum Management von Asthma bronchiale zur Verfügung [8] [9] [1] [10] [11] [12] [13]. Der Cochrane Review 2009 [8] aus der Suche Anfang August wurde nicht exkludiert, obwohl ein neuer Cochrane Review 2016 [13] aus der Suche Anfang September zusätzlich inkludiert wurde. Dieser Review hat im Gegensatz zum Review 2009 nur Studien bei Erwachsenen eingeschlossen. Ein neuer Cochrane Review mit Studien zu Kindern ist als Protokoll publiziert, aber noch nicht veröffentlicht.

#### Mortalität

**D0001** Welcher Nutzen auf die generelle Mortalität kann durch die Intervention erwartet werden?

Keine Studie hat diesen Endpunkt untersucht, es ist kein Todesfall aufgetreten [64] (1 Studie).

**D0002** Welcher Nutzen für die krankheitsspezifische Mortalität kann durch die Intervention erwartet werden?

Keine Studie hat diesen Endpunkt untersucht, es ist kein Todesfall aufgetreten [64] (1 Studie).

**D0003** Welchen Effekt hat die Intervention auf die Mortalität der Zielkrankheit?

Keine Studie hat diesen Endpunkt untersucht.

#### Morbidität

**D0005** Wie beeinflusst die Intervention die Symptome und Beschwerden (Schwere und Frequenz des Auftretens) der Zielerkrankung?

1) **Wie beeinflusst die Intervention die Exazerbationsrate bei Erwachsenen**

Management mittels FeNO zeigte keine statistisch signifikante Änderung für schwere Exazerbationen gegenüber der Kontrollgruppe ohne FeNO [1] [12] (4 Studien). Kein signifikanter Unterschied bestand zwischen beiden Gruppen für Exazerbationen, die einen Spitalsaufenthalt benötigen oder orale Kortikosteroide [13] (3 Studien).

Für alle, auch milde und moderate Exazerbationen findet sich eine statistisch signifikante Reduktion durch das Management mittels FeNO [1] (3 Studien).

Für alle Exazerbationen, zusammengefasst unter dem Begriff "Behandlungsversagen" zeigt sich eine statistisch signifikante Reduktion zugunsten des FeNO Managements [12] (3 Studien).

Die Anzahl von 1 oder mehr als 1 Exazerbation war signifikant niedriger in der FeNO Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die FeNO Gruppe hatte eine signifikante niedrigere Exazerbationsrate als in der Kontrollgruppe [13] (5 Studien).

## **2) Wie beeinflusst die Intervention die Exazerbationsrate bei Kindern**

Die Intervention führt zu keinen statistisch signifikanten Unterschieden bei Exazerbationen, die eine orale Kortikoidtherapie benötigen [9] [8]

Es finden sich niedrigere Exazerbationsraten in der FeNO Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe [10] (3 Studien).

Die Intervention führt zu einer statistisch signifikanten Reduktion von Exazerbationen [1] (2 Studien), die Rate der Kinder mit mehr als einer Exazerbation war signifikant geringer in der FeNO Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe [10] (6 Studien).

Exazerbationen mit Notwendigkeit oraler Kortikosteroid-Therapie: Signifikant weniger Kinder mit mehr als einer Exazerbation in der FeNO Gruppe, aber eine statistisch nicht signifikant niedrigere Exazerbationsrate pro Personenjahre [11] (1 Studie). Geringere Exazerbationsraten, aber kein statistisch signifikanter Unterschied [11] (2 Studien).

Exazerbationen jeglicher Definition: Statistisch nicht signifikant weniger Exazerbationen im Interventionsarm als in der Kontrollgruppe [11] (4 Studien), statistisch signifikante Reduktion der Anzahl der Kinder mit mehr als einer Exazerbation und mehr als einem ungeplanten Kontakt mit dem Gesundheitssystem zugunsten der Intervention [11] (1 Studie).

## **3) Wie beeinflusst die Intervention die Exazerbationsrate bei Schwangeren?**

Es findet sich für alle Schweregrade von Exazerbationen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Intervention [1] [12] (1 Studie).

## **4) Wie beeinflusst die Intervention den ICS Verbrauch bei Erwachsenen**

Es findet sich eine Reduktion der ICS Dosis am Studienende, aber nicht in der Gesamtdosis [8].

Kein signifikanter Unterschied bei der ICS Dosis am Ende der Studie [13] (4 Studien).

Die Intervention zeigt gegenüber der Kontrolle einen statistisch nicht signifikanten Vorteil (geringerer Kortikoidsteroidverbrauch). [1] [12] (4 Studien).

## **5) Wie beeinflusst die Intervention den ICS Verbrauch bei Kindern**

Es findet sich eine statistisch signifikante Zunahme des ICS Verbrauch [1] [9] (2 Studien), [11] (3 Studien).

Es findet sich eine statistisch nicht signifikante Zunahme des ICS Verbrauch [1] [11] (2 Studien), [10] (6 Studien).

Es findet sich kein Unterschied [9] (2 Studien), [1] [11] (1 Studie).

#### **6) Wie beeinflusst die Intervention den ICS Verbrauch bei Schwangeren?**

Die Änderung zwischen dem durchschnittlichen Ausgangswert und dem letztgemessenem Wert von ICS war statistisch signifikant. Allerdings erhielten insgesamt mehr Patientinnen in der FeNO Gruppe ICS als in der Kontrollgruppe (68% versus 42%) am Ende der Studie [1] [12] (1 Studie).

#### **7) Wie beeinflusst die Intervention Asthmasymptome?**

Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied im Symptomenscore zugunsten der Intervention [1] [12] (1 Studie).

Es besteht kein Unterschied im Symptomenscore [13] (4 Studien).

#### **8) Wie beeinflusst die Intervention die Lungenfunktion?**

Der Lungenfunktionsparameter FEV1 am Studienende ist statistisch signifikant höher zugunsten der Intervention [9] (3 Studien).

Die Differenz der Änderungen von FEV1 unterscheiden sich nicht zwischen der der FeNO - und der Kontrollgruppe [10] [13] (4 Studien).

#### **9) Wie beeinflusst die Intervention andere Medikation?**

Statistisch signifikant mehr Monate mit Leukotrien - Antagonisten Therapie in der FeNO Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe [11] (1 Studie).

#### **D0006** Wie beeinflusst die Intervention die Progression der Zielerkrankung?

Keine Studie hat diesen Endpunkt untersucht.

#### **Health-related quality of life/ Lebensqualität**

#### **D0013** Welchen Effekt hat die Intervention auf die krankheitsspezifische Lebensqualität?

Es zeigte sich kein Effekt im globalen Asthma - Lebensqualitätsfragebogen [11] (1 Studie), [1] [12] (2 Studien).

## **7.3 Diskussion**

Obwohl die American Thoracic Society konkrete Empfehlungen zu FeNO im Monitoring einer eosinophilen Atemwegsentzündung abgibt [40], zeigen verschiedene Studien widersprüchliche Ergebnisse zum Nutzen. Der Grund dafür könnte in den untersuchten Populationen mit unterschiedlichen Charakteristika liegen [65].

Zum Nutzen eines Monitorings wurden folgende Endpunkte in den inkludierten systematischen Übersichtsarbeiten untersucht: Exazerbationen, der ICS Verbrauch, Lungenfunktion, Symptome und andere Medikation und die krankheitsspezifische Lebensqualität.

Bei Kindern zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion der Exazerbationen, entgegen den Ergebnissen von 2 systematischen Übersichtsarbeiten aus 2009 [8] und 2012 [9], da in den

Übersichtsarbeiten aus 2015 und 2016 mehr Studien inkludiert werden konnten, die eine statistisch signifikante Reduktion zeigen konnten.

Das Monitoring zur Therapieanpassung mittels FeNO zeigte bei Erwachsenen keine statistisch signifikante Änderung für schwere Exazerbationen (die einen Spitalsaufenthalt benötigen oder orale Kortikosteroide) gegenüber der Kontrolle ohne FeNO. Werden alle, auch milde und moderate Exazerbationen betrachtet, findet sich eine statistisch signifikante Reduktion und auch die Anzahl von 1 oder mehreren Exazerbationen war signifikant niedriger in der FeNO Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. 12 (95% CI 8 bis 32) PatientInnen müssen 1 Jahr lang eine Therapieanpassung mithilfe von FeNO erhalten, damit eine PatientIn profitiert. Allerdings wurde in dieser Berechnung eine Studie mit schwangeren Frauen [66] berücksichtigt.

Einschränkend waren die unterschiedlichen Definitionen von Exazerbation und deren Schweregrad sowie unterschiedliche Zählweisen (Exazerbationsraten, Rate der Personen mit Exazerbationen, Rate der Personen mit mehr als einer Exazerbation) und unterschiedliche Populationen. Eine Übersichtsarbeit aus 2013 [67], die aus methodischen Gründen exkludiert wurde, inkludierte eine Studie mit schwangeren Frauen [66]. Dieser Studieneinschluss führte zu signifikanten Verbesserungen in den Ergebnissen der Exazerbationen. Da eine Schwangerschaft den Verlauf von Asthma substantiell verändern kann [68], wurde es in 2 systematischen Übersichtsarbeiten als nicht angemessen angesehen eine Population von Schwangeren in die Metaanalyse von Erwachsenen mit Asthma einzuschließen. Die Studienergebnisse wurden getrennt berichtet [1] [12]. Hingegen wurde in die Metaanalyse aus 2016 [13] diese Studie eingeschlossen. Das Ergebnis, dass die Exazerbationsrate bei Erwachsenen in der FeNO Gruppe statistisch signifikant reduziert wird, bleibt allerdings auch bei der Sensitivitätsanalyse ohne Einschluss dieser Studie bestehen. Bei schwangeren Frauen findet sich für alle Schweregrade von Exazerbationen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Intervention.

Bezüglich des Effektes auf den inhalativen Kortikosteroidverbrauch zeigt die Intervention bei Erwachsenen gegenüber der Kontrolle einen statistisch nicht signifikanten Vorteil (geringerer Kortikosteroidverbrauch), bzw. besteht kein signifikanter Unterschied der ICS Dosis am Ende der Studie. In den Studien war der Effekt auf den ICS Verbrauch unterschiedlich, ob dies auf die Unterschiede in der Studienpopulation oder in den Therapieprotokollen zurückzuführen ist, lässt sich nicht eindeutig beurteilen. Es erscheint wahrscheinlich, dass der ICS Verbrauch entweder gleichbleibt oder in der mit FeNO Management nicht signifikant sinkt. Bei Schwangeren war die Änderung zwischen dem durchschnittlichen Ausgangswert und dem letztgemessenen Wert von ICS zwar statistisch signifikant, allerdings erhielten insgesamt mehr Patientinnen in der FeNO Gruppe ICS als in der Kontrollgruppe (68% versus 42%).

Bei Kindern findet sich eine Zunahme des ICS Verbrauch, wobei sowohl statistisch signifikante als auch statistisch nicht signifikante Ergebnisse berichtet werden.

Im Symptomenscore besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Bezüglich des Lungenfunktionsparameter FEV1 finden sich widersprüchliche Ergebnisse, in der Metaanalyse aus 2015 und 2016 [13] [10] besteht kein Unterschied zwischen der FeNO - und der Kontrollgruppe. In einer Studie werden statistisch signifikant mehr Monate mit Leukotrien - Antagonisten Therapie in der FeNO Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe berichtet. In Bezug auf die Lebensqualität wurde kein Effekt beobachtet.

## 8 Referenzen

- [1] Harnan SE, Tappenden P, Essat M, Gomersall T, Minton J, Wong R, et al. Measurement of exhaled nitric oxide concentration in asthma: a systematic review and economic evaluation of NIOX MINO, NIOX VERO and NObreath. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2015;19(82):1-330.
- [2] Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, Cohen JF, Spijker R, Sterk PJ, et al. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Respiratory medicine*. 2015;3(4):290-300.
- [3] Li Z, Qin W, Li L, Wu Q, Wang Y. Diagnostic accuracy of exhaled nitric oxide in asthma: a meta-analysis of 4,691 participants. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(6):8516-24.
- [4] Tang S, Xie Y, Yuan C, Sun X, Cui Y. Fractional Exhaled Nitric Oxide for the Diagnosis of Childhood Asthma: a Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2016.
- [5] Guo Z, Wang Y, Xing G, Wang X. Diagnostic accuracy of fractional exhaled nitric oxide in asthma: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2016;53(4):404-12.
- [6] Feitosa LA, Dornelas de Andrade A, Reinaux CM, Britto MC. Diagnostic accuracy of exhaled nitric oxide in exercise-induced bronchospasm: Systematic review. *Revista portuguesa de pneumologia*. 2012;18(4):198-204.
- [7] Lehtimäki L, Csonka P, Makinen E, Isojarvi J, Hovi SL, Ahovuo-Saloranta A. Predictive value of exhaled nitric oxide in the management of asthma: a systematic review. *The European respiratory journal*. 2016.
- [8] Petsky HL, Cates CJ, Li A, Kynaston JA, Turner C, Chang AB. Tailored interventions based on exhaled nitric oxide versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2009(4):Cd006340.
- [9] Jartti T, Wendelin-Saarenhovi M, Heinonen I, Hartiala J, Vanto T. Childhood asthma management guided by repeated FeNO measurements: a meta-analysis. *Paediatric respiratory reviews*. 2012;13(3):178-83.
- [10] Lu M, Wu B, Che D, Qiao R, Gu H. FeNO and asthma treatment in children: a systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2015;94(4):e347.
- [11] Gomersal T, Harnan S, Essat M, Tappenden P, Wong R, Lawson R, et al. A systematic review of fractional exhaled nitric oxide in the routine management of childhood asthma. *Pediatric pulmonology*. 2016;51(3):316-28.
- [12] Essat M, Harnan S, Gomersall T, Tappenden P, Wong R, Pavord I, et al. Fractional exhaled nitric oxide for the management of asthma in adults: a systematic review. *The European respiratory journal*. 2016;47(3):751-68.
- [13] Petsky HL, Kew KM, Turner C, Chang AB. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for adults with asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; Issue 9. Art. No.: CD011440. DOI: 10.1002/14651858.CD011440.pub2.
- [14] AWMF. Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma. 2. Auflage Version 5. Zuletzt geändert: August 2013. Abgelaufen, LL wird z.Zt. überprüft Dezember 2009 [Accessed 29.7.2016]. Available from: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/nvl-002l\\_S3\\_Asthma\\_2013-abgelaufen.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-002l_S3_Asthma_2013-abgelaufen.pdf).
- [15] Tantisira KG, Colvin R, Tonascia J, Strunk RC, Weiss ST, Fuhlbrigge AL. Airway responsiveness in mild to moderate childhood asthma: sex influences on the natural history. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;178(4):325-31.
- [16] Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, Wright AL, Martinez FD. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. *Lancet (London, England)*. 2008;372(9643):1058-64.
- [17] Uptodate. Natural history of asthma. Updated July 2016 [Accessed 29.7.2016]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/natural-history-of-asthma>.
- [18] Guilbert T, Krawiec M. Natural history of asthma. *Pediatric clinics of North America*. 2003;50(3):523-38.

