



L'ossido nitrico esalato e le sue frazioni nella pratica della medicina respiratoria*

Kaiser G. Lim, MD, FCCP; Carl Mottram, RRT, RPFT

La misurazione della concentrazione di ossido nitrico esalato frazionato (FeNO) rappresenta un sistema semplice non invasivo per valutare l'infiammazione delle vie aeree. Nella prima parte di questa revisione discutiamo i metodi, l'interpretazione e le applicazioni cliniche della misurazione del FeNO. Nella seconda parte discutiamo alcuni problemi relativi alla gestione pratica, incluse le tecnologie disponibili attuali e future, le strumentazioni, i regolamenti della US Food and Drug Administration, i costi, i codici attuali e i rimborsi. La misurazione dei livelli di FeNO è utile nella diagnosi di asma e predice la risposta ai corticosteroidi inalati (ICS). Il monitoraggio del FeNO è utile per mantenere il controllo dell'asma valutando l'aderenza al trattamento e permettendo di modificare il dosaggio degli ICS. Un livello elevato di FeNO è predittivo di riacutizzazione in seguito a sospensione dei corticosteroidi, soprattutto nei bambini. Il progresso nell'ambito delle tecnologie e la facilità di utilizzo degli apparecchi porteranno ad una maggiore disponibilità, accettazione e applicazione di questo test per la gestione quotidiana dell'asma.

(CHEST Edizione Italiana 2008; 2:33-42)

Parole chiave: asma; ossido nitrico esalato; gestione pratica

Abbreviazioni: ATS = American Thoracic Society; BCBS = Blue Cross and Blue Shield; ERS = European Respiratory Society; FDA = US Food and Drug Administration; FeNO = fraction of exhaled nitric oxide; ICS = inhaled corticosteroid; NO = nitric oxide; NOS = nitric oxide synthase; ppb = parts per billion; TEC = technology evaluation center

L'asma è caratterizzato da broncospasmo reversibile, iperreattività bronchiale e infiammazione delle vie aeree. Il trattamento antiinfiammatorio specifico richiede una valutazione accurata e un monitoraggio dello stato infiammatorio.¹ Fino a poco tempo fa non esisteva alcun test rapido per valutare l'infiammazione delle vie aeree nell'asma. L'efficacia dei farmaci antiinfiammatori è valutata comunemente dalla clinica (risoluzione dei sintomi e dei segni fisici), dal miglioramento dell'ostruzione bronchiale e dall'iperreattività bronchiale in risposta alla terapia. È impor-

tante riconoscere che questi parametri clinici e fisiologici non sono concordanti tra loro. Inoltre, essi sono solo parzialmente legati allo stato di infiammazione e possono essere influenzati da altri meccanismi fisiopatologici.¹ Attualmente, è possibile valutare l'infiammazione nei pazienti asmatici misurando la concentrazione di ossido nitrico esalato frazionato durante una visita ambulatoriale.²

Questo articolo discuterà l'utilizzo della misurazione del FeNO nella pratica clinica ambulatoriale. I livelli statici e dinamici di ossido nitrico nasale, la misurazione off-line e il metodo del respiro corrente non saranno discussi. Informazioni su queste tecniche sono disponibili nel documento dell'American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS).² La Tabella 1^{10,32,39-43,47,51-58,60,61,68-76} fornisce un riepilogo sul ruolo clinico dell'ossido nitrico esalato. Esiste un consenso internazionale sulle metodologie² e sono ormai disponibili valori di riferimento.³ La misurazione del FeNO è altamente riproducibile, permette di seguire le modificazioni dello stato di gravità di una patologia e predice la risposta all'inter-

*Dalla Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Mayo Clinic Foundation, Rochester, MN.

Gli autori hanno dichiarato all'ACCP che non esistono conflitti d'interesse significativi con aziende/organizzazioni i cui prodotti o servizi possono essere trattati in questo articolo. Manoscritto ricevuto l'11 luglio 2007; revisione accettata il 5 novembre 2007.

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

Corrispondenza: Kaiser G. Lim, MD, FCCP, 200 First St SW, Rochester, MN 55905; e-mail: lim.kaiser@mayo.edu

(CHEST 2008; 133:1232-1242)

Tabella 1—Utilità della determinazione del FeNO*

Stabilire una diagnosi corretta di asma nei pazienti non trattati con steroidi ³⁹⁻⁴²
Tosse cronica ⁵²⁻⁵⁴
Broncocostrizione indotta da esercizio ⁵⁵
Differenziare la BPCO dall'asma ⁵¹
Predire una risposta positiva ai corticosteroidi nei pazienti con asma, ⁵⁶⁻⁵⁸ BPCO ⁵⁹ o sintomi respiratori non specifici ⁶⁰
Aggiustare la terapia antiinfiammatoria nell'asma ^{47,61,68-71}
Ottenere e mantenere il controllo dell'asma ⁵⁸
Predire le esacerbazioni asmatiche ^{32,72-74}
Monitorare l'adesione al trattamento ^{10,75,76}

vento terapeutico con farmaci antiinfiammatori. Il test è semplice da eseguire per il paziente. L'interpretazione clinica dei risultati dipende dal quesito e dalle circostanze specifiche. Ci sono ancora domande senza risposta riguardanti l'interpretazione clinica della misurazione del FeNO in situazioni specifiche. Nel nostro laboratorio di fisiopatologia sono stati effettuati più di 1800 test in bambini ed adulti senza alcun evento avverso e la richiesta continua a crescere (Figura 1). Esistono diverse ottime revisioni sull'applicazione clinica dell'ossido nitrico esalato.^{4,5} Il programma del "The National Asthma Education and Preventive Program"⁶ supporta l'uso della misurazione del FeNO nei pazienti asmatici, basandosi sulla sua riproducibilità, sull'associazione con i marker di severità dell'asma e sul ruolo di questo test nel trattamento con corticosteroidi inalati.

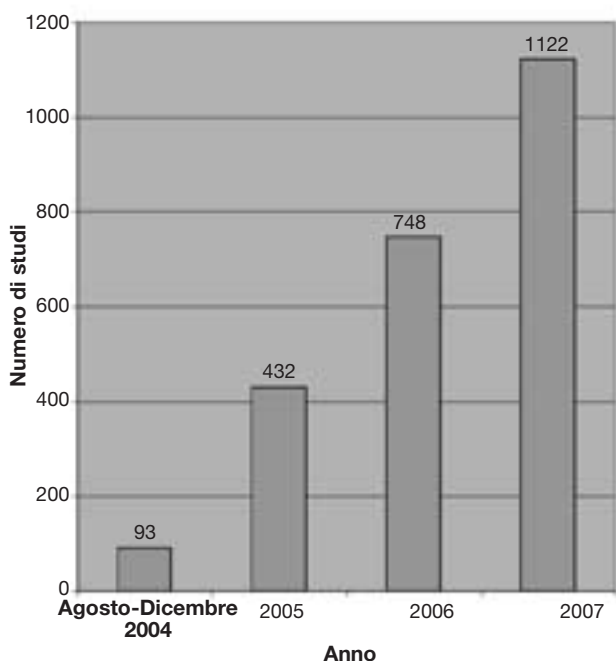


FIGURA 1. Studi sul FeNO alla Mayo Clinic (Rochester, MN).

