

Emne: Astma: Diagnostik og udredning hos voksne	Dato: 11.06.2022	
Udarbejdet af: Runa Poulsen, Søren Bagge Petersen, Peter Plaschke, Vibeke Backer	Dato for revision: 11.06.2024	Sider: 10

1 INDLEDNING

Astma er en folkesygdom, der kan debutere i alle aldre. Viden om astmadiagnostik er essentiel for sikker håndtering af denne patientgruppe. Diagnosen stilles på en kombination af karakteristiske symptomer og diagnostiske test mhp. at objektivisere bronkial hyperreaktivitet og reversibel eller variabel luftvejsobstruktion.

2 DEFINITION OG FOREKOMST

Den internationale definition på astma i GINA 2021 er følgende: Astma er en heterogen sygdom, oftest karakteriseret ved kronisk luftvejsinflammation. Sygdommen er defineret ved 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.

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

3 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, lækage i lumen og øget slimdannelse, hvorfor der ikke sjældent ses lille mængde klart eller gulligt ekspektorat. Dette sekret kan ofte være fast, og danne såkaldte plugs.

Ud over luftvejsinflammation karakteriseres astma af bronkial hyperreaktivitet (BHR), hvor de glatte muskler reagerer med øget kontraktion på stimuli som f.eks røg, støv, dufte, andre luftbårne partikler og kulde. BHR forværres ved øget slimhindeinflammation, men er i større eller mindre grad et selvstændigt fænomen, hvor årsagen ikke sidder i slimhinden, men i den glatte muskulatur eller i nervereflekser.

4 KLASSIFICERING AF ASTMATYPER

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 og efter endotype.

4.1 Fænotyper

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

- Allergisk astma
- Astma med tidlig debut
- Astma med sen debut
- Anstrengelsesudløst astma
- Astma relateret til overvægt
- Astma relateret til NSAID-exacerbated respiratory disease (NERD)
- Astma relateret til Aspirin Exacerbated Respiratory Disease (AERD)
- Astma relateret til tobaksrygning
- Erhvervsbetinget astma

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

4.2. Endotyper

Astma kan inddeles efter endotype baseret på de immunologiske forhold.

Traditionelt har man opdelt astma i Th2-astma (allergisk astma og eosinofil non-allergisk astma, f.eks. AERD) og i non-Th2-astma (non-allergisk astma uden eosinofili, tidligere også benævnt 'neutrofil astma'). Gennem de senere år har man observeret yderligere en inflammatorisk aktionsvej gennem ILC2 cellerne. Astma hvor den inflammatoriske proces er drevet af Th2 eller ILC2 celler betegnes i dag som Type 2 astma.

Type 2 astma er karakteriseret ved eosinofil inflammation og omfatter både mild og sværere allergisk astma samt non-allergisk eosinofil astma. Astma koblet til ASA/NSAID-intolerance og næsepolypose hører også til Type 2 astma.

Non-type 2 astma er defineret ved de manglende tegn på Type 2-inflammation/eosinofil inflammation og ses f.eks. særligt ved astma relateret til adipositas og hos nogle rygere med astma, men også ved astma uden andre særlige kendetegn.

Inddeling af astma efter endotyperne Type 2 og Non-type 2 astma kan især være relevant med henblik på personalised medication, 'skræddersyet' behandling, til den enkelte patient f.eks. med biologiske lægemidler.

5 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.

Grundig og systematisk diagnostik er vigtig, da diagnosen ikke nødvendigvis er let at stille. Studier har vist at op til 33% af tidligere formodede astma patienter ved forsøg på rediagnostik ikke har astma og 2% af disse har alvorlige øvrige tilstande, som ikke bliver varetaget sufficient². Blandt andet derfor skal der hos især ældre overvejes differentialdiagnostisk udredning med thoraxrøntgen og EKG i forbindelse med den initiale astmaudredning. Ud over at sikre astmadiagnose, har et andet studie vist, at patienter som er grundig udredt, har en god adherence til astmabehandlingen³.

