

# Dansk Register for Astma

## Dokumentalistrapport



Version 2: september 2021

### Dansk register for Astma

© RKKP 2021

Udarbejdet af:

Dokumentalist Howraman Meteran og Henrik Hallas og styregruppen for Dansk register for Astma. Styregruppens sammensætning fremgår af rapportens afsnit *Styregruppen for Dansk register for Astma*.

Udgiver:

Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram  
Hedeager 3  
8200 Aarhus N  
[www.rkkp.dk](http://www.rkkp.dk)

Databasens RKKP-kontaktperson:

Lene Korshøj, kvalitetskonsulent, cand.scient.san  
email: [lenkor@rkkp.dk](mailto:lenkor@rkkp.dk)  
Telefonnummer: 29656660

Version 2.0

Versionsdato: September 2021

Indholdet kan frit citeres med tydelig kildeangivelse

## Indholdsfortegnelse

Forord.....	4
-------------	---

### Indikatorer

<b>Indikator 1: Årlig kontrol – udgået i 2019 i forbindelse med overgangen til LPR3 .....</b>	<b>5</b>
---	----------

<b>Indikator 2: Diagnoseverifikation .....</b>	<b>7</b>
--	----------

Andelen af nydiagnosticerede patienter med astma, der får foretaget reversibilitets-, provokations – eller anstrengelsestest

<b>Indikator 3: Allergitest .....</b>	<b>11</b>
---------------------------------------	-----------

Andelen af nydiagnosticerede patienter med astma, der får foretaget specifikt IgE-måling eller priktest

<b>Indikator 4a: Lungefunktion, nydiagnosticerede børn og unge .....</b>	<b>14</b>
--	-----------

Andelen af nydiagnosticerede børn og unge med astma, der får målt og registreret lungefunktion

<b>Indikator 4b: Lungefunktion, nydiagnosticerede voksne.....</b>	<b>14</b>
---	-----------

Andelen af nydiagnosticerede voksne med astma, der får målt og registreret lungefunktion

<b>Indikator 4c: Lungefunktion, prævalente patienter.....</b>	<b>15</b>
---	-----------

Andelen af prævalente patienter med astma, der får målt og registreret lungefunktion mindst én gang om året

<b>Indikator 5: Højde .....</b>	<b>19</b>
---------------------------------	-----------

Andelen af prævalente patienter med astma, der får målt og registreret højde mindst én gang om året

<b>Indikator 6: Vægt.....</b>	<b>19</b>
-------------------------------	-----------

Andelen af prævalente patienter med astma, der får målt og registreret vægt mindst én gang om året

<b>Indikator 7: Rygning .....</b>	<b>22</b>
-----------------------------------	-----------

Andelen af prævalente patienter med astma, der forespørges om rygestatus mindst én gang om året

<b>Indikator 8: Exacerbationer.....</b>	<b>30</b>
---	-----------

Andelen af prævalente patienter med astma, der får registreret antallet af ikke-indlæggelseskrævende exacerbationer mindst én gang om året

<b>Indikator 9: Inhalationsteknik.....</b>	<b>33</b>
--	-----------

Andelen af prævalente patienter med astma behandlet med inhalationsmedicin, der får tjekket deres inhalationsteknik mindst én gang om året

**Indikator 10: Medicinsk behandling, SABA..... 35**

Andelen af prævalente patienter med astma behandlet med højt forbrug af korttidsvirkende (SABA) uden samtidig behandling med inhalationssteroider (ICS eller ICS/LABA)

**Indikator 11: Medicinsk behandling, LABA/LAMA..... 38**

Andelen af prævalente patienter med astma behandlet med langtidsvirkende beta-agonist eller antikolinergikum (LABA eller LABA/LAMA) uden samtidig behandling med inhalationssteroider (ICS eller ICS/LABA)

**Indikator 12: Adhærens..... 40**

Andelen af prævalente patienter med astma behandlet med tilstrækkeligt inhalationssteroid (ICS, ICS/LABA)

**Indikator 13a: Akut indlæggelse, under ét døgn ..... 42**

Andelen af prævalente patienter med astma, der indlægges akut i mindre end ét døgn

**Indikator 13b: Akut indlæggelse, mindst ét døgn.....42**

Andelen af prævalente patienter med astma, der indlægges akut i mindst ét døgn

**Indikatorskema.....44**

**Styregruppeoversigt.....45**

**Referenceliste.....47**

## Forord

Astma er en af de hyppigste kroniske luftvejssygdomme hos både børn og voksne, og berører på verdensplan op mod 300 mio. mennesker. Sygdommen er forbundet med øget sygelighed og sygefravær, nedsat livskvalitet og har betydelige omkostninger, som i EU er estimeret til 22,4 mia kr. Sygdommen er en kronisk inflammatorisk sygdom, som er tæt associeret til arv og faktorer i den omkringværende miljø, herunder allergener, irriteranter så som tobaksrøg, luftvejsinfektioner, fysisk anstrengelse og bestemte typer medicin, som kan forværre symptomerne. Der er betydelig variation i sygdomspræsentation og flere forskellige kliniske fænotyper er beskrevet, men også over tid hos den enkelte person med astma er der variation i symptomerne.

Tilstanden præsenterer sig ved uspecifikke luftvejssymptomer som åndenød, hoste, pibende og hvæsende vejrtrækning og trykken for brystet, som skyldes reversibel nedsat lungefunktion, bronkial hyperreaktivitet og øget slimproduktion. Hos de fleste mennesker kan astma behandles effektivt med medicin, hvor inhaleret binyrebarkhormon udgør hjørnестenen. En velkontrolleret astma vil hos hovedparten medføre færre symptomer, et minimalt behov for akut luftvejsudvidende medicin eller ICS+formoterol, mulighed for fysisk aktivitet, normal lungefunktion og få, behandlingskrævende forværringer.

Da symptomerne er uspecifikke tolkes de ofte forskelligt af forskellige behandlere, og den kliniske vurdering af patienternes symptomer og diagnostiske undersøgelser er derfor forbundet med nogen grad af subjektivitet. Denne interobservatorvariation bevirker sandsynligt at der er væsentlige lokale og regionale forskelle i hvordan astmasygdommen diagnosticeres, behandles og følges op, men på nuværende tidspunkt er disse forskelle ikke opgjort systematisk over tid. Det er styregruppens opfattelse at systematisk og forløbende indsamling af relevante kliniske oplysninger er nødvendige for at forbedre astmabehandlingen i Danmark ved at målrette brugen af diagnostiske redskaber ved mistænkt astma, ensarte behandlingen ved samme niveau af sygdom, reducere over- og underbehandling samt sikre en bedre kontinuitet i opfølgningen af patienter med astma.

Den første udgave af denne rapport blev udarbejdet med udgangspunkt i baggrundslitteraturen for de eksisterende kliniske guidelines og særskilte litteratursøgninger inden for hver indikator udført i månederne januar og februar 2015. Rapporten er opdateret i foråret 2021 i forbindelse med opdatering af indikatorer og helt nye afsnit er tilføjet. Det drejer sig om følgende emner: e-cigaretter, FeNO, adhærens, inhalationsteknik og inhalationssteroid til behandling af akut astma. Indikator 1 'Årlig kontrol' er taget ud af rapporten, hvorfor det ikke er opdateret og markeret i gråt.

Indikatorerne er valgt af styregruppen og dækker over brede videnskabelige områder, som vi mener er relevante i forhold til styregruppens arbejde. Dokumentaristrapporten skal således ikke opfattes som en systematisk litteraturgennemgang, men som en præsentation af den litteratur, der giver en indgang til problemstillingerne og som vi opfatter som væsentlige for at forstå perspektivet i styregruppens arbejde.

