

Emne: Astma: Diagnostik hos voksne	Dato: 22.10.2018	
Udarbejdet af: Runa Poulsen, Søren Bagge Petersen, Peter Plaschke, Vibeke Backer	Dato for næste revision: November 2020	Sider: 9

1.1 Definition og forekomst

1.1.1 Definition:

Den internationale definition på astma, GINA 2018, er følgende: Astma er en heterogen sygdom, oftest karakteriseret ved kronisk luftvejsinflammation. Sygdommen er defineret af luftvejssymptomer som pibende/hvæsende vejrtrækning, dyspnø, trykkende fornemmelse i brystet og hoste, som varierer over tid og i intensitet. Samtidig ses varierende ekspiratorisk luftvejsobstruktion, men lungefunktionen kan være normal i lange perioder¹.

Variierende symptomer og ekspiratorisk luftvejsobstruktion er centrale kendetegn på astmasygdommen. Positive diagnostiske test opnås hyppigst i perioder, hvor patienterne har symptomer (aktiv sygdom), men ikke udelukkende der.

Kronisk inflammation ses ofte, men ikke altid, som en del af astmasygdommen. 10-20% af astmatikere er nemlig præget af normal (paucigranulocytær) cellefordeling i luftvejene.

Astmasymptomerne kan opstå spontant, men også ved anstrengelse, luftvejsinfektioner, udsættelse for luftvejsirriterende stoffer (f.eks. røg, støv eller stærke dufte) eller ved inhalation af allergener.

1.1.2 Forekomst:

I Danmark er prævalensen ca. 7-11%. Den højeste incidens ses i barndom og ungdom, men astma kan debutere i alle aldre.

Centralt i udredningen er anamnesen, som dog skal understøttes af diagnostiske test herunder monitorering af variabel grad af luftvejsobstruktion

og symptomer over tid. Astma kan hos visse patienter være vanskelig at diagnosticere, idet diagnostiske tests trods sygdom kan være falsk negative.

1.2.1 Ætiologi

Ved astma ses inflammation i bronkieslimhinden, med varierende sammensætning af de inflammatoriske celler. I cellerne findes granulae, hvorfra der frigøres forskellige mediatorer, der stimulerer den glatte muskulatur til kontraktion, (bronkospasme). Andre mediatorer med kemotaktiske effekter hidkalder flere inflammatoriske celler, der modnes og øger den inflammatoriske komponent af sygdommen. Der opstår slimhindeødem og øget slimdannelse, hvorfor der ikke sjældent ses lille mængde klart ekspektorat. Dette sekret kan ofte være fast, og kaldes så *plugs*.

Ud over luftvejsinflammation karakteriseres astma af bronkial hyperreaktivitet (BHR), hvor de bronkiale glatte muskler i luftvejene reagerer med øget kontraktion på stimuli som f.eks. røg, støv, partikler, og dufte. BHR forværres ved øget slimhindeinflammation, men er i større eller mindre grad et selvstændigt fænomen, hvor årsagen ikke sidder i slimhinden, men i selve den glatte muskulatur eller i nervereflekser. Respons på direkte stimulation med f.eks. metakolin er uafhængig af de inflammatoriske celler. Derimod er det indirekte respons, som ses ved mannitol, EVH, og anstrengelsesprovokation afhængigt af tilstedeværelsen af de inflammatoriske celler, som frigør de bronkiekontraherende mediatorer.

1.2.2 Astma undertyper

Astma er en heterogen sygdom med forskellige kliniske typer og forskellige patogenetiske mekanismer. Der er desuden stor variation i

sværhedsgrad og respons på behandling. Astma, kan inddeles efter fænotype eller efter endotype.

Der findes talrige fænotyper, hvor den enkelte astmapatient samtidigt kan tilhøre flere typer. De hyppigst forekommende typer er:

- Allergisk astma/astma med allergi
- Astma med tidlig debut
- Astma med sen debut
- Astma med meget sen debut (ofte kvinder)
- Anstrengelsesudløst astma
- Astma relateret til overvægt
- Astma relateret til overfølsomhed mod acetylsalicylsyre/NSAID, og ofte med næsepolypper (*Aspirin Exacerbated Respiratory Disease*)
- Astma relateret til tobaksrygning
- Astma med glat muskelcellehypertrofi
- Erhvervsbetinget astma

Fænotypning af astma kan være klinisk relevant i forhold til vurdering af prognose samt valg af og forventet respons på behandling

Astma kan inddeles efter endotype på flere måder, alle baseret på de immunologiske forhold².