- Patientens symptomer skal være forenelige med astma
- Diagnosemistanken skal så vidt muligt verificeres ved parakliniske metoder

6 ANAMNESE

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

Følgende punkter skal vurderes ved udredning:

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

Klassiske symptomer i henhold til internationale guidelines er som følger:

- Anfaldsvis åndenød med pibende eller hvæsende vejrtrækning.
- Hoste – der forværres om natten eller tidlig på morgenen.
- Symptomatisk effekt af astmamedicin.

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

3. Symptomer udløst af: Luftvejsinfektion (langvarig hoste, > 10 dage), fysisk anstrengelse, koldt vejr, pollensæson, andre allergener eller luftvejsirritanter som f.eks. røg.

4. Tegn på atopi: Tidligere eller aktuelt tilstedeværende atopisk dermatit eller især allergisk 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 med eller uden polypper.

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

- Isoleret hoste uden mønster
- Følgesymptomer ved åndenød som brystmerter, svimmelhed og prikken i læber og fingre.
- Stridor ved anstrengelse

7 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 astmaprovokationstest. Valg af provokationstest afhænger bl.a. af hvilke tests, der lokalt er tilgængelige.

7.1 Spirometri og reversibilitetstest

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

Ved spirometri kvantificeres FEV1 og FVC i liter og FEV1/FVC-ratio beregnes. Værdierne angives som % af de forventede værdier. Den forventede normalværdi er en middelværdi i referencedata inddelt efter højde, vægt, køn og genetisk etnicitet. 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.

Man bør være 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. Ratio 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 således 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 en korttidsvirkende beta-2- agonist (SABA) f.eks. 400 µg salbutamol (dosis hos voksne), og spirometri gentages efter 15-30 minutter. En stigning i FEV1 på > 12 % og samtidig 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 har ikke en høj sensitivitet og 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-reversibilitetstest¹, Enten foretages ny spirometri efter 6-8 ugers behandling med inhalationssteroid eller alternativt efter 10 dages peroral prednisolon (f.eks. 37.5 mg dagligt). Sidstnævnte kan vælges ved betydeligt nedsat lungefunktion eller mistanke om længerevarende og svær eosinofil inflammation.

Reversibilitet vurderes som ved reversibilitetstest med SABA: 12% og minimum 200ml stigning i FEV1 er signifikant. Man bør være opmærksom på, at nogle astmapatienter behøver 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.

Vurderes der ud fra anamnesen, at en patient har *høj sandsynlighed* for astma, men lungefunktion og reversibilitetstest med SABA er normal, anbefales det, at der i almen praksis videreudredes med peak flow monitorering, anstrengelses provokation, eller evt. reversibilitetstest med inhalationssteroid eller prednisolon (undersøgelserne er beskrevet ovenfor og herunder). Dette især hvis lungefunktionen er lavt i normalområdet og/eller hvis der er pågående symptomer. Hvis diagnosen

ikke bekræftes med disse undersøgelser anbefales henvisning til provokationstest (undersøgelserne er beskrevet herunder).

Hvis der anamnestisk er *høj sandsynlighed* for astma, men samtidigt kronisk obstruktivitet med $FEV1 \leq 70\%$ uden reversibilitet eller respons på inhalationssteroid eller prednisolonkur, kan det dreje sig om *svær astma*. De patienter skal vurderes hos lungespecialist.

Hvis patienten er undersøgt med spirometri både i periode med og i perioder uden symptomer, har en 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 lungeraske, og der er således en risiko for at overfortolke betydningen af denne variabilitet.

7.2 Peakflow

Måling af variationen i peak expiratory flow (PEF) over tid kan bruges til at objektivisere variabel luftvejsobstruktion og dermed til at diagnosticere astma. Som hovedregel ses der ved astma mest luftvejsobstruktion i de sene nattetimer og om morgenen. Monitoreringen skal anvendes i en periode, hvor patienten har symptomer, da testen da har størst sensitivitet.