April 2021

Howraman Meteran, Ph.d og HU-læge i Lungemedicin  
Lungemedicinsk Sektion  
Herlev-Gentofte Hospital

Henrik Hallas, Ph.d. og HU-læge i pædiatri  
Børne – og Ungeafdelingen  
Herlev-Gentofte Hospital

## Årlig kontrol

**Indikator 1: Andelen af ambulante patienter, der kommer til årlig ambulant kontrol på hospital- Indikatoren er udgået ved omlægning til LPR3 og afsnittet er ikke opdateret i denne seneste version**

### Introduktion

Der er uklart hvordan danske patienter med astma kontrolleres og det kan således ikke udelukkes at der i Danmark er nogen variation mellem de enkelte regioner, samt primær- og sekundærsektoren, men der foreligger aktuelt ikke undersøgelser som beskæftiger sig med disse forskelle.

Hovedparten af de danske astmapatienter ses i almen praksis. Dansk selskab for almen medicin har udgivet retningsgivende vejledninger for forskellige kroniske tilstande, herunder KOL i almen praksis, men på nuværende tidspunkt ingen for astma. Der er planlagt vejledning for børneastma når sundhedsstyrelsens vejledning om astma foreligger i 2015/2016 (dsam.dk).

Lægehåndbogen, som primært er rettet mod de praktiserende læger, anbefaler initialt hyppig kontrol hver 1-3 måned for at vurdere behandlingseffekten, men angiver ingen anbefalinger vedrørende de videre opfølgende kontroller. Dansk lungemedicinsk selskab anbefaler første kontrol ca. 1 måned efter opstart af behandling og derefter efter behov hver 3-6 måned.

Dansk pædiatrisk selskab har i 2014 offentliggjort en fælles retningslinje for udredning, behandling og opfølgning af børneastma som anbefaler opfølgning mindst 1-2 gange om året (dps.dk).

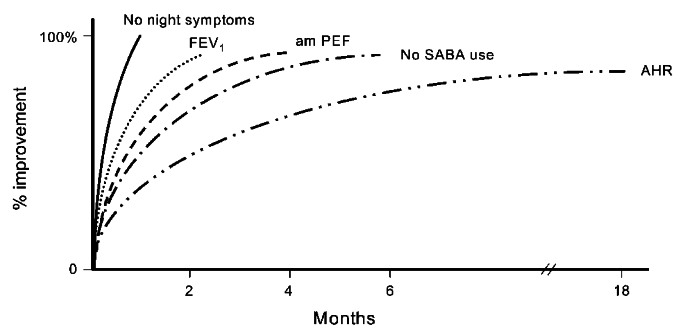
Der er lokale instrukser på de enkelte børneafdelinger med mindre variationer, hvor den generelle anbefaling er at børn med mild astma afsluttes til egen læge, men børn med moderat til svær astma ses til kontrol i børneambulatorierne hver 3-6 måned.

Diagnosen er ofte usikker hos børn < 6 år da diagnosen udelukkende baserer sig på uspecifikke symptomer og behandlingsrespons med udgangspunkt i oplysninger som i mange tilfælde rapporteres retrospektivt af forældrene. Dette vil givet medføre at mange børn i perioder behandles med astmamedicin på trods af at de ikke opfylder de diagnostiske kriterier for astma. Denne population udelades derfor fra indikatoren.

### Effekt af ICS på astmakontrol

I et stort randomiseret studium (GOAL) med astmakontrol som primære endemål opnåede knap 60% sygdomskontrol indenfor de første 8 uger efter opstart/øgning i ICS[1]. Patienterne blev fulgt over 52 uger med gradvis optitrering af ICS hver 12. uge (til maksimalt Fluticason 500 micg 1x2), efterfulgt af en fase med fast dosis ICS. Andelen af patienter med god astmakontrol steg over alle 52 uger forsøget varede. Astmakontrol var i studiet defineret ud fra følgende parametre: Symptomer om dagen, symptomer om natten, brug af SABA, Peak Expiratory Flow om morgenen, exacerbationer, henvendelser til skadestue/indlæggelser og bivirkninger til medicin.

GINA guidelines foreslår en tilgang til evalueringen af astmakontrol ved at to aspekter vurderes: hhv. graden af symptomkontrol og risikofaktorer for exacerbationer, men der foreligger ingen klare anbefalinger for hvor hyppigt patienten skal ses til kontrol. Som det ses af Figur 1 er der stor forskel på hvornår de enkelte astmakontrolparametre normaliseres efter opstart af behandling med ICS.



Figur 1. Effekt over tid på kliniske parametre efter opstart af ICS[2].

Symptomer vil reduceres relativt hurtigt efter opstart af ICS, hvor de natlige symptomer er de første til at forsvinde indenfor få uger, mens dagsymptomer typisk aftager over de første måneder [3-5]. Den største effekt på FEV<sub>1</sub> kan forventes indenfor 4 uger[6,7], men der vil være yderligere forbedring at hente i FEV<sub>1</sub> frem til 12-14 uger efter behandlingsstart[8]. Monitoreres brugen af SABA eller graden af hyperreaktivitet kan der derimod gå op mod 6-12 mdr[3,4].

### **Hvor tit skal en patient ses med henblik på at vurdere astmakontrol?**

Patienter som får stillet diagnosen 'astma' bør følges med regelmæssige kontroller for at sikre god symptomkontrol, sikre normalt aktivitetsniveau, minimere risikoen for exacerbationer, sikre normal lungefunktion og lungeudvikling (hos børn), samt at minimere bivirkninger til medicinen. Kigger man i første omgang alene på symptomkontrol, vil der (jf. ovenstående respons på ICS) være belæg for at se patienten 8-12 uger efter optitrering af dosis mhp. at vurdere symptomer, brugen af SABA og udviklingen i lungefunktion. Der bør i forbindelse med optimeret behandling noteres en FEV<sub>1</sub> og et PEF, som kan antages at være patientens bedste. Derudover ligger et individuelt skøn i hyppigheden af kontrolbesøg mhp. symptomkontrol, da en central risikofaktor for exacerbationer og indlæggelser knytter sig til patienter, som kun i ringe grad lægger mærke til og responderer på deres symptomer ('low perceivers').

Med hensyn til det andet aspekt i GINAs anbefaling (monitorering af risikofaktorer for exacerbationer) foreligger der ingen klare anbefalinger for hvor hyppigt patienten skal ses til kontrol. Logisk set bør det således være de enkelte risikofaktorer, som determinerer kontrolhyppighed mhp. at minimere disse og således mindske risikoen for fremtidige exacerbationer (hvad enten dette måtte være overvægt, rygning, graviditet eller en af de andre markører for exacerbationer). Jf. indikator 4 (lungefunktion) giver monitorering af FEV<sub>1</sub> mhp. at registrere signifikante fald i sig selv ikke anledning til at se patienten hyppigere end hver 3. år pga. store variationer i målingerne.

### **Andre grunde til at se patienten med astma til kontrolbesøg**

#### **Opnå god adhærens (engelsk: Adherence) til behandling**

Se selvstændigt afsnit om adhærens (Indikator 12).

#### **Bibeholde god inhalationsteknik**

De potentielle fejl ved brug af diverse inhalatorer er mange og hyppige: langt over halvdelen af patienterne, særligt ældre, har en dårlig teknik[36]. Dårlig teknik kan i værste fald medføre

dårligere astmakontrol [37,38]. De fleste kan lære at bruge en inhalator korrekt efter instruktion, men allerede efter få uger stiger antallet af patienter, som begår fejl i brugen af inhalator[39,40]. Skriftlig og mundtlig vejledning i brugen af inhalator forbedrer inhalationsteknikken hos patienterne, men bedres yderligere ved en fysisk demonstration af uddannet personale[40]. Instruktion i brugen af inhalator og regelmæssig træning i brugen af denne er vist at mindske fejl ved brugen af inhalator, øge astmarelateret livskvalitet og reducere PEF-variationen[41]. Inhalationsteknikken blev igen dårligere efter 3 måneder uden træning ved uddannet personale.