Traditionelt har man opdelt astma i allergisk astma (Th2 astma) og non-allergisk (non-Th2) astma. Disse endotyper kaldes i dag type 2 og non-type 2 astma, men de er ikke længere synonyme med allergisk og ikke allergisk astma. Type 2 astma er karakteriseret ved eosinofil inflammation og omfatter både mild og sværere atopisk astma samt non-allergisk eosinofil astma, f.eks. astma som er koblet til ASA/NSAID-intolerance og næsepolypose, men ikke udelukkende. Non-type 2 astma er defineret ved de manglende tegn på type 2-inflammation og omfatter f.eks. særlig astma ved adipositas og hos rygere samt neutrofil og paucigranulocytær astma. Et let/moderat øget antal eosinofile celler kan dog også ses ved non-type 2 astma medieret via en celletype kaldet ILC2-celler³.

Endotype-inddeling kan også gøres efter hvilke inflammatoriske celler, der kan påvises i luftvejene. Her opdeles i 4 forskellige endotyper: eosinofile, mixed eosinofile/neutrofile, neutrofile, samt paucigranulocytær (få celler)

Inddeling af astma efter endotype kan som fænotypning også være klinisk relevant. Endotypning vil især være relevant med henblik på at kunne give en mere 'skræddersyet' behandling til den enkelte patient f.eks. ved behandling med de nye biologiske lægemidler⁴.

1.3 Udredning

Der findes ikke en enkelt diagnostisk test, der kan be- eller afkræfte astma. Astmadiagnosen beror på: *Anamnese* og *diagnostiske test*. Begge dele er centrale i både diagnostikken og monitoreringen af behandlingseffekten.

Astmadiagnosen kan være svær at stille, og kan ofte ligne andre respiratoriske og kardiologiske sygdomme. Diagnosen kræver relevante symptomer samt en påvist variabilitet i lungefunktion. At stille diagnosen på astmatiske symptomer alene kan medføre, at andre sygdomme bliver overset, samt at patienten bliver fejlbehandlet. Derfor må diagnosemistanken så vidt muligt verificeres ved parakliniske metoder. Generelt gælder, at jo flere relevante symptomer, jo større er a priori sandsynligheden for astma.

Røntgen af thorax skal normalt altid udføres i den initiale udredning af mistænkt astma for at udelukke en række differentialdiagnoser.

1.3.1 Anamnese

Ud fra den samlede vurdering af den indhentede information, vurderes det om patienten har *høj, intermediær* eller *lav sandsynlighed* for astma. *Ved lav sandsynlighed udredes for anden og mere sandsynlig diagnose. Ved høj eller intermediær sandsynlighed udredes der for astma med diagnostiske test.*

1. Klassiske astmasymptomer giver mistanken om astma. Optimalt skal der være mere end 2, da det øger sandsynligheden af astma diagnosen.

Klassiske symptomer i henhold til internationale guidelines er som følger:

- Anfaldsvis åndenød med pibende eller hvæsende vejrtrækning.
- Hoste – specielt om natten.
- Hoste, hvæsende eller pibende vejrtrækning efter anstrengelse.

- Hvæsende eller pibende vejrtrækning ved udsættelse for allergener eller luftvejsirritanter (røg, parfume, etc.).
- Hvæsende eller pibende vejrtrækning i forbindelse med luftvejsinfektioner og forkølelser, der "sætter sig på lungerne" og er langvarige (>10 dage).
- Symptomatisk effekt af astmamedicin.

2. Variation af symptomerne over tid. Perioder med ingen eller kun få luftvejssymptomer er klassisk for astma i modsætning til KOL.

3. Sandsynlige udløsende årsager til symptomerne: Luftvejsinfektion, anstrengelse, frostvejr, pollensæson, andre allergener eller luftvejsirritanter som f.eks. røg.

4. Tegn på atopi: Tidligere eller aktuelt tilstedeværende atopisk dermatit eller især rhinitis øger sandsynligheden for astma.

5. Familiær disponering: En 1.grads slægtning med astma giver en betydelig øget risiko for udvikling af astma.

6. Tidligere beskrevne objektive fund der kan give mistanke om astma. F.eks. forlænget expiration eller ronchi.

7. Ko-morbiditet med kronisk rhino-sinusitis (*chronic rhino-sinusitis*, CRS) med nasale polypper (CRSwNP) eller uden polypper (CRSsNP).

Faktorer der mindsker sandsynligheden for, at årsagen til symptomer er astma

- Isoleret hoste uden mønster, ikke om natten, med/uden sputum produktion
- Følgesymptomer ved åndenød som brystmerter, svimmelhed og prikken i læber og fingre.
- Stridor ved anstrengelse.

1.3.2 Diagnostiske test

Diagnostiske test udføres med henblik på at objektivisere variabel luftvejsobstruktion.