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: (Højeste værdi – laveste værdi)/Højeste værdi.

En tydelig tendens til en PEF-variation på 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: (dagens højeste - dagens laveste/ 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. Hvis PEF-monitoreringen er normal, og patienten har udtalt åndenød i det daglige, er det mindre sandsynligt, at det drejer sig om astma. Desuden er PEF-monitorering velegnet i arbejdsmedicinske sammenhænge.

Enkeltstående måling af PEF bruges i flere medicinske modtagelser. Det er en dårlig vurdering af patientens lungefunktion, da PEF kun korrelerer svagt med FEV1 og FVC, og normalområdet er meget bredt. Det anbefales i stedet at monitorere indlagte patienter med astmaeksacerbation med PEF-måling x 3 dagligt for at objektivisere effekten af behandlingen.

7.3 Bronkiale 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 værdien afhænger af den valgte test. Bronkial provokationstests er kontraindicerede ved $FEV1 < 60\%$, dette primært fordi der er øget risiko for falsk positiv test, da respons på provokationen er stærkt korreleret til graden af obstruktivitet⁴. Bronkial provokationstest hos patienter med meget lav FEV1 er kontraindiceret pga. patientrisiko. Desuden bør undersøgelsen udsættes ved graviditet eller nylig kardiovaskulær hændelse.

Bronkial 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 direkte og 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 inhalationssteroid-behandling og normale undersøgelser i øvrigt er det derfor optimale at pausere eller seponere behandlingen minimum 4 uger¹. På mange danske ambulatorier pauseres inhalationssteroid dog oftest 6-8 uger før gentagelse af test. Pausering af inhalationssteroid bør kun gøres, såfremt patienten vurderes stabil. Man kan ved tvivl vælge først at halvere ICS dosering en periode før fuld pausering. Endnu bedre er at om muligt udskyde behandlingsstart, til diagnosen er bekræftet.

En negativ test, hos patienter, der er i astmabehandling, kan være udtryk for, at patienten er velbehandlet, og kan således også anvendes til vurdering af behandlingseffekt.

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, hvilke der er sande positive og negative, og det har i høj grad betydning for den fundne styrke ved de forskellige provokationstest⁵.

I et dansk populations-studie fandt man følgende sensitivitet og specificitet⁶:

- For metacholintesten en sensitivitet på 69% og en specificitet på 80%

- For mannitoltesten en sensitivitet på 59% og specificiteten på 98%.
- Udføres der både metacholin- og mannitoltest, øges sensitiviteten til 77%. Dette kan være ressourcekrævende og derfor ikke altid praktisk muligt.

Da metacholintesten har lidt højere sensitivitet end mannitoltesten, kan det være den foretrukne test til at afkræfte astmadiagnosen.

Mannitoltesten har derimod en højere specificitet (få falsk positive) end metacholintesten, så en positiv mannitoltest taler stærkt for astma.

Hos en patient, der anamnestisk vurderes til at have høj sandsynlighed for astma, vil en negativ bronkial provokationstest (pga. den relative lav sensitivitet) ikke ændre den kliniske vurdering. Der kan da enten suppleres med bronkial provokationstest af anden type, gentage provokationstest i en periode hvor intensiteten af symptomerne er større eller der kan opstartes forsøgsvist behandling med inhalationssteroid og efterfølgende grundig monitorering af symptomer og lungefunktion.

7.3.1 Metacholinprovokation (en direkte test)

Metacholin 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. En tidlig positiv test (i.e. Lav PD20) mindsker sandsynligheden for falsk positivt resultat⁷.