## **Konklusion og anbefalinger**

- Hyppigheden af kontrolbesøg bør afhænge af hvad, som monitoreres, og hvor velbehandlet patienten er.
- Kontrolbesøg efter opstart eller titrering af ICS kan gøres efter 3 måneder, hvor der kan forventes effekt på lungefunktion og symptomer
- Kontrolbesøg udelukkende mhp. at følge lungefunktion er der ikke evidens for at gøre hyppigere end hver 3. år
- Hos patienter med hyppige exacerbationer, eller i risiko for dette, kan det være relevant at følge patienten tættere for at intervenere mod modificerbare risikofaktorer som rygning.
- Der er ikke publiceret data, som kan forsvare kontrolbesøg alene for at øge adhærens. Specifik intervention for at øge adhenrence, er dog vist at virke.
- Inhalationsteknik er af stor betydning for astmakontrol. Inhalationsteknik skal trænes regelmæssigt at uddannet personale (op mod hver 3. mdr) for at bibeholde kompetencerne.

## **Diagnoseverifikation**

**Indikator 2: Andelen af alle ny diagnosticerede astma patienter, der får foretaget reversibilitets-, provokations-, eller anstrengelsestest**

### **Introduktion**

Der er betydelig usikkerhed forbundet med astmadiagnosen, da der ikke eksisterer nogen 'guldstandard' for sygdommen. Det gør risikoen for både under- og overdiagnosticering betydelig [26,106]. Med overdiagnosticering følger en risiko for overmedicinering og sygeliggørelse mens underdiagnosticering medfører underbehandling og deraf øget sygelighed. En korrekt diagnose er ikke alene ensbetydende med en reduktion af ovennævnte over- og underbehandling. Et dansk studie har vist, at personer uden 'objektivt' påvist astma er mindre tilbøjelige til at tage deres medicin efterfølgende (107).

## Astmadiagnostik hos voksne og børn $\geq 6$ år

I henhold til GINA består astmadiagnosen ideelt af to trin: 1) Identifikation af symptomer karakteristiske for astma (se tabel 1) og 2) Påvisning af et varierende ekspiratorisk flow påvist ved enten en reversibilitetstest (enten SABA eller ICS), måling af peak ekspiratory flow eller en anstrengelsestest/provokationstest (se Tabel 1). Det anbefales at diagnosen bekræftes ved een af de i 2) nævnte, men kan fortsat stilles alene på baggrund af tilstedeværelsen af karakteristiske symptomer.

Asthma is a heterogeneous disease, usually characterized by chronic airway inflammation. It is defined by the history of respiratory symptoms such as wheeze, shortness of breath, chest tightness and cough that vary over time and in intensity, together with variable expiratory airflow limitation.	
DIAGNOSTIC FEATURE	CRITERIA FOR MAKING THE DIAGNOSIS OF ASTHMA
<b>1. History of variable respiratory symptoms</b>	
Wheeze, shortness of breath, chest tightness and cough Descriptors may vary between cultures and by age, e.g. children may be described as having heavy breathing	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Generally more than one type of respiratory symptom (in adults, isolated cough is seldom due to asthma)</li> <li>• Symptoms occur variably over time and vary in intensity</li> <li>• Symptoms are often worse at night or on waking</li> <li>• Symptoms are often triggered by exercise, laughter, allergens, cold air</li> <li>• Symptoms often appear or worsen with viral infections</li> </ul>
<b>2. Confirmed variable expiratory airflow limitation</b>	
Documented excessive variability in lung function* (one or more of the tests below) <b>AND</b> documented airflow limitation*	The greater the variations, or the more occasions excess variation is seen, the more confident the diagnosis At least once during diagnostic process when FEV <sub>1</sub> is low, confirm that FEV <sub>1</sub> /FVC is reduced (normally >0.75–0.80 in adults, >0.90 in children)
Positive bronchodilator (BD) reversibility test* (more likely to be positive if BD medication is withheld before test: SABA $\geq 4$ hours, LABA $\geq 15$ hours)	<i>Adults:</i> increase in FEV <sub>1</sub> of >12% and >200 mL from baseline, 10–15 minutes after 200–400 mcg albuterol or equivalent (greater confidence if increase is >15% and >400 mL). <i>Children:</i> increase in FEV <sub>1</sub> of >12% predicted
Excessive variability in twice-daily PEF over 2 weeks*	<i>Adults:</i> average daily diurnal PEF variability >10%** <i>Children:</i> average daily diurnal PEF variability >13%**
Significant increase in lung function after 4 weeks of anti-inflammatory treatment	<i>Adults:</i> increase in FEV <sub>1</sub> by >12% and >200 mL (or PEF <sup>†</sup> by >20%) from baseline after 4 weeks of treatment, outside respiratory infections
Positive exercise challenge test*	<i>Adults:</i> fall in FEV <sub>1</sub> of >10% and >200 mL from baseline <i>Children:</i> fall in FEV <sub>1</sub> of >12% predicted, or PEF >15%
Positive bronchial challenge test (usually only performed in adults)	Fall in FEV <sub>1</sub> from baseline of $\geq 20\%$ with standard doses of methacholine or histamine, or $\geq 15\%$ with standardized hyperventilation, hypertonic saline or mannitol challenge
Excessive variation in lung function between visits* (less reliable)	<i>Adults:</i> variation in FEV <sub>1</sub> of >12% and >200 mL between visits, outside of respiratory infections <i>Children:</i> variation in FEV <sub>1</sub> of >12% in FEV <sub>1</sub> or >15% in PEF <sup>†</sup> between visits (may include respiratory infections)

Tabel 1. Astmadiagnosen anbefales at blive stillet ud fra 1) relevante symptomer og 2) en objektiv verificering (GINA).



De enkelte tests besidder forskellige diagnostiske egenskaber. På grund af den manglende guldstandard for astma er de fleste undersøgelser svære at sammenligne 'head-to-head', men der findes efterhånden en del evidens for alle de nævnte undersøgelser i Tabel 1. I et nyere dansk studie af patienter henvist til lungemedicinsk afdeling for mulig astma fandt man følgende diagnostiske karakteristika for en række tests:

	<b>Sensitivity</b>	<b>Specificity</b>	<b>PPV</b>	<b>NPV</b>
Beta2-reversibility > 12%	13 (8-15)	93 (85-97)	75 (52-90)	36 (33-38)
PEF variation > 20%	39 (32-46)	58 (48-69)	59 (48-69)	39 (31-46)
Mannitol*	38 (34-44)	82 (71-89)	79 (69-88)	42 (37-46)
Methacholine**	65 (64-75)	57 (43-64)	74 (68-80)	48 (38-57)

\*  $p=0.015$ , \*\*  $p<0.01$

*Diagnostiske egenskaber for fire test i en gruppe af konsekutivt henviste patienter (over 12 mdr) til ambulant udredning eller kontrol på mistanke om astma[108].*

Mest i øjenfaldende er nok den lave sensitivitet af en reversibilitetstest, som kun identificerede 11% af patienterne med astma. I alt kunne diagnosen objektivt konfirmeres hos knap 80% af patienterne. Hos uselekterede unge voksne har en provokationstest med metakolin den højeste sensitivitet (80%), mens en provokationstest med mannitol har en høj specificitet (98%)[109].

Alle ovenstående diagnostiske strategier kræver at der måles lungefunktion (enten spirometri eller PEF) gentagne gange - enten samme dag eller over en periode. Da dette typisk ikke lader sig gøre hos børn under seks år, følger særskilte retningslinier for denne patientgruppe.

### **Astmadiagnostik hos børn <6 år**

Patientgruppen indeholder særlige diagnostiske udfordringer, da symptomerne kan være uspecifikke og mulighederne for at opnå objektive mål er få. Symptomerne dækker samme spektrum som hos voksne (pibende/hvæsende vejrtrækning, hoste, åndenød og natlige symptomer), men særligt pibende/hvæsende vejrtrækning kan også være intermitterende tilstede hos børn uden astma. Op mod halvdelen af alle børn vil således have haft mindst en episode med pibende/hvæsende vejrtrækning i løbet af de første tre år af deres liv, hvoraf knap 40% af disse børn ikke længere vil opleve pibende/hvæsende vejrtrækning i seksårsalderen[110].

