

Früherkennung einer Alveolitis bei mit systemischer Sklerose assoziierten interstitiellen Lungenerkrankung durch Messung der alveolären NO-Konzentration zuhause

Antragsteller: Klinik für Rheumatologie, Immunologie und Osteologie im Krankenhaus St. Josef Wuppertal	
Dr. med. Thomas Schneidereiit Thomas.Schneidereiit@Cellitinnen.de	Dr. med. Björn Bühring Bjoern.Buehring@Cellitinnen.de
Robert Kolbe Robert.Kolbe@Cellitinnen.de	
Klinik für Rheumatologie, Immunologie und Osteologie Krankenhaus St. Josef Bergstraße 6-12 42105 Wuppertal 0202 485-0	Klinik für Rheumatologie, Immunologie und Osteologie Krankenhaus St. Josef Bergstraße 6-12 42105 Wuppertal 0202 485-0

Zusammenfassung:

Hintergrund: Die Systemische Sklerose ist eine chronische entzündlich rheumatische Erkrankung mit erhöhter Mortalität und Morbidität, insbesondere durch eine mögliche Lungenbeteiligung. Die aktuellen Therapieoptionen haben die Mortalität verbessern können, jedoch ist eine möglichst frühzeitige Erkennung von potenziell lebensbedrohlichen und die Lebensqualität einschränkenden Manifestationen entscheidend. Bereits vorhandene fibrotische Veränderungen der Lunge können nicht mehr rückgängig gemacht werden und vorhergehende floride Entzündungen werden durch die üblichen diagnostischen Mittel nicht sofort erkannt. Neben Anamnese, körperlicher Untersuchung, Lungenfunktion und Computertomographie könnte die Messung der alveolären Stickstoffmonoxid-Konzentration zur frühzeitigen Erkennung einer erhöhten pulmonalen Krankheitsaktivität beitragen.

Fragestellung: Mit der beschriebenen Studie soll untersucht werden, ob mit den für obstruktive Lungenerkrankungen bereits genutzten Geräten eine frühere Diagnose einer mit der Systemischen Sklerose assoziierten interstitiellen Lungenerkrankung (SSc ILD) möglich ist und ob so bessere funktionelle Ergebnisse sowie weniger Beschwerden auftreten.

Methodik: Patient:innen, die an teilnehmenden Zentren des EUSTAR-Netzwerkes behandelt werden, werden prospektiv rekrutiert und in zwei Gruppen eingeteilt. Beide Gruppen werden nach den aktuell geltenden Empfehlungen therapiert. Teilnehmer:innen der Interventionsgruppe erhalten zusätzlich ein Gerät zur Messung der alveolären Stickstoffmonoxidkonzentration (ANOC). Bei einer Verschlechterung um mehr als 10% in 3 aufeinanderfolgenden Messungen gegenüber dem Mittelwert der Vorwoche, soll die/der behandelnde Ärztin/Arzt kontaktiert werden.

Ausblick: Die Studie soll dazu beitragen, Methoden zu prüfen, um Patienten mit florider Lungenbeteiligung einer SSc schneller zu erkennen und zu therapieren. Wenn sich die Messung der ANOC im häuslichen Umfeld dafür eignet, könnten verspätete Therapiebeginne minimiert und möglicherweise Einschränkungen im Alltag und der Lebenserwartung bei dieser Erkrankung reduziert werden.

Systemische Sklerose

Die systemische Sklerose (SSc) ist eine autoimmune Multisystemerkrankung aus der Gruppe der Kollagenosen. Die Pathogenese ist unzureichend verstanden, es kommt jedoch im Verlauf über entzündliche und vaskulopathische Veränderungen zu fortschreitender Fibrose der betroffenen Organe^{1,2}.

Eine möglichst frühzeitige Diagnose der Erkrankung und ihrer Manifestationen ist für die Minimierung von Mortalität und Morbidität entscheidend². Durch konsequente Screening-Algorithmen und Therapie kann die Mortalität deutlich reduziert werden³.

Hautbeteiligungen sind sehr häufig. Anhand dieser kann die Erkrankung in die kutan limitierte, kutan diffuse SSc und die SSc sine scleroderma eingeteilt werden, wobei bei allen Formen eine zusätzliche Beteiligung innerer Organe mit unterschiedlich hohem Risiko möglich ist. Aufgrund der Vielzahl möglicher Manifestation der Erkrankung, sind unterschiedlichste Symptome möglich. Am häufigsten und im Alltag am hinderlichsten sind Fatigue, Raynaud-Symptomatik und Schmerzen^{4,5}.