BACKGROUND

L'ossido nitrico (NO) è una molecola endogena ubiquitaria sintetizzata dall'aminoacido L-arginina dall'enzima NO sintetasi (NOS).⁷ L'NO prodotto nelle vie aeree viene misurato grazie alla sua reazione con l'ozono quantificata tramite la chemiluminescenza. L'NO è stato descritto per la prima volta come un rilassante del muscolo liscio bronchiale e successivamente è stato rilevato nel respiro esalato nell'uomo e nell'animale.⁸ Questo ha portato all'osservazione che il livello di FeNO è elevato nei pazienti asmatici.⁹ Il livello di FeNO si riduce dopo somministrazione di ICS¹⁰ e corticosteroidi sistemici.¹¹ L'NO è continuamente prodotto nelle vie aeree dalla NOS.¹² Delle tre forme di NOS, quella inducibile calcio-indipendente (chiamata anche NOS2A) è quella più importante nell'asma.^{13,14} Il livello di FeNO nei pazienti con asma dipende principalmente dalla NOS¹⁵ inducibile calcio-indipendente prodotta nell'epitelio bronchiale¹⁶ con il verosimile contributo delle cellule T infiammatorie e dei macrofagi.^{16,17} Nei pazienti con asma, la trascrizione della NOS è sovraregolata dalle citochine pro-infiammatorie prodotte nelle vie aeree.^{18,19}

I livelli di FeNO correlano con i marcatori di infiammazione nelle vie aeree

I livelli di FeNO correlano significativamente con il grado di iperreattività bronchiale, con la reversibilità dopo broncodilatatori e con lo stato di atopia.²⁰⁻²² Correlano inoltre con i livelli di infiammazione, nel sangue e nelle vie aeree (es. eosinofilia ematica),²³ eosinofilia nello sputo,^{24,25} eosinofilia della mucosa bronchiale,^{26,27} ed eosinofilia del BAL.^{28,29} I livelli di FeNO si riducono velocemente dopo l'inizio della terapia anti-infiammatoria,³⁰ con il miglioramento dell'infiammazione delle vie aeree^{22,31} e aumentano quando l'infiammazione delle vie aeree peggiora.³²⁻³⁴ La concentrazione di FeNO raggiunge un plateau velocemente senza mantenersi necessariamente parallela con i cambiamenti di eosinofilia nello sputo.^{33,35} Ciò non è peculiare dell'asma e il livello può rimanere elevato nei pazienti con atopia, rinite allergica³⁶ ed eosinofilia bronchiale non associata ad asma.^{37,38} Il livello di FeNO è una misura eccellente non invasiva dell'infiammazione eosinofila delle vie aeree.

Applicazioni cliniche del FeNO

Diagnosi: Il riscontro di livelli elevati di FeNO aiuta a formulare la diagnosi di asma (Tabella 1).³⁹⁻⁴² In presenza di sintomi respiratori compatibili e di limitazione al flusso, un livello elevato di FeNO ha un'elevata sensibilità e specificità per la diagnosi di asma.^{40,41} I livelli di FeNO correlano con la frequenza

dei sintomi e con l'uso di broncodilatatori ma non con i valori di FEV₁.⁴³ Essi rappresentano un complemento al test di broncospirazione nella diagnosi di asma negli studi su vasta scala.⁴⁴ Il livello di FeNO è elevato nei pazienti con asma allergico e non allergico anche se nelle forme allergiche si osservano i valori più alti.⁴⁵ La concentrazione di FeNO può mantenersi nei limiti del normale nei pazienti con asma non atopico lieve⁴⁶ o nei pazienti già in trattamento con ICS.⁴⁷ In questi casi un livello normale di FeNO non esclude l'asma. L'atopia e l'infiammazione delle vie aeree sono fenomeni separati nell'asma.⁴⁸ Il livello di FeNO non discrimina i diversi gradi di severi-

tà dell'asma⁴⁹ e non correla con il FEV₁.^{45,50} Esso può essere utile a differenziare la BPCO⁵¹ così come a valutare la tosse cronica associate ad asma.⁵²⁻⁵⁴ Un livello basso di FeNO può aiutare anche ad escludere il broncospasmo indotto da esercizio fisico.⁵⁵

Terapia: Una delle caratteristiche più utili della misurazione del FeNO è la possibilità di predire la risposta alla terapia con i corticosteroidi orali⁵⁶ e con gli ICS nei pazienti con asma,^{57,58} BPCO,⁵⁹ tosse,⁵⁴ e altri sintomi respiratori non specifici.⁶⁰ Nei pazienti con asma, i livelli di FeNO diminuiscono rapidamente con l'uso di ICS^{30,47,61} e di antileucotrieni,⁶²⁻⁶⁵ ma

Tabella 2—Interpretazione dei valori di FeNO*

Valore di FeNO	Adulti	Bambini	Commenti
Basso	< 10 ppb ⁹³		Considerare: discinesia ciliare primaria; fibrosi cistica ⁹³
Normale	≤ 35 ppb ⁹⁴ Limiti superiori dipendenti dall'età e altezza 24-54 ppb ³	5-25 ⁹⁵	
Elevato	> 35 ppb ⁹⁴		Adulti non fumatori: Ln (FeNO) = 0,057 + 0,013 x altezza (in cm) + 0,0088 x età (anni) Adulti non atopici non fumatori: Ln (FeNO) = -0,0026 + 0,013 x altezza (in cm) + 0,010 x età (anni)
Riproducibilità	ICC, 0,94	ICC, 0,94	No "effetto apprendimento" No variabilità diurna Coefficiente di variabilità come la media (DS) di 2,1 ± 1,25 ppb ⁹⁴
Differenza significativa	> 4 ppb ⁹⁴	> 4 ppb	> 4 ppb può implicare un cambiamento significativo del FeNO; la differenza minima clinicamente significativa non è disponibile
Applicazioni cliniche Diagnosi di asma		> 10 ppb ⁴²	Bambini in età prescolare (< 7 anni) Sensibilità 86%; specificità 92%; PPV 78%; NPV 95% Sensibilità 88%; specificità 79%; PPV 70%; NPV 92%
Predittore della risposta agli ICS	> 20 ppb ⁴¹ (17/47 con asma) > 20 ppb ⁹⁶ (138/172 con asma)		Reclute US Air Force ; sensibilità 53%; specificità 68%; PPV 87%; NPV 26%
Riduzione degli ICS	> 47 ppb ⁶⁰ aggiustato per un flusso di 200 mL/s Valore soglia FeNO < 35 ppb ⁷⁰		Outcome: FEV ₁ ↑ ≥ 12%; PC ₂₀ ; AMP ↑ due dosi al raddoppio Tasso di esacerbazione 0,49 nel gruppo FeNO-solo vs 0,9 nel gruppo di controllo GINA (NS); riduzione significativa della dose di ICS nel gruppo FeNO (p < 0,01)
Predizione del mancato controllo		FeNO Obiettivo < 30 ppb ⁶⁹ FeNO ≥ 22 ppb ⁶⁸	Immodificata la dose di ICS ma migliorato AHR Modello singolo: OR, 10,4 (IC al 95%, 4,0-27,0); area sotto la curva ROC, 0,76 Modello con regressione logistica multipla: OR, 6,3 (IC al 95%, 3,75-10,58) Predire il mancato controllo: sensibilità 79%; specificità, 69%; PPV, 44%; NPV, 92%
Esacerbazione dopo sospensione degli ICS	> 50 ppb ³	FeNO ≥ 35 ppb ⁶⁸	Predire il mancato controllo: sensibilità, 71%; specificità, 82%; PPV, 53%; NPV, 91%
		≥ 49 ppb ⁷⁴	Se misurato dopo 4 settimane dalla riduzione degli ICS; sensibilità 71%; specificità, 93%; PPV, 71%; NPV, 93%