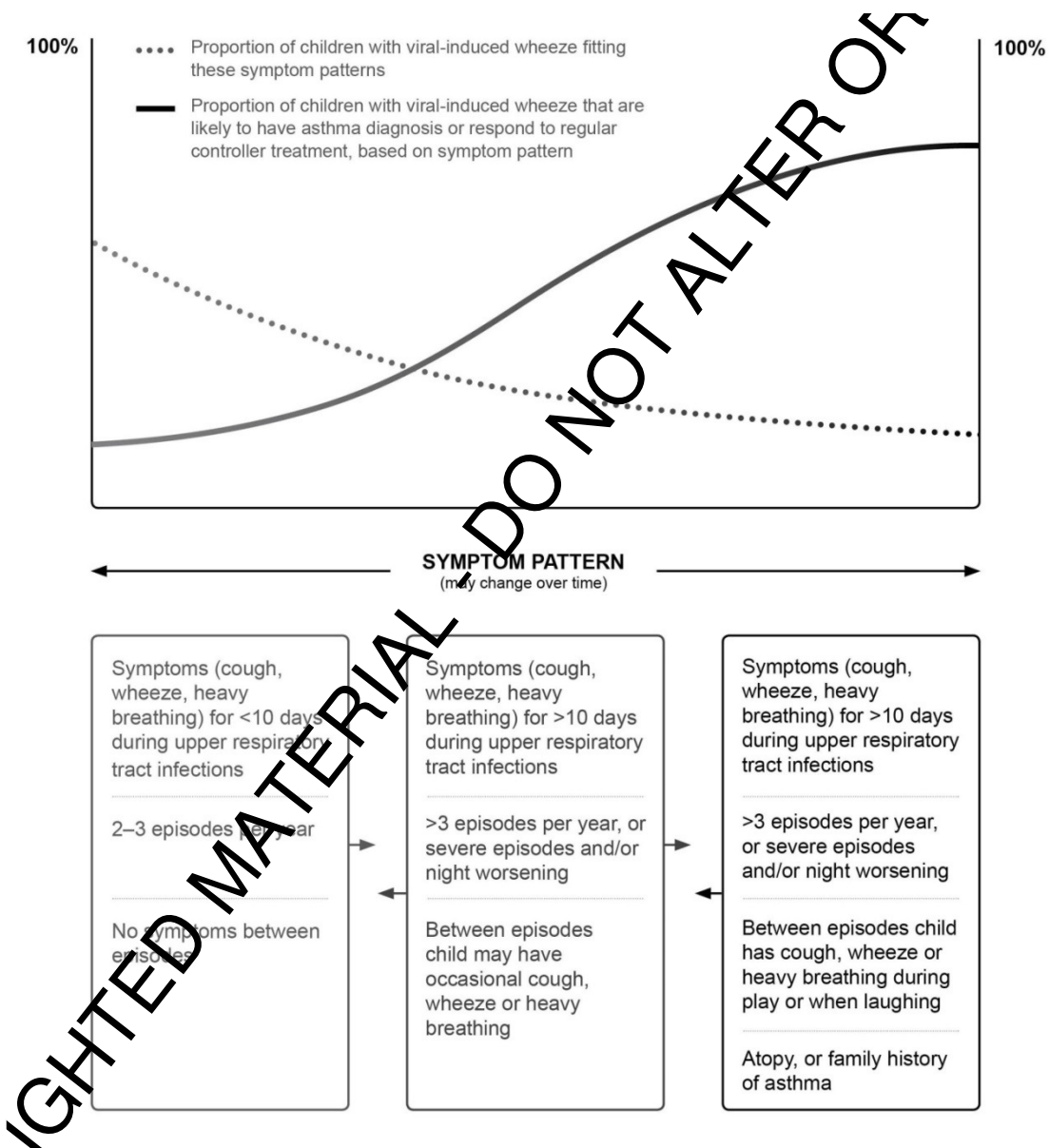
Jf. GINA guidelines bør en astmadiagnose hos børn <6 år baseres på:

- Karakteristiske symptomer (pibende/hvæsende vejrtrækning, hoste og/eller åndenød ved fysisk aktivitet, gråd, latter eller ved udsættelse for røg)

- Tilstedeværelse af risikofaktorer (atopisk dermatitis eller rhinitis hos barnet, astma eller allergisk rhinitis hos een eller begge forældre)
- Klinisk bedring (og forværring efter seponering) efter 2-3 måneders behandling med ICS

Punkt 2. kan eventuelt støttes af allergiudredning (allergenspecifikt IgE eller priktest), da dette er identificeret som risikomarkør for astma hos børn med pibende/hvæsende vejrtrækning [111,112].

Baseret på punkt 1. og 2. kan der foretages en sandsynlighedsbaseret vurdering af risikoen for astma og sandsynligheden for respons på ICS (figur 2).



Figur 2. Sandsynlighedsdiagram over astmadiagnose og ICS behandlingsrespons ud fra symptomkomplekser og disposition (GINA).

## Konklusion og anbefalinger:

- Objektiv bekræftelse af astmadiagnosen anbefales af GINA
- Der findes ingen guldstandard for astma.
- De forskellige diagnostiske tests har overlappende diagnostiske egenskaber
- Ikke alle patienter med astma vil kunne få diagnosen objektivt bekræftet
- Børn <6 år er en diagnostisk udfordring, dels pga. uspecifikke symptomer, dels pga. fravær af diagnostiske tests

## Allergitest

### Indikator 3: Andelen af ny diagnosticerede patienter med astma, der får foretaget specifikt IgE måling eller priktest

## Introduktion

GINA guidelines anbefaler allergiudredning hos voksne som led i risikostratificering for dårligt astma-outcome, mens retningslinjerne hos børn er mindre klart defineret. Allergiudredningens mål er at afklare tilstedeværelse af allergisk komorbiditet og relevant sensibilisering. Baggrunden for at risikostratificere patienterne er, at allergen eksposition hos sensibiliserede individer og allergiske allergisk rhinitis, anses for værende potentielle modificerbare risikofaktorer for forværring i astma hos både børn og voksne (GINA).

## Sensibilisering og astma

Hos danske børn og unge, både med og uden astma, er sensibilisering mod fødevarer- og/eller inhalationsallergener hyppigt forekommende. I Danmark er prævalensen af sensibilisering mod mindst ét af de almindeligt forekommende allergener hos børn med astma 42,6% i alderen 0-3 år stigende til 78-80% i alderen 4-16 år[50]. Gennem adskillige årtier har flere longitudinelle studier forsøgt at beskrive naturforløbet af astma gennem barndommen til voksenalderen og herunder forsøgt at afklare betydningen af sensibilisering hos børn med luftvejssymptomer. De mest omtalte studier er gennemgået i et review fra 2012, hvor konklusionen er, at sensibilisering mod en række inhalationsallergener er associeret til vedvarende astmasymptomer hos børn[113]. Man fandt, at en væsentlig andel af børn og unge med astma er sensibiliserede, om end det i de beskrevne studier er forskellige allergener, som udviser en signifikant association. Samtidig er det kun et fåtal af sensibiliserede individer, som udvikler astma[113, 114]. Der findes en lang række andre longitudinelle studier, som finder tilsvarende associationer mellem tidlig sensibilisering mod inhalationsallergener og persisterende luftvejssymptomer[115-119]. Simpson *et al* har vist, at multisensibilisering i tidlig alder var en stærk risikofaktor for senere astma[120].

