

# Medizinische und gesundheitsökonomische Bedeutung der Messung von Stickstoffmonoxid in der Ausatemluft (FeNO) bei Erwachsenen mit Asthma: Gemeinsames Positionspapier von DGP, BdP, DGAKI und AEDA

## Clinical and economic role of FeNO measurements in adults with asthma

### Autorinnen/Autoren

Marek Lommatzsch<sup>1</sup>, Roland Buhl<sup>2</sup>, Christian Taube<sup>3</sup>, Eckard Hamelmann<sup>4</sup>, Ludger Klimek<sup>5</sup>, Susanna Jörger-Tuti<sup>6</sup>, Marcus Joest<sup>7</sup>, Sebastian Sohrab<sup>8</sup>

### Institute

- 1 Klinik für Pneumologie, Allergologie und Internistische Intensivmedizin, Universitätsmedizin Rostock, Rostock, Deutschland
- 2 Klinik für Pneumologie, Zentrum für Thoraxerkrankungen, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland
- 3 Ruhrlandklinik – Klinik für Pneumologie, Universitätsmedizin Essen, Essen, Deutschland
- 4 Pädiatrie, Universität Bielefeld, Bielefeld, Deutschland
- 5 Zentrum für Rhinologie und Allergologie, Wiesbaden, Deutschland
- 6 SiegburgMed Pneumologie, Siegburg, Deutschland
- 7 Lungen- und Allergiezentrum, Bonn, Deutschland
- 8 Neudorfer Lungenpraxis, Duisburg, Deutschland

### Schlüsselwörter

Asthma, FeNO, Leitlinien

### Keywords

asthma, FeNO, guidelines

eingereicht 10.3.2026

akzeptiert nach Revision 12.3.2026

online publiziert 16.4.2026

### Bibliografie

Pneumologie 2026; 80: 341–349

DOI 10.1055/a-2834-1743

ISSN 0934-8387

© 2026. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Oswald-Hesse-Straße 50, 70469 Stuttgart, Germany

### Korrespondenzadresse

Prof. Marek Lommatzsch, Klinik für Pneumologie, Allergologie und Internistische Intensivmedizin, Universitätsmedizin Rostock, Ernst-Heydemann-Straße 6, 18057 Rostock, Deutschland  
marek.lommatzsch@med.uni-rostock.de

### ZUSAMMENFASSUNG

Nationale und internationale fachärztliche Leitlinien sehen zu Recht die FeNO-Messung als unverzichtbares Element der Diagnostik und des effizienten Managements von Asthma an. Die Bestimmung von FeNO in der fachärztlichen Praxis führt zu einer verbesserten Versorgung von Patienten mit Asthma, durch (1) verbesserte Diagnostik von Asthma, (2) bessere Steuerung der inhalativen Therapie, (3) genauere Prüfung der Adhärenz und (4) präzisere Evaluation einer potentiellen Biologikatherapie. Eine regelmäßige Bestimmung des FeNO sollte daher essentieller Bestandteil der fachärztlichen Betreuung von Patienten mit Asthma in Deutschland sein. Ein verbessertes Asthma-Management durch FeNO-Messungen hat auch erhebliche gesundheitsökonomische Auswirkungen, durch Reduktion von direkten und indirekten Kosten. Eine Vergütung der FeNO-Messung über die gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) würde daher nicht nur zu einer besseren Versorgung von Asthma-Patienten, sondern auch zu einer Reduktion von Kosten in Deutschland führen.

### ABSTRACT

According to national and international asthma guidelines, FeNO measurement is an indispensable element in the diagnosis and efficient management of asthma. Testing FeNO in a specialist medical care leads to improved treatment of patients with asthma through (1) improved diagnosis of asthma, (2) better control of inhaled therapy, (3) more accurate assessment of adherence, and (4) more precise evaluation of potential biologic therapy. Regular FeNO measurement should therefore be an essential part of specialist care for asthma patients in Germany. Improved asthma management through FeNO measurement also has significant health economic implications as it reduces direct and indirect costs. Reimbursement of FeNO measurement by statutory health insurance (GKV) would therefore not only lead to better care for asthma patients, but also to a reduction in healthcare costs in Germany.

## Einleitung

Asthma ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen weltweit [1]. Im Jahr 2013 wurde die Asthma-Lebenszeitprävalenz in Deutschland mit 8,6% beziffert [2], im Jahr 2015 gaben 6,2% der Erwachsenen in Deutschland das Bestehen eines Asthma in den letzten 12 Monaten an [3]. Somit ist davon auszugehen, dass in Deutschland aktuell etwa 5 Mio. Menschen von Asthma betroffen sind. Asthma ist eine chronisch-entzündliche Entzündung der Atemwege, welche durch eine meist variable Atemwegsobstruktion und Symptome wie Luftnot, Husten und Brustenge charakterisiert ist [4]. Aktuelle Asthma-Leitlinien empfehlen eine phänotypspezifische anti-entzündliche Therapie, mit dem Ziel einer Symptombefreiheit und langfristigen Asthma-Remission: einerseits eine individuelle inhalative Therapie basierend auf inhalativen Steroiden (ICS), oft ergänzt um langwirksame Bronchodilatoren, andererseits systemische Therapien, wie Allergenimmuntherapien (bei allergischen Asthma-Formen) oder Biologikatherapien (bei schwerem Asthma) [5,6]. Die Erkrankung Asthma verursacht erhebliche direkte und indirekte Kosten für das Gesundheitssystem und die Wirtschaft. Trotz verfügbarer hochwirksamer Therapien sind Versorgung und Asthma-Kontrolle der Patienten in Deutschland suboptimal [7]. Dies führt zu vermeidbaren Exazerbationen, Notaufnahmeverstellungen, Krankenhausaufhalten, Prednisolon-Nebenwirkungen und beruflichen und schulischen Krankheitsausfällen sowie zu vermeidbaren direkten (Medikamente, Arztbesuche, Notaufnahmebehandlungen, Krankenhausaufhalte) und indirekten Kosten (Arbeitsunfähigkeit, Produktivitätsverlust, Frühberentung). Allein ein einziger Krankenhausaufenthalt aufgrund schwerer Asthma-Exazerbation verursacht Kosten von mehreren 1000 Euro [8].

Die derzeit suboptimale Versorgung von Patienten mit Asthma beruht auf vier wesentlichen Limitationen des gegenwärtigen Asthma-Managements:

1. *Unzureichende Sensitivität und Spezifität der bisherigen Verfahren zur Sicherung der Diagnose Asthma (Anamnese, körperliche Untersuchung, Lungenfunktionsprüfungen):* Viele Patienten mit asthmatypischer Atemwegsentzündung zeigen normale Lungenfunktionswerte und können aufgrund der Variabilität ihrer Beschwerden zum Zeitpunkt der ärztlichen Vorstellung beschwerdefrei sein. Als Konsequenz der Unterdiagnose bleibt ein Asthma undiagnostiziert und unbehandelt. Umgekehrt können bei Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion und asthmaähnlichen Beschwerden andere Erkrankungen als Asthma vorliegen (Überdiagnose), sodass aufgrund der Fehldiagnose Asthma nicht indizierte, kostenintensive Asthma-Medikamente verordnet werden.
2. *Zu geringe oder zu hohe ICS-Dosierung:* Ohne objektive, den Schweregrad der asthmatischen Entzündung abbildende Parameter ist die individuelle Anpassung der ICS-Dosis schwierig. Dies führt häufig zur Über- oder Unterdosierung der ICS mit entsprechenden Konsequenzen. Eine ICS-Überdosierung erhöht das Risiko lokaler und systemischer Nebenwirkungen und verursacht unnötige Kosten, während die ICS-Unterdosierung zu unzureichender Entzündungskontrolle und dadurch unzureichender Asthma-Kontrolle,