*Tutte le misurazioni erano ottenute on-line secondo le raccomandazioni ATS/ERS al flusso di 50 mL/s, tranne se diversamente specificato. ↑ = aumento; PC₂₀ = concentrazione di sostanza che causa una caduta del 20% del FEV₁; GINA = Global Initiative for Asthma; NS = non significativo; AHR = iperreattività bronchiale; ROC = receiver operating characteristic; OR = odds ratio; IC = intervallo di confidenza; PPV = valore predittivo positivo; NPV = valore predittivo negativo; ICC = coefficiente di correlazione interclasse.

non con nedocromile⁶⁶ o teofillina.⁶⁷ La concentrazione di FeNO mostra una relazione dose-risposta con gli ICS e si è dimostrata utile per stabilire il dosaggio dei farmaci antiinfiammatori per stabilire il controllo dell'asma e predire gli outcome.^{47,61,68-71} In molti studi,^{32,72-74} la concentrazione di FeNO è stata predittiva di esacerbazione asmatica. Zacharasiewicz e coll.⁶⁸ hanno riportato che un valore di FeNO > 22 parti per miliardo (ppb) era associato ad un rischio sei volte maggiore di mancato controllo dell'asma. Un altro studio⁷⁴ ha evidenziato che un valore di FeNO > 49 ppb ha una sensibilità e specificità ottimale per predire la ricaduta. Per ciascun raddoppio del livello di FeNO aumentava il rischio di asma di tre volte. Poiché la concentrazione di FeNO aumenta velocemente dopo la conclusione della terapia,¹⁰ il test è stato usato per monitorare l'aderenza al trattamento con i farmaci antiinfiammatori.^{75,76} Non esiste alcuna correlazione tra il livello di FeNO e la qualità di vita misurata attraverso i questionari nei pazienti non trattati con steroidi.⁷⁷

Interpretazione dei risultati: La letteratura prodotta prima delle raccomandazioni dell'ATS del 1999⁷⁸ può essere di difficile interpretazione a causa delle metodologie diverse impiegate per misurare la concentrazione di FeNO. Il livello di FeNO è influenzato dalla terapia effettuata nel periodo precedente al test, dalle condizioni della misurazione e dal flusso aereo. Nel 2005 sia l'ATS che l'ERS hanno raccomandato un flusso standard di 50 mL/s.² Nella maggior parte dei primi studi si utilizzavano flussi più alti, il metodo off line o quello del volume corrente. Il clinico deve conoscere il metodo di misurazione del FeNO prima di usare il valore di riferimento relativo. La Tabella 2 riporta solo gli studi citati dalle raccomandazioni dell'ATS/ERS nel 2005,^{41,60,68,69,74,94-97} con una sola eccezione.⁷⁰ Attualmente non c'è un singolo valore soglia considerato accettabile.

In generale, un valore di FeNO > 35 ppb in un paziente non trattato con sintomi respiratori è compati-

bile con la diagnosi di asma. Un valore di FeNO > 38 ppb in pazienti con tosse cronica è predittivo di risposta alla terapia con ICS.⁵⁴ Se un paziente asmatico in trattamento con ICS continua ad avere sintomi persistenti, un valore di FeNO > 35 ppb è suggestivo di atopica, infiammazione persistente delle vie aeree o non aderenza alla terapia. Un valore di FeNO < 35 ppb in questo contesto dovrebbe suggerire al clinico di cercare altre patologie. Il test tuttavia non dovrebbe essere interpretato in modo da escludere definitivamente l'infiammazione eosinofila delle vie aeree come causa dei sintomi.²⁹

Problemi relative alla gestione pratica

Misurazione del FeNO: L'ATS e l'ERS hanno pubblicato un documento nel 2005² sulla strumentazione e sulla standardizzazione delle procedure per la misurazione dell'NO. Gli standard richiesti per i misuratori di NO sono elencati in Tabella 3.² Un esempio della procedura di misurazione effettuata presso la Mayo Clinic di Rochester è mostrato in Tabella 4.⁹⁸ I vari fattori che influenzano i livelli di FeNO sono mostrati in Tabella 5.^{2,9,94,99-134}

Apparecchiature: Negli Stati Uniti solo un apparecchio (NIOX; Aerocrine; Solna, Svezia) ha ricevuto l'approvazione della US Food and Drug Administration (FDA) per uso clinico.⁷⁹ Presto sarà introdotta una versione più nuova di questo apparecchio (NIOX FLEX; Aerocrine). Questi apparecchi sono prodotti per i centri universitari e per le cliniche specialistiche. In Europa nel 2005 è stato introdotto un sistema portatile basato su un sensore elettrochimico, non a chemiluminescenza (NIOX MINO; Aerocrine),⁸⁰ ma non è stato fino ad ora approvato dalla FDA. Questo rappresenta un sistema manuale pensato per gli specialisti, gli ospedali di medicina generale, i medici di famiglia e i pazienti. L'etichetta della FDA restringe l'uso del NIOX ai soli medici, fisioterapisti respiratori, infermieri e tecnici di laboratorio addestrati. Sia il NIOX FLEX che il NIOX MINO permettono di

Tabella 3—Specifiche degli analizzatori di NO*

Parametri	FeNO	NO nasale
Sensibilità	1 ppb (rumore, < 0,5 ppb)	10 ppb
Rapporto segnale/rumore	> 3:1	Come NO esalato
Accuratezza	> 1 ppb	> 10 ppb
Range	1-500 ppb	10-50 ppm
Tempo di risposta	< 500 ms	< 500 ms
Tempo di latenza del sistema	Misurato e riportato dall'operatore	Come FeNO
Drift	< 1% della scala /24 h	Come NO esalato
Riproducibilità	> 1 ppb	> 10 ppb
Sensore di flusso	Misurato dal produttore e riportato nelle pubblicazioni	Come NO esalato

*Tabella ottenuta dallo studio ATS ed ERS,² stampata con permesso.