7.3.2 Mannitolprovokation (en indirekte test)

Der findes flere indirekte provokationstests⁸ (anstrengelses test, EVH, hypertont 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 metacholintesten ved indånding af trinvist stigende doser med løbende kontrol af lungefunktionen. Mannitol, som er et ikke-absorberbart sukkerstof (kan anvendes ved sukkersyge), virker indirekte ved at øge osmolariteten i slimhinden og derigennem mediere frisætningen af forskellige mediatorer fra de inflammatoriske celler i luftvejene. Disse mediatorer initierer kontraktion af den glatte bronkialmuskulatur.

Et fald i FEV1 på $\geq 15\%$ over flere målinger eller et fald på 10% mellem to målinger anses for

signifikant og den kumulerede mannitoldosis angives som PD15.

7.3.3 Anstrengelsestest (en indirekte test)

Ved en anstrengelsestest belastes patienten fysisk under kontrollerede forhold, f.eks. ved cykling på ergometer eller løb på løbebånd. Efter endt anstrengelsen måles FEV1 ad flere omgange, hvor et fald på $\geq 10\%$ betragtes som signifikant⁸.

Anstrengelsestesten er velegnet til at diagnosticere anstrengelsesudløst astma, men sensitiviteten er generelt lav (ca.50%). Specificiteten er høj (= meget få falsk-positiv), 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 6-8 minutter hvor minimum 4-6 min. er ved nær maksimal intensitet (puls skal gerne over 85 % af max-puls). Ventilationen kan ligeledes anvendes til at monitorere arbejdsintensiteten, idet man stiler mod en ventilation på 60 % af den maksimale voluntære ventilation. På de fleste danske lungeafdelinger estimeres MVV ved anstrengelsestesten som: FEV1 x 35) (minimum 70-100 L).

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

7.3.4 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) ved EVH-test estimeres på de fleste danske lungeafdelinger til 30 x FEV1. Der skal stiles efter at opnå 85% af MVV. 75% af MVV skal opnås, for at testen er tilfredsstillende udført, og min. 60% af 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 (højst sensitivitet), men der kræves en del apparatur, og det er ofte ikke muligt at opnå tilfredsstillende hyperventilering, hvorved sensitiviteten falder. Meget lav MVV (40%) ved testen kan give mistanke om obstruktion af larynx, og patienten bør undersøges med *Continuous Laryngoscopic Exercise (CLE) Test*.

7.3.5 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 særligt betydningsfuldt at få afklaret om en inhalationsallergi udløser astma.

7.4 Impuls oscillometri (IOS)

Ved IOS anvendes lydbølger til at estimere modstand i lungerne. Den udmærker sig ved at kunne måle modstanden i både 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, angives som R5 (Resistance ved 5Hz) samt modstand i de centrale luftveje R20 (Resistance ved 20Hz). R5-R20 er således et surrogatmål for modstanden i de perifere luftveje og angives ofte som R5-20%. R5 under 150 og R5-20% under 0,15% antages som normal.

8 MÅLING AF LUFTVEJSINFLAMMATION

8.1 FeNO i udåndingsluften

Nitrogenoxid (NO) frigøres fra slimhinderne relateret til graden af eosinofil luftvejsinflammation og kan måles i udåndingsluften. Med kemiluminescens-teknik måles koncentration af NO i en fraktion af udåndingsluften og angives i enheden ppb (parts per billion). Målingen, der ofte kaldes FeNO (Eng: Fractional Exhaled NO), tager få minutter at udføre og resultatet kan aflæses straks. FeNO er i

dag det eneste non-invasive estimat for eosinofil inflammation i luftvejene. FeNO 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, hvilket øger sandsynligheden for et godt respons på inhalationssteroid. FeNO falder hurtigt under behandling med inhalationssteroid. Ændringer på ca. ≥ 8 ppb er relevante, også i den lave ende. Et lavt FeNO kan være foreneligt med Non-Type 2 astma (non-eosinofil og non-allergisk astma). Et forhøjet FeNO hos en patient i behandling skal give mistanke om ringe medicin-compliance. Rygning nedsætter FeNO. Luftvejsallergi, allergisk rhinitis og luftvejsinfektioner øger FeNO. Disse faktorer skal derfor registreres i forbindelse med måling af FeNO og indgå i vurderingen af måleresultatet.