- [19] Bisgaard H, Bonnelykke K. Long-term studies of the natural history of asthma in childhood. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;126(2):187-97; quiz 98-9.
- [20] Bronnimann S, Burrows B. A prospective study of the natural history of asthma. Remission and relapse rates. *Chest*. 1986;90(4):480-4.
- [21] Ernst P, Cai B, Blais L, Suissa S. The early course of newly diagnosed asthma. *The American journal of medicine*. 2002;112(1):44-8.
- [22] McFadden ER, Jr. Natural history of chronic asthma and its long-term effects on pulmonary function. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2000;105(2 Pt 2):S535-9.
- [23] Silverstein MD, Reed CE, O'Connell EJ, Melton LJ, 3rd, O'Fallon WM, Yunginger JW. Long-term survival of a cohort of community residents with asthma. *The New England journal of medicine*. 1994;331(23):1537-41.
- [24] Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2016 [Accessed 1.8.2016]. Available from: <http://ginasthma.org/2016-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>.
- [25] National Heart Lung and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 3: Guidelines for the Asthma Exacerbations 2007 [Accessed 7.9.2016]. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm>.
- [26] Pohl W, Petrovic M. Asthma bronchiale - state of the art: ÖÄZ 22; November 2011 [Accessed 1.8.2016]. Available from: [http://www.aerztezeitung.at/fileadmin/PDF/2011\\_Verlinkungen/StateAsthmaBronchiale.pdf](http://www.aerztezeitung.at/fileadmin/PDF/2011_Verlinkungen/StateAsthmaBronchiale.pdf).
- [27] Chronic respiratory diseases: WHO; 2016 [Accessed 1.8.2016]. Available from: <http://www.who.int/respiratory/asthma/en/>.
- [28] Kien C, Griebler U, Strobelberger M. Ausgewählte Indikatoren zur Beschreibung der gesundheitlichen Lage von Kindern und Jugendlichen in Niederösterreich. : Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie, Donau-Universität 2012 [Accessed 1.8.2016]. Available from: [http://www.donau-uni.ac.at/imperia/md/content/departement/evidenzbasierte\\_medizin/projekte/berichte/endbericht\\_basiserhebung.pdf](http://www.donau-uni.ac.at/imperia/md/content/departement/evidenzbasierte_medizin/projekte/berichte/endbericht_basiserhebung.pdf).
- [29] Kynnyk JA, Mastrorarde JG, McCallister JW. Asthma, the sex difference. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2011;17(1):6-11.
- [30] Postma DS. Gender differences in asthma development and progression. *Gender medicine*. 2007;4 Suppl B:S133-46.
- [31] Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004;59(5):469-78.
- [32] Parsons JP, Hallstrand TS, Mastrorarde JG, Kaminsky DA, Rundell KW, Hull JH, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;187(9):1016-27.
- [33] National Asthma Education and Prevention Program: Expert panel report III: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD National Heart, Lung, and Blood Institute (NIH publication no. 08-4051). 2007 [Accessed 1.8.2016]. Available from: [www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm)
- [34] Uptodate. An overview of asthma management Updated May 31, 2016 [Accessed 1.8.2016]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/an-overview-of-asthma-management?source=machineLearning&search=asthma+therapy&selectedTitle=1%7E150&sectionRank=1&anchor=H3#H3>.
- [35] Fanta CH. Asthma. *The New England journal of medicine*. 2009;360(10):1002-14.
- [36] Ricciardolo FL, Sterk PJ, Gaston B, Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiological reviews*. 2004;84(3):731-65.
- [37] ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;171(8):912-30.
- [38] Maniscalco M, Vitale C, Vatrella A, Molino A, Bianco A, Mazzarella G. Fractional exhaled nitric oxide-measuring devices: technology update. *Medical devices (Auckland, NZ)*. 2016;9:151-60.

- [39] Nathan C, Xie QW. Nitric oxide synthases: roles, tolls, and controls. *Cell*. 1994;78(6):915-8.
- [40] Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;184(5):602-15.
- [41] NICE diagnostics guidance [DG12]. Measuring fractional exhaled nitric oxide concentration in asthma: NIOX MINO, NIOX VERO and NObreath: National Institute for Health and Care Excellence; Published date: April 2014 [Accessed 2.8.2016]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg12>.
- [42] British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma: a National Clinical Guideline. Edinburgh and London: BTS/SIGN; 2012. Revised edition published 2014. [Accessed 1.8.2016]. Available from: <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/asthma/btssign-asthma-guideline-2014/>.
- [43] Recommendations for standardized procedures for the on-line and off-line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;160(6):2104-17.
- [44] Dweik RA, Comhair SA, Gaston B, Thunnissen FB, Farver C, Thomassen MJ, et al. NO chemical events in the human airway during the immediate and late antigen-induced asthmatic response. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98(5):2622-7.
- [45] Dweik RA, Sorkness RL, Wenzel S, Hammel J, Curran-Everett D, Comhair SA, et al. Use of exhaled nitric oxide measurement to identify a reactive, at-risk phenotype among patients with asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;181(10):1033-41.
- [46] Cowan DC, Taylor DR, Peterson LE, Cowan JO, Palmay R, Williamson A, et al. Biomarker-based asthma phenotypes of corticosteroid response. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2015;135(4):877-83.e1.
- [47] Dressel H, de la Motte D, Reichert J, Ochmann U, Petru R, Angerer P, et al. Exhaled nitric oxide: independent effects of atopy, smoking, respiratory tract infection, gender and height. *Respiratory medicine*. 2008;102(7):962-9.
- [48] Travers J, Marsh S, Aldington S, Williams M, Shirtcliffe P, Pritchard A, et al. Reference ranges for exhaled nitric oxide derived from a random community survey of adults. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;176(3):238-42.
- [49] Karrasch S, Ernst K, Behr J, Heinrich J, Huber RM, Nowak D, et al. Exhaled nitric oxide and influencing factors in a random population sample. *Respiratory medicine*. 2011;105(5):713-8.
- [50] Lim KG, Mottram C. The use of fraction of exhaled nitric oxide in pulmonary practice. *Chest*. 2008;133(5):1232-42.
- [51] Mummadi SR, Hahn PY. Update on Exhaled Nitric Oxide in Clinical Practice. *Chest*. 2016;149(5):1340-4.
- [52] del Giudice MM, Brunese FP, Piacentini GL, Pedulla M, Capristo C, Decimo F, et al. Fractional exhaled nitric oxide (FENO), lung function and airway hyperresponsiveness in naive atopic asthmatic children. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2004;41(7):759-65.
- [53] Barreto M, Villa MP, Monti F, Bohmerova Z, Martella S, Montesano M, et al. Additive effect of eosinophilia and atopy on exhaled nitric oxide levels in children with or without a history of respiratory symptoms. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2005;16(1):52-8.
- [54] 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. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;164(11):2107-13.
- [55] Barnes PJ, Dweik RA, Gelb AF, Gibson PG, George SC, Grasemann H, et al. Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases: a comprehensive review. *Chest*. 2010;138(3):682-92.

- [56] Borrill Z, Clough D, Truman N, Morris J, Langley S, Singh D. A comparison of exhaled nitric oxide measurements performed using three different analysers. *Respiratory medicine*. 2006;100(8):1392-6.
- [57] Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P, et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;169(4):473-8.
- [58] Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, et al. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomized controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;176(3):231-7.
- [59] Dupont LJ, Demedts MG, Verleden GM. Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. *Chest*. 2003;123(3):751-6.
- [60] Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, et al. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;172(4):453-9.
- [61] Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2002;109(3):410-8.
- [62] Szeffler SJ, Phillips BR, Martinez FD, Chinchilli VM, Lemanske RF, Strunk RC, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;115(2):233-42.
- [63] Meijer RJ, Postma DS, Kauffman HF, Arends LR, Koeter GH, Kerstjens HA. Accuracy of eosinophils and eosinophil cationic protein to predict steroid improvement in asthma. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2002;32(7):1096-103.
- [64] Szeffler SJ, Mitchell H, Sorkness CA, Gergen PJ, O'Connor GT, Morgan WJ, et al. Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2008;372(9643):1065-72.
- [65] Rao DR, Phipatanakul W. An Overview of Fractional Exhaled Nitric Oxide and Children with Asthma. *Expert review of clinical immunology*. 2016:1-10.
- [66] Powell H, Murphy VE, Taylor DR, Hensley MJ, McCaffery K, Giles W, et al. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2011;378(9795):983-90.
- [67] Donohue JF, Jain N. Exhaled nitric oxide to predict corticosteroid responsiveness and reduce asthma exacerbation rates. *Respiratory medicine*. 2013;107(7):943-52.
- [68] Tan KS, Thomson NC. Asthma in pregnancy. *The American journal of medicine*. 2000;109(9):727-33.
- [69] Malmberg LP, Pelkonen AS, Mattila PS, Hammaren-Malmi S, Makela MJ. Exhaled nitric oxide and exercise-induced bronchoconstriction in young wheezy children - interactions with atopy. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2009;20(7):673-8.
- [70] Ramser M, Hammer J, Amacher A, Trachsel D. The value of exhaled nitric oxide in predicting bronchial hyperresponsiveness in children. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2008;45(3):191-5.
- [71] Lex C, Dymek S, Heying R, Kovacevic A, Kramm CM, Schuster A. Value of surrogate tests to predict exercise-induced bronchoconstriction in atopic childhood asthma. *Pediatric pulmonology*. 2007;42(3):225-30.
- [72] Buchvald F, Hermansen MN, Nielsen KG, Bisgaard H. Exhaled nitric oxide predicts exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic school children. *Chest*. 2005;128(4):1964-7.
- [73] 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;60(5):383-8.
- [74] ElHalawani SM, Ly NT, Mahon RT, Amundson DE. Exhaled nitric oxide as a predictor of exercise-induced bronchoconstriction. *Chest*. 2003;124(2):639-43.
- [75] Linkosalo L, Lehtimäki L, Holm K, Kaila M, Moilanen E. Relation of bronchial and alveolar nitric oxide to exercise-induced bronchoconstriction in atopic children and adolescents.



- Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology. 2012;23(4):360-6.
- [76] Sivan Y, Gadish T, Fireman E, Soferman R. The use of exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma in school children. *The Journal of pediatrics*. 2009;155(2):211-6.
- [77] Woo SI, Lee JH, Kim H, Kang JW, Sun YH, Hahn YS. Utility of fractional exhaled nitric oxide (F(E)NO) measurements in diagnosing asthma. *Respiratory medicine*. 2012;106(8):1103-9.
- [78] Schneider A, Tilemann L, Schermer T, Gindner L, Laux G, Szecsenyi J, et al. Diagnosing asthma in general practice with portable exhaled nitric oxide measurement--results of a prospective diagnostic study: FENO  $\leq$  16 ppb better than FENO  $\leq$  12 ppb to rule out mild and moderate to severe asthma [added]. *Respiratory research*. 2009;10:15.
- [79] Schneider A, Schwarzbach J, Faderl B, Welker L, Karsch-Volk M, Jorres RA. FENO measurement and sputum analysis for diagnosing asthma in clinical practice. *Respiratory medicine*. 2013;107(2):209-16.
- [80] Schleich FN, Asandei R, Manise M, Sele J, Seidel L, Louis R. Is FENO50 useful diagnostic tool in suspected asthma? *International journal of clinical practice*. 2012;66(2):158-65.
- [81] Prieto L, Ferrer A, Ponce S, Palop J, Marin J. Exhaled nitric oxide measurement is not useful for predicting the response to inhaled corticosteroids in subjects with chronic cough. *Chest*. 2009;136(3):816-22.
- [82] Hsu JY, Wang CY, Cheng YW, Chou MC. Optimal value of fractional exhaled nitric oxide in inhaled corticosteroid treatment for patients with chronic cough of unknown cause. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA*. 2013;76(1):15-9.
- [83] Hahn PY, Morgenthaler TY, Lim KG. Use of exhaled nitric oxide in predicting response to inhaled corticosteroids for chronic cough. *Mayo Clinic proceedings*. 2007;82(11):1350-5.
- [84] Pedrosa M, Cancelliere N, Barranco P, Lopez-Carrasco V, Quirce S. Usefulness of exhaled nitric oxide for diagnosing asthma. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2010;47(7):817-21.
- [85] Heffler E, Guida G, Marsico P, Bergia R, Bommarito L, Ferrero N, et al. Exhaled nitric oxide as a diagnostic test for asthma in rhinitic patients with asthmatic symptoms. *Respiratory medicine*. 2006;100(11):1981-7.
- [86] Leon de la Barra S, Smith AD, Cowan JO, Peter Herbison G, Robin Taylor D. Predicted versus absolute values in the application of exhaled nitric oxide measurements. *Respiratory medicine*. 2011;105(11):1629-34.
- [87] Bobolea I, Barranco P, Lopez-Carrasco V, Calderon O, Guillen D, Quirce S. Is methacholine challenge sufficient to rule out bronchial hyperresponsiveness in patients with suspected asthma? *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2012;108(2):130-1.
- [88] Cordeiro D, Rudolphus A, Snoey E, Braunstahl GJ. Utility of nitric oxide for the diagnosis of asthma in an allergy clinic population. *Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies*. 2011;32(2):119-26.
- [89] Katsoulis K, Ganavias L, Michailopoulos P, Bikas C, Dinapogias E, Kontakiotis T, et al. Exhaled nitric oxide as screening tool in subjects with suspected asthma without reversibility. *International archives of allergy and immunology*. 2013;162(1):58-64.
- [90] Brannan JD, Adoni H, Daw L, Huang HC, Hurwitz M, Figurski D. Fraction exhaled NO in patients referred to pulmonary function laboratory (PFLAB) for mannitol challenge. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2013;(18):43.
- [91] Chancafe-Morgan J, Ramos-Quispe Y, Gomez-García R, Vargas-Espinal J, Puente-Maestú L. Validity of the fractional exhaled nitric oxide (FENO) for identification of bronchial hyperresponsiveness in a pulmonary function laboratory. *The European respiratory journal*. 2013;42(Suppl. 57):1273.
- [92] Arora R, Thornblade CE, Dauby PA, Flanagan JW, Bush AC, Hagan LL. Exhaled nitric oxide levels in military recruits with new onset asthma. *Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies*. 2006;27(6):493-8.
- [93] Zhang YM, Lin JT. [The values of fractional exhaled nitric oxide in the diagnosis and treatment of chronic cough]. *Zhonghua jie he he hu xi za zhi = Zhonghua jiehe he huxi zazhi = Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases*. 2011;34(7):504-8.

- [94] Mathew S, Cliff I, Agarwal S, Lim A, Allen M, Mustfa N. Relationship between exhaled nitric oxide and methacholine challenge test in suspected asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;183:A5554.
- [95] Pizzimenti S, Heffler E, Piccioni P, Bugiani M, Migliore E, Guida G. Usefulness of exhaled nitric oxide (FeNO) measured by a portable analyzer to diagnose cough variant asthma in a clinical setting of chronic cough. *Allergy*. 2009;64:395.
- [96] Fortuna AM, Feixas T, González M, Casan P. Diagnostic utility of inflammatory biomarkers in asthma: Exhaled nitric oxide and induced sputum eosinophil count. *Respiratory medicine*. 2007;101(11):2416-21.
- [97] Fukuhara A, Saito J, Sato S, Sato Y, Nikaido T, Saito K, et al. Validation study of asthma screening criteria based on subjective symptoms and fractional exhaled nitric oxide. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2011;107(6):480-6.
- [98] Malinowski A, Backer V, Harving H, Porsbjerg C. The value of exhaled nitric oxide to identify asthma in smoking patients with asthma-like symptoms. *Respiratory medicine*. 2012;106(6):794-801.
- [99] Jerzynska J, Majak P, Janas A, Stelmach R, Stelmach W, Smejda K, et al. Predictive value of fractional nitric oxide in asthma diagnosis-subgroup analyses. *Nitric Oxide*. 2014;40:87-91.
- [100] Florentin A, Acouetey DS, Remen T, Penven E, Thaon I, Zmirou-Navier D, et al. Exhaled nitric oxide and screening for occupational asthma in two at-risk sectors: bakery and hairdressing. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2014;18(6):744-50.
- [101] Bommarito L, Migliore E, Bugiani M, Heffler E, Guida G, Bucca C, et al. Exhaled nitric oxide in a population sample of adults. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2008;75(4):386-92.
- [102] Voutilainen M, Malmberg LP, Vasankari T, Haahtela T. Exhaled nitric oxide indicates poorly athlete's asthma. *The clinical respiratory journal*. 2013;7(4):347-53.
- [103] Matsunaga K, Hirano T, Akamatsu K, Koarai A, Sugiura H, Minakata Y, et al. Exhaled nitric oxide cutoff values for asthma diagnosis according to rhinitis and smoking status in Japanese subjects. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology*. 2011;60(3):331-7.
- [104] Sachs-Olsen C, Lodrup Carlsen KC, Mowinckel P, Haland G, Devulapalli CS, Munthe-Kaas MC, et al. Diagnostic value of exhaled nitric oxide in childhood asthma and allergy. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2010;21(1 Pt 2):e213-21.
- [105] Lex C, Payne DN, Zacharasiewicz A, Li AM, Wilson NM, Hansel TT, et al. Sputum induction in children with difficult asthma: safety, feasibility, and inflammatory cell pattern. *Pediatric pulmonology*. 2005;39(4):318-24.
- [106] Lex C, Ferreira F, Zacharasiewicz A, Nicholson AG, Haslam PL, Wilson NM, et al. Airway eosinophilia in children with severe asthma: predictive values of noninvasive tests. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;174(12):1286-91.
- [107] Fleming L, Tsartsali L, Wilson N, Regamey N, Bush A. Longitudinal relationship between sputum eosinophils and exhaled nitric oxide in children with asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;188(3):400-2.
- [108] Warke TJ, Fitch PS, Brown V, Taylor R, Lyons JD, Ennis M, et al. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma. *Thorax*. 2002;57(5):383-7.
- [109] Toyran M, Bakirtas A, Dogruman-Al F, Turktas I. Airway inflammation and bronchial hyperreactivity in steroid naive children with intermittent and mild persistent asthma. *Pediatric pulmonology*. 2014;49(2):140-7.
- [110] Lemiere C, Ernst P, Olivenstein R, Yamauchi Y, Govindaraju K, Ludwig MS, et al. Airway inflammation assessed by invasive and noninvasive means in severe asthma: eosinophilic and noneosinophilic phenotypes. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006;118(5):1033-9.
- [111] Berry MA, Shaw DE, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord ID. The use of exhaled nitric oxide concentration to identify eosinophilic airway inflammation: an observational study in adults with asthma. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2005;35(9):1175-9.