Valget af udredningsstrategi afhænger af, om patienten ved fremmøde har normal eller nedsat lungefunktion. Ved nedsat lungefunktion og obstruktivt mønster kan en reversibilitetstest med fordel anvendes, mens der ved normal

lungefunktion skal foretages astmaprovokation. Valg af provokationstest afhænger af de lokalt tilgængelige diagnostiske test.

Spirometri med reversibilitetstest er central i astmaudredningen. Reversibilitetstesten er i hospitalsregi dog kun positiv hos 11% af de patienter, der henvises til udredning for astma.

Understående test kan verificere astmadiagnosen, men testene giver også mulighed for at vurdere sværhedsgraden af astma og derved vejledning til valg af behandling.

1.3.3 Spirometri og reversibilitetstest

Spirometri med reversibilitet er den anbefalede første test i astmaudredningen. Også selvom testen ofte kan være normal hos astmatikere.

Ved spirometri kvantificeres FEV1 og FVC i liter. FEV1/FVC ratio beregnes og værdierne angives som % af de forventede værdier. Den forventede normalværdi er en gennemsnitsværdi. Normalområdet er 80% – 120 % af forventet værdi. Den angivne normalværdi er derfor ikke et udtryk for den værdi, den enkelte patient optimalt kan opnå. Især hos unge, høje og slanke kan man se FEV1 og FVC væsentlig over de 120% af forventet. Vær også opmærksom på, at FEV1/FVC ratioen hos yngre bør ligge > 0,75. Ved høj alder kan en FEV1/FVC ratio ned til omkring 0.6 accepteres (LLN værdi). Ratioen bør tolkes i forhold til den forventede værdi ved den givne alder for ikke at underestimere luftvejsobstruktionen hos de unge og overestimere den hos de gamle.

Over 70% af astmapatienter har en normal FEV1 ved undersøgelse hos lægen. En normal lungefunktionsundersøgelse udelukker ikke astma. Der anbefales at udføre reversibilitetstest ved FEV1/FVC ratio under 90% af forventet, samt ved FEV1 under eller tæt på nedre normalgrænse. Det skal dog nævnes at der i internationale guidelines ikke findes en cut off værdi for hvornår reversibilitetstest ikke behøver udføres.

Til reversibilitetstesten anvendes typisk en korttidsvirkende beta-2- agonist (SABA) f.eks. 400 µg salbutamol, og spirometri gentages efter 15-30 minutter. En stigning i FEV1 på > 12 %, dog mindst 200 ml, anses for at være signifikant. *Dog er den positiv prædiktive værdi (diagnostiske sikkerhed) højere ved en reversibilitet på 15 % /*

400 ml. Reversibilitetstesten er ikke ret sensitiv, idet flertallet har normal lungefunktion uden for anfald, og testen kan derfor ikke anvendes til at udelukke astma. Som alle andre diagnostiske test for astma er sandsynligheden for positiv test størst i perioder med symptomer.

Reversibilitetstest med steroid kan anvendes ved manglende positiv SABA-reversibilitetstest. Enten med ny spirometri efter 6-8 ugers behandling med inhalationssteroid (minimum "mellem dosis", se ækvivalentskema i behandlingsvejledningen) eller 10 dages prednisolontest (f.eks. 37.5 mg dagligt), som kan vælges ved betydeligt nedsat lungefunktion eller mistanke om længerevarende og svær eosinofil inflammation. Reversibilitet vurderes som ved reversibilitetstest med SABA. Man bør være opmærksom på, at der af og til behøves længerevarende behandling med inhalationssteroid, før FEV1 stiger/normaliseres.

Lungefunktionen vil hos nogle patienter med mangeårig svær/underbehandlet astma være permanent nedsat. Det er dog et fåtal af patienterne, og man bør som hovedregel ikke acceptere en vedvarende nedsat lungefunktion eller nedsat FEV1/FVC ratio hos yngre mennesker (se også afsnit om astmabehandling og behandlingsmål).

Vurderes der ud fra anamnesen, at patienten har *høj sandsynlighed* for astma, hvor der kan være normal lungefunktion, og dermed ikke reversibilitet med SABA, anbefales det at der i almen praksis udføres peak flow monitorering, anstrengelsesprovokation, og reversibilitetstest med SABA, inhalationssteroid eller prednisolon. Hvis diagnosen ikke bekræftes anbefales henvisning til provokationstests ved FEV1 > 70%. Hvis der anamnestisk er *høj sandsynlighed* for astma, men samtidigt kronisk obstruktivitet med FEV1 ≤ 70% uden reversibilitet eller respons på prednisolon er billedet atypisk og det kan dreje sig om ACO eller *mulig svær astma* og der henvises til supplerende udredning af dette (udvidet LFU og diffusionsmåling, HRCT-thorax, alfa1-antitrypsin, program for *mulig svær astma*)

Hvis patienten er undersøgt med spirometri både i periode med og i perioder uden symptomer, har signifikant variation af FEV1 (12 % ændring, minimum 200ml) også diagnostisk værdi i forhold til at objektivisere variabel luftvejsobstruktion. Det må dog understreges at FEV1 kan være signifikant nedsat pga. luftvejsinfektion alene -

også hos i øvrigt lunge-raske, og der er således en risiko for at overfortolke betydningen af denne variabilitet.