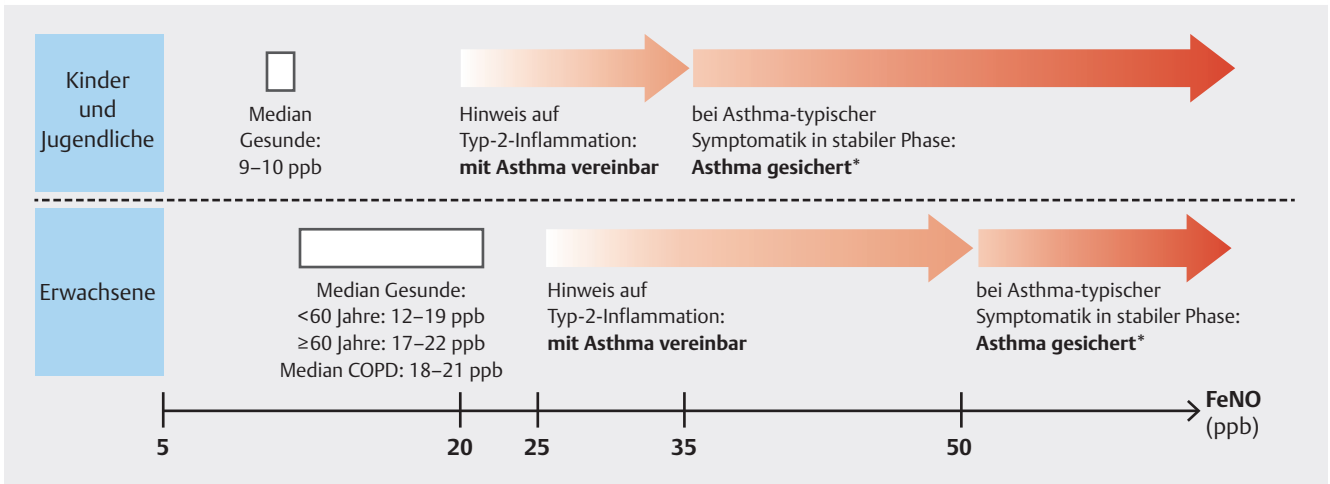
erhöhtem Exazerbationsrisiko und vermeidbaren Krankenhausaufhalten führt.

3. *Mangelnde Unterscheidung zwischen fehlender Therapieadhärenz und fehlendem Therapieansprechen bei Patienten mit unzureichender Asthma-Kontrolle:* Bei Patienten mit unzureichender Asthma-Kontrolle kann im kurzen Wirklichkeitsausschnitt des Praxisbesuchs mit den konventionellen Methoden (Anamnese, Lungenfunktionsprüfungen) nicht sicher zwischen Non-Adhärenz und fehlendem Therapieansprechen unterschieden werden. Dies führt zu einer kostenintensiven Übertherapie, bis hin zur Verordnung nicht notwendiger Biologikatherapien.
4. *Fehldiagnosen von schwerem Asthma und falsche Biologikalauswahl:* Bei Patienten, die unter maximaler inhalativer Therapie symptomatisch bleiben, kann mit konventionellen Methoden ohne Biomarkerbestimmung oft nicht zwischen schwerem therapierefraktärem Asthma und anderen Ursachen der Beschwerden unterschieden werden, infolgedessen Patienten mit Biologika behandelt werden, die Biologikatherapien weder benötigen noch von diesen profitieren. In gleicher Weise kann bei Patienten mit schwerem Asthma ohne Biomarkerbestimmung das falsche Biologikum ausgewählt werden, wiederum mit der Folge persistierender, kostenintensiver Exazerbationen und Krankenhausaufhalten.

Die Bestimmung von asthmarelevanten Biomarkern, insbesondere die FeNO-Messung [9–12], kann diese Limitationen im fachärztlichen Asthma-Management deutlich reduzieren. In Ländern wie Großbritannien, der Schweiz oder der Tschechischen Republik wird die FeNO-Bestimmung daher bereits von den gesetzlichen Krankenversicherungen übernommen, in Deutschland ist es bislang noch eine Individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) für die gesetzlich versicherten Patienten. Die Grundlagen und die medizinische und ökonomische Bedeutung der FeNO-Messung sollen nachfolgend dargelegt werden.

## Grundlagen der FeNO-Messung

Die Fraktion des exhalierten Stickstoffmonoxids (FeNO, gemessen in Molekülen pro einer Milliarde Molekülen, ppb) ist ein nichtinvasiver Parameter der Atemwegsentzündung bei Asthma. NO in der Ausatemluft stammt v. a. aus dem Atemwegsepithel, erhöhte FeNO-Werte korrelieren mit der für Asthma typischen Typ-2-Inflammation [9,13,14]. Es handelt sich um einen nichtinvasiven Point-of-Care-Test, der Wert steht unmittelbar nach der Messung der behandelnden Ärztin/dem behandelnden Arzt zur Verfügung und ist somit sehr praxistauglich. Die FeNO-Messung im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter ist technisch schnell und einfach durchzuführen und sehr gut reproduzierbar [15]. Gemessen wird der NO-Gehalt in der Ausatemluft bei einer Flussrate von 50 ml/s (FeNO<sub>50</sub>), die untere Nachweisgrenze ist 5 ppb [16]. Auch bei gesunden Menschen ist NO in der Ausatemluft nachweisbar. Die FeNO-Normalwerte sind altersabhängig: Bei gesunden Kindern und Jugendlichen finden sich Medianwerte von 9–10 ppb (oberer Normbereich bis 36 ppb), bei gesunden Erwachsenen unter 60 Jahren Medianwerte zwischen 12–19 ppb (oberer Normbereich bis 42 ppb) und



► **Abb. 1** Normalwerte von FeNO je nach Altersgruppe und Grenzwerte für Hinweise auf Vorliegen einer Typ-2-Inflammation bzw. eines Asthma. \*Gemäß der europäischen [25] und britischen [24] Asthma-Leitlinie.