- [112] ten Brinke A, Zwiderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;164(5):744-8.
- [113] Hillas G, Kostikas K, Mantzouranis K, Bessa V, Kontogianni K, Papadaki G, et al. Exhaled nitric oxide and exhaled breath condensate pH as predictors of sputum cell counts in optimally treated asthmatic smokers. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2011;16(5):811-8.
- [114] Westerhof G, Korevaar D, Amelink M, de Nijs S, de Groot C, Weersink E. Biomarkers for sputum eosinophilia in mild-moderate and severe adult-onset asthma patients. *The European respiratory journal*. 2014;44(Suppl 58):2053.
- [115] Yap E, Chua WM, Jayaram L, Zeng I, Vandal AC, Garrett J. Can we predict sputum eosinophilia from clinical assessment in patients referred to an adult asthma clinic? *Internal medicine journal*. 2013;43(1):46-52.
- [116] de Carvalho-Pinto RM, Cukier A, Angelini L, Antonangelo L, Mauad T, Dolhnikoff M, et al. Clinical characteristics and possible phenotypes of an adult severe asthma population. *Respiratory medicine*. 2012;106(1):47-56.
- [117] Hastie AT, Moore WC, Li H, Rector BM, Ortega VE, Pascual RM, et al. Biomarker surrogates do not accurately predict sputum eosinophil and neutrophil percentages in asthmatic subjects. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013;132(1):72-80.
- [118] Tseliou E, Bessa V, Hillas G, Delimpoura V, Papadaki G, Roussos C, et al. Exhaled nitric oxide and exhaled breath condensate pH in severe refractory asthma. *Chest*. 2010;138(1):107-13.
- [119] Jia G, Erickson RW, Choy DF, Mosesova S, Wu LC, Solberg OD, et al. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;130(3):647-54.e10.
- [120] Greulich T, Haldar P, Agbetile J, Bafadhel M, Brightling C, Wardlaw A. FENO and blood eosinophil count as surrogate markers of eosinophilic airway inflammation in patients with severe asthma. *The European respiratory journal*. 2012;36:1005S.
- [121] Schleich FN, Manise M, Sele J, Henket M, Seidel L, Louis R. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation. *BMC pulmonary medicine*. 2013;13:11.
- [122] McGrath KW, Icitovic N, Boushey HA, Lazarus SC, Sutherland ER, Chinchilli VM, et al. A Large Subgroup of Mild-to-Moderate Asthma Is Persistently Noneosinophilic. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012;185(6):612-9.
- [123] Ibrahim B, Basanta M, Cadden P, Singh D, Douce D, Woodcock A, et al. Non-invasive phenotyping using exhaled volatile organic compounds in asthma. *Thorax*. 2011;66(9):804-9.
- [124] Silkoff PE, Lent AM, Busacker AA, Katial RK, Balzar S, Strand M, et al. Exhaled nitric oxide identifies the persistent eosinophilic phenotype in severe refractory asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;116(6):1249-55.
- [125] Perez Tarazona S, Martinez Camacho RM, Alfonso Diego J, Escolano Serrano S, Talens Gandia J. [Diagnostic value of exhaled nitric oxide measurement in mild asthma]. *Anales de pediatria (Barcelona, Spain : 2003)*. 2011;75(5):320-8.
- [126] Yao TC, Ou LS, Lee WI, Yeh KW, Chen LC, Huang JL. Exhaled nitric oxide discriminates children with and without allergic sensitization in a population-based study. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2011;41(4):556-64.
- [127] Zhu H, Yu X, Hao C, Wang Y, Yang X, Lu Y, et al. [The diagnostic value of the fractional exhaled nitric oxide for cough variant asthma in children]. *Zhonghua jie he he hu xi za zhi = Zhonghua jiehe he huxi zazhi = Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases*. 2015;38(5):352-5.
- [128] An SH, Tian WQ, Li JY. [Utility of fractional exhaled nitric oxide in children with asthma]. *Zhongguo dang dai er ke za zhi = Chinese journal of contemporary pediatrics*. 2015;17(2):134-7.
- [129] Kowal K, Bodzenta-Lukaszyk A, Zukowski S. Exhaled nitric oxide in evaluation of young adults with chronic cough. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2009;46(7):692-8.
- [130] Sato S, Saito J, Sato Y, Ishii T, Xintao W, Tanino Y, et al. Clinical usefulness of fractional exhaled nitric oxide for diagnosing prolonged cough. *Respiratory medicine*. 2008;102(10):1452-9.

- [131] Yang YJ, Zheng XW, Yang GL. Study on the diagnostic value of fractional exhaled nitric oxide in bronchial asthma. *Ningxia Med J*. 2013;35:835–7.
- [132] Xu YL, Ma XT, Yang ZG. Fractional exhaled nitric oxide in the diagnosis of bronchial asthma. *Henan Med Res*. 2014;23:23-5.
- [133] Jiang XB, Huang M, Yin KS, Zhu Y. Diagnostic value of fractional exhaled nitric oxide in non-typical bronchial asthma. *Chin J Postgrad Med*. 2012;35:17-9.
- [134] Kostikas K, Koutsokera A, Papiris S, Gourgoulialis KI, Loukides S. Exhaled breath condensate in patients with asthma: implications for application in clinical practice. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2008;38(4):557-65.
- [135] Ceng J, Jin XY. The diagnostic value of fractional exhaled nitric oxide test in patients with cough variant asthma. *J Intern Med Concepts Prac*. 2011;6:125–7.
- [136] Ren XB, Liu CT, Huang YF, Zhu T. The diagnostic value of the fractional exhaled nitric oxide for asthma. . *Chin J Respir Crit Care Methods*. 2009;8:322-6.
- [137] Ye L, Gong Y, Tong YY, Jin ML. The etiological diagnosis value of fractional exhaled nitric oxide test in patients with chronic cough. *J Clin Intern Med*. 2010;27:601-2.
- [138] Yao HJ, Zhang RM, Li ZK. Fractional exhaled nitric oxide in diagnosis of bronchial asthma. . *Int J Respir*. 2013;33:508-12.
- [139] Ji XM, Wang KX, Chen JP, Zhou X, Wang DY, Zheng CH. Clinical significance of fractional exhaled nitric oxide test in children with chronic cough. *China Modern Doctor* 2013;51:39-41.
- [140] Cowan DC, Cowan JO, Palmay R, Williamson A, Taylor DR. Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma. *Thorax*. 2010;65(5):384-90.
- [141] Gelb AF, Flynn Taylor C, Shinar CM, Gutierrez C, Zamel N. Role of spirometry and exhaled nitric oxide to predict exacerbations in treated asthmatics. *Chest*. 2006;129(6):1492-9.
- [142] Ozier A, Girodet PO, Bara I, Tunon de Lara JM, Marthan R, Berger P. Control maintenance can be predicted by exhaled NO monitoring in asthmatic patients. *Respiratory medicine*. 2011;105(7):989-96.
- [143] Kupczyk M, Haque S, Middelveld RJ, Dahlen B, Dahlen SE. Phenotypic predictors of response to oral glucocorticosteroids in severe asthma. *Respiratory medicine*. 2013;107(10):1521-30.
- [144] Kupczyk M, ten Brinke A, Sterk PJ, Bel EH, Papi A, Chanez P, et al. Frequent exacerbators--a distinct phenotype of severe asthma. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2014;44(2):212-21.
- [145] Michils A, Baldassarre S, Van Muylem A. Exhaled nitric oxide and asthma control: a longitudinal study in unselected patients. *The European respiratory journal*. 2008;31(3):539-46.
- [146] Little SA, Chalmers GW, MacLeod KJ, McSharry C, Thomson NC. Non-invasive markers of airway inflammation as predictors of oral steroid responsiveness in asthma. *Thorax*. 2000;55(3):232-4.
- [147] Perez-de-Llano LA, Carballada F, Castro Anon O, Pizarro M, Golpe R, Baloiira A, et al. Exhaled nitric oxide predicts control in patients with difficult-to-treat asthma. *The European respiratory journal*. 2010;35(6):1221-7.
- [148] Pijnenburg MW, Hoffhuis W, Hop WC, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission. *Thorax*. 2005;60(3):215-8.
- [149] Ferrer M, Jarque A, Tosca R, Michavila A. Is it necessary to treat all asthmatic children with raised levels of exhaled nitric oxide?: treating the patient or the data. *Allergologia et immunopathologia*. 2011;39(5):280-3.
- [150] Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *The New England journal of medicine*. 2005;352(21):2163-73.
- [151] Syk J, Malinowski A, Johansson G, Unden AL, Andreasson A, Lekander M, et al. Anti-inflammatory treatment of atopic asthma guided by exhaled nitric oxide: a randomized, controlled trial. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2013;1(6):639-48.e1-8.
- [152] Calhoun WJ, Ameredes BT, King TS, Icitovic N, Bleecker ER, Castro M, et al. Comparison of physician-, biomarker-, and symptom-based strategies for adjustment of

- inhaled corticosteroid therapy in adults with asthma: the BASALT randomized controlled trial. *Jama*. 2012;308(10):987-97.
- [153] Honkoop P, Loijmans R, Termeer E, Snoeck-Stroband J, Assendelft P, Sterk P. A cluster randomized trial comparing strict, partial, and FeNO-guided asthma control strategies in primary care. *The European respiratory journal*. 2013;42(Suppl. 57):1710.
- [154] Verini M, Consilvio NP, Di Pillo S, Cingolani A, Spagnuolo C, Rapino D, et al. FeNO as a Marker of Airways Inflammation: The Possible Implications in Childhood Asthma Management. *Journal of allergy*. 2010;2010.
- [155] Fritsch M, Uxa S, Horak F, Jr., Putschoegl B, Dehlink E, Szepfalusi Z, et al. Exhaled nitric oxide in the management of childhood asthma: a prospective 6-months study. *Pediatric pulmonology*. 2006;41(9):855-62.
- [156] Pijnenburg MW, Bakker EM, Hop WC, De Jongste JC. Titrating steroids on exhaled nitric oxide in children with asthma: a randomized controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;172(7):831-6.
- [157] Petsky H, Li AM, Kynaston JA, Turner C, Chang AB. Dual-center randomised trial on tailored asthma therapy based on exhaled nitric oxide (FENO) versus routine clinical care. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;181:A3928.
- [158] Peirsman EJ, Carvelli TJ, Hage PY, Hanssens LS, Pattyn L, Raes MM, et al. Exhaled nitric oxide in childhood allergic asthma management: a randomised controlled trial. *Pediatric pulmonology*. 2014;49(7):624-31.
- [159] Pike K, Selby A, Price S, Warner J, Connett G, Legg J, et al. Exhaled nitric oxide monitoring does not reduce exacerbation frequency or inhaled corticosteroid dose in paediatric asthma: a randomised controlled trial. *The clinical respiratory journal*. 2013;7(2):204-13.
- [160] Petsky HL, Li AM, Au CT, Kynaston JA, Turner C, Chang AB. Management based on exhaled nitric oxide levels adjusted for atopy reduces asthma exacerbations in children: A dual centre randomized controlled trial. *Pediatric pulmonology*. 2015;50(6):535-43.
- [161] Honkoop PJ, Loijmans RJ, Termeer EH, Snoeck-Stroband JB, van den Hout WB, Bakker MJ, et al. Symptom- and fraction of exhaled nitric oxide-driven strategies for asthma control: A cluster-randomized trial in primary care. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2015;135(3):682-8.e11.
- [162] de Jongste JC, Carraro S, Hop WC, Baraldi E. Daily telemonitoring of exhaled nitric oxide and symptoms in the treatment of childhood asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009;179(2):93-7.
- [163] Hashimoto S, Brinke AT, Roldaan AC, van Veen IH, Moller GM, Sont JK, et al. Internet-based tapering of oral corticosteroids in severe asthma: a pragmatic randomised controlled trial. *Thorax*. 2011;66(6):514-20.
- [164] Moeller A, Carlsen KH, Sly PD, Baraldi E, Piacentini G, Pavord I, et al. Monitoring asthma in childhood: lung function, bronchial responsiveness and inflammation. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*. 2015;24(136):204-15.
- [165] Dinh-Xuan AT, Annesi-Maesano I, Berger P, Chambellan A, Chanez P, Chinnet T, et al. Contribution of exhaled nitric oxide measurement in airway inflammation assessment in asthma. A position paper from the French Speaking Respiratory Society. *Revue des maladies respiratoires*. 2015;32(2):193-215.
- [166] Kim MA, Shin YS, Pham le D, Park HS. Adult asthma biomarkers. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2014;14(1):49-54.
- [167] Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, Li AM, Turner C, Kynaston JA, et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax*. 2012;67(3):199-208.
- [168] Pendharkar S, Mehta S. The clinical significance of exhaled nitric oxide in asthma. *Canadian respiratory journal*. 2008;15(2):99-106.
- [169] Ricciardolo FL, Sorbello V, Ciprandi G. FeNO as biomarker for asthma phenotyping and management. *Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies*. 2015;36(1):e1-8.
- [170] Bjermer L, Alving K, Diamant Z, Magnussen H, Pavord I, Piacentini G, et al. Current evidence and future research needs for FeNO measurement in respiratory diseases. *Respiratory medicine*. 2014;108(6):830-41.

- [171] Hahn YS. Measurements of fractional exhaled nitric oxide in pediatric asthma. *Korean journal of pediatrics*. 2013;56(10):424-30.
- [172] Bahna SL. Should exhaled nitric oxide measurement be part of routine asthma management? *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2012;109(5):289-91.
- [173] Kerckmar C. Exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of childhood asthma. *Therapeutic advances in respiratory disease*. 2010;4(2):71-82.
- [174] Majid H, Kao C. Utility of exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of asthma. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2010;16(1):42-7.
- [175] García Estepa R, Praena Crespo M, Flores Moreno S, Ruiz-Canela Cáceres J, Martín Muñoz P, Beltrán Calvo C. Revisión sistemática de la utilidad de la determinación del óxido nítrico espirado en el control del asma infanto-juvenil. [Systematic review of the usefulness of the determination of exhaled nitric oxide in the control of infantile and juvenile asthma]: Seville: Andalusian Agency for Health Technology Assessment (AETSA). AETSA 2009/7; 2011 [Accessed 4.8.2016]. Available from: [http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA\\_2009-7\\_Oxido\\_Nitroso\\_asma.pdf](http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA_2009-7_Oxido_Nitroso_asma.pdf).
- [176] Mahr TA, Malka J, Spahn JD. Inflammometry in pediatric asthma: a review of fractional exhaled nitric oxide in clinical practice. *Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies*. 2013;34(3):210-9.
- [177] Ludviksdottir D, Diamant Z, Alving K, Bjerner L, Malinowski A. Clinical aspects of using exhaled NO in asthma diagnosis and management. *The clinical respiratory journal*. 2012;6(4):193-207.
- [178] Munakata M. Exhaled nitric oxide (FeNO) as a non-invasive marker of airway inflammation. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology*. 2012;61(3):365-72.
- [179] Sandrini A, Taylor DR, Thomas PS, Yates DH. Fractional exhaled nitric oxide in asthma: an update. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2010;15(1):57-70.
- [180] Rodway GW, Choi J, Hoffman LA, Sethi JM. Exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of asthma: clinical implications. *Chronic respiratory disease*. 2009;6(1):19-29.
- [181] Dinakar C. Exhaled nitric oxide in pediatric asthma. *Current allergy and asthma reports*. 2009;9(1):30-7.
- [182] Pavord ID, Shaw D. The use of exhaled nitric oxide in the management of asthma. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2008;45(7):523-31.
- [183] Pijnenburg MW, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide in childhood asthma: a review. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2008;38(2):246-59.
- [184] National Collaborating Centre for Methods and Tools (2011). AMSTAR: assessing methodological quality of systematic reviews. Hamilton, ON: McMaster University. (Updated 21 July, 2011) [Accessed 29.7.2016]. Available from: <http://www.nccmt.ca/resources/search/97>.