Neben der Beteiligung von Haut und Gastrointestinaltrakt kann insbesondere eine Beteiligung der Lunge zu Alltagseinschränkungen führen⁶. Kardiopulmonale Beteiligungen wie die mit der Erkrankung assoziierten interstitiellen Lungenerkrankung (SSc-ILD) und pulmonalen Hypertonie tragen zudem maßgeblich zur erhöhten Mortalität bei⁷⁻⁹.

Mit systemischer Sklerose assoziierte interstitielle Lungenerkrankung

30-40 % der Patient:innen mit SSc leiden unter einer klinisch signifikanten Lungenbeteiligung, wobei mittels hochauflösender Dünnschicht-Computertomographie (HR-CT) oder post-mortem bei 80 bzw. 90 % eine Lungenbeteiligung nachgewiesen werden kann¹⁰⁻¹²

Eine Lungenbeteiligung tritt meistens innerhalb der ersten Jahre nach Erstmanifestation der Erkrankung auf¹³⁻¹⁵. Etwa 13% der Patienten entwickeln eine schwergradige Lungenbeteiligung mit einer forcierten Vitalkapazität (FVC) <50% vom Soll innerhalb der ersten 2 Jahre¹⁶.

Ohne medikamentöse Behandlung ist der Verlauf einer Lungenbeteiligung sehr variabel. Bei den meisten Patient:innen kommt es phasenweise zu Progress, Stabilisierung oder zwischenzeitigen Verbesserung der Lungenfunktion¹⁷. Die computertomographisch sichtbaren fibrotischen Veränderungen bilden sich jedoch in der Regel nicht zurück¹⁸.

Die HR-CT der Lunge gilt als sensitives Instrument zur Diagnose und Verlaufsbeurteilung einer Lungenbeteiligung¹⁹. Bisher existiert keine allgemeingültige Empfehlung bezüglich des empfohlenen Untersuchungsintervalls. Da die HR-CT verfahrensbedingt stets mit einer Exposition gegenüber ionisierender Strahlung verbunden ist, erscheint eine Vermeidung unnötiger Untersuchungen jedoch wünschenswert.

Gerade bei Patient:innen, die bereits bei Diagnosestellung eine SSc-ILD aufweisen, besteht ein hohes Risiko für einen Progress, sodass eine Verlaufskontrolle mittels HR-CT innerhalb von 12-24 Monaten erfolgen sollte, insbesondere, da radiologische Veränderungen Auffälligkeiten in der Lungenfunktion typischerweise vorausgehen²⁰.

Weniger eindeutig ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis wiederholter HR-CT-Untersuchungen bei Patient:innen, die initial keine SSc-ILD zeigen. Da die Entwicklung einer SSc-ILD hier seltener ist, wird von manchen Autor:innen empfohlen, HR-CTs nur bei klinischer oder lungenfunktioneller Verschlechterung durchzuführen²¹. In einer Kohorte von Patient:innen mit initial normalem HR-CT fand

sich hingegen nach 5 Jahren bei 15% eine SSc-ILD²², sodass davon auszugehen ist, dass die Einsparung ionisierender Strahlung mit einer verzögerten Diagnosestellung bei Patient:innen mit SSc-ILD erkaufte wird.

Ein ergänzendes Verfahren, mit dem die Lungenfunktion quantifiziert werden kann, stellt die Bodyplethysmographie mit DLCO dar. Zusätzlich zum HR-CT sollten hier zur Beurteilung der Progression Diffusionskapazität (DLCO) und forcierte Vitalkapazität (FVC) gemessen werden²³.

Eine Verschlechterung der FVC um 3 % führt bereits zu einer nachweisbaren Verschlechterung von Luftnot, sowie Patient Reported Outcomes (PRO) zur Lebensqualität, Alltagstauglichkeit und Hustenbeschwerden²⁴. Eine Verschlechterung der FVC um $\geq 10\%$ oder um 5-9 % bei gleichzeitiger Verschlechterung der DLCO um $\geq 15\%$ ist mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden²⁵.