1.3.4 Peakflow

Måling af variationen i *peak expiratory flow* (PEF) over tid kan bruges til at diagnosticere astma, der som hovedregel er mest obstruktiv i de sene nattetimer og om morgenen. Monitoreringen skal anvendes i en periode, hvor patienten har symptomer, da testen da har størst sensitivitet. Denne undersøgelse er ikke egnet til børn da positiv prædiktiv værdi hos børn er under 50%.

Ved diagnostisk PEF-monitorering vil man, typisk over 14 dage, lade patienten måle PEF morgen og aften samt ved symptomer. For hver måling registreres den bedste værdi ud af tre forsøg. Grundig instruktion er essentiel.

Den simpleste og mest anvendelige beregning af PEF-variation er:

PEF-variation: $((\text{Højeste værdi} - \text{laveste værdi}) / \text{Højeste værdi}) \times 100$
En PEF-variation over 20 % (eller > 100 L/min) anses for signifikant.

"*Daily diurnal PEF variability*" er en mere korrekt, men også mere tidskrævende måde at kvantificere døgnvariationen. Det beregnes som gennemsnittet af døgnvariation over minimum 7 dage: $(\text{dagens højeste} - \text{dagens laveste}) / \text{gennemsnittet af dagens højeste og laveste}$. En variation på over 10 % anses for signifikant.

Anvendeligheden af PEF-monitorering begrænses af en relativt lav sensitivitet (ca. 25-50 % af astma patienter har PEF-variation). Undersøgelsen begrænses også af complianceproblemer, da patienten kan have svært ved at lave målingerne korrekt især i starten, og ikke sjældent har patienten glemt at måle PEF dagligt. PEF-monitorering er imidlertid en simpel undersøgelse, der også kan anvendes i almen praksis. Monitoreringen kan i modsætning til de andre diagnostiske test give et objektivt billede af sværhedsgraden af astma i hverdagen, specielt hvis patienten samtidig fører en symptomdagbog. Desuden er PEF-monitorering velegnet i arbejdsmedicinske sammenhænge.

Enkeltstående måling af PEF bruges i flere medicinske modtagelser. Det er en dårlig vurdering af lungefunktionen, da PEF kun korrelerer svagt med FEV1 og FVC, og normalområdet er meget bredt.

Hvis PEF-monitoreringen er normal, og patienten har udtalt åndenød i det daglige, er det ikke sandsynligt, at det drejer sig om astma. Det anbefales at monitorere patienter indlagt med astmaeksacerbation med PEF-måling x 3 dagligt for at objektivisere effekten af behandlingen.

1.3.5 Bronkial provokationstests

Med henblik på at påvise bronkial hyperreaktivitet udsættes patienter ved en bronkial provokationstest for stimuli, der hos astmapatienter medfører betydeligt fald i FEV1, cut off afhænger af den valgte test. Inhalationsprovokationstests (som metakolin og mannitol test) er kontraindicerede ved FEV1 < 60%, og har derudover begrænset værdi ved obstruktivitet fordi respons på provokationen er stærkt korreleret til graden af obstruktion⁴.

Provokationstest inddeles efter den anvendte stimulans i uspecifikke og specifikke tests. Ved specifik provokationstest stimuleres med et specifikt allergen. Allergenprovokation anvendes stort set kun i arbejdsmedicinsk udredning og i forskning. De uspecifikke provokationstests er ikke relateret til allergi og anvendes hyppigt i udredning af såvel allergisk som ikke-allergisk astma. Disse test inddeles i de direkte og de indirekte tests efter, hvorledes et givent stimuli genererer bronkiekonstruktionen. Ved de direkte provokationstests anvendes stoffer, der virker direkte på den glatte muskulatur i luftvejene. Ved de indirekte tests anvendes stoffer/stimuli, der virker via påvirkning af de inflammatoriske celler i luftvejene. De indirekte tests er således - i modsætning til de direkte tests - afhængige af, at der foreligger inflammation i luftvejene.

For at provokationstestene kan anvendes, skal patienten pausere bronkodilaterende medicin, som ellers kan blokere eller nedsætte respons på provokationen.

Pågående kortikosteroid behandling nedsætter respons på de bronkiale provokationstests, især de indirekte tests. Ved ønske om at bekræfte astmadiagnosen hos en patient i steroid-

behandling er det derfor optimalt at pausere eller seponere behandlingen minimum 6-8 uger før undersøgelsen. Endnu bedre er om muligt at vente med behandlingsstart til diagnosen er bekræftet.