Hos voksne baseres GINA guidelines anbefalinger vedrørende allergiudredning bl.a. på et studie af Osborne *et al*, som fandt, at positiv priktest for kat eller hund var forbundet med øget risiko for

exacerbation med relativ risiko 1,49 (95%CI 1,09 – 2,02)[90]. Dette var et prospektivt kohortestudie med 30 måneders follow-up, som inkluderede 554 astmapatienter som forud for studiet havde haft indlæggelseskrævende exacerbation indenfor de seneste 2 år eller som havde indløst mindst to recepter på anfaldsmedicin over det seneste år. Det er endvidere vist i et andet studie hos voksne, at sensibilisering mod husstøvmider er associeret til akutte hospitalsbesøg med exacerbationer, og at stigende titer af s-IgE mod husstøvmider er associeret til en stigende risiko for akutte hospitalsbesøg[121].

I de fundne studier er der således generel forståelse af, at sensibilisering mod inhalationsallergener hos børn med luftvejssymptomer er en stærk risikofaktor for vedvarende astma, om end mange sensibiliserede individer med luftvejssymptomer aldrig udvikler astma. Det er sandsynligt i interaktion med andre proinflammatoriske kofaktorer i det omgivende miljø, herunder irritanter og virale luftvejsinfektioner i barndommen, at sensibiliseringen har betydning[114,122].

### **Allergi, rhinitis og astma**

I udredningen af astma er det væsentligt at afklare tilstedeværelsen af allergiske tilstande, da disse kan have betydning for astmasygdommens forløb, variation og behandling. Der er vist en sammenhæng mellem fødevareallergi og astma, hvor kombinationen af de to øger risikoen for svære fødevareinducerede reaktioner og død[123]. Det er også vist, at op mod 60-80% af alle patienter med astma oplever samtidige symptomer på rhinitis (allergisk eller non-allergisk), og at ledsagende rhinitis er associeret til mere udtalte astmasymptomer og er en risikofaktor for astmaexacerbationer[124].

Hos patienter med svære astmasymptomer vil allergidiagnostikken i nogle tilfælde også være af differentialdiagnostisk relevans for at afklare, om der er andre tilgrundliggende årsager som forklarer de respiratoriske symptomer herunder sensibilisering mod skimmelsvampe, som hos udvalgte patienter kan rejse mistanken om allergisk bronkopulmonal aspergillose[125]. Hos patienter mistænkt for erhvervsbetinget allergi og astma er allergiudredningen ligeledes væsentlig for at identificere symptomudløsende erhvervs-allergener[126].

Allergidiagnostik kan anvendes til at afklare om specifikke allergener har betydning for patientens symptomer og dermed hvordan patienten skal rådgives og behandlingen tilrettelægges. Den kan ligeledes, i nogen grad, bruges som prædiktivt redskab til at afklare risiko for persisterende luftvejssymptomer, astma og allergi[127].

### **Allergensanering**

Allergensanering som primærprofylakse er undersøgt i flere store studier, som har vist, at det er muligt at reducere mængden af indendørs allergener i det omgivende miljø, men resultaterne vedrørende den kliniske effekt af sanering har været modstridende[128,129]. I England fandt 'Manchester Asthma Allergy Study', at interventionsgruppen, hvor man reducerede væsentligt i mængden af husstøvmider, havde øget risiko for allergi mod netop husstøvmider[128]. Der foreligger således ikke tilstrækkelige data til at anbefale interventioner mod at regulere eksposition mod almindeligt forekommende allergener med målet om at forebygge allergi og astma hverken prænatalt eller i tidlig barndom (GINA).

Allergensanering som tertiærprofylakse dvs. behandling ved kliniske symptomer og påvist relevant sensibilisering er også omdiskuteret. Visse allergener kan effektivt undgås såsom dyrehår, mens udendørsallergener (f.eks.pollen) ofte ikke er tilgængelige for intervention. Husstøvmider eksisterer som et udendørs reservoir hvilket til dels kan forklare den tvivlsomme effekt af saneringsforsøg. Effekten af forskellige interventioner hos patienter med husstøvmideallergi blev undersøgt i et Cochrane-review, som gennemgik 54 studier (hvoraf flere var små og generelt med betydende

heterogenicitet mht intervention], uden at der blev fundet effekt på hverken peakflow, symptom score eller medicinforbrug[128]. En metaanalyse, som undersøgte effekten af mideimpermeabelt sengelagen som enkelt intervention i primær- og tertiær profylakse af allergiske symptomer, viste ingen signifikant effekt på relativ risiko for sensibilisering mod husstøvmider, hvæsen, astma, allergisk rhinitis og allergisk dermatitis[121]. Andre kliniske studier, i både Danmark og udlandet, hvor interventionen bestod i at patienten ophold sig i et miljø rensset for husstøvmider i en længere periode viste en markant forbedring i den bronchiale hyperreaktivitet og symptomkontrol, hvilket indikerer at den tertiære profylakse har en plads i behandlingen af astmapatienter med verificeret allergi, men det er uklart hvilke interventioner der er mest effektive[128,130,131]. Ifølge Custovic *et al* er effekten med intervention på flere niveauer hos omhyggeligt selekterede patienter ikke afklaret [132]. Det vurderes rimeligt at forsøge allergensanering som tertiærprofylakse hos selekterede patienter udgangspunkt i de individuelle symptomer, sensibiliseringsmønster og ekspositioner.

### **Allergenspecifik immunterapi**

Det er i mange tilfælde relevant at overveje om hvorvidt patienter med allergi og astma er kandidater til allergenspecifik immunterapi. Behandlingen kan have sygdomsmodificerende virkning og muligvis forebygge udviklingen af astma hos børn med allergisk rhinitis[133]. Dette undersøges i disse år hvor der gennemføres et stort dobbeltblindet, placebokontrollet studie som undersøger den forebyggende effekt af allergenspecifik immunterapi på udviklingen af astma hos børn[134]. Derudover kan behandling af patienter med astma, som har symptomer relateret til en specifik sensibilisering, reducere astmasymptomer og det samtidige forbrug af antiinflammatorisk behandling[133,135]. Der foreligger hos både børn og voksne evidens for effekten af både subkutan og sublingual immunterapi i behandlingen af allergisk rhinitis og astma[135]. Behandlingen er kontraindiceret hos patienter med svære astmasymptomer, men nye data tyder på at allergenspecifik immunterapi under samtidig behandling med Omalizumab forbedrer den kliniske effekt og mindsker risikoen for alvorlige bivirkninger[136].

Et stort randomiseret studie med 834 voksne med husstøvmide-induceret allergisk astma viste, at behandling med sublingual immunterapi over for husstøvmide kunne reducere risiko for en astma exacerbation til trods for reduktion i inhalationssteroid (337).

Den nationale kliniske retningslinje for behandling af høfeber anbefaler at allergenspecifik tilbydes patienter med allergisk rhinconjunctivitis med påvist sensibilisering mod græs eller husstøvmider når der ikke er tilstrækkelig symptomlindring ved behandling med nasalsteroid og antihistamin, mens behandling for at reducere risikoen for at udvikle astma hos børn med allergisk rhinconjunctivitis bør overvejes nøje, da evidensen for dette på nuværende tidspunkt er begrænset (Den nationale kliniske retningslinje for behandling af høfeber. 2015. SST). Retningslinjen forholder sig ikke til spørgsmålet om hvorvidt patienter med høfeber med påvist sensibilisering mod andre allergener end græs og husstøvmider, herunder birk, bør tilbydes allergen-specifik immunterapi.

Rådet for anvendelse af dyr sygehusmedicin vurderer i sit baggrundsnotat vedrørende astma hos børn at allergenspecifik immunterapi kan overvejes hos børn fra 5 års alderen med mild til moderat astma og symptomgivende allergi overfor græs, birk, husstøvmider og evt. kat, hvor eksposition for et relevant allergen ikke kan undgås, hvor der ikke er tilstrækkelig effekt farmakologisk behandling inkl. inhalationssteroid, og hvor der er dokumenteret klinisk effekt af det pågældende allergenekstrakt (Baggrundsnotat for Astma hos børn. Rådet for anvendelse af dyr sygehusmedicin. 2015).