Der Vorteil der Bodyplethysmographie mit DLCO liegt insbesondere in der Einsparung ionisierender Strahlung. Nachteilig ist jedoch die im Vergleich zum HR-CT geringere Sensitivität und Spezifität in der Erkennung von Patient:innen mit SSc-ILD²⁶.

Zusammenfassend besteht damit der Bedarf nach einem diagnostischen Verfahren, mit dem eine SSc-ILD mit hoher Sensitivität und Spezifität erkannt werden kann, ohne dass, wie beim HR-CT, strenge Limitationen in der Häufigkeit der Durchführung bestehen.

Alveoläre NO-Konzentration

Exazerbationen von Atemwegserkrankungen wie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) und Asthma bronchiale führen zu erhöhten Stickstoffmonoxidkonzentration (NO) in der Atemluft²⁷⁻³¹. Die Messung des NO-Anteils in der Atemluft (FeNO) kann zur Aktivitätsbeurteilung dieser Erkrankungen^{32,33}, frühzeitigen Erkennung von Exazerbation und Therapieanpassung verwendet werden³⁴. Insbesondere sind hierfür tragbare Geräte, die eine Messung zuhause ermöglichen, erprobt und kommerziell erhältlich³⁵⁻³⁷.

Bei der SSc-ILD ist die Beziehung zwischen Krankheitsaktivität und FeNO komplexer. Die frühe und floride SSc-ILD führt zu einer Alveolitis mit hoher Entzündungsaktivität in den Alveolen und dem benachbarten Gewebe, nicht primär in den Bronchien. Gleichzeitig senkt pulmonale Hypertonie den FeNO³⁸⁻⁴⁰. So kamen Studien, die FeNO bei SSc unabhängig von der Lokalisation (egal ob Bronchien oder Alveolen) und einer gleichzeitigen pulmonalen Hypertonie untersuchten, zu widersprüchlichen Ergebnissen⁴¹. Hingegen ist NO-Konzentration in den Alveolen (ANOC) bei Patienten mit SSc ohne pulmonale Hypertonie deutlich erhöht⁴²⁻⁴⁵.

Forschungsbedarf

Aus pathophysiologischen Überlegungen ist zu erwarten, dass eine beginnende SSc-ILD im Sinne einer Alveolitis zu einer erhöhten ANOC führt. Längsschnittuntersuchungen hierzu fehlen. Aufgrund der Unterversorgung mit spezialisierten Rheumatolog:innen und Pneumolog:innen müssen Patient:innen mit SSc oft weite Anfahrtsstrecken auf sich nehmen. Regelmäßige Messungen mit einem tragbaren Gerät für zuhause könnten die Umsetzbarkeit deutlich erhöhen. Gerade in Regionen mit mangelhafter Infrastruktur des Gesundheitssystems, kann die eigenständige Durchführung der Messungen durch geschulte Patient:innen dabei eine adäquate Teilhabe an medizinischer Versorgung unterstützen.

Falls es zu einem Anstieg der ANOC kommt, muss untersucht werden, ob dies mit einer Verschlechterung der DLCO zusammenhängt. Signifikante Verschlechterungen der DLCO und/oder FVC könnten so früher erkannt und Therapien früher begonnen werden, um die Morbidität und Mortalität der SSc weiter zu reduzieren.

Relevanz des Projektes für rheumakranke Menschen und Ausblick

Eine frühere Diagnose einer beginnenden Lungenbeteiligung erlaubt eine frühere Therapieeinleitung und bei Ansprechen eine Verhinderung von Fibrose sowie damit assoziierter Einschränkung im Alltag. Eine der führenden Todesursachen bei SSc kann möglicherweise früher erkannt und behandelt werden. Die einfache Durchführbarkeit im häuslichen Umfeld trägt gerade in Regionen mit Unterversorgung durch Rheumatolog:innen und Pneumolog:innen zum Abbau struktureller Benachteiligung im Zugang zu medizinischen Ressourcen bei.

Fragestellungen:

Hauptziel:

Vergleich der Veränderung von FVC, DLCO und zurückgelegter Strecke im 6-Minuten-Gehtest zwischen SSc-Patienten, die nach aktueller Empfehlung gescreent und behandelt werden und SSc-Patienten, die zusätzlich zuhause regelmäßige ANOC-Messungen durchführen im Verlauf von 2 Jahren.