En negativ test under behandling kan være udtryk for, at patienten er velbehandlet, og kan således også anvendes til vurdering af behandlingseffekt forudsat der testes både før og efter en tids behandling.

Valg af test

Generelt anses de direkte tests som de mest sensitive test, hvorimod de indirekte tests er mindre sensitive, men har en højere specificitet.

Den i litteraturen rapporterede sensitivitet og specificitet for provokationstests varierer en hel del. Der er noget forskel på, hvilke *gold standard* test/regime der anvendes til at definere, hvem der er sande positive og negative, og det har i høj grad betydning for den fundne styrke ved de forskellige provokationstest (BTS, tabel 1)⁵.

I et dansk populations-studie fandt man følgende sensitivitet og specificitet: For metakolintesten en sensitivitet på 69% og en specificitet på 80%. For mannitoltesten en sensitivitet på 59% og specificiteten på 98%⁶.

Udføres der både metakolin- og mannitoltest øges sensitiviteten til 77 %³. Dette er ressourcekrævende og derfor ikke altid praktisk muligt.

Da metakolintesten har højere sensitivitet end mannitoltesten og derved færre falsk negative, er det den foretrukne test til at afkræfte astmadiagnosen. Hos en patient med atypiske symptomer og derfor mindre sandsynlighed for at lide af astma, anbefales det at udføre en metakolintest som støtte til at afkræfte astmadiagnosen.

Derimod vil en positiv mannitoltest styrke en astmadiagnose, da der er få falsk-positive tests. Hos en patient med klassiske astmasymptomer og en positiv mannitoltest er sandsynligheden for astma således høj.

Hos en patient, der anamnestisk vurderes til at have høj sandsynlighed for astma, vil en negativ

provokationstest (pga. lav sensitivitet) ikke ændre den kliniske vurdering. Om muligt suppleres med metakolintest, eller der opstartes forsøgsvis behandling med inhalationssteroid og efterfølgende grundig monitorering af symptomer og lungefunktion.

Metakolinprovokation (en direkte test)

Metakolin indåndes i trinvist stigende doser, med løbende kontrol af lungefunktionen, indtil der ses et fald i FEV1 på minimum 20 % (PD20), eller til den maksimale dosis nås.

Mannitolprovokation (en indirekte test)

Der findes en del indirekte provokationstests (anstrengelses test, EVH, hyperten saltvand, og mannitol), hvoraf mannitoltesten findes i et standardiseret kit med både inhalator og mannitol-kapsler, og den er den enkleste test at udføre. Testen foretages i lighed med metakolintesten ved indånding af trinvist stigende doser med løbende kontrol af lungefunktionen. Et fald i FEV1 på $\geq 15\%$ anses for signifikant og den kumulerede mannitoldosis angives som PD15.

Mannitol, som er et ikke-absorberbart sukkerstof, virker indirekte på de glatte muskelceller i luftvejene ved at udløse frigørelse af bronkiekontraherende stoffer såsom histamin, prostaglandin, leukotriener fra de inflammatoriske celler. Testen er ikke kontraindiceret ved sukkersyge.

Anstrengelsestest (en indirekte test)

Ved en anstrengelsestest belastes patienten fysisk under kontrollerede forhold, f.eks. ved cykling på ergometer eller løb på løbebånd. Efter ophør med anstrengelsen måles FEV1, hvor et fald på $\geq 10\%$ betragtes som signifikant. Anstrengelsestesten er velegnet til at diagnosticere anstrengelsesudløst astma, men sensitiviteten er generelt lav (ca.50%). Specificiteten er ret høj (= meget få falsk-negative), en positiv test giver derfor stor sandsynlighed for anstrengelsesudløst astma. Hos meget veltrænede kan man overveje EVH som alternativ til anstrengelsestest.

Man skal være opmærksom på at sensitiviteten falder kraftigt, hvis testen ikke udføres under standardiserede forhold: Patienten skal anstrenge

sig i 6 minutter for børn, 7 minutter for unge og 8 minutter for voksne ved nær maksimal intensitet (puls på 80-90 % af maksimum. Ventilationen kan ligeledes anvendes til at monitorere arbejdsintensiteten, idet man stiler mod en ventilation på 40-60 % af den maksimale voluntære ventilation (MVV: FEV1 x 35).

'Hjemmeanstrengelsestest' med peakflow måling før og efter løbetest kan anvendes i almen praksis, da en positiv test støtter diagnosen, men en negativ test udelukker ikke astma.