Da FeNO i udåndingsluften er et udtryk for eosinofil inflammation, anvendes den i diagnostisk sammenhæng til at vurdere endotypen af astma. Brugen af FeNO 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. FeNO kan indgå i den samlede vurdering af astmakontrol, men kan ikke stå alene som monitoreringsredskab. Hos en stor andel af voksne patienter med type 2 astma ses vedvarende normal FeNO trods manglende sygdomskontrol, her har FeNO ingen værdi ved monitoreringen af sygdommen.

8.2 Eosinofilytter i perifert blod

Eosinofiltallet bestemt ved leukocyt-differentialtælling af blod ses ofte forhøjet eller højt i normalområdet ved Type 2 astma⁹⁻¹⁰. Forhøjet eosinofiltal er dog ikke diagnostisk for astma, da årsagen til eosinofili kan være mange. Højt eosinofiltal hos en astmapatient giver mistanke om dysreguleret Type 2 astma. Derudover ses der ved patienter med forhøjet eosinofiltal øget anfaldsrisiko, men også øget

chance for god respons på kortikosteroid-behandling.

8.3 Sputum celletælling (induceret sputum)

Metoden bruges på højt specialiserede ambulatorier til måling af eosinofili i bronkiesekretet. Ved induceret sputum fremprovokeres ekspektorering ved inhalation af hypertont natriumklorid (3 gange hhv. 3%, 4% og 5% eller 4.5%). Det ophostede sputum mikroskoperes mhp. leukocyt-differentialtælling. Er andelen af eosinofilytter $> 3\%$ bekræfter det mistanken om eosinofil astma.

8.4 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 bekræfter astmadiagnosen. Tegn til eosinofil inflammation enten i biopsierne eller ved leukocyt-differentialtælling af BAL-væsken bekræfter mistanken om eosinofil astma. Induceret sputum er dog den fortrukne metode til kvantificering af luftvejseosinofili.

9 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 nødvendigvis selv relaterer det 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 i Danmark mest betydende inhalationsallergener (birk, græs, bynke, hund, kat, husstøvmider og skimmelsvampe) eller med blodprøve med paneltest for specifikt IgE for disse allergener (i dagligdagen ofte kaldt RAST test eller Phadiatop for inhalationsallergener). Hvis anamnesen giver oplagt mistanke om inhalationsallergi over for et allergen, men allergitesten for det specifikke allergen er negativt, skal det overvejes, om patienten skal have udført både priktest og test for specifikt IgE i serum. Giver anamnesen mistanke om allergi for andre allergener (f.eks. gnavere, undulat, svine epitel/urin) suppleres med specifikt IgE test for det pågældende allergen.

10 KRONISK RHINITIS OG ASTMA

Allergisk såvel som non-allergisk rhinitis er en hyppig co-morbiditet ved astma. Kronisk rhinitis kan i sig selv give host/rømmetrang grundet retronasal drip samt give åndenød ved nasal stenose. For at kunne igangsætte den rigtige behandling er det vigtigt at differentiere mellem symptomer forårsaget af kronisk rhinitis og astmasymptomer. En samtidig behandling af kronisk rhinitis er væsentlig for at opnå god astmakontrol. Nogle astmapatienter med kronisk rhinitis har recidiverende næsepolypper og kronisk rhinosinuitis (CRS). Ved sværere rhinitis med tillukning skal det overvejes at henvise patienten til ØNH-læge.

11 ERHVERVSBETINGET ASTMA

Hos 10-30% af voksne med astma kan erhvervs-eksponering være årsag til sygdommen eller en forværende 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 en betydende erhvervs-eksponering, skal der henvises til arbejdsmedicinsk klinik.