## Anhang 1: Methodik

### 1. METHODIK

#### 1.1 Generelle Methodenbeschreibung

### Quellen

#### Beschreibung der Technologie

- Hintergrundliteratur identifiziert in der Datenbanksuche
- Internetsuche Fa. Aerocrine, FDA

#### Gesundheitsproblem und derzeitige Intervention

- Hintergrundliteratur identifiziert in der Datenbanksuche
- Handsuche nach Leitlinien (AWMF, British guideline on the management of asthma, ATS, ÖGP, GINA, National Heart Lung and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program)

### Systematische Literatursuche

Die systematische Literatursuche wurde am 2.8. und 4.8.2016 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- PubMed
- The Cochrane Library
- CRD (DARE, NHS-EED, HTA)

Die systematische Literatursuche in PubMed wurde auf Reviews, systematische Reviews und Metaanalysen eingeschränkt, im Zeitraum vom 1.1.2008 bis 1.8.2016. Es wurden 164 Zitate eingeschlossen. Die Suche in der Cochrane Library wurde auf Cochrane Reviews incl. Protokollen, andere Reviews und Technology Assessments eingeschränkt. Insgesamt wurden 210 Zitate eingeschlossen.

Die spezifische Suchstrategie findet sich in Tabelle 2, Tabelle 3 und Tabelle 4.

Durch Handsuche und Suche in Similar articles in PubMed wurden zusätzlich 3 Treffer, nach Deduplikation insgesamt 187 Treffer eingeschlossen.

Das PRISMA Flow Chart der Suche ist in Figure 1 dargestellt. Inkludiert wurden 12 Publikationen, 7 systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen in der Diagnostik bzw. zum prognostischen Wert von FeNO und 6 zum FeNO Management von Asthma bronchiale bei

---

Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen, wobei eine Publikation [1] sowohl eine systematische Übersicht zur Diagnostik als auch zum Management beinhaltet.

In einer neuerlichen Suche in der Cochrane Library am 1.9.2016 wurde 1 Cochrane Review, der bisher nur als Protokoll veröffentlicht war, eingeschlossen. Das PRISMA Flow Chart der Update Suche ist in Figure 2 dargestellt. Es standen damit 7 Übersichtsarbeiten/Metaanalysen zum Management von Asthma bronchiale zur Verfügung.

Die Studienqualität der systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen wurden mittels des AMSTAR - Tools bewertet (siehe Table 1 bis Table 14)

Die Studienauswahl und Datenextraktion erfolgte durch die Autorin. Grundlage der Beurteilung war das Core Model für Diagnostik und Wirksamkeit.



## 1.1.1 Dokumentation der Suchstrategie(n)

Tabelle 2: Suchstrategie PubMed

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
<a href="#">#50</a>	<a href="#">Add</a>	Search (((((((("Asthma"[Mesh] OR "Asthma, Occupational"[Mesh] OR "Asthma, Aspirin-Induced"[Mesh] OR "Asthma, Exercise-Induced"[Mesh])) OR "Respiratory Sounds"[Mesh]) OR "Bronchoconstriction"[Mesh]) OR "Bronchial Spasm"[Mesh]) OR "Bronchial Hyperreactivity"[Mesh])) OR "airway inflammation")) AND (((("exhaled nitric oxide" OR "exhaled nitric oxide concentration" OR "exhaled nitric oxide concentrations" OR "exhaled nitric oxide eno" OR "exhaled nitric oxide feno" OR "exhaled nitric oxide fraction" OR "exhaled nitric oxide level" OR "exhaled nitric oxide levels" OR "exhaled nitric oxide measurement" OR "exhaled nitric oxide measurements" OR "exhaled nitric oxide test" OR "exhaled nitrogen oxide" OR "exhaled no" OR "exhaled no concentration" OR "exhaled no concentrations" OR "exhaled no level" OR "exhaled no levels" OR "exhaled no measurement" OR "exhaled no measurements")))) Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Review; Publication date from 2008/01/01 to 2016/12/31	<a href="#">164</a>	09:10:18
<a href="#">#34</a>	<a href="#">Add</a>	Search (((((((("Asthma"[Mesh] OR "Asthma, Occupational"[Mesh] OR "Asthma, Aspirin-Induced"[Mesh] OR "Asthma, Exercise-Induced"[Mesh])) OR "Respiratory Sounds"[Mesh]) OR "Bronchoconstriction"[Mesh]) OR "Bronchial Spasm"[Mesh]) OR "Bronchial Hyperreactivity"[Mesh])) OR "airway inflammation")) AND (((("exhaled nitric oxide" OR "exhaled nitric oxide concentration" OR "exhaled nitric oxide concentrations" OR "exhaled nitric oxide eno" OR "exhaled nitric oxide feno" OR "exhaled nitric oxide fraction" OR "exhaled nitric oxide level" OR "exhaled nitric oxide levels" OR "exhaled nitric oxide measurement" OR "exhaled nitric oxide measurements" OR "exhaled nitric oxide test" OR "exhaled nitrogen oxide" OR "exhaled no" OR "exhaled no concentration" OR "exhaled no concentrations" OR "exhaled no level" OR "exhaled no levels" OR "exhaled no measurement" OR "exhaled no measurements"))))	<a href="#">2276</a>	09:00:48
<a href="#">#33</a>	<a href="#">Add</a>	Search (("exhaled nitric oxide" OR "exhaled nitric oxide concentration" OR "exhaled nitric oxide concentrations" OR "exhaled nitric oxide eno" OR "exhaled nitric oxide feno" OR "exhaled nitric oxide fraction" OR "exhaled nitric oxide level" OR "exhaled nitric oxide levels" OR "exhaled nitric oxide measurement" OR "exhaled nitric oxide measurements" OR "exhaled nitric oxide test" OR "exhaled nitrogen oxide" OR "exhaled no" OR "exhaled no concentration" OR "exhaled no concentrations" OR "exhaled no level" OR "exhaled no levels" OR "exhaled no measurement" OR "exhaled no measurements"))	<a href="#">3412</a>	08:22:41
<a href="#">#32</a>	<a href="#">Add</a>	Search "exhaled nitric oxide"	<a href="#">2964</a>	08:21:37
<a href="#">#31</a>	<a href="#">Add</a>	Search "fractioned exhaled nitric oxide fe no"	<a href="#">2</a>	08:20:59
<a href="#">#29</a>	<a href="#">Add</a>	Search (((((((("Asthma"[Mesh] OR "Asthma, Occupational"[Mesh] OR "Asthma, Aspirin-Induced"[Mesh] OR "Asthma, Exercise-Induced"[Mesh])) OR "Respiratory Sounds"[Mesh]) OR "Bronchoconstriction"[Mesh]) OR "Bronchial Spasm"[Mesh]) OR "Bronchial Hyperreactivity"[Mesh])) OR "airway inflammation"	<a href="#">133070</a>	08:15:52
<a href="#">#28</a>	<a href="#">Add</a>	Search "airway inflammation"	<a href="#">11487</a>	08:15:37
<a href="#">#27</a>	<a href="#">Add</a>	Search (((("Asthma"[Mesh] OR "Asthma, Occupational"[Mesh] OR "Asthma, Aspirin-Induced"[Mesh] OR "Asthma, Exercise-Induced"[Mesh])) OR "Respiratory Sounds"[Mesh]) OR "Bronchoconstriction"[Mesh]) OR "Bronchial Spasm"[Mesh]) OR "Bronchial Hyperreactivity"[Mesh]	<a href="#">127909</a>	08:14:39
<a href="#">#26</a>	<a href="#">Add</a>	Search "Bronchial Hyperreactivity"[Mesh]	<a href="#">7015</a>	08:13:08
<a href="#">#23</a>	<a href="#">Add</a>	Search "Bronchial Spasm"[Mesh]	<a href="#">4210</a>	08:11:27
<a href="#">#21</a>	<a href="#">Add</a>	Search "Bronchoconstriction"[Mesh]	<a href="#">3859</a>	08:10:42
<a href="#">#19</a>	<a href="#">Add</a>	Search "Respiratory Sounds"[Mesh]	<a href="#">11020</a>	08:09:50
<a href="#">#17</a>	<a href="#">Add</a>	Search "Asthma"[Mesh] OR "Asthma, Occupational"[Mesh] OR "Asthma, Aspirin-Induced"[Mesh] OR "Asthma, Exercise-Induced"[Mesh]	<a href="#">112875</a>	08:08:38

Tabelle 3: Suchstrategie Cochrane Library

Search Name: FENO and Asthma	
Last Saved: 3.8. 2016	
ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees
#2	asthma *(Word variations have been searched)
#3	#1 or #2
#4	MeSH descriptor: [Nitric Oxide] explode all trees
#5	"fractional exhaled nitric oxide":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#6	"nitric oxide":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#7	#14 or #5 or #6
#8	#3 and #7
20 Hits	

Tabelle 4: Suchstrategie CRD (DARE-NHS EED-HTA)

FENO and Asthma	
1	MeSH DESCRIPTOR Asthma, Exercise-Induced EXPLODE ALL TREES
2	MeSH DESCRIPTOR Asthma EXPLODE ALL TREES
3	(asthma)
4	#1 OR #2 OR #3
5	MeSH DESCRIPTOR Nitric Oxide EXPLODE ALL TREES
6	(Nitric Oxide)
7	#5 OR #6
8	#4 AND #7
26 Hits	
Search date: 3 <sup>rd</sup> August 2016	

## 1.1.2 Flow chart der Studienauswahl

Figure 1: PRISMA Flow chart

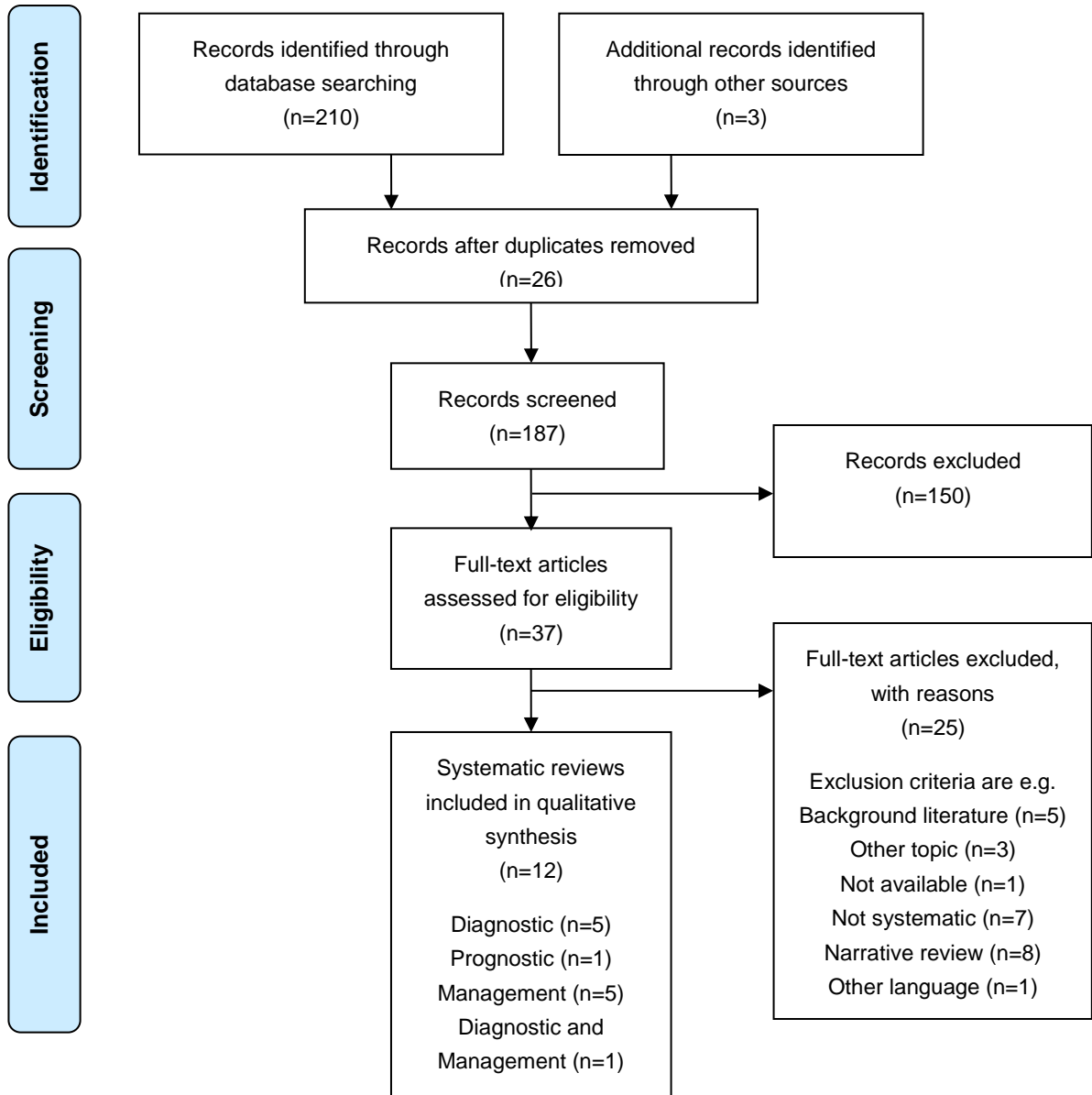
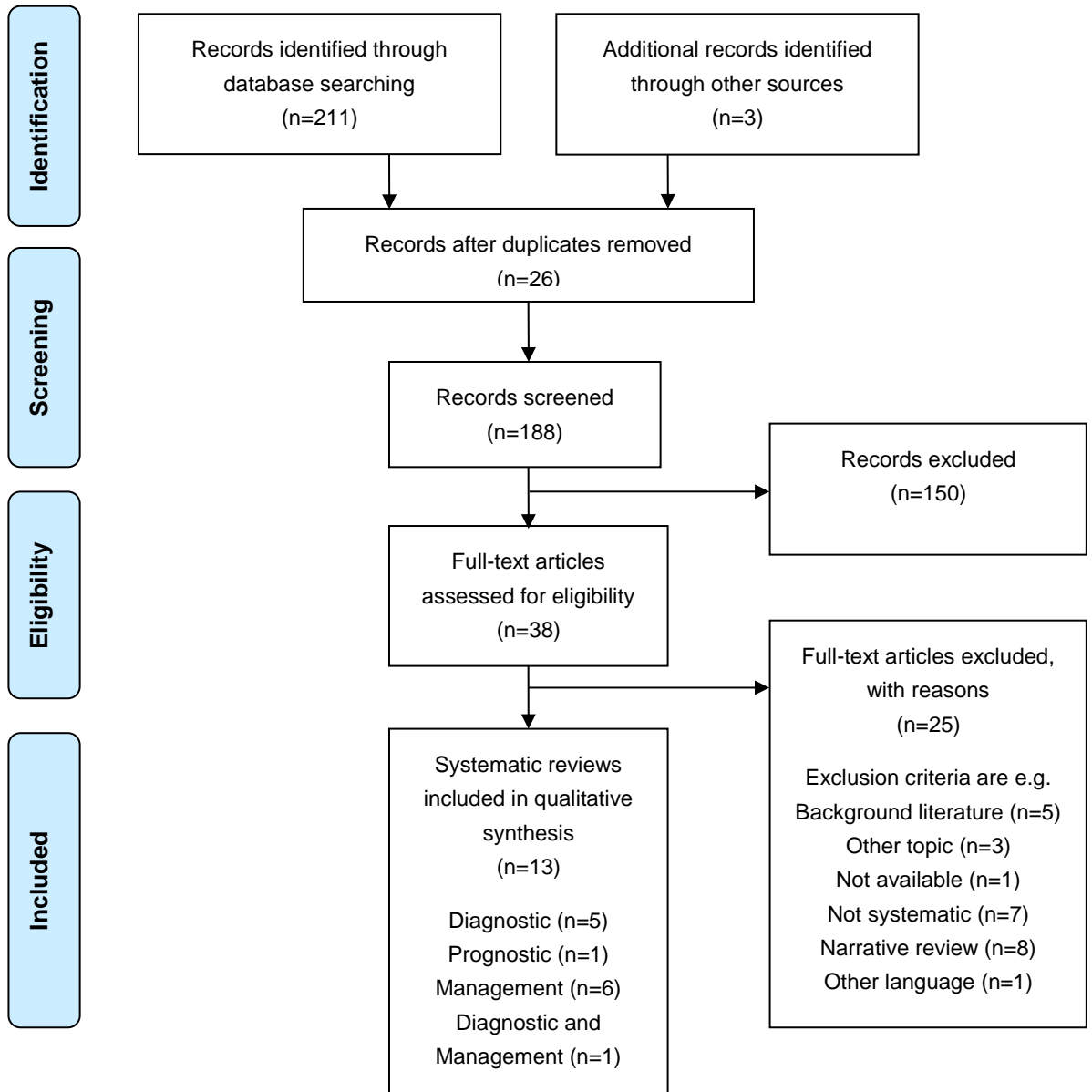


Figure 2: PRISMA Flow chart Update Suche vom 1.9.2016



## Anhang 2: Beschreibung der Evidenz

### Diagnostische Testgenauigkeit von FeNO

#### Systematische Übersichtsarbeiten

Feitosa 2012 [6] inkludierte 6 Studien [69] [70] [71] [72] [73] [74], Querschnittsstudien, Longitudinalstudien und eine Fallkontrollstudie [69], davon inkludierten 4 Studien Kinder und Jugendliche. Die Frage der systematischen Übersichtsarbeit war nach der Testgenauigkeit von FeNO für die Diagnose eines belastungsinduzierten Asthma bronchiale (EIB). Die Cut-Off Werte für FeNO Spiegel der Studien lagen zwischen 7 bis 50 ppb, abhängig von der Subgruppe und dem Alter der Probanden. Die Sensitivität von FeNO in den unterschiedlichen Studien lag zwischen 32% bis 100%, bei der Spezifität 32% bis 80%. Der höchste positive prädiktive Wert (PPV) war 100%, der niedrigste 16%. Der höchste negative prädiktive positive Wert (NPV) war 100%, der niedrigste 19%. Die FeNO Messung wird als akkurater negativer Prädiktor für die Diagnose eines Belastungsasthmas angesehen, jedoch nicht um die Diagnose mit Sicherheit stellen zu können. In positiven Fällen muss ein Belastungstest die Diagnose sichern. Die Cut-Off Werte für die Diagnose eines Belastungsasthmas waren abhängig von der Studienpopulation, die untersucht wurde und weitere Studien mit größeren Studienpopulationen sind erforderlich um die idealen Cut-Off Werte in verschiedenen Populationen standardisieren zu können.