EVH (indirekte provokationstest)

Eukapnisk voluntær hyperventilationstest (EVH) er den indirekte test, som har den højeste sensitivitet, og kan derfor anvendes til patienter med mildere astma eller eliteatleter med astma, der hyppigt udelukkende giver symptomer ved anstrengelse. EVH er velegnet til de veltrænede. Testen udføres som 6 minutters hyperventilationstest med indånding af et gas-mix indeholdende 5 % CO₂ for at forhindre hypokapni ved testen. Der kræves volumenbestemmelse af den ventilerede luft. Den maksimale voluntære ventilation (MVV) estimeres som 30 x FEV1, og der skal opnås minimum 75% af MVV for at testen er tilfredsstillende udført, og min. 60% MVV, hvis en negativ test skal tillægges betydning. Testen er positiv ved et fald i FEV1 på minimum 10% på to punkter/målinger – ét er ikke nok. EHV testen er dog en typisk all-or-none test. Ses der et fald i FEV1, er det som oftest et ret markant fald.

EVH er, hvis udført korrekt, den mest følsomme test, men der kræves en del apparatur, og det er ofte ikke muligt at opnå tilfredsstillende MVV, hvorved sensitiviteten falder. Meget lav MVV (40%) ved testen kan give mistanke om obstruktion af larynx og patienten bør undersøges med *Continuous Laryngoscopic Exercise Test*.

Allergenprovokation (indirekte provokationstest)

Bronkial provokation kan også foretages med inhalation af allergener. Metoden anvendes sjældent i klinisk praksis, primært ved arbejdsmedicinsk udredning - eller i andre situationer, hvor det er betydningsfuldt at få afklaret om en inhalationsallergi udløser astma.

Impuls oscillometri (IOS)

IOS er en anden metode til at måle modstand i lungerne. Den udmærker sig ved at kunne kortlægge modstanden i de centrale og de perifere luftveje. Desuden kan testen anvendes som alternativ til spirometri ved reversibilitets- og provokationstests hos patienter, som ikke er i stand til at gennemføre en forceret expiration.

IOS måler den samlede modstand i luftvejene (R5Hz) samt modstand i de centrale luftveje (R20Hz). R5Hz-R20Hz er således et surrogatmål for modstanden i de perifere luftveje. Desuden måles elasticiteten i de små luftveje (X5Hz), som ved astma, såvel som andre tilstande er nedsat. Modstand over 140% af forventet er abnormt, desuden er X5HZ under $0,15 \text{ kPa S L}^{-1}$ af forventet elasticitet foreneligt med mindsket elasticitet i de perifere luftveje.

1.3.6 Måling af luftvejsinflammation

NO i udåndingsluften

Nitrogenoxid (NO) kan måles i udåndingsluften (Eng: *Exhaled NO* = eNO) med henblik på at estimere graden af eosinofil luftvejsinflammation.

Standardiseret NO-måling foretages ved udånding i en NO-måler, som ved kemiluminescensteknik måler koncentrationen af NO. Målingen tager få minutter at udføre og giver et umiddelbart resultat. NO-måling er i dag det eneste non-invasive mål for eosinofil inflammation i luftvejene, der er anvendeligt til rutinemæssig klinisk brug, og metoden findes i dag i et antal specialafdelinger og speciallægepraksisser.

Ved værdier under 25 ppb er sandsynligheden for eosinofil luftvejsinflammation lille, hvorimod et niveau på over 50 ppb indikerer høj sandsynlighed for eosinofil inflammation og prædikerer et godt respons på inhalationssteroid. NO falder hurtigt under behandling med inhalationssteroid. Ændringer på ca. 8 ppb eller mere er relevante, også i den lave ende. Værdier mellem 25-50 ppb er forbundet med en intermediær sandsynlighed for eosinofili, og må vurderes i sammenhæng med det øvrige samlede billede.

Et lavt NO kan være foreneligt med non-eosinofil eller neutrofil astma-endotype. Et forhøjet NO hos

en patient i behandling skal give mistanke om ringe medicin-compliance. Rygning nedsætter NO. Luftvejsallergi, allergisk rhinitis og luftvejsinfektioner øger NO. Disse faktorer skal derfor registreres i forbindelse med måling af NO og indgå i vurderingen af måleresultatet.

Da NO i udåndingsluften er et udtryk for eosinofil inflammation anvendes den i diagnostisk sammenhæng til at vurdere endotypen af astma. Brugen af NO til monitorering af astma er mere omdiskuteret, idet studier har vist divergerende resultater. Dog har de senere års systematiske målinger i klinisk regi vist at variation i både lave og høje niveauer forekommer, og er et udtryk for effekt af behandling eller forværring af astma. NO kan indgå i den samlede vurdering af astmakontrol, men kan ikke stå alene som monitoreringsredskab. Hos en stor andel af voksne astmapatienter er NO normal og har derfor ingen værdi ved monitoreringen af sygdommen.