Tabella 4—Protocollo del singolo respiro (modificato)*

Procedura
Identificazione del paziente: confermare nome, età e numero clinico (e data di nascita)
Utilizzare precauzioni universali in tutti i pazienti
Spiegare la procedura al paziente in modo piacevole e rassicurante, in modo comprensibile per l'età e la cultura
Assicurarsi che il paziente segua le istruzioni
Fornire istruzioni prima del test
Evitare cibi e bevande (incluse quelle alcoliche) almeno un'ora prima del test
Non fumare per almeno un'ora prima del test
Non effettuare attività fisica per almeno un'ora prima del test
Altri fattori che possono inficiare i risultati
Il test deve essere riprogrammato se il paziente ha in corso un'infezione respiratoria
Programmare spirometria, test alla metacolina e/o sputo indotto dopo e non prima del test del FeNO; le manovre spirometriche possono ridurre i livelli di FeNO
Registrazione l'ultima somministrazione di broncodilatatore perché i livelli di NO possono variare con il grado di ostruzione o broncodilatazione
A causa dei possibili effetti del ritmo circadiano, il test dovrebbe essere effettuato alla stessa ora del giorno ⁹⁸
Manovra
Il paziente deve stare seduto in modo confortevole
Non è richiesta una clip nasale tranne se il paziente non può evitare l'inspirazione nasale (picco espiratorio precoce) o esalazione nasale
Evitare di trattenere il respiro prima della manovra
Fare espirare il paziente senza il boccaglio
Posizionare il boccaglio e invitare il paziente a inspirare
Attraverso il boccaglio si inspira aria priva di NO quando il paziente inala a TLC
Esalare attraverso il boccaglio mantenendo un flusso stabile guidato dalla tacca verde per 6 sec (flusso 50 mL/s)
La resistenza interna (5–20 cm H ₂ O) chiude il palato molle e previene la contaminazione con NO nasale; l'NO nasale è circa 10 volte maggiore del FeNO
Terminare la manovra una volta che l'analizzatore ha indicato l'accettabilità del test
Ripetere la manovra fino a che sono raggiunti i criteri di accettabilità e riproducibilità; aspettare almeno 30 sec tra un test ed un altro
Accertamento della qualità del test
L'analizzatore di NO deve essere acceso in tempo e deve effettuare l'auto-test automatico: il NIOX si autocalibra ogni due settimane
Effettuare almeno tre manovre accettabili
Accertarsi delle perdite
Il valore di plateau del FeNO dipende dal flusso standard di 50 mL/s e deve essere costante per ≥ 3 s
Il flusso deve mantenersi alla tacca verde per la maggior parte della manovra
La durata dell'espirazione deve essere di almeno 4 sec nei bambini < 12 anni e > 6 sec in quelli > 12 anni e negli adulti
Il valore assoluto del FeNO nel punto di partenza e in quello di fine della finestra di tre secondi scelta durante la fase di plateau non deve deviare di 10% uno dall'altro
Il valore di FeNO nella finestra di tre sec nella fase di plateau non deve modificarsi di > 10%
Riproducibilità
Tre manovre entro il 10% o due manovre entro il 5%
Riportare i dati
Il valore di FeNO viene considerato come la media di almeno due valori plateau che non abbiano una differenza > 10%
Altezza, peso, età, sesso, valore di FeNO e valori normali

*TLC = capacità polmonare totale.

stampare i risultati. Nessuno dei modelli disponibili permette di esportare i risultati a sistemi di registrazione elettronici esterni.

Costi: L'Aerocrine Company vende il NIOX compreso in un pacchetto. Questo include un computer con software, monitor, tastiera, gas di calibrazione, installazione e addestramento. Il prezzo negli USA è di circa 43000 \$.^{81,82} I costi di manutenzione includono 1500 \$ per un regolatore di gas, 94 \$ ogni sei mesi per cambiare il filtro e 1400 \$ ogni 12 mesi per il gas di calibrazione. Il sistema NIOX deve essere revisionato ogni 18 mesi (3000 \$). Per ogni test si consuma un boccaglio (4 \$). Un singolo test costa circa

165 \$.⁸² Il NIOX MINO, come stimato da un report del "National Horizon Scanning Centre" (http://www.pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon/PDF_files/2005reports/NIOX_MINO.pdf) [Research and Development Division of the Department of Health in the United Kingdom], costa 2100 £ per l'unità base, che permette di effettuare 1500 test. Ogni kit contiene 300 test, ciascuno dei quali costa circa 5 £. Poiché il NIOX MINO è basato su un sensore elettrochimico, non richiede calibrazione e può essere utilizzato ambulatorialmente.

Codificazione: Al test dell'NO esalato sono stati assegnati i codici relativi alle procedure (CPT) da parte

Tabella 5—Fattori che influenzano i livelli di FeNO

Valori	Influenze
Aumentati	Età ⁹⁹
	Salbutamolo (durante terapia con ICS) ¹⁰⁰
	Rinite allergica ¹⁰¹
	L'NO nell'ambiente influenza il picco e non il plateau ¹⁰²
	Asma ⁹
	Asma con atopia ¹⁰³
	Atopia senza asma ^{104,105}
	Trattenere il respiro ¹⁰⁶
	Bronchiectasie ¹⁰⁷
	Esacerbazione di BPCO ¹⁰⁸
	Altezza ⁹⁹
	Cibi ricchi di nitrati: lattuga, radice ^{2,109}
	Cirrosi epatica ¹¹⁰
	Trapianto polmonare, rigetto acuto ¹¹¹
	Contaminazione con NO nasale ²
	Bronchiolite obliterante post trapianto ¹¹²
	Cancro del polmone ¹¹³
	Rinite virale ¹¹⁴
	Lupus eritematoso sistemico ¹¹⁵
	Tubercolosi polmonare ¹¹⁶
Infezioni delle alte vie aeree ¹¹⁷	
Ridotti	Dopo spirometria ¹¹⁸
	Dopo sputo indotto ²
	Consumo di alcol in pazienti asmatici ¹¹⁹
	Test di broncoprovocazione ¹²⁰
	Fumo di sigaretta ¹²¹
	Discinesia ciliare ¹²²⁻¹²⁴
	Fibrosi cistica ^{93,125}
	Emorragia alveolare diffusa ¹²⁶
	Esercizio fisico trenta minuti prima ¹²⁷
	Infezione da HIV ¹²⁸
Non elevati	Salbutamolo (non trattati con ICS) ¹⁰⁰
	Bronchiectasie senza infezione da <i>Pseudomonas</i> ¹²⁹
	Caffeina ^{130,131}
	Sesso ⁹⁹
	Esecuzione di pletismografia ¹³²
	Formoterolo e salmeterolo ^{100,133}
BPCO stabile ¹³⁴	

dell'American Medical Association. Questo è l'elenco dei codici al Gennaio 2007:

- 95012 per la determinazione dell'NO espirato;
- 0064T per la spettroscopia e l'analisi dei gas (es. valutazione NO/biossido di carbonio)
- 0140T per il pH del condensato dell'esalato.