Nebenziele:

Vergleich der Veränderung von PRO zu Lebensqualität, Dyspnoe und Husten in den beiden Gruppen.

Methodik:

In einer Längsschnittstudie werden die Entwicklungen von FVC, Diffusionskapazität und zurückgelegter Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest sowie PROs von Patienten verglichen, die entweder nach aktueller Empfehlung gescreent und behandelt werden oder zusätzlich regelmäßige ANOC-Messungen zuhause durchführen. Die Zuordnung der Patienten erfolgt randomisiert. Eine Verblindung ist aufgrund der Untersuchung mit einem Atemmessgerät nicht sinnvoll möglich.

Studienpopulation und Rekrutierung:

Über das EUSTAR-Netzwerk werden teilnehmende Zentren rekrutiert, die Patienten bei Erstdiagnose oder Folgekontakten innerhalb der ersten 2 Jahre einen Einschluss anbieten.

Es wurde kalkuliert, dass für eine statische Power von 0,8, einem alpha-Niveau von 0,05 bei Verwendung eines einseitigen ungepaarten T-Test eine Studienpopulation $n = 310$ pro Gruppe benötigt wird. Cohen's d wurde mit 0,2 niedrig geschätzt, da der Effekt durch eine um einige Wochen frühere Diagnose nicht überschätzt werden sollte.

Einschlusskriterien:

- Alter über 18 Jahren
- Diagnosestellung einer Systemischen Sklerose vor nicht länger als 2 Jahren
- Gehfähigkeit
- Fähigkeit zur schriftlichen und mündlichen Einwilligung zur Teilnahme an der Studie auf Deutsch

Ausschlusskriterien:

- Gleichzeitige andere chronische Lungenerkrankung
- Raucher
- Pulmonale Hypertonie

- Einnahme von Glukokortikoiden

Datenerhebung:

Die Daten werden nach Aufklärung und Zustimmung des Patienten anonymisiert und zur Auswertung an die Klinik für Rheumatologie, Immunologie und Osteologie im Krankenhaus St. Josef Wuppertal übermittelt. Folgende Daten werden erhoben:

Lungenfunktionsparameter, Diffusionskapazität, Strecke im 6-Minuten-Gehtest bei Erstdiagnose, bei Studieneinschluss, Studienende (nach 24 Monaten) sowie zwischenzeitig (FVC, TLC, VC, FEV1, DLCO)

Computertomographischer Befund der Lunge bezüglich Vorhandensein von Fibrose und Milchglas als Zeichen für Alveolitis und des Ausmaßes (stratifiziert in 0 (keine ILD), 1 (*limited disease* <20%) oder 2 (*extensive disease* >20%)⁴⁶.

Alter bei Erstmanifestation, Erstdiagnose und Studieneinschluss

Geschlecht

Früherer Nikotinkonsum (Jahre kumulativ und Pack Years)

Antikörperstatus (ANA und ggf. SSc-assoziiertes Antikörper)