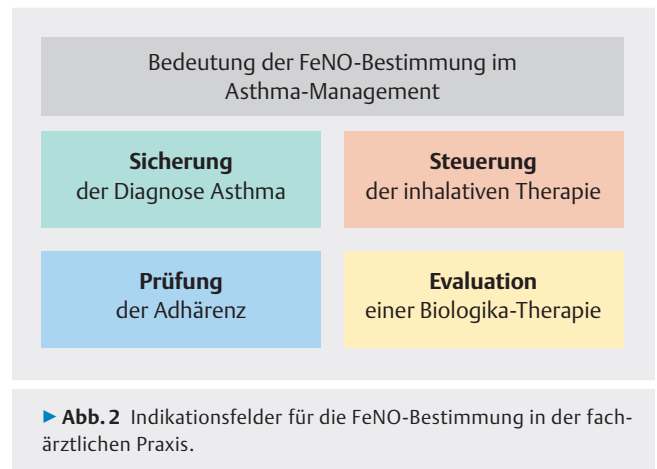
bei Erwachsenen über 60 Jahren Medianwerte zwischen 17–22 ppb (oberer Normbereich bis 50 ppb) [17–20] (► **Abb. 1**). Somit ist ein FeNO-Wert > 35 ppb bei Kindern und Jugendlichen und ein FeNO-Wert > 50 ppb bei Erwachsenen als sicher pathologisch einzustufen, dies entspricht auch den empfohlenen Grenzwerten der *American Thoracic Society* (ATS) für deutlich erhöhte FeNO-Werte [15] (► **Abb. 1**). Als Hinweise auf das Vorliegen einer Typ-2-Inflammation werden niedrigere Grenzwerte angegeben: Die *Global Initiative for Asthma* (GINA) [21] empfiehlt einen einheitlichen Grenzwert von  $\geq 20$  ppb für alle Altersgruppen, die ATS unterscheidet zwischen einem Grenzwert für Kinder und Jugendliche ( $\geq 20$  ppb) und für Erwachsene ( $\geq 25$  ppb) [9] (► **Abb. 1**). Neben dem Alter wird der FeNO-Wert beeinflusst durch das Geschlecht (etwas höhere Werte bei Männern als bei Frauen), die Körpergröße (etwas höhere Werte bei größeren als bei kleineren Menschen) und das Vorliegen von Allergien (diese können den Wert erhöhen) [22]: Aktives Zigarettenrauchen, nicht jedoch früheres Zigarettenrauchen, und Therapien mit inhalativen Steroiden (ICS) senken den FeNO-Wert, bestimmte Atemwegsinfektionen können hingegen FeNO-Werte temporär steigern [22, 23].

## Bedeutung der FeNO-Messung im Asthma-Management

Die Bestimmung des FeNO hat in der fachärztlichen Praxis für das Management von Asthma eine zentrale Bedeutung. FeNO-Messungen sind daher Teil der diagnostischen Algorithmen und der Asthma-Management-Empfehlungen nationaler [5, 24] und internationaler fachärztlicher Leitlinien [21, 25, 26]. Die Bedeutung der FeNO-Messung bezieht sich hierbei auf **4 Indikationsfelder** im klinischen Alltag (► **Abb. 2**):

### 1. Sicherung der Diagnose Asthma

Erhöhte FeNO-Werte sind für Asthma typisch und Spiegelbild der dem Asthma zugrundeliegenden Typ-2-Inflammation [21]. Die Typ-2-Inflammation umfasst bei Asthma sowohl allergische



► **Abb. 2** Indikationsfelder für die FeNO-Bestimmung in der fachärztlichen Praxis.

als auch nicht-allergischen Formen, die Expression von Typ-2-Markern (inklusive FeNO) ist beim intrinsischen (nicht-allergischen) Asthma stärker als bei Patienten mit allergischem Asthma [27]. Asthma-Exazerbationen führen zu einer weiteren Steigerung der FeNO-Werte [28]. Die Bestimmung des FeNO ist hilfreich bei der Sicherung der Asthma-Diagnose, insbesondere bei Patienten ohne regelmäßige Therapie mit inhalativen Steroiden (ICS) [29]. Zwar schließen niedrige FeNO-Werte das Vorliegen eines Asthma nicht aus, dennoch gilt: je höher der FeNO-Wert, desto wahrscheinlicher die Diagnose Asthma [30]. In der Leitlinie der *European Respiratory Society* (ERS) aus dem Jahr 2022 zur Asthma-Diagnostik bei Erwachsenen wird ein FeNO-Cut-off  $\geq 50$  ppb bei asthmatypischer Symptomatik als sicheres diagnostisches Kriterium für Asthma aufgeführt [25]. Die britische Asthma-Leitlinie (BTS, NICE, SIGN) aus dem Jahr 2024 [24] hat die bislang umfangreichste Evidenzrecherche zur diagnostischen Bedeutung von FeNO bei Asthma veröffentlicht (Analyse von 21 Studien bei Erwachsenen und 7 Studien bei Kindern und Jugendlichen) [31]. Bei Vorliegen von asthmatypischen Symptomen bei Kindern und Jugendlichen beträgt bei einem Cut-off von  $\geq 25$  ppb die Spezifität für die Diagnose

Asthma 92 %, bei  $\geq 35$  ppb 99 %, bei  $\geq 50$  ppb 100 % [31]. Bei Vorliegen von asthmatischen Symptomen bei Erwachsenen beträgt bei einem Cut-off von  $\geq 40$  ppb die Spezifität für die Diagnose Asthma 87 %, bei  $\geq 50$  ppb 99 % [31]. Die britische Asthma-Leitlinie [24] sieht zudem in den ökonomischen Analysen die FeNO-Messung in der Asthma-Diagnostik als kosteneffektiv an [31] und empfiehlt eine FeNO-Messung als *initialen* diagnostischen Test bei klinischem Verdacht auf Asthma. Die diagnostischen Algorithmen der europäischen (ERS) [25] und der britischen Asthma-Leitlinie (BTS, NICE, SIGN) [24] sehen auf Basis der Evidenzrecherchen vor, dass bei Vorliegen eines FeNO-Wertes  $\geq 50$  ppb (Erwachsene) bzw.  $\geq 35$  ppb (Kinder und Jugendliche) und Vorliegen typischer Asthma-Symptome die Diagnose Asthma gestellt werden soll (ohne weitere zusätzliche Diagnostik).

Exraucher mit COPD weisen keine erhöhten FeNO-Werte auf (Mittelwerte: 18–21 ppb [32–35], im Vergleich zu Mittelwerten gesunder Gleichaltriger von 17–22 ppb [18, 19]), bei aktuellen Rauchern mit COPD sind die FeNO-Werte noch niedriger [36] (► **Abb. 1**). Bei Patienten mit COPD ohne Eosinophilenvermehrung sind die FeNO-Werte immer  $< 50$  ppb [36], nur bei zusätzlicher Asthma-Komponente oder während einer COPD-Exazerbation sind die FeNO-Werte höher [34, 37]. Somit sichert der Nachweis eines FeNO-Wertes  $\geq 50$  ppb außerhalb einer Exazerbation bei Rauchern oder Exrauchern mit asthmatischen Symptomen die Diagnose Asthma, entweder anstatt der Diagnose COPD oder als zusätzliche Asthma-Diagnose bei gleichzeitigem Vorliegen von Asthma und COPD.