Rimborso: Il rimborso del "Centers for Medicare and Medicaid Services" per l'NO esalato è di circa 19 \$, con oscillazioni da 16 \$ (Maryland Department of Health and Mental Hygiene and South Dakota) a 26,88 \$ (North Carolina Industrial Commission). Nonostante la garanzia dei codici CPT, il rimborso da parte delle assicurazioni rappresenta ancora un problema. La Blue Cross e la Blue Shield (BCBS) [9 marzo 2007], tra tutte le assicurazioni, classificano

ancora il test come sperimentale, di significato clinico non provato e quindi non rimborsabile. Questa decisione è supportata da un report del "BCBS Association Technology Evaluation Center" (TEC) che è disponibile per il pubblico.⁸³

Il report del BCBS TEC è basato sulla valutazione di sette articoli.^{32,33,35,68,69,71,84} In base a questi articoli sono stati citati i seguenti problemi: eterogeneità delle metodiche, incluse le differenze nelle variabili cliniche studiate (sintomi, spirometria, picco di flusso, uso quotidiano di β -agonisti); uso di valori di riferimento diversi di FeNO; definizioni diverse per i diversi outcome (mancato controllo dell'asma e esacerbazione asmatica); conclusioni contrastanti ottenute dai vari trial. In conclusione, non è stato dimostrato che i valori di FeNO sono predittori indipendenti di outcome. Così non è possibile per il TEC stabilire se l'informazione fornita dal test può essere utilizzata clinicamente.

L'eterogeneità degli studi, degli endpoint o outcome e dei risultati degli studi è un fattore intrinseco agli studi scientifici.⁸⁵ Berlin e Rennie⁸⁵ hanno sottolineato che l'uso di punteggi qualitativi per valutare gli articoli scientifici comporta una perdita di dati. Inoltre, l'inclusione di alcuni articoli nella revisione di TEC è opinabile. Per esempio, lo studio di Deykin e coll.³⁵ rappresentava un'analisi retrospettiva secondaria dei dati ottenuti con il salmeterolo e i corticosteroidi (SOC). Pertanto il protocollo dello studio non era stato formulato in maniera adeguata a stabilire se la misurazione di FeNO poteva predire la mancanza di controllo dell'asma. La dimensione del campione rappresentava un ulteriore problema, considerato che l'esacerbazione si aveva solo in 10 di 56 pazienti. I due studi osservazionali^{33,71} che esaminavano il valore predittivo del FeNO per le riacutizzazioni asmatiche erano di breve durata, non consideravano gruppi di controllo e i campioni erano di piccole dimensioni. Tutti questi problemi avrebbero dovuto far sì che i lavori fossero esclusi dalla revisione. Un recente studio prospettico di 12 mesi su pazienti con asma lieve,⁸⁶ per i quali si usava la misurazione del FeNO per monitorare la terapia, presentava gli stessi problemi riguardanti il protocollo e la dimensione del campione. Il calcolo della dimensione del campione era basato su un tasso di riesacerbazioni previste pari a 0,91 per paziente per anno, ma il valore osservato in realtà era pari a 0,33 e 0,42 per persona per anno, rispettivamente per il gruppo dei pazienti e per quello dei controlli. Il protocollo dello studio permetteva l'utilizzo dei broncodilatatori a lunga durata d'azione, la cui abilità di ridurre le riesacerbazioni asmatiche, obiettivo primario dello studio, è nota.⁸⁷ Il protocollo prevedeva anche una riduzione della dose di ICS nell'algoritmo del trattamen-

to, usando un valore soglia di FeNO < 16 ppb. Questo valore soglia veniva estrapolato da uno studio precedente⁸⁸ che correlava la concentrazione di FeNO, misurata al flusso di 250 mL/s, con i livelli di eosinofilia dello sputo ($r^2 = 0,26$). Le correlazioni riportate erano scarse ed una valutazione più accurata⁸⁹ dell'eosinofilia nelle vie aeree, che includeva la biopsia della mucosa, non riportava alcuna correlazione tra la concentrazione di FeNO e l'eosinofilia dello sputo.

La misurazione del FeNO non deve mai essere presa in considerazione come singola misura ma in associazione con la storia clinica e i test di funzionalità polmonare. La misurazione del FeNO risponde a tutti i criteri dei revisori del BCBS. In primo luogo, la misurazione del FeNO da sola fornisce informazioni riproducibili longitudinali sullo stato di infiammazione eosinofila della mucosa bronchiale. Ma soprattutto questo è l'unico test che può essere effettuato regolarmente anche in ambulatorio. Non esistono infatti altri test che possono essere effettuati ambulatorialmente o in pronto soccorso per valutare l'infiammazione delle vie aeree. In secondo luogo, è disponibile un apparecchio approvato dalla FDA. Inoltre, il miglioramento della tecnologia ridurrà i costi e semplificherà la tecnica di esecuzione dell'esame. In terzo luogo, l'informazione ottenuta con il test predice lo stato di malattia (ad es. l'incremento di FeNO predice la risposta clinica agli ICS indipendentemente dalla diagnosi).⁶⁰ Il test è utile a predire la riacutizzazione asmatica,⁷⁴ mantenere il controllo dell'asma,⁹⁰ monitorare l'aderenza al trattamento e predire il mancato controllo dell'asma,³² specialmente nei bambini. In quarto luogo, il medico può utilizzare il test⁹³ per modificare o sospendere la terapia con steroidi.^{47,68,69,91,92} Nonostante le diverse lacune nelle conoscenze attuali, esistono tuttavia abbastanza dati per supportare l'applicazione clinica di questo test nella gestione del paziente asmatico.

CONCLUSIONI

La misurazione del FeNO è utile per la diagnosi ed il trattamento dell'asma. La disponibilità di equazioni predittive migliorerà l'utilizzo di questo test, non solo nei pazienti asmatici, ma anche in quelli con tosse cronica, BPCO e altri problemi respiratori. Le apparecchiature disponibili sono semplici da usare, ma costose e, nonostante siano state progettate per essere utilizzate su ampia scala, non si interfacciano con gli altri presidi elettromedicali comunemente utilizzati. Un altro problema, oltre a quello dei costi, è il mancato rimborso della prestazione, che impedisce la diffusione del test nella pratica della medicina generale. I costi saranno più competitivi con l'introduzione di tecnologie alternative alla chemiluminescenza.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Bukstein D, Kraft M, Liu AH, et al. Asthma end points and outcomes: what have we learned? *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:S1–S15
- 2 American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:912–930
- 3 Olin A-C, Bake B, Toren K. Fraction of exhaled nitric oxide at 50 mL/s: reference values for adult lifelong never-smokers. *Chest* 2007; 131:1852–1856
- 4 Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, et al. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax* 2006; 61:817–827
- 5 Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled biomarkers. *Chest* 2006; 130:1541–1546
- 6 National Heart Lung and Blood Institute. Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Washington, DC: National Heart Lung and Blood Institute, 2007
- 7 Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329:2002–2012
- 8 Gustafsson L, Leone A, Persson M, et al. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 181:852–857
- 9 Kharitonov SA, Yates DH, Robbins R, et al. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994; 343:133–135
- 10 Silkoff P, McClean P, Slutsky A, et al. Exhaled nitric oxide and bronchial reactivity during and after inhaled beclomethasone in mild asthma. *J Asthma* 1998; 35:473
- 11 Yates D, Kharitonov S, Robbins R, et al. Effect of a nitric oxide synthase inhibitor and a glucocorticoid on exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:892–896
- 12 Silkoff P, Robbins R, Gaston B, et al. Endogenous nitric oxide in allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:438–448
- 13 Knowles R, Merrett M, Salter M. Differential induction of brain, lung and liver nitric oxide synthase by endotoxin in rat. *Biochem J* 1990; 270:833–836
- 14 Ricciardolo F, Sterk P, Gaston B. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol Rev* 2004; 84:731–765
- 15 Yates D, Kharitonov SA, Thomas P. Endogenous nitric oxide is decreased in asthmatic patients by an inhibitor of inducible nitric oxide synthase. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:247–250
- 16 Lane C, Knight D, Burgess S, et al. Epithelial inducible nitric oxide synthase activity is the major determinant of nitric oxide concentration in exhaled breath. *Thorax* 2004; 59:757–760
- 17 Dweik R. Nitric oxide, hypoxia, and superoxide: the good, the bad and the ugly. *Thorax* 2005; 60:265–267
- 18 Guo FH, Comhair SAA, Zheng S, et al. Molecular mechanisms of increased nitric oxide (NO) in asthma: evidence for transcriptional and post-translational regulation of NO synthesis. *J Immunol* 2000; 164:5970–5980
- 19 Hamid Q, Springall D, Riveros-Moreno V, et al. Induction of nitric oxide synthase in asthma. *Lancet* 1993; 342:1510–1513
- 20 Dupont L, Rochette F, Demedts MG, et al. Exhaled nitric oxide correlates with airway hyperresponsiveness in steroid-naïve patients with mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:894–898