Sputum celletælling (induceret sputum)

Metoden bruges på højt specialiserede ambulatorier til bestemmelse af eosinofil inflammation. Ved induceret sputum fremprovokeres ekspektoration ved inhalation af hyperton natriumklorid (3%, 4% og 5% eller 4.5%, alle 3 gange). Det ophostede sputum mikroskoperes og cellefordelingen tælles. Er andelen af eosinofilocytterne > 3% bekræfter det mistanken om eosinofil astma.

Bronkial slimhindebiopsi

Bronkoskopi med mucosa-biopsier og BAL anvendes i astmaforskningen, men sjældent i astmadiagnostikken. I klinikken kan bronkoskopi anvendes differentialdiagnostisk ved patienter med stor symptombyrde, vedvarende diagnostisk usikkerhed og manglende behandlingsrespons. Basalmembranfortykkelse i mucosa-biopsierne bestyrker astmadiagnosen. Tegn til eosinofil inflammation enten i biopsierne eller ved leukocyt-differentialtælling af BAL-væsken bestyrker mistanken om eosinofil astma. Induceret sputum er dog den fortrukne metode til kvantificering af luftvejs eosinofili.

1.3.7 Allergiudredning

Hos ca. 80% af børn og unge med astma ses der samtidig allergi over for et eller flere inhalationsallergener. Ved astma i 20-44 års alder har ca. 2/3 en positiv allergitest, hvilket dog ikke er det samme som klinisk relevant allergi, hvorimod der ved astma med debut efter 50-årsalderen ses positive allergitests på nogenlunde samme niveau som generelt i befolkningen.

Allergiudredning bør foretages hos alle patienter, der udredes på mistanke om astma. Allergiudredningen indebærer kortlægning af symptomer relateret til allergeneksponering, hvor symptomerne kan optræde som tydelige straksreaktioner og som senreaktioner efter flere timer eller som kroniske symptomer, hvor patienten ikke relaterer til allergi (f.eks. ved pelsdyr i hjemmet). Der skal altid udspørges om eksponering for dyr og fugle samt om mistanke om unormal fugt i hjemmet. Desuden udspørges om mulig udsættelse for allergener i arbejdsmiljøet. Allergitest udføres enten med priktest med standardpanel af de ti mest betydende inhalationsallergener (birk, græs, bynke, hest, hund, kat, husstøvmider og to skimmelsvampe) eller med blodprøve med paneltest for specifikt IgE for disse allergener. Hvis anamnese og test ikke passer sammen anbefales begge tests. Hvis der er eksponering for allergener, der ikke er inkluderet i standardpanel tages supplerende specifikt IgE for de relevante allergener (f.eks. gnavere, undulat indendørs skimmelsvampe eller erhvervsrelaterede allergener).

Eksponering for allergener kan vurderes ved måling af allergenkoncentrationen i støvprøve fra patientens miljø, fx husstøvmideallergener i madras. Der er ikke konsensus om indikationen for undersøgelsen.

1.3.8 Kronisk rhinitis og astma

Allergisk såvel som non-allergisk rhinitis er en hyppig co-morbiditet ved astma, og samtidig behandling af rhinitis er væsentlig for at opnå god astmakontrol (se afsnit om astmabehandling). Ved kronisk rhinitis ved astma ses ikke sjældent recidiverende næsepolypper. Ved sværere rhinitis med tillukning skal henvisning til ØNH-læge overvejes.

1.3.9 Erhvervsbetinget astma

Hos 10-30% af voksne med astma kan erhvervs-eksponering være årsag til sygdommen eller en forværrende faktor. Der kan både være tale om allergiske eller irritative faktorer. Alle astmapatienter skal udspørges om erhvervs-eksponering. Er astmadiagnosen stillet og er der mistanke om erhvervs-eksponering skal der henvises til arbejdsmedicinsk klinik.

1.4 DIFFERENTIALDIAGNOSER

Dyspnø og hoste er hyppige symptomer ved pulmonale og cardiologiske sygdomme samt ved luftvejsinfektioner, og alle nævnes ikke her.

De hyppigste differentialdiagnoser i almen praksis er KOL og postinfektøs luftvejsirritation. Nogle astmapatienter har pga. underbehandling og/eller rygning eller spontant udviklet en kronisk luftvejsobstruktion. Nogle KOL-patienter kan også udvikle et sygdomsbillede med pludselige astmalignende anfald. Et begreb som Astma COPD Overlap (ACO tidligere kaldt ACOS) er derfor introduceret.

Ved udtalt kronisk obstruktivitet hos relativt unge skal alfa1-antitrypsinmangel overvejes.

Ved lungeemboli ses typisk pludseligt opståede symptomer og ofte også smerte.