## 2. Steuerung der inhalativen Therapie

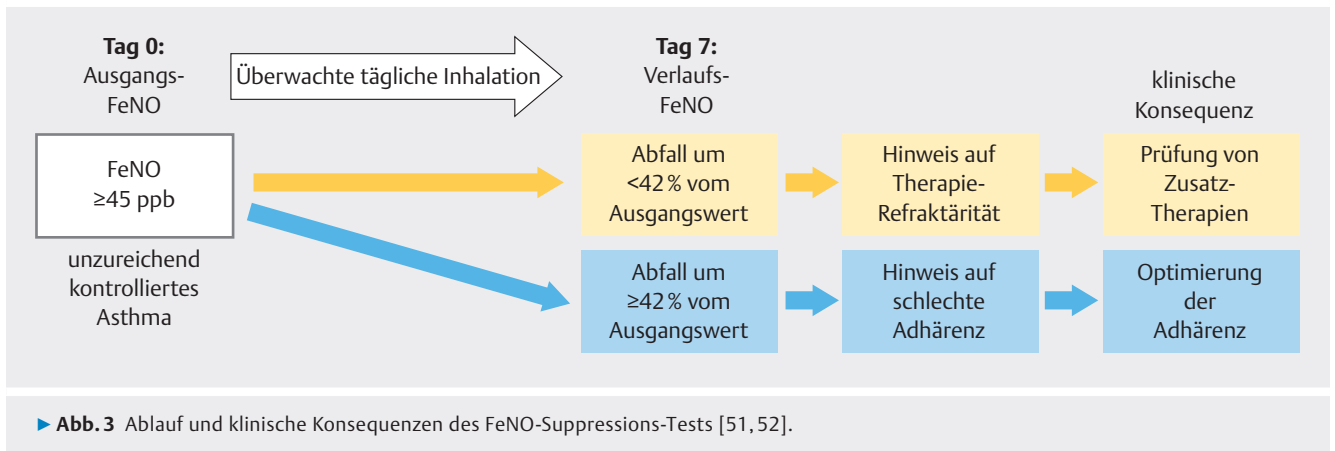
Erhöhte FeNO-Werte ( $\geq 20$  ppb bei Kindern und Jugendlichen bzw.  $\geq 25$  ppb bei Erwachsenen) bei Patienten mit asthmatischen Beschwerden sagen ein klinisches Ansprechen auf eine ICS-Therapie voraus, bei hohen FeNO-Werten ( $\geq 35$  ppb bei Kindern und Jugendlichen bzw.  $\geq 50$  ppb bei Erwachsenen) ist ein sehr gutes ICS-Ansprechen wahrscheinlich [14, 15, 23]. Bereits eine niedrig dosierte ICS-Dauer-Therapie senkt bei Patienten mit Asthma und guter Adhärenz die FeNO-Werte innerhalb von 14 Tagen um die Hälfte, verbunden mit deutlich verbesserter Asthma-Kontrolle [38]. Persistierend erhöhte FeNO-Werte (insbesondere FeNO-Werte  $\geq 50$  ppb) unter Therapie mit ICS mit guter Adhärenz sind Hinweis auf eine persistierende Typ-2-Inflammation in den Atemwegen. Es wird daher in allen Asthma-Leitlinien [5, 6] empfohlen, bei diesen Patienten auch bei fehlenden Beschwerden die ICS-Dosis nicht zu reduzieren. Bei niedrigen FeNO-Werten ( $< 20$  ppb bei Kindern und Jugendlichen bzw.  $< 25$  ppb bei Erwachsenen) und guter Asthma-Kontrolle kann hingegen die ICS-Dosis ohne Risiko einer Verschlechterung der Asthma-Kontrolle reduziert werden, insbesondere auch im Hinblick auf die Reduktion lokaler und systemischer ICS-Nebenwirkungen [14, 15, 23]. Bei Vorliegen einer Asthma-Remission unter Biologikatherapie wird zwar laut NVL Asthma (2024) [6] eine Reduktion der ICS-Dauertherapie zur Vermeidung von ICS-Nebenwirkungen empfohlen (Empfehlung 4–16), aufgrund des möglichen Anstieges der FeNO-Werte bei gleichzeitiger lungenfunktioneller Verschlechterung wird jedoch eine generelle Beendigung der ICS-basierten inhalativen

Dauertherapie unter einer Biologikatherapie aktuell nicht empfohlen [39].

Bei Kindern und Jugendlichen kann ein FeNO-Anstieg nach ICS-Absetzen einen Asthma-Rückfall noch vor dem Auftreten klinischer Symptome vorhersagen [40, 41]. FeNO-Werte  $\geq 50$  ppb sagen, bei gleichzeitigem Nachweis einer Bluteosinophilen-Vermehrung ( $\geq 300$  Zellen/ $\mu$ l Blut), allgemein ein erhöhtes Exazerbationsrisiko voraus [42–44]. Bei Patienten mit mittelschwerem oder schwerem Asthma, die unter einer mittelhoch dosierten ICS-LABA-Therapie nicht gut kontrolliert sind, geben die FeNO-Werte Hinweise darauf, ob eine ICS-Dosiserhöhung oder eine Hinzunahme eines langwirksamen Anticholinergikums (LAMA) zur Verbesserung der Asthma-Kontrolle sinnvoll ist. So ist bei Patienten mit FeNO-Werten  $\geq 50$  ppb (und Bluteosinophilenzahl  $\geq 300$  Zellen/ $\mu$ l) eine ICS-Dosiserhöhung die wirksamste Maßnahme, bei Patienten mit FeNO-Werten  $< 20$  ppb (und Bluteosinophilenzahlen  $< 150$  Zellen/ $\mu$ l) hingegen eine Hinzunahme eines LAMA die wirksamste Maßnahme [45]. Bei Schwangeren mit Asthma senkt eine FeNO-gesteuerte ICS-Therapie nicht nur die Exazerbationsrate und Steroidexposition der Schwangeren selbst [46], sondern auch die Asthma-Inzidenz bei den nachfolgend geborenen Kindern [47].

## 3. Prüfung der Adhärenz

Persistierend erhöhte FeNO-Werte trotz regelmäßiger und korrekter hoch dosierter ICS-Therapie können Hinweis darauf sein, dass eine Entzündung in den Atemwegen vorliegt, welche nicht auf eine ICS-Dosiserhöhung anspricht [48, 49]: Hier kann eine Biologikatherapie indiziert sein. Erhöhte FeNO-Werte trotz verordneter ICS-Therapie können aber auch auf eine schlechte Therapieadhärenz zurückzuführen sein [50]: Hier ist laut Leitlinien eine Optimierung der inhalativen Therapie und *keine* Biologikatherapie indiziert. Die Unterscheidung zwischen fehlendem ICS-Ansprechen und mangelnder ICS-Adhärenz ist daher für das Management von schwereren Asthma-Formen in der fachärztlichen Praxis von zentraler Bedeutung. Zur Beurteilung der ICS-Therapie-Adhärenz wird die sequenzielle Messung des FeNO unter kontrollierter (überwachter) ICS-Inhalation von der GINA [21] im aktuellen Dokument aus dem Jahr 2025 empfohlen (Evidenzlevel A, starke Empfehlung). Bei Patienten mit schwierigem Asthma und erhöhten FeNO-Werten (in den Studien meist  $\geq 45$  ppb) wird die tägliche ICS-Inhalation über 7 Tage entweder direkt täglich überwacht („directly observed ICS treatment“) [51] oder mittels eines am Inhalator angebrachten Sensors fernüberwacht („remotely monitored ICS treatment“) [52], und die FeNO-Werte werden vor und nach 7-tägiger Inhalationsüberwachung gemessen (sog. „FeNO-Suppressions-Test“) (► **Abb. 3**). Als Hinweis auf vorherige Non-Adhärenz gilt ein Abfall des FeNO-Werts um  $\geq 42$  % des Ausgangswerts innerhalb von 7 Tagen überwachter ICS-Therapie (► **Abb. 3**). Es wurde in zwei Studien gezeigt, dass sowohl der direkt überwachte als auch der fernüberwachte FeNO-Suppressions-Test gut zwischen fehlendem ICS-Ansprechen und mangelnder ICS-Adhärenz unterscheidet [51, 52]. Eine Langzeitstudie konnte belegen, dass durch diese Unterscheidung und die Optimierung der inhalativen Therapie bei Nichtadhärenz der Einsatz von Biologika deutlich reduziert werden konnte, bei vergleichbar gutem



Therapieansprechen [53]. Eine detaillierte Kosten-Effektivitäts-Analyse hat die finanziellen Einsparungen durch den Einsatz des FeNO-Suppressions-Tests klar belegt [54]. Der Einsatz des FeNO-Suppressions-Tests kann somit, insbesondere durch geringeren Einsatz von kostenintensiven Biologika [55], zu einer erheblichen Kostensenkung im Gesundheitssystem beitragen.