- 21 Zietkowski Z, Bodzenta-Lukaszyk A, Tomasiak M, et al. Comparison of exhaled nitric oxide measurement with conventional tests in steroid-naïve asthma patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16:239–246
- 22 Covar R, Szeffler S, Martin R, et al. Relations between exhaled nitric oxide and measures of disease activity among children with mild-to-moderate asthma. *J Pediatr* 2003; 142:469–475
- 23 Strunk R, Szeffler S, Phillips BR, et al. Relationship of exhaled nitric oxide to clinical and inflammatory markers of persistent asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:883–892
- 24 Jatakanon A, Lim S, Kharitonov SA, et al. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax* 1998; 53:91–95
- 25 Berlyne G, Parameswaran K, Kamada D, et al. A comparison of exhaled nitric oxide and induced sputum as markers of airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:638–644
- 26 Payne DNR, Adcock IM, Wilson NM, et al. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in children with difficult asthma, after treatment with oral prednisolone. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1376–1381
- 27 Van Den Toorn LM, Overbeek SE, De Jongste JC, et al. Airway inflammation is present during clinical remission of atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:2107–2113
- 28 Warke TJ, Fitch PS, Brown V, et al. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma. *Thorax* 2002; 57:383–387
- 29 Lex C, Ferreira F, Zacharasiewicz A, et al. Airway eosinophilia in children with severe asthma: predictive values of noninvasive tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:1286–1291
- 30 Baraldi E, Azzolin N, Zanconato S, et al. Corticosteroids decrease exhaled nitric oxide in children with acute asthma. *J Pediatr* 1997; 131:381–385
- 31 Van Den Berge M, Kerstjens HAM, Meijer RJ, et al. Corticosteroid-induced improvement in the PC20 of adenosine monophosphate is more closely associated with reduction in airway inflammation than improvement in the PC₂₀ of methacholine. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1127–1132
- 32 Jones SL, Kittelson J, Cowan JO, et al. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:738–743
- 33 Leuppi JD, Salome CM, Jenkins CR, et al. Predictive markers of asthma exacerbation during stepwise dose reduction of inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:406–412
- 34 Jatakanon A, Lim S, Barnes P. Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:64–72
- 35 Deykin A, Lazarus S, Fahy J, et al. Sputum eosinophil counts predict asthma control after discontinuation of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:720–727
- 36 Heffler E, Guida G, Marsico P, et al. Exhaled nitric oxide as a diagnostic test for asthma in rhinitic patients with asthmatic symptoms. *100:1981–1987*
- 37 Brightling CE, Symon FA, Birring SS, et al. Comparison of airway immunopathology of eosinophilic bronchitis and asthma. *Thorax* 2003; 58:528–532
- 38 Jouaville LF, Annesi-Maesano I, Nguyen LT, et al. Interrelationships among asthma, atopy, rhinitis and exhaled nitric oxide in a population-based sample of children. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:1506–1511
- 39 Deykin A, Massaro AF, Drazen JM, et al. Exhaled nitric oxide as a diagnostic test for asthma: online versus offline techniques and effect of flow rate. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1597–1601
- 40 Dupont LJ, Demedts MG, Verleden GM. Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. *Chest* 2003; 123:751–756
- 41 Smith AD, Cowan JO, Filsell S, et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:473–478
- 42 Malmberg LP, Pelkonen AS, Haahtela T, et al. Exhaled nitric oxide rather than lung function distinguishes preschool children with probable asthma. *Thorax* 2003; 58:494–499
- 43 Stirling RG, Kharitonov SA, Campbell D, et al. Increase in exhaled nitric oxide levels in patients with difficult asthma and correlation with symptoms and disease severity despite treatment with oral and inhaled corticosteroids. *Thorax* 1998; 53:1030–1034
- 44 Henriksen AH, Lingaas-Holmen T, Sue-Chu M, et al. Combined use of exhaled nitric oxide and airway hyperresponsiveness in characterizing asthma in a large population survey. *Eur Respir J* 2000; 15:849–855
- 45 Zietkowski Z, Bodzenta-Lukaszyk A, Tomasiak M, et al. Comparison of exhaled nitric oxide measurement with conventional tests in steroid-naïve asthma patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16:239–246
- 46 Silvestri M, Sabatini F, Spallarossa D, et al. Exhaled nitric oxide levels in non-allergic and allergic mono- or polysensitized children with asthma. *Thorax* 2001; 56:857–862
- 47 Kharitonov SA, Donnelly LE, Montuschi P, et al. Dose-dependent onset and cessation of action of inhaled budesonide on exhaled nitric oxide and symptoms in mild asthma. *Thorax* 2002; 57:889–896
- 48 Leung TF, Wong GWK, Ko FWS, et al. Clinical and atopic parameters and airway inflammatory markers in childhood asthma: a factor analysis. *Thorax* 2005; 60:822–826
- 49 Moore W, Bleecker E, Curran-Everett D, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:405–413
- 50 Spergel J, Fogg M, Bokszczanin-Knosala A. Correlation of exhaled nitric oxide, spirometry and asthma symptoms. *J Asthma* 2005; 42:879–883
- 51 Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:418–424
- 52 Chatkin J, Ansarin K, Silkoff P, et al. Exhaled nitric oxide as a noninvasive assessment of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1810–1813
- 53 Li AM, Lex C, Zacharasiewicz A, et al. Cough frequency in children with stable asthma: correlation with lung function, exhaled nitric oxide, and sputum eosinophil count. *Thorax* 2003; 58:974–978
- 54 Hahn P, Morgenthaler T, Lim KG. Use of exhaled nitric oxide in predicting response to inhaled corticosteroids for chronic cough. *Mayo Clin Proc* 2007; 82:1350–1355
- 55 Buchvald F, Hermansen MN, Nielsen KG, et al. Exhaled nitric oxide predicts exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic school children. *Chest* 2005; 128:1964–1967
- 56 Little SA, Chalmers GW, MacLeod KJ, et al. Non-invasive markers of airway inflammation as predictors of oral steroid responsiveness in asthma. *Thorax* 2000; 55:232–234