Behandlingsformen har på nuværende tidspunkt begrænsninger grundet lang behandlingsvarighed, høj pris, adhærens, non-responders to treatment og mangel på valide biomarkører til at selekttere

patienter som vil have effekt af behandlingen[137]. I Danmark er brugen af allergenspecifik immunterapi vist at være 1,4% blandt astmapatienter, herunder 1,3% blandt patienter med mild-moderat astma og 2,4% hos patienter med svær astma selvom behandlingen er kontraindiceret hos denne gruppe patienter[55]. Det er uklart om hvorvidt alle patienter med astma der opfylder indikationen for allergenspecifik immunterapi bliver tilbudt denne behandling. Det er tidligere vist at kun en begrænset andel af patienter med allergisk rhinoconjunctivitis udløst af græs tilbydes allergen-specifik immunterapi[138].

## **Konklusion og anbefalinger**

- Sensibilisering mod inhalationsallergener hos børn med astmasymptomer er associeret til vedvarende symptomer.
- Hos børn hvor astmadiagnosen er usikker kan allergiudredning bruges som diagnostisk redskab da tilstedeværelsen af sensibilisering øger sandsynligheden for at der er tale om astma.
- Allergiudredning hos voksne med astma er relevant for at risikostratificere patienterne, da sensibilisering mod inhalationsallergener er associeret til øget risiko for exacerbationer.
- Allergiudredning er væsentlig for at udrede allergisk komorbiditet som er vist at være associeret til mere udtalte astmasymptomer og øger risikoen for exacerbationer.
- Allergensanering er omdiskuteret, men kan være relevant i udvalgte tilfælde.
- Det er altid relevant at afgøre om indikationerne for specifik immunterapi er opfyldte, da behandlingen vil kunne hjælpe selekterede patienter.

## **Lungefunktion**

**Indikator 4a: Andelen af nydiagnosticerede børn og unge med astma, der får målt og registreret lungefunktion**

**Indikator 4a: Andelen af nydiagnosticerede voksne med astma, der får målt og registreret lungefunktion**

**Indikator 4c. Andelen af prævalente patienter med astma, der får målt og registreret lungefunktion**

## **Introduktion**

Lungefunktionsmåling, herunder registrering af FEV<sub>1</sub> og FVC, udgør de fleste steder hjørnestenen i det ambulante besøg for astmapatienter. Der findes ingen absolutte kontraindikationer, og kun ganske få relative kontraindikationer, herunder akut koronarsyndrom indenfor 1 måned samt forhold, som kan påvirke validiteten af undersøgelsen (eksempelvis smerter, demens, inkontinens) (Lungefunktionsstandard, 2007. Dansk Lungemedicinsk Selskab og Dansk Selskab for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin). Det må antages at alle i primærsektoren har adgang til

spirometri[83], om ikke andet så via en henvisning til lungeklinik, laboratorier, hospitalsafdeling eller privatklinik.

### **Validitet af spirometri**

Spirometri er en standardiseret og valideret undersøgelse. FEV<sub>1</sub> gøres typisk op som procent af en forventet værdi, baseret på normalmaterialer, der er indsamlet og stratificeret for alder, køn, højde og etnicitet.

Det påpeges i både nationale og internationale rekommendationer, at personale som instruerer i spirometri har gennemgået relevant oplæring og tilbydes løbende vedligehold af kompetencerne. Under optimale forhold forventes det at FEV<sub>1</sub> maksimalt varierer 150mL fra pust til pust.

Variationen over tid kan dog forventes at være større, således at FEV<sub>1</sub> hos en lungerask person kan variere op mod 12 % målt fra uge til uge, og op mod 15 % målt over et år[84,85].

### **Relationen mellem FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub> %pred, symptomer og øvrige sygdomsmarkører**

Sammenhængen mellem FEV<sub>1</sub> og sværhedsgraden af symptomer vurderet ud fra standardiserede spørgemetoder som 'asthma control questionnaire' er lav[86,87], hvilket også er tilfældet for Peak Expiratory Flow[88]. Livskvalitet, målt ved standardiserede spørgeskemaer som 'asthma quality of life', og inflammationsmarkører korrelerer også kun i ringe grad med FEV<sub>1</sub>. Derimod er lav FEV<sub>1</sub> i procent af forventet (FEV<sub>1</sub> %pred) en selvstændig markør for øget mortalitet [89], øget risiko for exacerbationer (se nedenfor) og øget risiko for udvikling af irreversibel luftvejsobstruktion.

### **FEV<sub>1</sub> %pred og risikoen for exacerbation**

Lav FEV<sub>1</sub> er i adskillige studier fundet at være en selvstændig markør (efter justering for køn og rygning) for øget risiko for exacerbationer, som kræver kontakt til en skadestue eller regulær indlæggelse[90-93]. Osborne *et al.*[94] fandt eksempelvis at astmapatienter med FEV<sub>1</sub> %pred på 60-80%, sammenlignet med astmapatienter med FEV<sub>1</sub> %pred på >80%, havde en relativ risiko på 2,5 for svær indlæggelseskrævende astmaforværringer. Den relative risiko steg yderligere til 4,0 for astmapatienter med en FEV<sub>1</sub> %pred < 60%.

### **FEV<sub>1</sub> over tid hos patienter med astma**

Personer med astma har som samlet gruppe lavere lungefunktion end personer uden astma, hvilket skyldes en nedsat vækst i børne/ungdomsårene eller et accelereret tab af lungefunktion i voksenalderen[95]. I et amerikansk studie med 2552 deltagere undersøgt over knap 25 år fandt man at tabet i lungefunktion for personer med astmadiagnosen stillet før 25-års alderen allerede var tilstede før 25-års alderen, mens tabet i lungefunktion hos personer med astmadebut i voksenalderen primært kunne tilskrives et øget tab i voksenårene[96].

I en dansk undersøgelse fandt man at tabet af lungefunktion hos astmatikere var 16ml/år højere end for lungeraske, som normalt antages at have et tab på 18-26 ml/år[97-99]. Data dækker dog over en betydelig variation blandt astmapatienter, hvoraf det er beskrevet at knap en tredjedel oplever et tab på over 60 ml/år, mens andre oplever tab af lungefunktion, som er sammenlignelig med lungeraske. Der er for nærværende mangel på markører, som tidligt identificerer personer (både børn og voksne) i risiko for excessivt tab af lungefunktion. Bronkial hyperreaktivitet, hyppige exacerbationer, vedvarende symptomer, astmadebut i voksenalderen samt vedvarende høj FeNO (trods behandling) er dog fundet at være risikomarkører for øget tab af lungefunktion over tid[100].

Grundet variation i FEV<sub>1</sub> målt over tid hos den enkelte kan et signifikant fald i FEV<sub>1</sub> først endelig vurderes efter en årrække på 3-5 år[101,102].

Personer med astma, der som udgangspunkt har lav FEV<sub>1</sub> %pred er i øget risiko for at udvikle irreversibel luftvejsobstruktion (103). Irreversibel luftvejsobstruktion hos astmapatienter er i sig selv en risikofaktor for øget sygelighed[104], øget dødelighed (105), hurtigere tab af lungefunktion (102) og øget antal exacerbationer (102).

### **FEV<sub>1</sub> og behandling med ICS**

Behandling med ICS er vist af mange omgange at forbedre lungefunktionen hos patienter med astma. Den største effekt på FEV<sub>1</sub> kan forventes indenfor 4 uger[6,7], men der vil være yderligere forbedring at hente i FEV<sub>1</sub> frem til 12-14 uger efter behandlingsstart (se også Indikator 1)[8].