Literatur

1. Gabrielli A, Avvedimento E v., Krieg T. Scleroderma. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(19):1989-2003. doi:10.1056/NEJMra0806188
2. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017;390(10103):1685-1699. doi:10.1016/S0140-6736(17)30933-9
3. Young A, Vummidi D, Visovatti S, et al. Prevalence, Treatment, and Outcomes of Coexistent Pulmonary Hypertension and Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis. *Arthritis & Rheumatology*. 2019;71(8):1339-1349. doi:10.1002/art.40862
4. Willems LM, Kwakkenbos L, Leite CC, et al. Frequency and impact of disease symptoms experienced by patients with systemic sclerosis from five European countries. *Clin Exp Rheumatol*. 32(6 Suppl 86):S-88-93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25372793>
5. Bassel M, Hudson M, Taillefer SS, Schieir O, Baron M, Thombs BD. Frequency and impact of symptoms experienced by patients with systemic sclerosis: results from a Canadian National Survey. *Rheumatology*. 2011;50(4):762-767. doi:10.1093/rheumatology/keq310
6. Battaglia S, Bellia M, Serafino-Agrusa L, et al. Physical capacity in performing daily activities is reduced in scleroderma patients with early lung involvement. *Clin Respir J*. 2017;11(1):36-42. doi:10.1111/crj.12299
7. Poudel DR, Derk CT. Mortality and survival in systemic sclerosis: a review of recent literature. *Current Opinion in Rheumatology*. 2018;30(6):588-593. doi:10.1097/BOR.0000000000000551
8. Poudel DR, Jayakumar D, Danve A, Sehra ST, Derk CT. Determinants of mortality in systemic sclerosis: a focused review. *Rheumatol Int*. 2018;38(10):1847-1858. doi:10.1007/s00296-017-3826-y
9. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007;66(7):940-944. doi:10.1136/ard.2006.066068
10. Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W, et al. Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution CT versus radiography. *Radiology*. 1990;176(3):755-759. doi:10.1148/radiology.176.3.2389033
11. Weaver AL, Divertie MB, Titus JL. Pulmonary Scleroderma. *Diseases of the Chest*. 1968;54(6):490-498. doi:10.1378/chest.54.6.490
12. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). *The American Journal of Medicine*. 1969;46(3):428-440. doi:10.1016/0002-9343(69)90044-8
13. Jaeger VK, Wirz EG, Allanore Y, et al. Incidences and Risk Factors of Organ Manifestations in the Early Course of Systemic Sclerosis: A Longitudinal EUSTAR Study. Assassi S, ed. *PLOS ONE*. 2016;11(10):e0163894. doi:10.1371/journal.pone.0163894
14. Steen VD, Medsger TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2000;43(11):2437-2444. doi:10.1002/1529-0131(200011)43:11<2437::AID-ANR10>3.0.CO;2-U
15. Mcnearney TA, Reveille JD, Fischbach M, et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: Associations with genetic, serologic, sociodemographic, and behavioral factors. *Arthritis & Rheumatism*. 2007;57(2):318-326. doi:10.1002/art.22532

16. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*. 1994;37(9):1283-1289. doi:10.1002/art.1780370903
17. Hoffmann-Vold AM, Allanore Y, Alves M, et al. Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021;80(2):219-227. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217455
18. Shah RM, Jimenez S, Wechsler R. Significance of ground-glass opacity on HRCT in long-term follow-up of patients with systemic sclerosis. *J Thorac Imaging*. 2007;22(2):120-124. doi:10.1097/01.rti.0000213572.16904.40
19. Wangkaew S, Euathrongchit J, Wattanawittawas P, Kasitanon N. Correlation of delta high-resolution computed tomography (HRCT) score with delta clinical variables in early systemic sclerosis (SSc) patients. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. 2016;6(4):381-390. doi:10.21037/qims.2016.08.08
20. Carnevale A, Silva M, Maietti E, et al. Longitudinal change during follow-up of systemic sclerosis: correlation between high-resolution computed tomography and pulmonary function tests. *Clinical Rheumatology*. 2021;40(1):213-219. doi:10.1007/s10067-020-05375-y
21. Monnier-Cholley L, Rivière S, Barikalla AO, Mahevas T, Tiev KP, Arrivé L. Systemic sclerosis: Annual chest CT is not necessary for all patients. *La Presse Médicale*. 2018;47(1):90-92. doi:10.1016/j.lpm.2017.10.024
22. Launay D, Remy-Jardin M, Michon-Pasturel U, et al. High resolution computed tomography in fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2006;33(9):1789-1801. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16960939>
23. Hoffmann-Vold AM, Maher TM, Philpot EE, Ashrafzadeh A, Distler O. Assessment of recent evidence for the management of patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a systematic review. *ERJ Open Research*. 2021;7(1):00235-02020. doi:10.1183/23120541.00235-2020
24. Kafaja S, Clements PJ, Wilhalme H, et al. Reliability and Minimal Clinically Important Differences of FVC. Results from the Scleroderma Lung Studies (SLS-I and SLS-II). *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2018;197(5):644-652. doi:10.1164/rccm.201709-1845OC
25. Goh NS, Hoyles RK, Denton CP, et al. Short-Term Pulmonary Function Trends Are Predictive of Mortality in Interstitial Lung Disease Associated With Systemic Sclerosis. *Arthritis & Rheumatology*. 2017;69(8):1670-1678. doi:10.1002/art.40130
26. Showalter K, Hoffmann A, Rouleau G, et al. Performance of Forced Vital Capacity and Lung Diffusion Cutpoints for Associated Radiographic Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis. *The Journal of Rheumatology*. 2018;45(11):1572-1576. doi:10.3899/jrheum.171362
27. Maziak W, Loukides S, Culpitt S, Sullivan P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled Nitric Oxide in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1998;157(3):998-1002. doi:10.1164/ajrccm.157.3.97-05009
28. Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Barnes PJ, Logan-Sinclair R, Shinebourne EA. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *The Lancet*. 1994;343(8890):133-135. doi:10.1016/S0140-6736(94)90931-8