- 57 Szeffler S, Phillips BR, Martinez F, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *2005*; 115:233–242
- 58 Zeiger RS, Szeffler SJ, Phillips BR, et al. Response profiles to fluticasone and montelukast in mild-to-moderate persistent childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:45–52
- 59 Zietkowski Z, Kucharewicz I, Bodzenta-Lukaszyk A. The influence of inhaled corticosteroids on exhaled nitric oxide in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005; 99:816–824
- 60 Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, et al. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:453–459
- 61 Silkoff PE, McClean P, Spino M, et al. Dose-response relationship and reproducibility of the fall in exhaled nitric oxide after inhaled beclomethasone dipropionate therapy in asthma patients. *Chest* 2001; 119:1322–1328
- 62 Bisgaard H, Loland L, Oj JA. NO in exhaled air of asthmatic children is reduced by the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1227–1231
- 63 Sandrini A, Ferreira IM, Gutierrez C, et al. Effect of montelukast on exhaled nitric oxide and nonvolatile markers of inflammation in mild asthma. *Chest* 2003; 124: 1334–1340
- 64 Dempsey OJ, Fowler SJ, Wilson A, et al. Effects of adding either a leukotriene receptor antagonist or low-dose theophylline to a low or medium dose of inhaled corticosteroid in patients with persistent asthma. *Chest* 2002; 122:151–159
- 65 Bratton D, Lanz M, Miyazawa N, et al. Exhaled nitric oxide before and after montelukast sodium therapy in school-age children with chronic asthma: a preliminary study. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28:402–407
- 66 Carra S, Gagliardi L, Zanconato S, et al. Budesonide but not nedocromil sodium reduces exhaled nitric oxide levels in asthmatic children. *Respir Med* 2001; 95:734–739
- 67 Lim SAM, Tomita K, Carramori G, et al. Low-dose theophylline reduces eosinophilic inflammation but not exhaled nitric oxide in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:273–276
- 68 Zacharasiewicz A, Wilson N, Lex C, et al. Clinical use of noninvasive measurements of airway inflammation in steroid reduction in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:1077–1082
- 69 Pijnenburg MW, Bakker EM, Hop WC, et al. Titrating steroids on exhaled nitric oxide in children with asthma: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:831–836
- 70 Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, et al. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005; 352:2163–2173
- 71 Prieto L, Bruno L, Gutierrez V, et al. Airway responsiveness to adenosine 5'-monophosphate and exhaled nitric oxide measurements: predictive value as markers for reducing the dose of inhaled corticosteroids in asthmatic subjects. *Chest* 2003; 124:1325–1333
- 72 Gelb AF, Flynn Taylor C, Shinar CM, et al. Role of spirometry and exhaled nitric oxide to predict exacerbations in treated asthmatics. *Chest* 2006; 129:1492–1499
- 73 Harkins M, Fiato K, Iwamoto G. Exhaled nitric oxide predicts asthma exacerbation. *J Asthma* 2004; 41:471–476
- 74 Pijnenburg MW, Hofhuis W, Hop WC, et al. Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission. *Thorax* 2005; 60:215–218
- 75 Beck-Ripp J, Griese M, Arenz S, et al. Changes of exhaled nitric oxide during steroid treatment of childhood asthma. *Eur Respir J* 2002; 19:1015–1019
- 76 Katsara M, Donnelly D, Iqbal S, et al. Relationship between exhaled nitric oxide levels and compliance with inhaled corticosteroids in asthmatic children. *Respir Med* 2006; 100:1512–1517
- 77 Ehrs P-O, Sundblad B-M, Larsson K. Quality of life and inflammatory markers in mild asthma. *Chest* 2006; 129:624–631
- 78 American Thoracic Society. Recommendations for standardized procedures for the online and offline 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. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:2104–2117
- 79 Silkoff P, Carlson M, Bourke T, et al. The Aerocrine exhaled nitric oxide monitoring system NIOX is cleared by the US Food and Drug Administration for monitoring therapy in asthma. 2004; 114:1241–1256
- 80 Menzies D, Nair A, Lipworth BJ. Portable exhaled nitric oxide measurement: comparison with the “gold standard” technique. *Chest* 2007; 131:410–414
- 81 Hailey D. Emerging technology list: nitric oxide measurement system (NIOX) for monitoring response to asthma treatment. Ottawa, ON, Canada: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, 2004
- 82 Ahlberg E. Breathmeter “sniffs out disease.” *Wall Street Journal*. October 1, 2003
- 83 Lefevre F. Exhaled nitric oxide monitoring as a guide to treatment decisions in chronic asthma. In: Program A, ed. Chicago, IL: Blue Cross and Blue Shield Association Technology Center, 2006; 1–26
- 84 Gill M, Walker S, Khan A, et al. Exhaled nitric oxide levels during acute asthma exacerbation. *Acad Emerg Med* 2005; 12:579–586
- 85 Berlin JA, Rennie D. Measuring the quality of trials: the quality of quality scales. *JAMA* 1999; 282:1083–1085
- 86 Shaw DE, Berry MA, Thomas M, et al. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:231–237
- 87 Taylor DR. Exhaled NO: forward, backward or sideways? *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:221–223
- 88 Berry MA, Shaw DE, Green RH, et al. The use of exhaled nitric oxide concentration to identify eosinophilic airway inflammation: an observational study in adults with asthma. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:1175–1179
- 89 Lemièrre C, Ernst P, Olivenstein R, et al. Airway inflammation assessed by invasive and noninvasive means in severe asthma: eosinophilic and noneosinophilic phenotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:1033–1039
- 90 Fritsch M, Uxa S, Horak FJ, et al. Exhaled nitric oxide in the management of childhood asthma: a prospective 6-months study. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41:855–862
- 91 Kharitonov S, Yates D, Chung K, et al. Changes in the dose of inhaled steroid affect exhaled nitric oxide levels in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1996; 9:196–201
- 92 Kharitonov SA, Barnes PJ. Does exhaled nitric oxide reflect asthma control? Yes, it does! *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:727–728
- 93 Taylor DR. Nitric oxide as a clinical guide for asthma management. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:259–262
- 94 Keen C, Olin A-C, Edentoft A, et al. Airway nitric oxide in patients with cystic fibrosis is associated with pancreatic function, *Pseudomonas* infection, and polyunsaturated fatty acids. *Chest* 2007; 131:1857–1864
- 95 Kharitonov SA, Gonio F, Kelly C, et al. Reproducibility of exhaled nitric oxide measurements in healthy and asthmatic adults and children. *Eur Respir J* 2003; 21:433–438