Harnan 2015 [1] inkludierte 26 Studien, davon 4 in Kindern [75] [70] [76, 77] und 22 in Erwachsenen [78] [79, 80] [57] [60] [81] [74] [82] [83] [84] [85] [86] [87] [88] [89] [90] [91] [92] [93] [94] [95] [96] [97]. 14 davon wurden als relevant für die Diagnostik im UK entsprechend der British Guideline on the Management of Asthma [42] angesehen <sup>2</sup>. Als nicht relevant wurden vor allem Studien angesehen, die als Referenztest Eosinophile im Sputum verwenden. Die Frage der systematischen Übersichtsarbeit war nach der klinischen Effektivität von FeNO in der Diagnose von Asthma bei Kindern und Erwachsenen. Sowohl die Cut-Off Werte als auch Sensitivitäts- und Spezifitätswerte in den inkludierten Studien waren nicht konsistent und hatten eine große Bandbreite wenn sie als Rule-In oder Rule-out Regeln herangezogen wurden. Angesichts der großen Bandbreite von Sensitivität und Spezifität in Verbindung mit heterogenen Cut-Off Werten wurde es als schwierig angesehen Schlussfolgerungen zur diagnostischen Genauigkeit der FeNO Messung zu ziehen.

#### Metaanalysen

Li 2015 [3] stellte die Frage nach der diagnostischen Testgenauigkeit von FeNO in der Diagnose von Asthma. Es wurden 21 Fallkontrollstudien aus 19 Publikationen [78] [79] [69] [77] [98] [88] [85] [99] [100] [84] [97] [76] [101] [92] [73] [96] [102] [103, 104] inkludiert. Angaben zur inkludierten Population wurden nicht gemacht, insgesamt wurden 4691 Studienteilnehmer in die

<sup>2</sup> UK guideline tests include

- Spirometry and lung function tests (mostly FEV1%, FEV1/FVC, PEFr).
- Airway reversibility: airway obstruction that shows reversibility when a bronchodilator is taken.
- ICS responsiveness: response to a trial of treatment with ICSs.
- Airway hyper-responsiveness to methacholine, histamine, exercise or mannitol.
- Tests for airway inflammation (FeNO or sputum eosinophil counts), although these are currently restricted to a few specialist centres. Studies that use sputum eosinophils within the reference standard are not considered to be similar to UK practice as this test is not widely available.

Metaanalyse inkludiert. Die Cut-off Werte der einzelnen Studien lagen zwischen 7 [73] und 46 [78] ppb. Ursächlich für die signifikante Heterogenität in der Metaanalyse waren die Unterschiede im Standard der Asthmediagnostik zwischen den Studien. Die gepoolte Sensitivität mit 78% und Spezifität mit 74% wird von den Autoren als nicht ausreichend erachtet zur Diagnosestellung eines Asthma. PatientInnen mit einem Asthma haben eine ungefähr 4-fach höhere Chance auf ein positives FeNO Ergebnis als PatientInnen ohne Asthma (positive Likelihood Ratio [PLR]=3,7). Die negative Likelihood Ratio [NLR] beträgt 0.35, das bedeutet eine 35%ige Wahrscheinlichkeit, dass ein Asthma vorliegt, wenn der FeNO Test negativ ist.

Korevaar 2015 [2] inkludiert 6 Studien [105] [106] [107] [76] [108] [109] in Kindern und 17 Studien [110] [111] [112] [113] [63] [114] [115] [116] [117] [118] [119] [120] [121] [122] [123] [124] [79] in Erwachsenen mit einer Stichprobengröße von 349 bzw. 3216, die FeNO als Indextest untersucht haben. Die Frage der Metaanalyse war nach der Testgenauigkeit von minimal invasiven Markern zur Erkennung der eosinophilen Atemwegsentzündung bei Asthma. Nahezu alle Studien hatten ein Bias-Risiko, das mit großer Wahrscheinlichkeit zu einer Überschätzung der Testgenauigkeit führt. Bei Kindern liegt die gepoolte Sensitivität gegenüber dem Referenztest Eosinophile im Sputum von 2,5% oder mehr, oder 3% oder mehr bei 0,72 (95% CI 0,24–0,95), die Spezifität bei 0,77 (0,20–0,98). Die Fläche unter der Receiver Operating Characteristics Kurve [AUC], die die Fähigkeit des Tests beschreibt zwischen Individuen mit der Erkrankung und denen ohne Erkrankung zu unterscheiden, beträgt 0,81 (95% CI 0,72–0,89). Ein Test mit einer Fläche von 0,5 ist wertlos, da er nicht besser ist als eine Münze zu werfen, ein perfekter Test, ohne falsch positive und ohne falsch negative Ergebnisse, hat eine Fläche von 1,00. Trotzdem Studien in Kindern seltener sind, sind die Ergebnisse mit denen in Erwachsenen mit einer Fläche unter der Receiver Operating Characteristics Kurve von 0,78 und einer Sensitivität und Spezifität von höchstens 0,8 vergleichbar. FeNO hat eine mäßig gute diagnostische Genauigkeit und führt als einzelner Surrogatparameter für eine eosinophile Entzündung der Atemwege bei PatientInnen mit Asthma zu einer substantiellen Anzahl von falsch positiven und falsch negativen Diagnosen.

Tang 2016 [4] inkludiert 8 Studien [125] [104] [76] [77] [126] [99] [127] [128] mit einer Stichprobengröße von 2933 Kindern mit der Fragestellung der Beurteilung von FeNO in der Diagnose eines Asthmas in der Kindheit. 5 der 8 inkludierten Studien waren retrospektive Studien. Die Sensitivität beträgt 0,79 (95 % CI, 0,64–0,89) und die Spezifität 0,81 (95 % CI, 0,66–0,90). Die Cut-off Werte der Studien variierten zwischen 15,6 und 28 ppb. Die berichtete positive Likelihood Ratio war 4,2 und die NLR 0,25. Kinder mit einem Asthma haben eine ungefähr 4-fach höhere Chance auf ein positives eNO Ergebnis als Kinder ohne Asthma und es besteht eine 25%ige Wahrscheinlichkeit, dass Kinder mit einem Asthma ein negatives eNO Testergebnis bekommen. Eine Metaregressionsanalyse wurde durchgeführt um die Quelle der Heterogenität zu ermitteln, aber weder Publikationsjahr, Land, Studiendesign, Verblindung, Stichprobengröße, Referenzstandard noch Cut-off Werte konnten als Ursache der Heterogenität gefunden werden. FeNO erzielte eine mäßig gute diagnostische Genauigkeit in der Erkennung eines kindlichen Asthmas.

Guo 2016 [5] inkludiert 25 Studien aus 23 Publikationen [78] [79] [57] [77] [98] [88] [99] [129] [59] [84] [130] [76] [131] [132] [73] [133] [134] [135] [136] [137] [93] [138] [139] mit unterschiedlichen Populationen und insgesamt 3983 Studienteilnehmern. Inklusionskriterien waren prospektive Diagnostikstudien. Fragestellung war die Testgenauigkeit der FeNO Messung in der Diagnose von Asthma. Cut-off Werte für FeNO variierten in den Studien zwischen 7 to 46 ppb. Die gepoolte Sensitivität und Spezifität beträgt 72% (95% CI, 70–74%) bzw. 78% (95% CI, 76–80%), die gepoolte diagnostische Odds Ratio (DOR) 15.92 (95% CI, 10.70–23.68). In Subgruppenanalysen findet sich für Patienten mit einer Kortikosteroidtherapie [98] [78] [79] [84] eine gepoolte DOR von 4.47 (95% CI, 3.39– 5.90); für Steroid-naive Patienten [134] [73] [57] [77] [76] [130] [99] [59] [129] [88] [135] [136] [131] [132] [133] [137] [93, 138] [139] eine gepoolte DOR von 21,24 (95% CI,

15,38–29,76); für Raucher [98] [134] eine gepoolte DOR von 5,41 (95% CI, 2,97–9,86); für Nichtraucher [134] [98] [59] [78] [129] [135] [136] [131] [132] [133] [137] [93, 138] [139] eine gepoolte DOR von 19,84 (95% CI, 15,63–25,19); bei Husten als Asthma-Äquivalent (CVA) [129] [135] [137] [93, 139] eine gepoolte DOR von 35,36 (95% CI, 23,90–52,29) und bei allergischer Rhinitis [78] [134] eine gepoolte DOR von 2,99 (95% CI, 0,85–10,45). Hauptsächliche Ursache der signifikanten Heterogenität waren die Patientencharakteristika.

## Vorhersagewert von FeNO

### Systematische Übersichtsarbeit

Lehtimäki 2016 [7] inkludierte 12 Studien, 9 davon bei Erwachsenen [140] [61] [141] [142] [143] [144] [145] [146] [147] und 3 bei Kindern [148] [149] [62]. 10 (83%) der 12 Studien hatten ein unklares oder hohes Bias-Risiko in zumindest einer Domäne vor allem aufgrund hoher Drop out Raten, unvollständiger Verblindung oder einer zu kurzen Nachbeobachtungszeit für das Ergebnis von Interesse, nur 2 Studien [140] [146] hatten ein niedriges Bias-Risiko. Deutliche Unterschiede bestanden in den Ausgangswerten des FeNO zwischen den Studien, als Hinweis für Unterschiede in den Faktoren, die FeNO beeinflussen, wie das Alter, die Verwendung von antiinflammatorischer Medikation und auch möglichen Differenzen im Phänotyp des Asthmas. In 2 Studien bei Erwachsenen [61] [140] und 1 bei Kindern [62] sagte ein erhöhtes FeNO ein wahrscheinlich gutes Ansprechen auf inhalative Kortikosteroide voraus. In 3 Studien [141] [142] [144] bei Erwachsenen gibt es Hinweise, dass Asthmatiker mit einer Dauertherapie mit ICS und einem niedrigen FeNO ein niedriges Risiko für eine Exazerbation haben, während ein hohes FeNO mit einem hohen Risiko für eine Exazerbation einhergehen dürfte. 2 Studien bei Erwachsenen [146] [147] berichteten, dass Asthmatiker mit einer Dauertherapie mit ICS und einem erhöhten FeNO von einer Erhöhung von Kortikosteroiden profitieren, während 2 Studien [143] [145] keinen Benefit fanden. Alle 4 Studien zeigten, dass eine Erhöhung der Kortikosteroiddosis bei Asthmatikern mit einer Dauertherapie mit ICS und einem niedrigen FeNO zu keiner Verbesserung des Asthmas führte. Es liegen zu wenige Daten aus 1 kleinen Studien [148] vor um Schlussfolgerungen zu ziehen, ob ein niedriges FeNO vorhersagt, dass ICS bei Asthmatikern mit niedrig dosiertem ICS mit einer guten Asthmakontrolle von mehr als 3 Monaten ohne Risiko einer neuerlichen Aktivierung des Asthmas abgesetzt werden kann. Es liegen zu wenige und widersprüchliche Daten aus 2 kleinen Studien [148] [149] vor um Schlussfolgerungen zu ziehen, ob ein erhöhtes FeNO vorhersagt, dass nach Absetzen des ICS bei Asthmatikern mit niedrig dosiertem ICS mit einer guten Asthmakontrolle von mehr als 3 Monaten das Asthma wiederkehrt.

Es fehlen Daten von guter Qualität um verbindliche Schlussfolgerungen über den Stellenwert zur Vorhersage von FeNO bei Asthma ziehen zu können. In steroid-naïven PatientInnen dürfte ein hohes FeNO ein gutes Ansprechen auf ICS vorhersagen können, während ein niedriges FeNO bei erwachsenen Asthma PatientInnen mit einer Dauertherapie mit ICS eine geringe Wahrscheinlichkeit für eine Exazerbation und keinen Benefit von einer Erhöhung der ICS Dosis unabhängig von möglicher Symptomatik, vorhersagt. Sehr wenig ist über die Vorhersagekraft von FeNO im Zusammenhang mit den entzündlichen Phänotypen des Asthmas bekannt.

## Asthmamanagement mittels FeNO

### Systematische Übersichtsarbeiten

Harnan 2015 [1] inkludierte 5 Studien bei Erwachsenen [150] [58] [151] [152] [153] mit 1217 StudienteilnehmerInnen und eine Studie bei schwangeren Frauen [66], die gesondert berichtet wird. Trotz der Heterogenität der Studien wurde für den Endpunkt Exazerbationen eine exploratorische Metaanalyse gemacht, die für schwere Exazerbationen keine statistisch signifikante Änderung des Managements mittels FeNO gegenüber der Kontrolle ohne FeNO zeigt [152] [153] [58] [151]. Werden alle, auch milde und moderate Exazerbationen [152] [151] [150] betrachtet, findet sich eine statistisch signifikante Reduktion durch das Management mittels FeNO, diese Reduktion entsteht daher überwiegend durch eine Reduktion von milden und moderaten Exazerbationen. Für den inhalativen Kortikosteroidverbrauch wurde ebenfalls eine exploratorische Metaanalyse gemacht [150] [58] [151] [152], die einen statistisch nicht signifikanten Vorteil (geringerer Kortikosteroidverbrauch) für die Intervention gegenüber der Kontrolle zeigt. In den Studien war der Effekt auf den Kortikosteroidverbrauch unterschiedlich, ob dies auf die Unterschiede in der Studienpopulation oder in den Managementprotokollen zurückzuführen ist, lässt sich nicht eindeutig beurteilen. Es erscheint wahrscheinlich, dass der ICS Verbrauch entweder gleichbleibt oder in der mit FeNO gemanagten Gruppe sinkt, abhängig von Faktoren wie den verwendeten Protokollen, verwendeten Cut-off Werten und Vergleichsinterventionen. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) wurde selten berichtet; 2 Studien zeigten keinen Effekt auf den globalen Asthma - Lebensqualitätsfragebogen, aber 1 Studie fand einen statistisch signifikanten Unterschied im Symptomenscore. Keine Studie hatte einen längeren Nachbeobachtungszeitraum als 12 Monate und daher ist unklar, ob irgendeiner der beobachteten Effekte über einen längeren Zeitraum bestehen bleibt.

Eine randomisiert kontrollierte Studie [66] zum Asthma - Management mittels FeNO bei schwangeren Asthmatikerinnen zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied bei allen Schweregraden von Exazerbationen. Sowohl die Ergebnisse zum oralen Kortikosteroidverbrauch als auch zum ICS Verbrauch sind positiv für die Intervention.