12 DIFFERENTIALDIAGNOSER

Dyspnø og hoste er hyppige symptomer ved pulmonale og kardiologiske sygdomme samt ved luftvejsinfektioner, og alle nævnes ikke her. Kronisk rhinitis og dyspepsi er hyppige årsager til hoste/rømmetrang.

Postinfektøs luftvejsirritation er hyppig årsag til længerevarende hoste hos patienter set i almen praksis.

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.

Hoste-variant astma (*Cough-variant asthma*, CVA) 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 metacholin, bekræftes diagnosen kun endeligt ved respons på behandling med steroidholdig inhalationsmedicin. 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.

Nogle interstitielle lungesygdomme såsom RB-ILD, COP og sarkoidose kan være associeret med et obstruktivt mønster, men afsløres ved thoraxrøntgen og evt. HRCT. Ved sarkoidose ses der ikke sjældent bronkial hyperreaktion.

Swyer-James-MacLeod Syndrome er et sjældent syndrom, hvor der grundet konstriktiv bronkiolitis ses irreversibelt obstruktion af de små luftveje. Årsagen er formentlig forårsaget af beskadiget bronkiol-epitel initieret af en svær pneumoni i spædbarnsalderen.

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

12.1 KOL

Den hyppigste differentialdiagnose i almen praksis er KOL. Nogle astmapatienter har pga. underbehandling og/eller rygning udviklet en persisterende luftvejsobstruktion. Definitorisk opfylder de hyppigt KOL-kriterierne, selvom det mest korrekt vil være at beskrive tilstanden som "astma med persisterende obstruktivitet". Nogle KOL-patienter kan udvikle et sygdomsbillede der

minder om astma, som da kaldes KOL med astma karakteristika.

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

12.2 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 ofte forhøjet FeNO. Hos patienter med hoste, men vedvarende manglende objektive test på luftvejsobstruktivitet, skal eosinofil bronkit mistænkes. Forekomsten af allergi er dog ikke hyppigere end i baggrundsbefolkningen. Som ved CVA er den primære behandling inhalationssteroid.

12.3. Øvre luftvejsobstruktion (VCD og EIL)

Inducible laryngeal obstruction (ILO) er en samlet betegnelse for forbigående obstruktion i larynx-området forårsaget af forskellige udløsende faktorer¹¹ ILO kan give symptomer, der let kan fejlfortolkes som astmasymptomer.

Exercise-induced laryngo-obstruktion (EILO) er en undergruppe af ILO. EILO er en samlet betegnelse for Exercise-induced laryngomalasi (EIL) og anstrengelsesudløst Vocal cord dysfunction (VCD). Kernesymptom ved EILO er anstrengelsesudløs åndenød, og giver inspiratorisk åndenød, hvor der ved astma ses ekspiratorisk åndenød/piben/hvæsen. Diagnostik kræver laryngoskopi under maksimalt anstrengelse ved f.eks. løb på løbebånd, Continuous Laryngoscopic Exercise Test (CLE). CLE foretages kun i højt specialiserede centre. Der er et betydeligt overlap mellem EILO og astma, og en positiv diagnostisk test for astma udelukker derfor ikke EILO.

12.4. Dysfunktionel vejrtrækning

Dysfunktionel vejrtrækning (Eng: dysfunctional breathing) er både en vigtig differentialdiagnose og en ikke sjældent ko-morbiditet ved astma. Tilstanden er ofte overset, men kan bidrage til høj symptombelastning og nedsat livskvalitet både hos personer med og uden astma. Erkendes tilstanden ikke, kan det medføre overbehandling af astma. Diagnosen (ligesom andre differentialdiagnoser) skal overvejes hos patienter

der oplever monosymtomatisk åndenød i betydelig grad, både i hvile og under fysisk aktivitet, uden andre tegn til dysreguleret astma. Der savnes dog vedtagne diagnostiske kriterier. *Nijmegen questionnaire* bruges på flere lungeklinikker som screeningredskab for dysfunktionel vejrtrækning, men værdien af dette er omdiskuteret. Der er ingen evidensbaseret behandling, men information om tilstandens karakter samt særlig fysioterapeutisk vejrtrækningstræning kan formodentlig hjælpe.