### **Hvor hyppigt skal FEV<sub>1</sub> måles?**

Da FEV<sub>1</sub> kun i ringe grad afspejler patientens symptomer og pågående luftvejsinflammation samt at undersøgelsen har en ikke ubetydelig variation over tid, egner FEV<sub>1</sub> sig ikke til monitorering af astma med henblik på løbende justering af en patients behandling eller til at vurdere graden af sygdomsaktivitet. Derimod er FEV<sub>1</sub> en prognostisk markør for exacerbationshyppighed og risikoen for udvikling af irreversibel luftvejsobstruktion.

Hyppigheden hvormed FEV<sub>1</sub> skal måles afhænger således af formålet med undersøgelsen. Det anbefales af GINA, at lungefunktionen måles i forbindelse med at diagnosen stilles, ved opstart af medicinsk behandling, og igen efter 3 måneders behandling med forebyggende medicin. De primære formål med at måle FEV<sub>1</sub> i disse tilfælde er dels at risikostratificere patienten i forhold til exacerbationer og irreversibel luftvejsobstruktion, dels at kunne vurdere patientens bedst mulige FEV<sub>1</sub> med henblik på fremadrettet at kunne identificere personer med excessivt fald i lungefunktion over tid.

Når først patientens optimale FEV<sub>1</sub> er blevet vurderet efter 3-6 måneders behandling med anti-inflammatorisk medicin, er anbefalingen af FEV<sub>1</sub> måles 'med jævne mellemrum' (GINA). Den konkrete vurdering af længden af dette tidsrum må bero på formålet med at måle FEV<sub>1</sub> hos den enkelte patient. Er der således tale om en iøvrigt velbehandlet patient med astma, er formålet med FEV<sub>1</sub>-målingen primært at opdage øget tab af lungefunktion over tid. I de nyeste anbefalinger fra GINA skal hyppigheden af lungefunktionsmåling afhænge af den enkelte patient. Hos patienter med velkontrolleret astma anbefales en måling minimum én gang om året og hyppigere hos patienter med øget risiko for exacerbationer eller svær astma.

### **Konklusion og anbefalinger**

- Spirometri er en standardiseret og valideret undersøgelse
- FEV<sub>1</sub> afspejler kun i ringe grad mængden af symptomer eller underliggende luftvejsinflammation
- FEV<sub>1</sub> er prognostisk markør for antal exacerbationer (særlig FEV<sub>1</sub> < 60% af forventet), udvikling af irreversibel luftvejsobstruktion og død
- Den maksimale effekt af ICS på FEV<sub>1</sub> kan forventes efter 12-14 uger
- Detektion af et signifikant fald i FEV<sub>1</sub> over tid kræver gentagne målinger med vurdering af patientens bedste FEV<sub>1</sub> tidligt i forløbet
- Hyppigheden af lungefunktionsmålinger skal afhænge af graden af astmakontrol og som minimum en gang om året hos patienter med velkontrolleret astma



## **FeNO (fraktion af nitrogenoxid i udåndingsluft)**

Nitrogenoxid (NO) er et signalstof i kroppen, som bl.a. produceres i inflammatoriske celler og i særligt grad i eosinofile granulocytter, hvorfor der ofte er et højt niveau af NO i udåndingsluften fra patienter med astma og særligt eosinofil astma (172-174).

Der er standardiserede målemetoder til at bestemme netop denne gasart som fraktionen af exhaleret NO (FeNO) i udåndingsluften. Det er vist, at FeNO niveauet korrelerer godt med andre målinger af eosinofili i blod eller induceret sputum hos voksne (175, 176), mens sammenhængen mellem disse mål er dårligere hos børn (177-179).

Blandt andet derfor indgår dette mål endnu ikke i guidelines til diagnostik og monitorering af astma hos børn, mens brugen af FeNO til diagnostik og monitorering af astma hos voksne er mere udbredt og anerkendt (173, 181,182).

Der er flere positive aspekter ved FeNO som gør, at målingen på sigt kan blive en vigtig del af astmaudredningen og FeNO har derfor været emne for utallige studier hvorigennem man har forsøgt at belyse og optimere målemetoden.

Vi ved nu, at FeNO afhænger af etnicitet, højde, alder, seneste måltid, fysisk aktivitet, eksponering for tobaksrøg og om patienten har anden atopisk sygdom, især allergisk rhinoconjunctivitis (173). Samtidigt reduceres FeNO af behandling med inhalationssteroid (ICS) (181) og leukotrien receptor antagonist (182) med op mod 1/3 og FeNO har derfor også et potentiale som mål for non-adherence til forebyggende astmabehandling med disse lægemidler.

Et oplagt mål er at kunne benytte FeNO i diagnostikken af astma og mange studier har søgt efter en cut-off værdi. Der er lavet studier blandt børn, hvor FeNO er målt sideløbende med øvrig astmaudredning og disse fandt cut-off værdier mellem 16 og 22 parts per billion (ppb) som værende de bedste til adskille børn med og uden astma (183-186). Et metaanalysestudie af FeNO og astmadiagnostik blandt voksne viste, at en FeNO på 40ppb eller over var den mest præcise grænseværdi for astmadiagnose. Specificiteten var 94%, mens sensitiviteten dog kun var 41%, hvilket betyder, at en FeNO måling under denne grænseværdi med stor sandsynlighed kan udelukke astma, men at der vil være en stor andel af patienter med astma, som man ikke finder på denne måde (187).

I retningslinjerne fra American Thoracic Society (ATS) vedrørende FeNO anbefales en nedre grænseværdi på 25ppb for voksne og 20ppb for børn samt en øvre grænseværdi på 50ppb for voksne og 35ppb for børn som de mest brugbare til at kunne skelne eosinofil inflammation og om behandling med ICS kan forventes at have effekt på symptomerne. I gråzonen imellem grænseværdierne skal resultatet vurderes med forbehold og i højere grad ses i lyset af den øvrige udredning (173).

Der er desuden forventninger til, at longitudinelle målinger af FeNO over tid kan være med til at forbedre monitoreringen af astma, guide behandlingen, opnå bedre symptomkontrol og forebygge

exacerbationer. Et nyligt metaanalysestudie af 23 randomiserede kliniske studier sammenlignede en gruppe af børn med astma, hvor behandlingen styres ud fra symptommængde, som anbefalet i de nuværende retningslinjer, med en gruppe børn som udover de vanlige guidelines også blev trappet op og ned i behandling som følge af FeNO målinger.

Metaanalysen viste, at antallet af børn med exacerbationer, antallet af exacerbationer og lungefunktionen blev signifikant bedre i gruppen med FeNO kontrolleret behandling, hvorimod det ikke var muligt at se en effekt på mængden af symptomer, livskvalitet og mængden af behandling med inhaleret  $\beta_2$ -agonist. Samtidigt viste metaanalysen, at gruppen med FeNO kontrolleret behandling havde et signifikant større ICS forbrug (188). Tidligere lignende metaanalyser der er lavet blandt børn med astma og lignende metaanalyser fra studier med voksne har ligeledes fundet, at regelmæssig måling af FeNO ser ud til at kunne reducere antallet af exacerbationer (189-191). Det er dog ikke tidligere vist, at FeNO måling har en signifikant betydning for de øvrige ovennævnte effektmål, muligvis fordi studierne design har været for forskellige (192).

I retningslinjerne fra ATS vedrørende FeNO foreslås det, at ændringer på mere end 20% eller 10ppb ved målinger under 50ppb skal anses som signifikante og dermed medføre en ændring i behandlingen. Selvom det er vist, at disse grænseværdier korrelerer godt med andelen af eosinofile granulocytter i induceret sputum er det påpeget, at antallet af astmapatienter med så store udsving i FeNO over tid er begrænset og at retningslinjerne derfor er svære at anvende i klinikken (175).