7 Studien bei Kindern [154] [155] [64] [156] [157] [158] [159] wurden inkludiert. Der Schweregrad der Symptome variierten zwischen den Studien. Alle Studien, bis auf eine, berichten eine Reduktion der Exazerbationen im Interventionsarm, allerdings nur 2 zeigten [157] [158] eine statistisch signifikante Reduktion. Der Effekt auf den ICS Verbrauch war unterschiedlich. 2 Studien zeigten eine statistisch signifikante Zunahme [155] [64], 2 Studien eine nicht signifikante Zunahme [158] [159], eine zeigte keinen Unterschied [156], eine berichtete schwer zu interpretierende Ergebnisse [154] und eine weitere berichtete gar nicht zu diesem Outcome [157]. Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nur in 1 Studie, allerdings mangelhaft, berichtet.

Gomersal 2016 [11] inkludierte 7 Studien mit Kindern [154] [155] [64] [156] [158] [159] [160]. Alle Studien berichteten Daten zu Asthmaexazerbationen, allerdings die Definition von Exazerbation war in allen Studien unterschiedlich und manchmal unklar. Exazerbationen mit oraler Kortikosteroid-Therapie wurde in 4 Studien berichtet [156] [64] [160] [155]. Eine Studie aus 2015 [160] fand signifikant weniger Kinder mit mehr als einer Exazerbation in der FeNO Gruppe und eine statistisch nicht signifikant niedrigere Exazerbationsrate. Die großen Unterschiede in den Exazerbationsraten zwischen 2 anderen Studien [64] [156] sind möglicherweise durch unterschiedliche Einschlusskriterien bedingt. Eine Studie inkludierte Kinder mit einer stabilen ICS Dosis über 3 Monate [156], während die andere [64] Kinder mit unkontrolliertem Asthma inkludierte. In beiden Studien waren die Unterschiede in den Exazerbationsraten nicht statistisch



signifikant. 6 Studien [154] [155] [64] [158] [159] [160] berichten Exazerbationen mit unterschiedlichen Definitionen, wobei weniger Exazerbationen im Interventionsarm als in der Kontrollgruppe auftraten, nur in 1 Studie [158] fand sich eine statistisch signifikante Reduktion der Anzahl der Kinder mit mehr als einer Exazerbation und mehr als einem ungeplanten Kontakt mit dem Gesundheitssystem zugunsten der Intervention.

Alle Studien berichteten über die Gruppenunterschiede im ICS Verbrauch. 3 Studien [64] [155] [160] fanden einen signifikant höheren ICS Verbrauch in der FeNO Gruppe. In 1 Studie [155] bestand ein Unterschied der ICS Dosis am Ende der Studie, allerdings wurden die Unterschiede zu Beginn der Studie nicht berücksichtigt, in der anderen Studie [160] war der statistisch signifikante Unterschied in Bezug der ICS Dosis am Ende der Studie nicht mehr signifikant, wenn für den Unterschied der ICS Dosis zu Beginn der Studie kontrolliert wurde. 2 andere Studien [158] [159] zeigten einen Trend zu einem höheren Verbrauch in der FeNO Gruppe, 1 Studie [156] zeigte ähnliche Werte in beiden Gruppen, Ergebnisse einer anderen Studie [154] waren schwer interpretierbar.

Nur 1 Studie [160] hatte Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Fünf Studien berichteten einige Daten zu anderen Messgrößen der Asthmakontrolle anhand Abfall der FEV1 (>10%) und/oder eines Symptomenscore [154] [155] [64] [156] [158]. Fünf Studien berichteten auch über zusätzlich erforderliche Medikation, aber nur 1 [158] zeigte einen statistisch signifikanter Unterschied mit signifikant mehr Monaten mit Leukotrien - Antagonisten in der FeNO Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Jeglicher Benefit in Bezug auf die Asthmakontrolle muss gegen den potentiell erhöhten Medikamentenverbrauch abgewogen werden, vor allem von ICS, da höhere Raten typischerweise bei Kindern in der FeNO Gruppe auftraten.

Essat 2016 [12] inkludierte 6 Studien mit Erwachsenen [152] [151] [161] [150] [58] [66] als update des Cochrane Reviews aus 2009 [8]. Der Fokus lag auf den Exazerbationsraten und nicht auf der Anzahl der PatientInnen mit Exazerbationen. 1 Studie mit schwangeren Frauen [66] wurde getrennt ausgewertet. Trotz großer Unterschiede in allen Aspekten des Studiendesigns in allen Studien, wurde, wenn möglich, für alle relevanten Outcomes eine explorative Metaanalyse durchgeführt. 2 Studien [151] [150] berichteten Ergebnisse von weniger schweren Exazerbationen, beide beobachteten geringere Raten in der Interventionsgruppe als in der Kontrollgruppe, in 1 Studie [150] war die Rate 0,36 vs 0,75 ( $p=0,24$ ) und in 1 Studie [151] 0,1 vs 0,325 Ereignisse pro Personenzahl, der p Wert wird nicht berichtet. Schwere Exazerbationen wurde in den Studien unterschiedlich definiert. Eine Metaanalyse von 4 Studien [151] [161] [152] [58] zeigte eine statistisch nicht signifikante Reduktion von schweren Exazerbationen für das FeNO Management [RR 0,80 (95% CI 0,63–1,02;  $p=0,08$ )]. Nur 2 Studien [151] [161] berichteten die Anzahl der schweren Exazerbationen mit der Notwendigkeit einer oralen Kortikosteroid-Therapie mit entgegengesetzten Effekten. 3 Studien [151] [150] [152] berichteten über alle Exazerbationen, zusammengefasst unter dem Begriff "Behandlungsversagen". Eine Metaanalyse dieser Studien zeigte eine statistisch signifikante Reduktion für das FeNO Management von 0,53 (95% CI 0,46–0,61;  $p<0,00001$ ).

4 Studien [152] [151] [150] [58] berichteten Daten über den ICS Verbrauch mit einem positiven Effekt für das FeNO Management, allerdings waren die Ergebnisse nicht statistisch signifikant. 2 Studien [150] [58], die FeNO Spiegel und Symptome berücksichtigten, zeigten eine statistisch signifikante Abnahme des ICS Verbrauchs in der FeNO Gruppe und einen nicht statistisch signifikanten Rückgang von Exazerbationen jeglicher Art. Im Gegensatz dazu, berichteten 2 Studien [152] [151], die zum Management von Asthma nur FeNO Spiegel berücksichtigten, keine Änderungen im ICS Verbrauch und keine Änderungen bei Exazerbationen [152], bzw. einen nicht

signifikanten Rückgang von moderaten, einen nicht signifikanten Anstieg von schweren Exazerbationen, aber einen signifikanten Rückgang von Exazerbationen jeglicher Art [151].

Lebensqualität wurde nur selten berichtet [152] [151] [161], 2 der Studien fanden keine Unterschiede, 1 [151] fand in einer Domäne des Lebensqualitätsfragbogen einen statistisch signifikanten Unterschied im Symptomenscore für das FeNO Management. Die Asthmakontrolle mittels des Asthma Control Questionnaire zeigte in allen Studien keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Eine Studie [66] untersuchte die Effektivität des FeNO Managements bei schwangeren Frauen. Der kombinierte Endpunkt aller Exazerbationen war statistisch signifikant reduziert in der FeNO Gruppe. Die Änderung zwischen dem durchschnittlichen Ausgangswert und dem letztgemessenem Wert von ICS betrug 210 µg·pro Tag weniger in dem Interventionsarm und 50 µ pro Tag mehr im Kontrollarm mit einem statistisch signifikanten Unterschied ( $p=0,043$ ). Allerdings erhielten insgesamt mehr Patientinnen in der FeNO Gruppe ICS als in der Kontrollgruppe (68% versus 42%) am Ende der Studie.

### Metaanalysen

Petsky 2009 [8] inkludierte 6 Studien [162] [155] [156] [58] [150] [64], davon schlossen 4 Studien nur Kinder [162] [155] [156] [64], eine Studie nur Erwachsene [58] und eine sowohl Kinder als auch Erwachsene [150] ein. Das Anpassen der Dosis von ICS anhand von FeNO verglichen mit klinischen Symptomen mit oder ohne Lungenfunktion zeigte einen Benefit bei Erwachsenen, das heißt es fand sich eine Reduktion der ICS Dosis am Studienende, aber nicht in der Gesamtdosis, da in einer der Studien die ICS Dosis um 11% in the FeNO Gruppe höher war. Der gegenteilige Effekt zeigte sich bei Kindern, das heißt es fand sich eine Erhöhung der ICS Dosis. Es fand sich kein Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf andere Endpunkte wie Exazerbationen oder Symptomenkontrolle.

Petsky 2016 [13] inkludierte 7 Studien in Erwachsenen [152] [161] [58] [150] [66] [163]. Die Evidenz ist aktuell mit Juni 2016, zu diesem Zeitpunkt erfolgte die letzte Suche. Die Studien unterschieden sich in vielerlei Hinsicht, wie die Definition von Exazerbationen, dem FeNO Schwellenwert (15 - 35 ppb) und die Weise, wie FeNO zur Therapieanpassung verwendet wurde und in der Länge der Studien (4 - 12 Monate). Die Anzahl von 1 oder mehr Exazerbationen war signifikant niedriger in der FeNO Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. 12 PatientInnen müssen 1 Jahr lang eine Therapieanpassung mithilfe von FeNO erhalten, damit eine PatientIn profitiert (95% CI 8 - 32). Die FeNO Gruppe hatte eine signifikante niedrigere Exazerbationsrate als in der Kontrollgruppe (rate ratio 0,59, 95% CI 0,45 to 0,77). Es fand sich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen für Exazerbationen, die einen Spitalsaufenthalt benötigen (OR 0,14; 95% CI 0,01 – 2,67) oder orale Kortikosteroide (OR 0,86; 95% CI 0,50 -1,48). Es fand sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied bei Endpunkten, wie FEV1, Symptomenscore oder ICS Dosis am Ende der Studie.

Jartti 2012 [9] inkludierte 4 Studien mit Kindern [155] [64, 156] [162]. Das FeNO Monitoring erhöhte die ICS Dosis am Ende der Studiendauer und hatte keine Auswirkung auf Asthmaexazerbationen, definiert als Notwendigkeit einer oralen Kortikosteroid-Therapie. Die Metaanalyse zeigte, dass der Lungenfunktionsparameter FEV1 am Studienende beim FeNO Monitoring anstieg und der FeNO Wert am Studienende fiel. Es wird nicht empfohlen FeNO in der klinischen Routine zur Anpassung der ICS Dosis bei Kindern zu verwenden.

Lu 2015 [10] inkludierte 6 Studien mit Kindern [156] [155] [162] [64] [158] [159]. Vier Studien [156] [162] [64] [158] berichteten FEV1 Werte zu Beginn und am Ende der Studie, die Differenz der Änderungen von FEV1 war gleich in der FeNO - und der Kontrollgruppe. Alle 6 Studien

---

berichteten die ICS Dosis zu Beginn und am Ende der Studie, die Differenz der Änderungen in der ICS Dosis zeigten einen höheren ICS Verbrauch, allerdings ohne statistische Signifikanz. Alle 6 Studien berichteten den Anteil der PatientInnen mit mehr als einer Exazerbation. Die Rate der PatientInnen mit mehr als einer Exazerbation war signifikant geringer in der FeNO Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. 3 der Studien [159] [162] [158] berichteten Daten zum FeNO Wert zu Beginn und am Ende der Studie um die Änderung bestimmen zu können. Kein Unterschied fand sich zwischen beiden Gruppen bei den FeNO Werten. Die Metaanalyse legt nahe, dass FeNO im Management von Asthma wenig klinischen Benefit hat, obwohl es zu einer Reduktion von Exazerbationen kommen könnte.

## Evidenztabelle der inkludierten systematischen Übersichtsarbeiten

Tabelle 5: Systematische Übersichtsarbeiten/Metaanalysen zur Diagnostik

Author, Year [Reference]	Research question	Inclusion criteria	Reference test	Patient population	Number of studies included	Sample size	Results	Conclusion	Comments
Feitosa 2012 [6]	Accuracy of eNO for the diagnosis of EIB	Comparison of diagnosis of exercised-induced asthma or bronchoconstriction using eNO with the exercise test, determination of sensitivity and specificity.	Exercise test with spirometry	age 3.8 -40 yrs	6; 4 studies with children and adolescents	583	%PPV 16 - 100 %NPV 19 -100 Youden-Index 0.18 - 0.61	Negative predictor of EIB, positive result should be sent to do the exercise test to confirm the diagnosis. Ideal cutoff points of FeNO in different populations are unclear.	Significant heterogeneity in sex ( $X^2 = 56.44$ , $p = 0.000$ ) and clinical spectrum ( $X^2 = 504.00$ , $p = 0.000$ )
Haran 2015 [1]	What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of FeNO testing in the diagnosis of asthma in adults and children?	Studies that compared FeNO with or without another test against a reference standard of any test or combination of tests in the UK guidelines	Current diagnostic pathway without the use of FeNO measurements; different for children and adults	Children and adolescents	4 studies	594	Rule-out cut-off points 5 - 20 ppb %PPV 63 - 82.7 % NPV 50 - 81.6 Rule-in cut-off points 30 - 50 ppb %PPV 80-100 % NPV 37.9 - 50	Cut-offs for the highest sum of sensitivity and specificity are between 19 ppb and 21 ppb. Cut-offs with the highest sensitivity ranged from 5 to 20 ppb, cut-offs with the highest specificity ranged from 30 to 50 ppb (vs. 47–76 ppb in adults)	No meta-analysis because of heterogeneity in FeNO measurement devices and reference standards.



Author, Year [Reference]	Research question	Inclusion criteria	Reference test	Patient population	Number of studies included	Sample size	Results	Conclusion	Comments
				Adults	14 studies considered relevant for decision problem	1961	<p>Cut off with the highest sensitivity and specificity: Sensitivity: 32%-88%, specificity: 75%- 93%.</p> <p>Cut-off with the highest sensitivity: Sensitivity: 85% - 96%, specificity 13% - 48%</p> <p>Cut-off with the highest specificity: Sensitivity 55.6% - 13%, specificity 88.2%- 100%</p>	<p>Cut-off for the highest sum of sensitivity and specificity are between 20 ppb and 47 ppb. Cut-off with the highest sensitivity ranged from 9 ppb - 15 ppb, Cut-offs with the highest specificity ranged from 47-76 ppb.</p>	
Li 2015 [3]	Diagnostic accuracy of exhaled nitric oxide in asthma diagnosis	Information about the sensitivity, specificity of exhaled nitric oxide for diagnosis of asthma and number of patients, case-control design was performed, clear diagnostic criteria.	Asthma diagnosis standards: GINA, NAEPP, ATS guidelines; airway reversibility and/or hyperresponsiveness; symptoms, history, use of asthma medication; conventional asthma diagnostic procedure; symptoms, history or lung functional test; Symptoms, history positive, histamine bronchoprovocation	Not reported	21 case-control studies from 19 publications	4691	<p>Sensitivity ranged from 0.26- 0.91; pooled sensitivity of 0.78 (95% CI 0.76 to 0.80)</p> <p>Specificity ranged from 0.52 to 0.97; pooled specificity of 0.74 (95% CI 0.72 to 0.76)</p> <p>PLR = 3.70 (95% CI 2.84 to 4.81)</p> <p>NLR = 0.35 (95% CI 0.26 to 0.47)</p> <p>DOR = 11.37 (95% CI 7.54 to 17.13)</p>	<p>PLR of 3.70 patients with asthma have about 4-fold higher chance of being eNO assay-positive compared to patients without asthma. NLR of 0.35 35% probability that the patient having asthma if the eNO assay is negative.</p>	Significant heterogeneity from the inter-study variation in asthma diagnosis standard