#### 4. Evaluation einer Biologikatherapie

Biologika sind Mittel der 1. Wahl bei schwerem, unter maximaler inhalativer Therapie unzureichend kontrolliertem Asthma und können zu einer starken Senkung (oder sogar vollständigen Vermeidung) von Exazerbationen und des Bedarfs an systemischen Steroiden sowie zu einer deutlichen Besserung der Asthma-Kontrolle und der Lungenfunktion bei schwerem Asthma führen [5, 6]: Voraussetzung für den Biologikatherapieerfolg ist jedoch einerseits die Sicherung der Diagnose eines schweren (therapie-refraktären) Asthma [5] und andererseits die genaue Phänotypisierung der Patienten [56]. Gemäß fachärztlicher Asthma-Leitlinie 2023 [5] wird hierfür das **ABCD**-Schema empfohlen, welches die sorgfältige Erhebung der Anamnese (z. B. Alter bei Beschwerdebeginn), die Bestimmung der Biomarker (z. B. FeNO-Werte), das Erfassen von Co-Morbiditäten (z. B. Vorliegen einer chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen) und bestimmte Dosierungsspezifika der Biologika (z. B. Therapieintervalle) umfasst. Zentraler Bestandteil der Biomarkerdiagnostik bei schwerem Asthma ist die Bestimmung des FeNO und der Bluteosinophilen (sog. „Typ-2-Marker“). Der gleichzeitige Nachweis niedriger FeNO-Werte und niedriger Eosinophilenwerte macht das Ansprechen auf die zugelassenen Biologika weniger wahrscheinlich und gibt Anlass für eine Reevaluation der Diagnose Asthma [57]. Im Gegensatz dazu sprechen hohe FeNO-Werte und/oder hohe Bluteosinophilenzahlen für ein gutes Ansprechen der verfügbaren Biologikatherapien. Eine besonders hohe FeNO-Expression macht zudem das Ansprechen auf bestimmte Biologika wie Dupilumab sehr wahrscheinlich [58]. Somit ist die FeNO-Bestimmung bei schwerem Asthma sowohl zur Klärung der generellen Frage einer Biologikatherapie als auch zur Auswahl des individuellen Biologikums unverzichtbar [5].

#### Häufigkeit der FeNO-Messung

Eine FeNO-Messung sollte bei jeder Erstdiagnose eines Asthma und bei jeder Evaluation einer Biologikatherapie erfolgen. In der Verlaufskontrolle ist i. d. R. eine FeNO-Messung alle 1–2 Quartale (2–4-mal/Jahr) ausreichend. Bei einer deutlichen Zunahme der Beschwerden bzw. einem Verlust an Asthma-Kontrolle kann eine zusätzliche FeNO-Messung sinnvoll sein. Bei jedem FeNO-Suppressions-Test soll die FeNO-Messung 2-mal erfolgen (am Tag 0 und am Tag 7) (► **Abb. 3**).

#### Gesundheitsökonomische Bedeutung

Die gesundheitsökonomische Evidenz zu FeNO-Messungen ist umfangreich, zahlreiche Kosten-Effektivitäts-Analysen und Budget-Einfluss-Analysen aus verschiedenen Ländern und Gesundheitssystemen haben die ökonomischen Vorteile der FeNO-Messung dokumentiert [59].

#### Kosten-Effektivitäts-Analysen in anderen Ländern

Kosten-Effektivitäts-Analysen bewerten das Verhältnis zwischen den Kosten einer Intervention und ihrem gesundheitlichen Nutzen, typischerweise ausgedrückt als inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (ICER) pro gewonnenem qualitätsadjustierten Lebensjahr (QALY). Ein wichtiger Teil der Kosteneinsparung ergibt sich aus der Reduktion von Asthma-Exazerbationen (um durchschnittlich 23–40%) durch ein FeNO-assistiertes Asthma-Management [60, 61]. Auch die erheblichen Kosteneinsparungen durch verbesserte Therapieadhärenz sind zu beachten [62]. Nachfolgend sind beispielhaft Kosten-Effektivitäts-Analysen aus verschiedenen Ländern aufgeführt:

1. **Schweden:** Eine umfassende gesundheitsökonomische Evaluation aus Schweden untersuchte die Kosteneffektivität von FeNO für Diagnostik und Management von Asthma-Patienten [63]. Die Analyse verwendete ein Markov-Modell, das verschiedene Asthma-Schweregrade und Behandlungspfade über einen Zeithorizont von 5 Jahren simulierte. Die FeNO-gesteuerte Strategie war in 95% der probabilistischen Sensitivitätsanalysen kosteneffektiv. Die Studie berücksichtigte direkte medizinische Kosten (Medikamente, Arztbesuche, Notaufnahmen, Krankenhausaufenthalte) sowie indirekte

- Kosten (Produktivitätsverlust). Es wurde eine jährliche Netto-Kosteneinsparung von 63 € pro Patient errechnet. Die Kosteneffektivität resultierte primär aus reduzierten Exazerbationen und optimierter Medikamentennutzung [63].
2. **USA:** Mehrere US-amerikanische Kosten-Effektivitäts-Analysen haben die ökonomischen Vorteile eines FeNO-Monitorings bestätigt. Eine Entscheidungsbaumanalyse simulierte die jährlichen Kosten und Outcomes des Asthma-Managements mit und ohne FeNO-Monitoring [64]. Die Analyse zeigte eine jährliche Kosteneinsparung bei FeNO-assistiertem Asthma-Management von 61–185 € pro Patient und Jahr bei Patienten mit seltenen Asthma-Exazerbationen bzw. 269–1130 € pro Patient und Jahr bei Patienten mit häufigen Asthma-Exazerbationen. Die Sensitivitätsanalysen zeigten zudem, dass FeNO-Monitoring über alle untersuchten Szenarien hinweg kosteneffektiv blieb, einschließlich Variationen in Exazerbationsraten, Medikamentenkosten und Asthma-Schweregrad [64].
  3. **Spanien:** Eine Kosten-Effektivitäts- und Budget-Einfluss-Analyse für das spanische Gesundheitssystem untersuchte die routinemäßige FeNO-Überwachung bei erwachsenen Patienten mit Asthma [60]. Die Studie verwendete ein Markov-Modell mit 5-Jahres-Horizont und zeigte jährliche Netto-Kosteneinsparungen von 63 € pro Patient und eine robuste Kosteneffektivität über verschiedene Sensitivitätsanalysen [60].
  4. **Kanada:** Ein umfassendes Health-Technology-Assessment aus Ontario (Kanada) evaluierte die klinische und ökonomische Bedeutung von FeNO-Messungen im Asthma-Management [65]. Das Assessment schloss systematische Reviews der klinischen Effektivität und ökonomischen Evidenz ein und kam zum Schluss, dass die FeNO-Bestimmung nicht nur klinisch nützlich, sondern auch kosteneffektiv ist [65].
2. **Reduktion von Notaufnahmeverstellungen:** Vorstellungen in Klinik-Notaufnahmen wegen Asthma-Exazerbationen verursachen Kosten von 200–500 € pro Vorstellung, die Reduktion von Exazerbationen mit nachfolgenden Notaufnahmeverstellungen aufgrund eines FeNO-Monitoring führt entsprechend zu reduzierten Kosten. Eine spanische Studie dokumentierte in der Tat signifikante Reduktionen von Notaufnahmeverstellungen bei Patienten, die FeNO-Messungen erhielten [60].
  3. **Reduktion von Medikamentenkosten:** FeNO-gesteuertes Management führt zu rationalerem Medikamenteneinsatz. Die Subgruppenanalyse der ACCURATE-Studie zeigte, dass bei Patienten mit niedrigen FeNO-Werten die ICS-Dosis sicher reduziert werden kann, was zu Medikamentenkosteneinsparungen von durchschnittlich 159 US-Dollar (etwa 135 €) pro Patient und Jahr führte [66]. Hochgerechnet auf die deutsche Asthma-Population könnten allein durch ICS-Therapie-Optimierung erhebliche Einsparungen erzielt werden. Bei Patienten mit persistierenden Symptomen, aber niedrigen FeNO-Werten kann eine unnötige Eskalation der antiinflammatorischen Therapie vermieden und somit unnötige Kosten für höher dosierte ICS, inhalative Kombinationspräparate oder Biologika verhindert werden. Biologika für schweres Asthma kosten mindestens 15.000 € pro Patient und Jahr [55]: Die Bestimmung von FeNO hilft, Patienten zu identifizieren, die wirklich auf Typ-2-gerichtete Biologika ansprechen, und vermeidet ineffektive und kostenintensive Biologikatherapieversuche bei Patienten ohne Typ-2-Inflammation [9].