Bronkiektasier giver større problemer med ekspektoration, end det normalt ses ved astma. Bronkiektasier kan også forekomme samtidigt med astma. Ved begrundet mistanke bestilles HRCT thorax.

Nogle interstitielle lungesygdomme såsom RB-ILD og COP kan være associeret med et obstruktivt mønster, men afsløres ved thoraxrøntgen og evt. HRCT.

Irreversibelt obstruktivt nedsat lungefunktion kan desuden ses hos personer med svær pneumoni i spædbarnsalderen pga. udvikling af konstriktiv bronkiolitis (*Swyer- James-MacLeod Syndrom*)

1.4.1. Hoste-variant astma (*Cough-variant asthma, CVA*)

Hoste-variant astma er astma med hoste som eneste symptom, idet disse patienter ikke har symptomer på åndenød. Diagnosen kan være vanskelig at stille. Om end der hos nogle patienter kan påvises bronkial hyperreaktivitet, f.eks. overfor metakolin, bekræftes diagnosen kun endeligt ved respons på behandling med astmamedicin. Behandlingen svarer i store træk til almindelig astma behandling. De fleste patienter responderer godt på inhalationssteroid, men hos en undergruppe kan det være nødvendigt at give montelukast eller en kortvarig behandling med systemisk steroid. Der kan også være effekt af inhaleret beta2-agonist.

1.4.2. Eosinofil bronkitis

Eosinofil bronkitis er en tilstand karakteriseret ved hoste, evt. ledsaget af øvre luftvejs symptomer, hvor der findes eosinofili i luftvejene ved sputumundersøgelse eller i mucosabiopsi. I modsætning til CVA er der ikke bronkial hyperreaktivitet, og der ses ikke effekt af beta2-agonist. Derimod ses forhøjet NO. Forekomsten af allergi er dog ikke hyppigere end i baggrundsbefolkningen. Som ved CVA er den primære behandling et inhalationssteroid.

1.4.3. Øvre luftvejsobstruktion (VCD og EIL)

Exercise-induced laryngo-obstruktion (EILO) er en samlet betegnelse for *Exercise-induced laryngomalasi* (EIL) og *Vocal cord dysfunction* (VCD). De er begge tilstande, der er vanskelige at adskille fra anstrengelsesudløst astma, men både EIL og VCD har inspiratorisk åndenød/piben på indåndingen og ikke som ved astma ekspiratorisk åndenød/piben/hvæsen. Diagnostik kræver laryngoskopi under maksimalt løb (*Continuous Laryngoscopic Exercise Test* (CLE)) og foretages kun i specialiserede centre. Der er et betydeligt overlap mellem disse tilstande, og en positiv diagnostisk test for astma udelukker ikke EIL/VCD. Man bør mistænke tilstanden hos patienter med anstrengelsesudløst astma, der ikke responderer på adækvat astma-behandling. Før evt. henvisning mhp. CLE skal patienten derfor være omhyggelig udredt og behandlet for en evt. astma.

1.5 Opsummering

Diagnosen astma vil ofte være baseret på et samlet skøn af det kliniske billede og udfaldet af forskellige tests. Astma diagnosen kan ikke stilles på symptomer alene. Variabel luftvejs obstruktion skal påvises. Overordnet skal man være opmærksom på, at de diagnostiske tests skal tolkes i sammenhæng med det kliniske billede, idet den diagnostiske værdi af en test (prædiktive værdi) afhænger af prætestandsynligheden for astma. Ingen test er 100 % sensitiv, og hos patienter med klassiske astmasymptomer bør man forsøge behandling trods negative diagnostiske tests, eksempelvis 2-3 måneders behandling med inhalationssteroid. Opfølgning og vurdering af evt. symptomlindring og lungefunktion er her særlig essentiel.

Trinvis udrednings-strategi: Se flowchart.

Litteratur

- 1) *From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, Global Initiative for Asthma (GINA) 2018. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
- 2) Ray A, Oriss TB, Wenzel SE. Emerging molecular phenotypes of asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015;308(2):130-140
- 3) Gibson PG, Simpson JL, Saltos N. Airway inflammation in persistent asthma evidence of neutrophilic inflammation and increased sputum interleukin-8. *Chest.* 2001; 119(5): 1329-36
- 4) Ramsdele EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Bronchial responsiveness to methacholine in chronic bronchitis: relationship to airflow obstruction and cold air responsiveness. *Thorax.* 1984;39:912-918
- 5) British Thoracic Society, British guideline on the management of asthma, 2016. <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/asthma/btssign-asthma-guideline-2016/>
- 6) Sverrild A, Porsbjerg C, Thomsen SF, Backer V. Airway hyperresponsiveness to mannitol and methacholine and exhaled nitric oxide: a random-sample population study. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Nov;126(5):952-8.