- 96 Buchvald F, Baraldi E, Carraro S, et al. Measurements of exhaled nitric oxide in healthy subjects age 4 to 17 years. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:1130–1136
- 97 Arora R, Thornblade C, Dauby P, et al. Exhaled nitric oxide levels in military recruits with new onset asthma. *Allergy Asthma Proc* 2006; 27:493–498
- 98 Pijnenburg MW, Floor SE, Hop WC, et al. Daily ambulatory exhaled nitric oxide measurements in asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17:189–193
- 99 Olin A-C, Rosengren A, Thelle DS, et al. Height, age, and atopy are associated with fraction of exhaled nitric oxide in a large adult general population sample. *Chest* 2006; 130:1319–1325
- 100 Yates DH, Kharitonov SA, Barnes PJ. Effect of short- and long-acting inhaled β_2 -agonists on exhaled nitric oxide in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1997; 10:1483–1488
- 101 Rolla G, Guida G, Heffler E, et al. Diagnostic classification of persistent rhinitis and its relationship to exhaled nitric oxide and asthma: a clinical study of a consecutive series of patients. *Chest* 2007; 131:1345–1352
- 102 Silkoff PE, McClean PA, Slutsky AS, et al. Marked flow-dependence of exhaled nitric oxide using a new technique to exclude nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:260–267
- 103 Sacco O, Sale R, Silvestri M, et al. Total and allergen-specific IgE levels in serum reflect blood eosinophilia and fractional exhaled nitric oxide concentrations but not pulmonary functions in allergic asthmatic children sensitized to house dust mites. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14:475–481
- 104 Ho L-P, Wood FT, Robson A, et al. Atopy influences exhaled nitric oxide levels in adult asthmatics. *Chest* 2000; 118:1327–1331
- 105 Horváth I, Barnes PJ. Exhaled monoxides in asymptomatic atopic subjects. *Clin Exp Allergy* 1999; 29:1276–1280
- 106 Kimberly B, Nejadnik B, Giraud G, et al. Nasal contribution to exhaled nitric oxide at rest and during breathholding in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:829–836
- 107 Kharitonov SA, Wells A, O'Connor B. Elevated levels of exhaled nitric oxide in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1889–1893
- 108 Agusti AG, Villaverde JM, Togores B, et al. Serial measurements of exhaled nitric oxide during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 14:523–528
- 109 Vints A-M, Oostveen E, Eeckhaut G, et al. Time-dependent effect of nitrate-rich meals on exhaled nitric oxide in healthy subjects. *Chest* 2005; 128:2465–2470
- 110 Soderman C, Leone A, Furst V, et al. Endogenous nitric oxide in exhaled air from patients with liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32:591–597
- 111 Silkoff P, Cameroni M, Tremblay L. Exhaled nitric oxide in human lung transplantation: a noninvasive marker of acute rejection. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1822–1828
- 112 Gabbay ELI, Haydn Walters E, Orsida B, et al. Post-lung transplant bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) is characterized by increased exhaled nitric oxide levels and epithelial inducible nitric oxide synthase. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2182–2187
- 113 Liu C, Wang C, Chen T. Increased level of exhaled nitric oxide and up-regulation of inducible nitric oxide synthase in patients with primary lung cancer. *Br J Cancer* 1998; 78:534–541
- 114 de Gouw H, Grünberg K, Schot R, et al. Relationship between exhaled nitric oxide and airway hyperresponsiveness following experimental rhinoviral infection in asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1998; 11:126–132
- 115 Rolla G, Brussino L, Bertero M, et al. Increased nitric oxide in exhaled air of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997; 24:1066–1071
- 116 Wang C, Liu C, Lin H. Increase exhaled nitric oxide in active pulmonary tuberculosis due to inducible NO synthase upregulation in alveolar macrophages. *Eur Respir J* 1998; 11:809–815
- 117 Kharitonov SA, Yates D, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of normal human subjects with upper respiratory tract infections. *Eur Respir J* 1995; 8:295–297
- 118 Silkoff PE, Wakita S, Chatkin J, et al. Exhaled nitric oxide after β_2 -agonist inhalation and spirometry in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:940–944
- 119 Yates DH, Kharitonov SA, Robbins RA, et al. The effect of alcohol ingestion on exhaled nitric oxide. *Eur Respir J* 1996; 9:1130–1133
- 120 de Gouw H, Hendriks J, Wolterman A, et al. Exhaled nitric oxide (NO) is reduced shortly after bronchoconstriction to direct and indirect stimuli in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:315–319
- 121 Kharitonov SA, Robbins R, Yates DH, et al. Acute and chronic effects of cigarette smoking on exhaled oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:609–612
- 122 Horvath I, Loukides S, Wodehouse T, et al. Comparison of exhaled and nasal nitric oxide and exhaled carbon monoxide levels in bronchiectatic patients with and without primary ciliary dyskinesia. *Thorax* 2003; 58:68–72
- 123 Karadag B, James AJ, Gultekin E, et al. Nasal and lower airway level of nitric oxide in children with primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 1999; 13:1402–1405
- 124 Narang I, Ersu R, Wilson NM, et al. Nitric oxide in chronic airway inflammation in children: diagnostic use and pathophysiological significance. *Thorax* 2002; 57:586–589
- 125 Ho LP, Innes JA, Greening AP. Exhaled nitric oxide is not elevated in the inflammatory airways diseases of cystic fibrosis and bronchiectasis. *Eur Respir J* 1998; 12:1290–1294
- 126 Rolla G, Heffler E, Guida G, et al. Exhaled NO in diffuse alveolar haemorrhage. *Thorax* 2005; 60:614–615
- 127 Gabriele C, Pijnenburg MWH, Monti F, et al. The effect of spirometry and exercise on exhaled nitric oxide in asthmatic children. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16:243–247
- 128 Loveless M, Phillips C, Giraud G, et al. Decreased exhaled nitric oxide in subjects with HIV infection. *Thorax* 1997; 52:185–186
- 129 Tsang KW, Leung R, Fung PC, et al. Exhaled and sputum nitric oxide in bronchiectasis: correlation with clinical parameters. *Chest* 2002; 121:88–94
- 130 Taylor ES, Smith AD, Cowan JO, et al. Effect of caffeine ingestion on exhaled nitric oxide measurements in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:1019–1021
- 131 Turner SW, Craig LCA, Harbour PJ, et al. Carbonated drink consumption and increased exhaled nitric oxide in atopic children. *Eur Respir J* 2007; 30:1463–1464
- 132 Deykin A, Massaro AF, Coulston E, et al. Exhaled nitric oxide following repeated spirometry or repeated plethysmography in healthy individuals. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1237–1240
- 133 Haahtela T, Tamminen K, Malmberg LP, et al. Formoterol as needed with or without budesonide in patients with intermittent asthma and raised NO levels in exhaled air: a SOMA study. *Eur Respir J* 2006; 28:748–755
- 134 Maziak W, Loukides S, Culpitt S, et al. Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:998–1002