## Direkte Kosteneinsparungen

Direkte Kosteneinsparungen durch FeNO-Monitoring haben mehrere Gründe:

1. **Reduktion von Krankenhausaufenthalten:** Asthma-Exazerbationen, die Krankenhausaufenthalte erfordern, sind der größte Einzelkostenfaktor bei Asthma. Ein Krankenhausaufenthalt wegen schwerer Exazerbation kostet typischerweise mehrere 1000 €, abhängig von Aufenthaltsdauer und Intensität der Behandlung. FeNO-gesteuertes Management reduziert Exazerbationen (Odds Ratio 0,60 in Metaanalysen) [61]. Bei einem angenommenen Auftreten von Exazerbationen bei 20% aller Patienten mit Asthma in Deutschland (1 Mio. von 5 Mio. Patienten) pro Jahr würden somit 400.000 Exazerbationen pro Jahr verhindert werden, was bei einer angenommenen Hospitalisierungsrate von 10% aller Exazerbationen zu 40.000 vermiedenen Krankenhausaufenthalten führt. Bei konservativ geschätzten durchschnittlichen Kosten von 3000 € pro Krankenhausaufenthalt käme es somit zu einer Einsparung von etwa 120 Millionen € pro Jahr allein durch reduzierte Hospitalisierungen.

## Indirekte Kosteneinsparungen

FeNO-Monitoring führt zu erheblichen indirekten Kosteneinsparungen:

1. **Reduktion von Arbeitsunfähigkeit:** Asthma-Exazerbationen führen zu Arbeitsunfähigkeitstagen. In Deutschland verursacht Asthma mehrere Millionen Fehltag pro Jahr. Die Reduktion von Exazerbationen durch FeNO-Monitoring führt zu weniger Arbeitsunfähigkeit und damit zu Produktivitätsgewinnen für die Volkswirtschaft. Eine schwedische Analyse berücksichtigte indirekte Kosten durch Produktivitätsverlust und zeigte, dass diese einen erheblichen Anteil der Gesamtkosten ausmachen [63]. Die Reduktion von Arbeitsunfähigkeitstagen trägt zur Kosteneffektivität von FeNO-Monitoring bei.
2. **Verbesserte Lebensqualität:** Bessere Asthma-Kontrolle durch FeNO-gesteuertes Asthma-Management führt zu verbesserter Lebensqualität, die in QALYs quantifiziert wird. Eine US-amerikanische Analyse zeigte einen QALY-Gewinn von 0,077 pro Patient und Jahr [64]. Bei etwa 5 Millionen Patienten mit Asthma in Deutschland entspricht dies einem Gesamtgewinn von 385.000 QALYs pro Jahr.
3. **Reduktion systemischer Kortikosteroidnebenwirkungen:** Wiederholte systemische Kortikosteroidgaben bei Asthma-Exazerbationen sind mit schweren Langzeitnebenwirkungen assoziiert (u. a. Osteoporose, Diabetes, Katarakt, Gewichts-

zunahme, kardiovaskuläre Erkrankungen) [67]. Die Reduktion von Exazerbationen und die Verbesserung der Asthma-Kontrolle durch FeNO-Monitoring minimieren die kumulative systemische Kortikosteroidexposition und damit assoziierte Langzeitkosten und Morbiditäten [59].

## Hochrechnung für Deutschland

Basierend auf der internationalen Evidenz [60, 63–65] lassen sich die potenziellen ökonomischen Auswirkungen für Deutschland abschätzen. Bei etwa 5 Millionen Patienten mit Asthma in Deutschland, wovon aktuellen Schätzungen zufolge 61 % unzureichend kontrolliert sind [7], würde es durch den deutschlandweiten fachärztlichen Einsatz von FeNO-Messungen im Asthma-Management zu Netto-Kosteneinsparungen von mindestens 300 Mio. € pro Jahr kommen, basierend auf einer konservativen Schätzung einer Netto-Kosteneinsparung von mindestens 60 € pro Jahr pro Patient, entsprechend internationaler Daten [60, 63, 64].

## Fazit

Nationale [5, 24] und internationale fachärztliche Leitlinien [21, 25, 26] sehen zurecht die FeNO-Messung als unverzichtbares Element der Diagnostik und des effizienten Managements von Asthma an. Die Bestimmung von FeNO in der fachärztlichen Praxis führt zu einer verbesserten Versorgung von Patienten mit Asthma, durch (1) verbesserte Diagnostik von Asthma, (2) bessere Steuerung der inhalativen Therapie, (3) genauere Prüfung der Adhärenz und (4) präzisere Evaluation einer potenziellen Biologikatherapie. Eine regelmäßige Bestimmung des FeNO sollte daher essenzieller Bestandteil der fachärztlichen Betreuung von Patienten mit Asthma in Deutschland sein. Ein verbessertes Asthma-Management durch FeNO-Messungen hat auch erhebliche gesundheitsökonomische Auswirkungen, durch Reduktion von direkten und indirekten Kosten. Eine Vergütung der FeNO-Messung über die gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) würde daher nicht nur zu einer besseren Versorgung von Asthma-Patienten, sondern auch zu einer Reduktion von Kosten in Deutschland führen.

## Interessenkonflikt

Marek Lommatzsch: Beratungshonorare oder Honorare für Vorträge: ALK, Allergopharma, Apontis, AstraZeneca, Berlin-Chemie, Boehringer-Ingelheim, Chiesi, GSK, HAL Allergy, Leti, Novartis, MSD, Sanofi, Stallergenes, TEVA. Reiskosten-Unterstützung für Kongresse: AstraZeneca, Novartis. Forschungsunterstützung: Deutsche Forschungsgemeinschaft, AstraZeneca, GSK.

Roland Buhl: Beratungshonorare oder Honorare für Vorträge: ALK, AstraZeneca, Berlin-Chemie, Boehringer-Ingelheim, Chiesi, Celltrion, Cipla, GSK, Novartis, Roche, Sanofi und TEVA.  
Christian Taube: keine.