29. Persson MG, Gustafsson LE, Zetterström O, Agrenius V, Ihre E. Single-breath nitric oxide measurements in asthmatic patients and smokers. *The Lancet*. 1994;343(8890):146-147. doi:10.1016/S0140-6736(94)90935-0
30. Massaro AF, Gaston B, Kita D, Fanta C, Stamler JS, Drazen JM. Expired nitric oxide levels during treatment of acute asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1995;152(2):800-803. doi:10.1164/ajrccm.152.2.7633745
31. Kharitonov SA, Yates D, Springall DR, et al. Exhaled Nitric Oxide Is Increased in Asthma. *Chest*. 1995;107(3):156S-157S. doi:10.1378/chest.107.3_Supplement.156S
32. Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, Jongste JCD. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax*. 2006;61(9):817-827. doi:10.1136/thx.2005.056093
33. Karrasch S, Linde K, Rucker G, et al. Accuracy of FE_{NO} for diagnosing asthma: a systematic review. *Thorax*. 2017;72(2):109-116. doi:10.1136/thoraxjnl-2016-208704
34. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of Exhaled Nitric Oxide Measurements to Guide Treatment in Chronic Asthma. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(21):2163-2173. doi:10.1056/NEJMoa043596
35. Syk J, Malinowski A, Johansson G, et al. Anti-inflammatory treatment of atopic asthma guided by exhaled nitric oxide: A randomized, controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2013;1(6):639-648.e8. doi:10.1016/j.jaip.2013.07.013
36. Peirsman EJ, Carvelli TJ, Hage PY, et al. Exhaled nitric oxide in childhood allergic asthma management: A randomised controlled trial. *Pediatric Pulmonology*. 2014;49(7):624-631. doi:10.1002/ppul.22873
37. Khalili B, Boggs PB, Bahna SL. Reliability of a new hand-held device for the measurement of exhaled nitric oxide. *Allergy*. 2007;62(10):1171-1174. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01475.x
38. Kaneko FT, Arroliga AC, Dweik RA, et al. Biochemical Reaction Products of Nitric Oxide as Quantitative Markers of Primary Pulmonary Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1998;158(3):917-923. doi:10.1164/ajrccm.158.3.9802066
39. Rolla G, Colagrande P, Scappaticci E, et al. Exhaled nitric oxide in systemic sclerosis: relationships with lung involvement and pulmonary hypertension. *J Rheumatol*. 2000;27(7):1693-1698.
40. Malerba M, Radaeli A, Ragnoli B, et al. Exhaled Nitric Oxide Levels in Systemic Sclerosis With and Without Pulmonary Involvement. *Chest*. 2007;132(2):575-580. doi:10.1378/chest.06-2929
41. Rizzi M, Radovanovic D, Airoidi A, et al. Rationale underlying the measurement of fractional exhaled nitric oxide in systemic sclerosis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37 Suppl 119(4):125-132. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30873947>
42. Wuttge DM, Bozovic G, Hesselstrand R, et al. Increased alveolar nitric oxide in early systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(5 Suppl 62):S5-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21050538>
43. Tiev KP, Coste J, Ziani M, Aubourg F, Cabane J, Dinh-Xuan AT. Diagnostic value of exhaled nitric oxide to detect interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2009;26(1):32-38.

44. Tiev KP, Cabane J, Aubourg F, et al. Severity of scleroderma lung disease is related to alveolar concentration of nitric oxide. *European Respiratory Journal*. 2007;30(1):26-30.
doi:10.1183/09031936.00129806
45. Girgis RE, Gugnani MK, Abrams J, Mayes MD. Partitioning of alveolar and conducting airway nitric oxide in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(12):1587-1591.
doi:10.1164/rccm.2104003
46. Goh NSL, Desai SR, Veeraraghavan S, et al. Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2008;177(11):1248-1254.
doi:10.1164/rccm.200706-877OC