Author, Year [Reference]	Research question	Inclusion criteria	Reference test	Patient population	Number of studies included	Sample size	Results	Conclusion	Comments
Korevaar 2015 [2]	Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detecting airway eosinophilia in asthma	at least one index test and one reference standard, studies which explicitly distinguished patients with airway eosinophilia from those without, inclusion of at least 50 patients with asthma, published before Jan 1, 2014, cohort studies	Induced sputum (eosinophilia $\geq 2.5\%$ ), Induced sputum (eosinophilia $\geq 3\%$ ), BAL (eosinophilia $\geq 0.86\%$ ), BAL (eosinophilia $\geq 1.19\%$ ), EBB (eosinophilia $\geq 1.2\%$ )	Children and adolescents median age ranged from 6.8 - 13 years	6 studies	349	Reference standard: sputum eosinophils of 2.5% or more, or 3% or more: pooled sensitivity 0.72 (95% CI 0.24–0.95), specificity 0.77 (0.20–0.98) Independent of reference standard: summary area under the receiver operator curve [AUC] 0.81 (95% CI 0.72–0.89)	Summary estimates of accuracy based on five studies (318 patients) were 0.72 (95% CI 0.24–0.95) for sensitivity and 0.77 (0.20–0.98)	All studies showed risk of bias; substantial heterogeneity in the study population and test methods. Thresholds varied widely (optimal threshold for FeNO to detect sputum eosinophils of 3% or more ranged from 10 - 41 parts per billion (ppb)).
			Induced sputum (eosinophilia $\geq 3\%$ ), Induced sputum (eosinophilia $\geq 2\%$ ), Induced sputum (eosinophilia $\geq 3\%$ ) and/or endobronchial biopsy (EBB) (eosinophilia $\geq 22\text{mm}^2$ ), BAL (eosinophils $\geq 2\%$ ) and/or EBB (eosinophilia $\geq 22\text{mm}^2$ ), Spontaneous sputum (scored semi-quantitatively, as showing high or low numbers of inflammatory cells)	Adults median age ranged from 27- 59.8 yrs	17 studies	3216	Reference standard: Sputum eosinophils $\geq 3\%$ : pooled sensitivity 0.66 (95% CI 0.57–0.75), specificity 0.76 (95% CI 0.65–0.85) Sputum eosinophils $\geq 2\%$ : pooled sensitivity 0.65 (95% CI 0.55–0.74), specificity 0.75 (95% CI 0.62–0.84) Independent of reference standard: summary area under the receiver operator curve [AUC] 0.75 [95% CI 0.72–0.78]	Independent of which reference standard or airway eosinophilia definition had been used, the summary AUC of these markers never exceeded 0.78	

Author, Year [Reference]	Research question	Inclusion criteria	Reference test	Patient population	Number of studies included	Sample size	Results	Conclusion	Comments
Tang 2016 [4]	To assess the performance of FeNO in the diagnosis of childhood asthma	Diagnosis accuracy test design; the index test was FeNO; study subjects limited to children, minimum number was 10; a 2x2 contingency table constructed from data presented by the study.	Combination of symptoms, spirometry, bronchial provocation test results, and bronchial dilation test. 1 study (Yao 2011) symptoms and spirometry only	Children	8 studies	2933	Sensitivity 0.79 (95 % CI, 0.64–0.89) Specificity 0.81 (95 % CI, 0.66–0.90) DOR 16.52 (95 % CI, 7.64–35.71) PLR 4.20 (95 % CI, 2.38–7.39) NLR 0.25 (95 % CI, 0.15–0.44)	PLR of 4.2: patients with asthma have about 4-fold higher chance of being eNO assay-positive compared to patients without asthma. NLR of 0.25: 25% probability that the patient having asthma if the eNO assay is negative.	5 of 8 included studies were retrospective. Significant between-study heterogeneity observed in the outcomes of sensitivity, specificity, and DOR. Cut-off values of FeNO ranged from 15.6 to 28 ppb.
Guo 2016 [5]	To investigate the accuracy of FeNO measurement for the diagnosis of asthma	Prospective diagnostic test study design; diagnostic accuracy evaluation of FeNO compared with conventional criteria; sufficient data to reconstruct a 2x2 contingency table for meta-analysis	Clinical criteria in accordance with the current international guidelines, including symptoms, spirometry, bronchial provocation and medical history	different populations	25 studies	3983	Pooled sensitivity 72% (95% CI, 70-74%) Specificity 78% (95% CI, 76–80%) pooled DOR 15.92 (95% CI, 10.70–23.68) DOR of 2.99 (95% CI, 0.85–10.45)	High heterogeneity for the overall accuracy of FeNO in asthma diagnosis. FeNO had lower sensitivity for the diagnosis of asthma in smoking patients than in non-smoking patients.	

Yrs = years, EIB = exercise induced bronchoconstriction, BAL= Bronchoalveolar lavage

PV (positiver prädiktiver Wert) gibt an, wie viele Personen, bei denen eine bestimmte Krankheit mittels eines Testverfahrens festgestellt wurde, auch tatsächlich krank sind.

NPV (negativer prädiktiver Wert) gibt an, wie viele Personen, bei denen eine bestimmte Krankheit mittels eines Testverfahrens nicht festgestellt wurde, auch tatsächlich gesund sind.

Youden-Index ist ein Kennwert, welcher Schwellenwert am besten geeignet ist, um bei einer Messung zwei Gruppen voneinander zu unterscheiden. Er wird folgendermaßen berechnet: Sensitivität+Spezifität-1. Der Youden-Index kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Die Trennung der Gruppen gelingt am besten, wenn der Youden-Index am größten wird.

Positive likelihood ratio (PLR) = sensitivity/ 1-specificity (A likelihood ratio of greater than 1 indicates the test result is associated with the disease. A likelihood ratio less than 1 indicates that the result is associated with absence of the disease. Tests where the likelihood ratios lie close to 1 have little practical significance as the post-test probability (odds) is little different from the pre-test probability).

Negative likelihood ratio (NLR) = 1- sensitivity/ specificity

Diagnostic odds ratio (DOR) = ratio of the odds of the test being positive if the subject has a disease relative to the odds of the test being positive if the subject does not have the disease [ (TP/FP)/(FN/TN)]. The diagnostic odds ratio ranges from zero to infinity, although for useful tests it is greater than one, and higher diagnostic odds ratios are indicative of better test performance

Tabelle 6: Systematische Übersichtsarbeit zum Vorhersagwert von FeNO

Author, Year [Reference]	Research question	Inclusion criteria	Comparison	Population	Number of studies included	Sample size	Results	Conclusion	Comments
Lehtimäki 2016 [7]	Could high FeNO predict a favourable response to ICS treatment in steroid-naïve asthmatics?	Prospective studies where high FeNO compared to low FeNO. Cut-off values for high and low FeNO were taken from each original study instead of setting predetermined values Prognostic accuracy of FeNO to the following clinical outcomes had to be reported. 1) asthmatic symptoms, lung function or exacerbations of asthma (questions 1, 3, 4 and 5); and exacerbations of asthma (question 2)	High FeNO compared to low FeNO	Adults and children	3 (2 in adults, 1 in children)	226	In steroid-naïve patients with asthma, increased FeNO probably predicts favourable response to ICS	It is not possible to provide clear recommendation about the use of FeNO in asthma management. How frequently FeNO should be measured; how far in time we can extrapolate FeNO values measured at a certain time point; and which patient groups are more likely to benefit from FeNO measurements also remain uncertain.	Marked variation in baseline FeNO between the studies.
	Could elevated FeNO identify those patients who are at risk of exacerbation?				3 (in adults)	268	There is indication that low FeNO in an asthmatic subject on regular ICS treatment predicts a low risk of exacerbation, while high FeNO predicts a high risk of exacerbation.		
	Could elevated FeNO identify those patients who would benefit from augmented glucocorticoid treatment?				4 (in adults)	367	Increased FeNO in asthmatic subjects on regular ICS predicts further benefit from enhancing the glucocorticoid treatment (2 studies), but this was not supported by the other two studies		
	Does a low level of FeNO predict that ICS therapy could be successfully discontinued?				1 (in children)	37	Insufficient data whether or not low FeNO predicts that the patient could be weaned off ICS without risk of activation of asthma		



	Does an elevated FeNO predict the reactivation of the disease and hence the need for anti-inflammatory therapy?				2 (in children)	65	There are insufficient data to conclude whether or not increased FeNO level after discontinuing ICS treatment predicts asthma relapse		
--	---	--	--	--	-----------------	----	---	--	--

Tabelle 7: Systematische Übersichtsarbeiten/Metaanalysen zu Asthmamanagement

Author, Year [Reference]	Research question	Inclusion criteria	Comparison	Population	Number of studies included	Sample size	Results	Conclusion	Comments
Haran 2015 [1]	What is the clinical effectiveness of FeNO testing in the management and monitoring of asthma in adults and children?	Whole asthma populations or patients exclusively from any of the subgroups (women during pregnancy, older people, smokers), use of NIOX MINO or NObreath in the diagnosis of asthma, any protocols and cut-off values for management decisions or compliance monitoring; studies comparing the interventions to any other management strategy that does not utilise FeNO measurements	Non-FeNO-guided management	Adults, 1 study included pregnant women	5	1217	Major/severe exacerbations: pooled estimate RR 0.94 (95% CI 0.66 - 1.34), p= 0.73 All exacerbations: pooled RR 0.53 (95% CI 0.46 - 0.61), p < 0.00001 ICS use: pooled estimate standard mean difference -0.24 (- 0.56 to 0.07)	Fewer exacerbations in the FeNO arm, driven by mild and moderate exacerbations, statistically significant in only one study. Pooled analysis showed less ICS use in the intervention arm, but the difference not statistically significant.	High heterogeneity, definitions of exacerbations varied
					1 in pregnant women	203	Exacerbations: between-group comparison: Incidence RR 0.496 (95% CI 0.325 - 0.755), p = 0.001 ICS use: between-group comparison: p = 0.043	Composite outcome of all exacerbations: reduced in the intervention arm Change in mean values from baseline to the final visit for ICS use: decrease of 210 µg/day in intervention arm, increase of 50 µg/day in control arm.	



Author, Year [Reference]	Research question	Inclusion criteria	Comparison	Population	Number of studies included	Sample size	Results	Conclusion	Comments
				Children	7	976		5 studies: fewer exacerbations in the intervention arm, differences statistically significant in 2 studies. OCS use in 3 studies n.s. ICS use: 2 studies s.s. higher use, 2 studies n.s. higher use in intervention arm, 1 study no difference	
Petsky 2009 [8]	To evaluate the efficacy of tailoring asthma interventions based on exhaled nitric oxide in comparison to clinical symptoms (with or without spirometry/peak flow) for asthma related outcomes in children and adults.	Randomised controlled comparisons of adjustment of asthma therapy based on exhaled nitric oxide compared to traditional methods	Clinical symptoms (with or without spirometry/peak flow)	Adults and children	6	1053	ICS mean difference -450 mcg; 95% CI -677 to -223 mcg budesonide equivalent/day  ICS mean difference 140 mcg; 95% CI 29 to 251, mcg budesonide equivalent/day	No significant difference between groups for the primary outcome of asthma exacerbations. Significant reduction in mean final daily dose ICS per adult in treatment group based on FeNO in comparison to clinical symptoms. Significant increase in inhaled corticosteroid dose in the FeNO strategy arm in pediatric studies	

Author, Year [Reference]	Research question	Inclusion criteria	Comparison	Population	Number of studies included	Sample size	Results	Conclusion	Comments
Petsky 2016 [13]	To evaluate the efficacy of tailoring asthma interventions based on exhaled nitric oxide (FeNO), in comparison to not using FeNO	RCTs comparing adjustment of asthma medications based on exhaled nitric oxide levels compared to not using FeNO management	Management based on clinical symptoms with or without spirometry/peak flow or asthma guidelines or both,	Adults	7	1700	Nr. of people >1exacerbations OR 0.60, 95% CI 0.43 to 0.84 Exacerbation rate: rate ratio 0.59, 95% CI 0.45 to 0.77 Exacerbations requiring hospitalization: OR 0.14, 95% CI 0.01 to 2.67 Exacerbations requiring oral corticosteroids: OR 0.86, 95% CI 0.50 to 1.48	Significantly lower in the FeNO group compared to the control group lower exacerbation rate than the controls  No difference between the groups for exacerbations requiring hospitalisation  No difference between the groups for exacerbations requiring oral corticosteroids No difference between the groups for FEV1, FeNO levels, symptoms scores, ICS dose at final visit	Three included studies that had inadequate blinding to have a high risk of bias.  The quality of evidence ranged from moderate when comparing the two groups for the exacerbation outcomes, to very low when comparing the groups for inhaled corticosteroid dose at final visit
Jartti 2012 [9]	To assess whether FeNO follow-up strategy has additional benefits over guideline based asthma management in children.	Randomized controlled studies of childhood asthma management guided by repeated FeNO measurements trials	Guideline based asthma management in children	Children	4	838	ICS absolute mean difference 108 mg; (95% CI 98, 119)  FEV1 absolute mean difference 1.3%predicted; (95% CI 0.4, 2.2) FeNO values absolute mean difference -4.5 ppb; (95% CI -4.9, -4.1)	FeNO monitoring increased the inhaled corticosteroid dose in the end of study period FeNO monitoring increased FEV1 in the end of study period  FeNO monitoring decreased FeNO values in the end of study period	Utilizing FeNO to tailor the dose of ICS in children cannot be recommended for clinical routine
Lu 2015 [10]	Potential benefit of incorporating the use of monitoring FeNO with guideline-based management in	Randomized control trials that investigated the use of FeNO compared with conventional	Conventional monitoring in managing asthma in children.	Children	6	1017	FEV1: Std diff in means of change of FEV1 %= 0.07, 95% CI: 0.07, 0.20; p=0.323	No difference in FEV1	

Author, Year [Reference]	Research question	Inclusion criteria	Comparison	Population	Number of studies included	Sample size	Results	Conclusion	Comments
	treating children with asthma.	monitoring in managing asthma in children.					<p>ICS Use: Std diff in means of change of use of ICS = 0.57, 95% CI: 0.67, 1.80; p=0.369</p> <p>patients with &gt;1 exacerbation: odds ratio=0.690, 95% CI: 0.532, 0.895; p=0.005</p> <p>FeNO value (95% CI 0.31, 0.1) FEV1change from baseline (95% CI 0.07, 0.20) steroid use (95% CI: 0.67, 1.80)</p>	<p>FeNO group associated with greater ICS use than the control group, although this did not reach statistical significance</p> <p>event rate of patients experiencing &gt;1 asthma exacerbations significantly lower for the FeNO group.</p> <p>No difference of FeNO value between the FeNO and the conventional groups</p>	
Gomersal 2016 [11]	Impact of FeNO-guided management for children and adolescents on outcomes including acute asthma exacerbations, use of anti-asthmatic drugs, adverse events, quality of life, and other indicators of asthma control.	RCTs (update of previous review [41])	Any other management strategy not using FeNO	Children aged ≥ 5 years	7	1603	<p>Exacerbations resulting in OCS use: 1 study significantly fewer children with &gt;1 exacerbation in the FeNO guided group (6 vs. 15, p=0.017), non-significant lower rate of exacerbations in the FeNO group (0.39 vs. 0.78 per person-year, p=0.102). non-significant differences in 2 studies</p> <p>ICS Use: 3 studies significantly higher</p>	<p>Consistent trend toward reduced exacerbations, maybe depending on asthma severity. Impact of FeNO-guided management on medication use is uncertain.</p>	<p>No single study at low risk of bias on every item. Studies at lowest risk of bias were Pike [159] and Szeffler [64]</p>



Author, Year [Reference]	Research question	Inclusion criteria	Comparison	Population	Number of studies included	Sample size	Results	Conclusion	Comments
							ICS, 2 studies trends towards increased usage, 1 study very similar levels in cumulative ICS use		
Essat 2016 [12]	Potential role of FeNO monitors in the management and monitoring of asthma in adults	RCTs (update of previous review [8])	Studies comparing the intervention to any other management strategy that does not utilise FeNO measurements	Adults	5		Exacerbation rates major or severe exacerbations: pooled rate ratio 0.80 (95% CI 0.63–1.02). Severe exacerbations: pooled rate ratio 0.89 (95% CI 0.43–1.72) ICS use: pooled mean difference -0.24 (95% CI -0.56 -0.07).	FeNO guided management showed no statistically significant benefit in terms of severe exacerbations or inhaled corticosteroid use, but showed a statistically significant reduction in exacerbations of any severity.	High levels of heterogeneity
					1 in pregnant women	203	All exacerbations: incidence rate ratio 0.496 per pregnancy (95% CI 0.325–0.755; p=0.001).		
n.s.= not statistically signifikant; s.s. =statistically significant; nr = number, OR= Odds Ratio, CI= confidence interval, Std=Standard									

## Anhang 3: Laufende Studien

Tabelle 8: Liste der laufenden Reviews zu FeNO und Asthma

Title	Authors	Protocol
Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for children with asthma	Helen L Petsky, Kayleigh M Kew, Jennifer A Kynaston, Cathy Turner and Anne B Chang	Online Publication Date: January 2015