Eckard Hamelmann: Forschungsunterstützung: BMG, BMBF, NUM, MAGS-NRW, G-BA Innovationsfonds Vortragstätigkeit: Abbvie, Aimmune, ALK, Allergopharma, Astra Zeneca, Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, DBV, GSK, Leti Pharma, Novartis, Nutricia, nutrimun, Sanofi, Stallergenes, Wolff. Beratertätigkeit: ALK, Astra Zeneca, Sanofi. Ludger Klimek: Zuschüsse und/oder Honorare von Allergopharma,

ALK Abelló, ASIT Biotech, Allergy Therapeutics, AstraZeneca, Bosch, GSK, HAL Allergie, LETI Pharma, MEDA/Mylan, Niox, Stallergenes, Quintiles, Sanofi, Lofarma, Immunotek.

Susanna Jörgen-Tuti: Reisekosten für Kongress-Reisen: Sanofi, AstraZeneca.

Marcus Joest: Beratungshonorare oder Honorare für Vorträge: AstraZeneca, Bencard Allergy, Berlin-Chemie, Boehringer-Ingelheim, Chiesi, GSK, HAL Allergy, Leti, Sanofi, Stallergenes. Reiskosten-Unterstützung für Kongresse: AstraZeneca, Bencard Allergy, Boehringer-Ingelheim, Celltrion, HAL Allergy.

Sebastian Sohrab: keine.

## Literatur

- [1] Global, regional, and national burdens of asthma and atopic dermatitis, 1990–2021, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Respir Med* 2025; 13: 425–446 doi:10.1016/S2213-2600(25)00003-7
- [2] Langen U, Schmitz R, Steppuhn H. Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 2013; 56: 698–706 doi:10.1007/s00103-012-1652-7
- [3] Steppuhn H, Kuhnert R, Scheidt-Nave C. 12-month prevalence of asthma among adults in Germany. *J Health Monit* 2017; 2: 34–42
- [4] Lommatzsch M, Brusselle GG, Canonica GW et al. Disease-modifying anti-asthmatic drugs. *Lancet* 2022; 399: 1664–1668 doi:10.1016/S0140-6736(22)00331-2
- [5] Lommatzsch M, Criée CP, de Jong CCM et al. Diagnosis and treatment of asthma: a guideline for respiratory specialists 2023 – published by the German Respiratory Society (DGP) e. V. *Pneumologie* 2023; 77: 461–543 doi:10.1055/a-2070-2135
- [6] Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) Asthma. <https://www.leitlinien.de/nvl/asthma>. 2024. 5. Aufl. AWMF-Register-Nr.: nvl-002
- [7] Buhl R, Adarkwah C, Gähler A et al. [Asthma Management and Control in Germany in Light of Current Guidelines]. *Pneumologie* 2025; doi:10.1055/a-2739-3886
- [8] Wilke T, Timmermann H, Mueller S et al. Association between asthma control and healthcare costs: Results from a German linked data study. *Health Serv Manage Res* 2023; 36: 42–50
- [9] Menzies-Gow A, Mansur AH, Brightling CE. Clinical utility of fractional exhaled nitric oxide in severe asthma management. *Eur Respir J* 2020; 55: 1901633 doi:10.1183/13993003.01633-2019
- [10] Murugesan N, Saxena D, Dileep A et al. Update on the Role of FeNO in Asthma Management. *Diagnostics (Basel)* 2023; 13: 1428 doi:10.3390/diagnostics13081428
- [11] Khatri SB, Iaccarino JM, Barochia A et al. Use of Fractional Exhaled Nitric Oxide to Guide the Treatment of Asthma: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204: e97–e109 doi:10.1164/rccm.202109-2093ST
- [12] Bonini M, Annibale R, Barbaglia S et al. The role of Fraction Exhaled Nitric Oxide (FeNO) in asthma management: an Italian consensus statement on clinical and economic aspects. *Multidiscip Respir Med* 2025; 20: 1006 doi:10.5826/mrm.2025.1006
- [13] Rupani H, Kent BD. Using Fractional Exhaled Nitric Oxide Measurement in Clinical Asthma Management. *Chest* 2022; 161: 906–917 doi:10.1016/j.chest.2021.10.015
- [14] Loewenthal L, Menzies-Gow A. FeNO in Asthma. *Semin Respir Crit Care Med* 2022; 43: 635–645 doi:10.1055/s-0042-1743290
- [15] Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 602–615 doi:10.1164/rccm.9120-11ST