13 OPSUMMERING

Diagnosen astma vil ofte være baseret på en samlet vurdering af det kliniske billede og udfaldet af forskellige tests. Astma diagnosen skal ikke stilles på symptomer alene, men om muligt bekræftes ved en objektiv test, hvor brokial hyperreaktivitet, reversibel eller variabel luftvejsobstruktion forsøges objektiviseres. 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, positiv og negativ prædiktive værdi, afhænger af prætest sandsynligheden for astma. Ingen test er 100 % sensitiv, og hos patienter med klassiske astmasymptomer, men negative diagnostiske tests, bør man afprøve effekt af astma behandling.

Trinvis udrednings-strategi kan findes i DLS' "Astma – Diagnostik (flowchart)".

14 LITTERATUR

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (update 2021), Global Initiative for Asthma (GINA). www.ginasthma.org
2. SD Aaron, KL Vandemheen, J.M FitzGerald, Martha Ainslie, S Gupta, C Lemièrre, SK Field, RA McIvor, P Hernandez, I Mayers, S Mulpuru, GG Alvarez, S Pakhale, R Mallick, LP Boulet, Reevaluation of Diagnosis in Adults With Physician-Diagnosed Asthma. JAMA 2017;317(3):269-279.
3. V Backer, L Stensen, A Sverrild, E Wedge, C Porsbjerg. Objective confirmation of asthma diagnosis improves medication adherence. J Asthma 2018 Nov;55(11):1262-1268.
4. EH Ramsdele, MM Morris, RS Roberts, FE Hargreave.

- Bronchial responsiveness to methacholine in chronic bronchitis: relationship to airflow obstruction and cold air responsiveness. *Thorax*. 1984;39:912-918
5. British guideline on the management of asthma 2019. British Thoracic Society. www.brit-thoracic.org.uk
6. A Sverrild, C Porsbjerg, SF Thomsen, V Backer, 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.
7. AL Coates, J Wanger, DW Cockcroft, BH Culver, the Bronchoprovocation Testing Task Force, KH Carlsen, Z Diamant, G Gauvreau, GL Hall, TS Hallstrand, I Horvath, FHC de Jongh, G Joos, DA Kaminsky, BL Laube, JD Leuppi, PJ Sterk. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *European Respiratory Journal* 2017;49:1601526
8. TS Hallstrand, JD Leuppi, G Joos, GL Hall, Kai-H Carlsen, DA Kaminsky, AL Coates, DW Cockcroft, BH Culver, Z Diamant, GM Gauvreau, I Horvath, FHC de Jongh, BL Laube, PJ Sterk, J Wanger. ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect airway challenge testing. *Eur Respir J* 2018 Nov;15.52(5)
9. H Coumou, GA Westerhof, SB de Nijs, M Amelink, EH Bel. Diagnosing persistent blood eosinophilia in asthma with single blood eosinophil or exhaled nitric oxide level. *Respir Med*. 2018;141:81-86.
10. VS Benson, S Hartl, N Barnes, N Galwey, MK Van Dyke, N Kwon. Blood eosinophil counts in the general population and airways disease: a comprehensive review and meta-analysis. *European Respiratory Journal* 2022.
11. T Halvorsen, ES Walsted, C Bucca, A Bush, G Cantarella, G Friedrich, FJF Herth, JH Hull, H Jung, R Maat, L Nordang, M Remacle, N Rasmussen, JA Wilson, JH Heimdal. Inducible laryngeal obstruction: an official joint European Respiratory Society and European Laryngological Society statement. *Eur Respir J*. 2017;50(3)