## Anhang 4: Exkludierte Studien

Tabelle 9: Excluded studies

Author, Year [Reference]	Title	Reason for exclusion
Hayes Inc. 2013	Nitric oxide breath analysis for the diagnosis and management of asthma	Not available
Maniscalco 2016 [38]	Fractional exhaled nitric oxide-measuring devices: technology update	Background literature
Mummadi 2016 [51]	Update on Exhaled Nitric Oxide in Clinical Practice	Background literature
Moeller 2015 [164]	Monitoring asthma in childhood: lung function, bronchial responsiveness and inflammation	Background literature
Dinh-Xuan 2015 [165]	Contribution of exhaled nitric oxide measurement in airway inflammation assessment in asthma	Background literature
Dweik 2011[40]	An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications	Background literature
Kim 2014 [166]	Adult asthma biomarkers	Other topic
Petsky 2012 [167]	Tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils)	Other topic
Pendharkar 2008 [168]	The clinical significance of exhaled nitric oxide in asthma	Other topic
Donohue 2013 [67]	Exhaled nitric oxide to predict corticosteroid responsiveness and reduce asthma exacerbation rates	No systematic literature search
Ricciardolo 2015 [169]	FeNO as biomarker for asthma phenotyping and management	Not systematic
Bjermer 2014 [170]	Current evidence and future research needs for FeNO measurement in respiratory diseases	Not systematic
Hahn 2013 [171]	Measurements of fractional exhaled nitric oxide in pediatric asthma	Not systematic
Bahna 2012 [172]	Should exhaled nitric oxide measurement be part of routine asthma management?	Not systematic
Kercsmar 2010 [173]	Exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of childhood asthma	Not systematic
Majid 2010 [174]	Utility of exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of asthma	Not systematic
García Estepa 2011[175]	Revisión sistemática de la utilidad de la determinación del óxido nítrico espirado en el control del asma infanto-juvenil. [Systematic review of the usefulness of	Other language

Author, Year [Reference]	Title	Reason for exclusion
	the determination of exhaled nitric oxide in the control of infantile and juvenile asthma]	
Mahr 2013 [176]	Inflammometry in pediatric asthma: a review of fractional exhaled nitric oxide in clinical practice	Narrative review
Ludviksdottir 2012 [177]	Clinical aspects of using exhaled NO in asthma diagnosis and management	Narrative review
Munakata 2012 [178]	Exhaled nitric oxide (FeNO) as a non-invasive marker of airway inflammation	Narrative review
Sandrini 2010 [179]	Fractional exhaled nitric oxide in asthma: an update	Narrative review
Rodway 2009 [180]	Exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of asthma: clinical implications	Narrative review
Dinakar 2009 [181]	Exhaled nitric oxide in pediatric asthma	Narrative review
Pavord 2008 [182]	The use of exhaled nitric oxide in the management of asthma	Narrative review
Pijnenburg 2008 [183]	Exhaled nitric oxide in childhood asthma: a review	Narrative review



## Anhang 5: Quality assessment

Die inkludierten systematischen Übersichtsarbeiten/Metaanalysen wurden hinsichtlich ihrer Qualität mit dem AMSTAR – Tool [184] beurteilt

### Systematische Übersichtsarbeiten/Metaanalysen zur Diagnostik mittels FeNO Messung

Table 1: Feitosa 2012 [6]

<p><b>1. Was an 'a priori' design provided?</b></p> <p>The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> Can't answer</p> <p><input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p><b>2. Was there duplicate study selection and data extraction?</b></p> <p>There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> Can't answer</p> <p><input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p><b>3. Was a comprehensive literature search performed?</b></p> <p>At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g. Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> Can't answer</p> <p><input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p><b>4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?</b></p> <p>The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Can't answer</p> <p><input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p><b>5. Was a list of studies (included and excluded) provided?</b></p> <p>A list of included and excluded studies should be provided.</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> Can't answer</p> <p><input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p><b>6. Were the characteristics of the included studies provided?</b></p> <p>In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g. age, race, sex, relevant socioeconomic</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p>

data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.	<input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<b>7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?</b>  'A priori' methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant.	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<b>8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?</b>  The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<b>9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?</b>  For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e. Chi-squared test for homogeneity, $I^2$ ). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e. is it sensible to combine?).	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input checked="" type="checkbox"/> Not applicable
<b>10. Was the likelihood of publication bias assessed?</b>  An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test).	<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<b>11. Was the conflict of interest stated?</b>  Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable

Table 2: Harman 2015 [1]

<b>1. Was an 'a priori' design provided?</b>  The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<b>2. Was there duplicate study selection and data extraction?</b>  There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place.	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

	<input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>3. Was a comprehensive literature search performed?</b></p> <p>At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g. Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?</b></p> <p>The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>5. Was a list of studies (included and excluded) provided?</b></p> <p>A list of included and excluded studies should be provided.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>6. Were the characteristics of the included studies provided?</b></p> <p>In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g. age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?</b></p> <p>'A priori' methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?</b></p> <p>The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?</b></p> <p>For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e. Chi-squared test for homogeneity, <math>I^2</math>). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e. is it sensible to combine?).</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input checked="" type="checkbox"/> Not applicable

<p><b>10. Was the likelihood of publication bias assessed?</b></p> <p>An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test).</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>11. Was the conflict of interest stated?</b></p> <p>Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable

Table 3: Li 2015 [3]

<p><b>1. Was an 'a priori' design provided?</b></p> <p>The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>2. Was there duplicate study selection and data extraction?</b></p> <p>There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>3. Was a comprehensive literature search performed?</b></p> <p>At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g. Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?</b></p> <p>The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>5. Was a list of studies (included and excluded) provided?</b></p> <p>A list of included and excluded studies should be provided.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer

	<input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>6. Were the characteristics of the included studies provided?</b></p> <p>In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g. age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?</b></p> <p>'A priori' methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?</b></p> <p>The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?</b></p> <p>For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e. Chi-squared test for homogeneity, <math>I^2</math>). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e. is it sensible to combine?).</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>10. Was the likelihood of publication bias assessed?</b></p> <p>An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test).</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>11. Was the conflict of interest stated?</b></p> <p>Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable

Table 4: Korevaar 2015 [2]

<p><b>1. Was an 'a priori' design provided?</b></p> <p>The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
---	--

	<input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>2. Was there duplicate study selection and data extraction?</b></p> <p>There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>3. Was a comprehensive literature search performed?</b></p> <p>At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g. Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?</b></p> <p>The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>5. Was a list of studies (included and excluded) provided?</b></p> <p>A list of included and excluded studies should be provided.</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>6. Were the characteristics of the included studies provided?</b></p> <p>In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g. age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?</b></p> <p>'A priori' methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?</b></p> <p>The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable

<p><b>9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?</b></p> <p>For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e. Chi-squared test for homogeneity, <math>I^2</math>). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e. is it sensible to combine?).</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>10. Was the likelihood of publication bias assessed?</b></p> <p>An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test).</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>11. Was the conflict of interest stated?</b></p> <p>Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable

Table 5: Tang 2016 [4]

<p><b>1. Was an 'a priori' design provided?</b></p> <p>The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>2. Was there duplicate study selection and data extraction?</b></p> <p>There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>3. Was a comprehensive literature search performed?</b></p> <p>At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g. Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?</b></p> <p>The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer

	<input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>5. Was a list of studies (included and excluded) provided?</b></p> <p>A list of included and excluded studies should be provided.</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>6. Were the characteristics of the included studies provided?</b></p> <p>In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g. age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?</b></p> <p>'A priori' methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?</b></p> <p>The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?</b></p> <p>For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e. Chi-squared test for homogeneity, <math>I^2</math>). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e. is it sensible to combine?).</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>10. Was the likelihood of publication bias assessed?</b></p> <p>An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test).</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>11. Was the conflict of interest stated?</b></p> <p>Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable



Table 6: Guo 2016 [5]

<p><b>1. Was an 'a priori' design provided?</b></p> <p>The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> Can't answer</p> <p><input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p><b>2. Was there duplicate study selection and data extraction?</b></p> <p>There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> Can't answer</p> <p><input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p><b>3. Was a comprehensive literature search performed?</b></p> <p>At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g. Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> Can't answer</p> <p><input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p><b>4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?</b></p> <p>The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> Can't answer</p> <p><input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p><b>5. Was a list of studies (included and excluded) provided?</b></p> <p>A list of included and excluded studies should be provided.</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> Can't answer</p> <p><input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p><b>6. Were the characteristics of the included studies provided?</b></p> <p>In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g. age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> Can't answer</p> <p><input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p><b>7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?</b></p> <p>'A priori' methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> Can't answer</p> <p><input type="checkbox"/> Not applicable</p>

<p><b>8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?</b></p> <p>The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?</b></p> <p>For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e. Chi-squared test for homogeneity, <math>I^2</math>). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e. is it sensible to combine?).</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>10. Was the likelihood of publication bias assessed?</b></p> <p>An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test).</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>11. Was the conflict of interest stated?</b></p> <p>Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable

## Systematische Übersichtsarbeiten/Metaanalysen zur Prognose mittels FeNO Messung

Table 7: Lehtimäki 2016 [7]

<p><b>1. Was an 'a priori' design provided?</b></p> <p>The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>2. Was there duplicate study selection and data extraction?</b></p> <p>There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>3. Was a comprehensive literature search performed?</b></p> <p>At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g. Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?</b></p> <p>The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>5. Was a list of studies (included and excluded) provided?</b></p> <p>A list of included and excluded studies should be provided.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>6. Were the characteristics of the included studies provided?</b></p> <p>In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g. age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?</b></p> <p>'A priori' methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

<p>studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant.</p>	<input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?</b></p> <p>The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?</b></p> <p>For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e. Chi-squared test for homogeneity, <math>I^2</math>). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e. is it sensible to combine?).</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input checked="" type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>10. Was the likelihood of publication bias assessed?</b></p> <p>An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test).</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>11. Was the conflict of interest stated?</b></p> <p>Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable

## Systematische Übersichtsarbeiten/Metaanalysen zum Monitoring mittels FeNO Messung

Table 8: Jartti 2012 [9]

<p><b>1. Was an 'a priori' design provided?</b></p> <p>The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>2. Was there duplicate study selection and data extraction?</b></p> <p>There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place.</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable

<p><b>3. Was a comprehensive literature search performed?</b></p> <p>At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g. Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?</b></p> <p>The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>5. Was a list of studies (included and excluded) provided?</b></p> <p>A list of included and excluded studies should be provided.</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>6. Were the characteristics of the included studies provided?</b></p> <p>In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g. age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?</b></p> <p>'A priori' methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?</b></p> <p>The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?</b></p> <p>For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e. Chi-squared test for homogeneity, I<sup>2</sup>). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e. is it sensible to combine?).</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>10. Was the likelihood of publication bias assessed?</b></p> <p>An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No

test).	<input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<b>11. Was the conflict of interest stated?</b>  Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable

Table 9: Harman 2015 [1]

<b>1. Was an 'a priori' design provided?</b>  The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<b>2. Was there duplicate study selection and data extraction?</b>  There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place.	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<b>3. Was a comprehensive literature search performed?</b>  At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g. Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<b>4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?</b>  The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<b>5. Was a list of studies (included and excluded) provided?</b>  A list of included and excluded studies should be provided.	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<b>6. Were the characteristics of the included studies provided?</b>  In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be	<input checked="" type="checkbox"/> Yes



<p>provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g. age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.</p>	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?</b></p> <p>'A priori' methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?</b></p> <p>The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?</b></p> <p>For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e. Chi-squared test for homogeneity, I<sup>2</sup>). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e. is it sensible to combine?).</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>10. Was the likelihood of publication bias assessed?</b></p> <p>An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test).</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>11. Was the conflict of interest stated?</b></p> <p>Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable

Table 10: Petsky 2009 [8]

<p><b>1. Was an 'a priori' design provided?</b></p> <p>The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
---	--

<p><b>2. Was there duplicate study selection and data extraction?</b></p> <p>There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>3. Was a comprehensive literature search performed?</b></p> <p>At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g. Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?</b></p> <p>The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>5. Was a list of studies (included and excluded) provided?</b></p> <p>A list of included and excluded studies should be provided.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>6. Were the characteristics of the included studies provided?</b></p> <p>In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g. age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?</b></p> <p>'A priori' methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?</b></p> <p>The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?</b></p> <p>For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e. Chi-squared test for homogeneity, <math>I^2</math>). If</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No





<p>heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e. is it sensible to combine?).</p>	<input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>10. Was the likelihood of publication bias assessed?</b></p> <p>An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test).</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>11. Was the conflict of interest stated?</b></p> <p>Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable

Table 11: Petsky 2016 [13]

<p><b>1. Was an 'a priori' design provided?</b></p> <p>The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>2. Was there duplicate study selection and data extraction?</b></p> <p>There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>3. Was a comprehensive literature search performed?</b></p> <p>At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g. Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?</b></p> <p>The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>5. Was a list of studies (included and excluded) provided?</b></p> <p>A list of included and excluded studies should be provided.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes

	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>6. Were the characteristics of the included studies provided?</b></p> <p>In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g. age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?</b></p> <p>'A priori' methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?</b></p> <p>The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?</b></p> <p>For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e. Chi-squared test for homogeneity, <math>I^2</math>). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e. is it sensible to combine?).</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>10. Was the likelihood of publication bias assessed?</b></p> <p>An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test).</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>11. Was the conflict of interest stated?</b></p> <p>Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable

Table 12: Lu 2015 [10]

<p><b>1. Was an 'a priori' design provided?</b></p> <p>The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>2. Was there duplicate study selection and data extraction?</b></p> <p>There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>3. Was a comprehensive literature search performed?</b></p> <p>At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g. Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?</b></p> <p>The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>5. Was a list of studies (included and excluded) provided?</b></p> <p>A list of included and excluded studies should be provided.</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>6. Were the characteristics of the included studies provided?</b></p> <p>In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g. age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?</b></p> <p>'A priori' methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant.</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in</b></p>	<input type="checkbox"/> Yes

<p><b>formulating conclusions?</b></p> <p>The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> Can't answer</p> <p><input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p><b>9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?</b></p> <p>For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e. Chi-squared test for homogeneity, <math>I^2</math>). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e. is it sensible to combine?).</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> Can't answer</p> <p><input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p><b>10. Was the likelihood of publication bias assessed?</b></p> <p>An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test).</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> Can't answer</p> <p><input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p><b>11. Was the conflict of interest stated?</b></p> <p>Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> Can't answer</p> <p><input type="checkbox"/> Not applicable</p>

Table 13: Essat 2016 [12]

<p><b>1. Was an 'a priori' design provided?</b></p> <p>The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> Can't answer</p> <p><input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p><b>2. Was there duplicate study selection and data extraction?</b></p> <p>There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> Can't answer</p> <p><input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p><b>3. Was a comprehensive literature search performed?</b></p> <p>At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g. Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> Can't answer</p> <p><input type="checkbox"/> Not applicable</p>

<p><b>4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?</b></p> <p>The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>5. Was a list of studies (included and excluded) provided?</b></p> <p>A list of included and excluded studies should be provided.</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>6. Were the characteristics of the included studies provided?</b></p> <p>In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g. age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?</b></p> <p>'A priori' methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?</b></p> <p>The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?</b></p> <p>For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e. Chi-squared test for homogeneity, <math>I^2</math>). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e. is it sensible to combine?).</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>10. Was the likelihood of publication bias assessed?</b></p> <p>An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test).</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>11. Was the conflict of interest stated?</b></p> <p>Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

	<input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
--	--

Table 14: Gomersal 2016 [11]

<p><b>1. Was an 'a priori' design provided?</b></p> <p>The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>2. Was there duplicate study selection and data extraction?</b></p> <p>There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place.</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>3. Was a comprehensive literature search performed?</b></p> <p>At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g. Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?</b></p> <p>The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>5. Was a list of studies (included and excluded) provided?</b></p> <p>A list of included and excluded studies should be provided.</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>6. Were the characteristics of the included studies provided?</b></p> <p>In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g. age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?</b></p> <p>'A priori' methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes

<p>the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant.</p>	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?</b></p> <p>The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?</b></p> <p>For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e. Chi-squared test for homogeneity, <math>I^2</math>). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e. is it sensible to combine?).</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input checked="" type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>10. Was the likelihood of publication bias assessed?</b></p> <p>An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test).</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p><b>11. Was the conflict of interest stated?</b></p> <p>Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable

## Quality assessment score

FeNO	Author/Year [Reference]	Yes	No	Can't answer	Not applicable
Diagnosis of asthma	Feitosa 2012 [6]	6	2	2	1
	Harnan 2015 [1]	10	-	-	1
	Li 2015 [3]	9	2	-	-
	Korevaar 2015 [2]	9	2	-	-
	Tang 2016 [4]	7	4	-	-
	Guo 2016 [5]	9	2	-	-
Prognosis	Lehtimäki 2016 [7]	9	1	-	1
Monitoring/ Management of asthma	Petsky 2009 [8]	10	1	-	-
	Jartti 2012 [9]	6	3	2	-
	Harnan 2015 [1]	10	1	-	-
	Lu 2015 [10]	7	4	-	-
	Essat 2016 [12]	8	2	1	-
	Gomersal 2016 [11]	6	3	1	1
	Petsky 2016 [13]	10	1	-	-