- [16] Högman M, Bowerman C, Chavez L et al. ERS technical standard: Global Lung Function Initiative reference values for exhaled nitric oxide fraction (F(ENO(50))). *Eur Respir J* 2024; 63: 2300370 doi:10.1183/13993003.00370-2023
- [17] See KC, Christiani DC. Normal values and thresholds for the clinical interpretation of exhaled nitric oxide levels in the US general population: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2010. *Chest* 2013; 143: 107–116 doi:10.1378/chest.12-0416
- [18] Torén K, Murgia N, Schiöler L et al. Reference values of fractional excretion of exhaled nitric oxide among non-smokers and current smokers. *BMC Pulm Med* 2017; 17: 118
- [19] Bal C, Schiffers C, Breyer MK et al. Fractional exhaled nitric oxide in a respiratory healthy general population through the lifespan. *Pulmonology* 2025; 31: 2442662
- [20] 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 doi:10.1016/j.jaci.2005.03.020
- [21] Global Initiative for Asthma (GINA), Update 2025. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
- [22] Nerpin E, Olivieri M, Gislason T et al. Determinants of fractional exhaled nitric oxide in healthy men and women from the European Community Respiratory Health Survey III. *Clin Exp Allergy* 2019; 49: 969–979
- [23] Mummadi SR, Hahn PY. Update on Exhaled Nitric Oxide in Clinical Practice. *Chest* 2016; 149: 1340–1344 doi:10.1016/j.chest.2015.11.020
- [24] National Institute for Health and Care Excellence. Clinical Guidelines. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management (BTS, NICE, SIGN). London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2024. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng245>
- [25] Louis R, Satia I, Ojanguren I et al. European Respiratory Society Guidelines for the Diagnosis of Asthma in Adults. *Eur Respir J* 2022; 60: 2101585 doi:10.1183/13993003.01585-2021
- [26] Gaillard EA, Kuehni CE, Turner S et al. European Respiratory Society clinical practice guidelines for the diagnosis of asthma in children aged 5–16 years. *Eur Respir J* 2021; 58: 2004173 doi:10.1183/13993003.04173-2020
- [27] Lommatzsch M, Klein M, Stoll P et al. Type 2 biomarker expression (FeNO and blood eosinophils) is higher in severe adult-onset than in severe early-onset asthma. *Allergy* 2021; 76: 3199–3202
- [28] Malka J, Covar R, Faino A et al. The Effect of Viral Infection on Exhaled Nitric Oxide in Children with Acute Asthma Exacerbations. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3: 913–919
- [29] Pedrosa M, Cancelliere N, Barranco P et al. Usefulness of exhaled nitric oxide for diagnosing asthma. *J Asthma* 2010; 47: 817–821 doi:10.3109/02770903.2010.491147
- [30] Karrasch S, Linde K, Rücker G et al. Accuracy of FENO for diagnosing asthma: a systematic review. *Thorax* 2017; 72: 109–116 doi:10.1136/thoraxjnl-2016-208704
- [31] NICE Evidence Reviews Collection. Evidence reviews for diagnostic accuracy of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) measures: Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management (update): Evidence review F. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2024. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng245/evidence>
- [32] Alcázar-Navarrete B, Ruiz Rodríguez O, Conde Baena P et al. Persistently elevated exhaled nitric oxide fraction is associated with increased risk of exacerbation in COPD. *Eur Respir J* 2018; 51: 1701457
- [33] Schumann DM, Papakonstantinou E, Kostikas K et al. Variability of fractional exhaled nitric oxide is associated with the risk and aetiology of COPD exacerbations. *Respirology* 2023; 28: 445–454
- [34] Sheng C, Zhao Y, Wu P et al. Correlation of fractional exhaled nitric oxide levels with inflammation and lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease at different stages: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 2026; 105: e46615
- [35] Reddel HK, Vestbo J, Agustí A et al. Heterogeneity within and between physician-diagnosed asthma and/or COPD: NOVELTY cohort. *Eur Respir J* 2021; 58: 2003927 doi:10.1183/13993003.03927-2020
- [36] Higham A, Beech A, Dean J et al. Exhaled nitric oxide, eosinophils and current smoking in COPD patients. *ERJ open research* 2023; 9: 00686-2023 doi:10.1183/23120541.00686-2023
- [37] Ambrosino P, Candia C, Zamparelli SS et al. Fractional exhaled nitric oxide in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis with meta-regressions. *Eur J Intern Med* 2026; 145: 106612
- [38] Noble JH, Bean O, Perry M et al. Budesonide-formoterol versus terbutaline reliever in adults with asthma using maintenance inhaled corticosteroids in New Zealand (INFORM ASTHMA): an open-label, parallel-group, randomised, controlled, phase 4 trial. *Lancet Respir Med* 2026; 14: 151–162
- [39] Jackson DJ, Heaney LG, Humbert M et al. Reduction of daily maintenance inhaled corticosteroids in patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (SHAMAL): a randomised, multi-centre, open-label, phase 4 study. *Lancet* 2024; 403: 271–281
- [40] 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
- [41] 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 doi:10.1164/rccm.200409-1242OC
- [42] Kraft M, Brusselle G, FitzGerald JM et al. Patient characteristics, biomarkers and exacerbation risk in severe, uncontrolled asthma. *Eur Respir J* 2021; 58: 2100413 doi:10.1183/13993003.00413-2021
- [43] Couillard S, Laugerud A, Jabeen M et al. Derivation of a prototype asthma attack risk scale centred on blood eosinophils and exhaled nitric oxide. *Thorax* 2022; 77: 199–202 doi:10.1136/thoraxjnl-2021-217325
- [44] Meulmeester FL, Mailhot-Larouche S, Celis-Preciado C et al. Inflammatory and clinical risk factors for asthma attacks (ORACLE2): a patient-level meta-analysis of control groups of 22 randomised trials. *Lancet Respir Med* 2025; 13: 505–516 doi:10.1016/S2213-2600(25)00037-2
- [45] Lee LA, Bailes Z, Barnes N et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 69–84
- [46] Powell H, Murphy VE, Taylor DR et al. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 983–990 doi:10.1016/S0140-6736(11)60971-9
- [47] Morten M, Collison A, Murphy VE et al. Managing Asthma in Pregnancy (MAP) trial: FENO levels and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142: 1765–1772.e4
- [48] Couillard S, Shrimanker R, Lemaire-Paquette S et al. Longitudinal changes in sputum and blood inflammatory mediators during FeNO suppression testing. *Thorax* 2022; 77: 933–938
- [49] Couillard S, Shrimanker R, Chaudhuri R et al. Fractional Exhaled Nitric Oxide Nonsuppression Identifies Corticosteroid-Resistant Type 2 Signaling in Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204: 731–734 doi:10.1164/rccm.202104-1040LE
- [50] Butler CA, Heaney LG. Fractional exhaled nitric oxide and asthma treatment adherence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2021; 21: 59–64 doi:10.1097/ACI.0000000000000704

- [51] McNicholl DM, Stevenson M, McGarvey LP et al. The utility of fractional exhaled nitric oxide suppression in the identification of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 1102–1108 doi:10.1164/rccm.201204-0587OC
- [52] Heaney LG, Busby J, Bradding P et al. Remotely Monitored Therapy and Nitric Oxide Suppression Identifies Nonadherence in Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 454–464 doi:10.1164/rccm.201806-1182OC
- [53] Busby J, Holmes J, Almutairi M et al. Exploring the Long-Term Utility of Remotely Monitored FeNO Suppression Testing in Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2025; 13: 1816–1823 doi:10.1016/j.jaip.2025.04.036
- [54] Barry LE, O'Neill C, Butler C et al. Cost-Effectiveness of Fractional Exhaled Nitric Oxide Suppression Testing as an Adherence Screening Tool Among Patients With Difficult-to-Control Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023; 11: 1796–1804.e3
- [55] Hardtstock F, Krieger J, Wilke T et al. Use of Biologic Therapies in the Treatment of Asthma – A Comparative Real World Data Analysis on Healthcare Resource Utilization and Costs Before and After Therapy Initiation. *J Asthma Allergy* 2022; 15: 407–418
- [56] Lommatzsch M, Buhl R, Bergmann KC et al. Eosinophils in asthma phenotypes: perpetrators or guilty by association? *The Lancet Respiratory Medicine* 2025; 13: 943–950 doi:10.1016/S2213-2600(25)00174-2
- [57] Nair P, Surette MG, Virchow JC. Neutrophilic asthma: misconception or misnomer? *The Lancet Respiratory Medicine* 2021; 9: 441–443 doi:10.1016/S2213-2600(21)00023-0
- [58] Gates J, Hearn A, Mason T et al. Long-Term Effectiveness of Anti-IL-4R Therapy Following Suboptimal Response to Anti-IL-5/5R Therapy in Severe Eosinophilic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024; 12: 1794–1800 doi:10.1016/j.jaip.2024.03.049
- [59] Arnold RJ, Massanari M, Lee TA et al. A Review of the Utility and Cost Effectiveness of Monitoring Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) in Asthma Management. *Manag Care* 2018; 27: 34–41
- [60] Sabatelli L, Seppälä U, Sastre J et al. Cost-effectiveness and Budget Impact of Routine Use of Fractional Exhaled Nitric Oxide Monitoring for the Management of Adult Asthma Patients in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017; 27: 89–97 doi:10.18176/jiaci.0103
- [61] Petsky HL, Kew KM, Turner C. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 9: CD011440 doi:10.1002/14651858.CD011440.pub2
- [62] Huo D, Hinde S, Smith H et al. Modelling the case for cost-effectiveness of interventions to improve medication adherence in patients with difficult to control asthma. *NIHR Open Res* 2025; 5: 8
- [63] Darbà J, Ascanio M, Syk J et al. Economic Evaluation of the Use of FeNO for the Diagnosis and Management of Asthma Patients in Primary Care in Sweden. *Clinicoecon Outcomes Res* 2021; 13: 289–297 doi:10.2147/CEOR.S306389
- [64] Brooks EA, Massanari M. Cost-Effectiveness Analysis of Monitoring Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) in the Management of Asthma. *Manag Care* 2018; 27: 42–48
- [65] Fractional Exhaled Nitric Oxide Testing for the Diagnosis and Management of Asthma: a Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser* 2024; 24: 1–225
- [66] Boer S, Honkoop PJ, Loijmans RJB et al. Personalised exhaled nitric oxygen fraction (F (ENO))-driven asthma management in primary care: a F (ENO) subgroup analysis of the ACCURATE trial. *ERJ Open Res* 2020; 6: 00351-2019 doi:10.1183/23120541.00351-2019
- [67] Price DB, Trudo F, Voorham J et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. *J Asthma Allergy* 2018; 11: 193–204