## Højde og vægt

**Indikator 5: Andelen af alle ambulante astma patienter, som får målt og registreret højden mindst én gang om året.**

**Indikator 6: Andelen af alle ambulante astma patienter, som får målt og registreret vægten mindst én gang om året.**

### Længdevækst hos børn i behandling med ICS

Det har gennem adskillige år været diskuteret, hvorvidt de systemiske bivirkninger til behandling med inhalationssteroid omfatter påvirkning af længdevæksten hos børn. I 1980'erne blev mistanken baseret på kasuistiske tilfælde, mens tidlige studier og metaanalyser ikke formåede at påvise en signifikant effekt på længdevæksten[255,256]. Alligevel blev der i de efterfølgende år publiceret flere korttidsstudier, som fandt en signifikant påvirkning af længdevæksten efter få måneders behandling [257]. Dette medførte, at 'US Food and Drug Administration' i 1998 besluttede, at der af indlægssedlerne til inhalationssteroid skulle fremgå advarsel om, at behandlingen potentielt kunne virke væksthæmmende[258].

Siden er der publiceret en lang række randomiserede og placebokontrollerede studier, som blev gennemgået i et Cochrane-review i 2014. I dette review, omhandlende sammenhængen mellem ICS og reduceret længdevækst hos børn med astma, blev der gennemgået 25 randomiserede forsøg med i alt 8471 børn med mild til moderat astma, som blev behandlet med inhalationssteroid (beclometason, dipropionate, budesonid, ciclesonid, flunisolid, fluticason propionate eller mometasone furoate) over en periode på 3 måneder til 4-6 år. Kontrolgruppen blev behandlet med placebo eller non-steroid. Det blev fundet, at regelmæssig brug af ICS i lav til moderat dosis over en etårig periode reducerer væksthastigheden med 0,48cm/år (95%CI -0,65 til -0,30) og reducerer den absolutte vækst med 0,61cm (95%CI -0,83 til -0,38) i forhold til baseline. De observerede, at den reducerede længdevækst var mest udtalt i behandlingens første år, hvorefter effekten var mindre udtalt[259].

Dosisafhængigheden mellem behandlingen med ICS og den reducerede længdevækst blev i 2014 gennemgået i et andet Cochrane-review, som gennemgik 10 randomiserede undersøgelser, der inkluderede i alt 3394 børn i præpuberteten med mild til moderat astma, som blev behandlet med ICS som monoterapi eller med ICS i kombination med langtidsvirkende beta2-agonist og sammenlignede hhv. lav (50-100 mikrog HFA beclometasonækvivalent) og lav til moderat dosis (200 mikrog HFA beclometasonækvivalent). Der blev fundet en reduktion i væksthastigheden på 0,20cm/år (95%CI 0,02 til 0,39) efter 12 til 52 ugers behandling hos de børn, som blev behandlet med ICS[260].

Det har ligeledes en betydning, hvorvidt behandlingen med ICS gives fast eller intermitterende, hvilket blev belyst i et Cochrane-review fra 2013, hvor en metaanalyse, som omfattede 278 børn i førskolealderen og 330 børn i skolealderen, viste en signifikant reduktion i længdevæksten på 0,41cm (95%CI 0,13 til 0,69) hos børn behandlet med fast daglig ICS (budesonid eller beclomethason) over 44-52 uger sammenlignet med intermitterende behandling over 44-52 uger[261].

Det er uafklaret, hvorvidt sluthøjden i voksenalderen påvirkes af langtidsbehandling med ICS, da de foreliggende to studier med follow-up til voksenalderen beskriver modstridende resultater. Den største undersøgelse 'The Childhood Management Programme' undersøgte sluthøjden på 943 af 1041 deltagere, som i alderen 5-13 år var blevet randomiseret til behandling med 400µg

budesonid/dag, 16mg nedocromil/dag eller placebo med gennemsnitlig behandlingsvarighed på 4,3 år. Studiet fandt en gennemsnitlig højdereduktion på 1,20cm (95%CI -1,90 til -0,50) i sluthøjde sammenlignet med placebogruppen[262]. I kontrast til dette fandt Agertoft *et al*, at normal sluthøjde blev opnået hos 142 danske børn med astma, som blev behandlet med budesonid i en gennemsnitdosering på 412mikrogr/dag over en gennemsnitlig periode på 9,3 år[263]. Studier, som omhandler knogledensiteten (BMD) hos børn i behandling med ICS, blev gennemgået i RADS baggrundsnotat vedr. astma hos børn, som konkluderer, at behandling med lave til moderate doser inhalationssteroid ikke påvirker BMD, osteoporose-udvikling eller frakturrisiko. Kure med systemisk steroid, som gives ved exacerbationer, er derimod vist at påvirke knoglerne og øger frakturrisikoen hos børn[264].

### **Overvægt og astma hos børn**

Der har gennem en lang årrække været en stigende forekomst af overvægt hos børn, hvilket i longitudinelle studier er vist at være associeret til en lang række sygdomme i voksenalderen herunder astma, metabolisk syndrom, diabetes mellitus type 2, kardiovaskulær sygdom, leversygdom, obstruktiv søvnapnø, polycystisk ovariesyndrom, infertilitet og psykiatriske lidelser[265,266]. En sammenhæng mellem overvægt og astma hos børn og unge er fundet i flere longitudinelle studier, hvor børn, som var overvægtige ved inklusion eller blev overvægtige undervejs i studiet, havde øget risiko for bronchial hyperreaktivitet, astmasymptomer og astmadiagnose[267]. Omvendt er det også vist, at børn med astma har højere risiko for at udvikle overvægt sammenlignet med børn uden astma[267]. Det er uklart, hvorvidt overvægt hos børn forudgår astmasygdommen, eller om overvægten opstår som resultat af inaktivitet grundet de respiratoriske symptomer, og overvægt som astmafænotype er således ikke så veletableret som hos den voksne population[268].

I en metaanalyse fra 2013 blev det vist, at overvægt hos børn øger risikoen for debut af astma. Metaanalysen omfattede 6 studier, som inkluderede i alt 18760 børn i alderen 6-18 år. Ikke-overvægtig blev defineret som BMI < 85-percentilen på alders- og kønsspecifik vækstkurve, overvægt blev defineret som BMI ≥ 85-percentilen og svær overvægt som BMI ≥ 95-percentilen. Hos gruppen af overvægtige børn fandt man en relativ risiko på 1,19 (95%CI 1,03 til 1,37) for incident astma, mens man i gruppen af svært overvægtige børn fandt en højere relativ risiko på 2,02 (95%CI 1,16 til 3,50) med største risiko hos drenge. Den observerede dosis respons sammenhæng blev fundet at være signifikant hos både piger og drenge[269].

Det er vist, at overvægt hos børn med astma er forbundet med negative sundhedsmæssige konsekvenser, herunder større risiko for indlæggelse, længere rekonvalescenstid under indlæggelse for exacerbation og mere udtalte symptomer sammenlignet med normalvægtige børn med astma [270,271]. Der er også indenfor den farmakologiske behandling vist et dårligere respons på ICS og lavdosis theophyllin - men et let øget respons på montelukast - hos børn med overvægt [268].

### **Overvægt og astma hos voksne**

Prævalensen af overvægtige voksne (BMI≥25) er også stigende i Danmark, hvor prævalensen blev opgjort til 46,7% i den nationale sundhedsprofil i 2010 (National sundhedsprofil 2010. Sundhedsstyrelsen 2010.). Overvægt hos voksne er associeret til øget risiko for en lang række sygdomme som beskrevet hos børn og udgør således et væsentligt sundhedsmæssigt problem for det enkelte individ og et ressourcekrævende problem for sundhedsvæsenet[271].

Sammenhængen mellem overvægt og forekomsten af astma blev tydeligt vist i en metaanalyse i 2007 som gennemgik 7 prospektive epidemiologiske studier, som inkluderede 333.102 voksne, hvor

resultatet viste en dosis respons sammenhæng mellem stigende BMI og incidensen af astma[273]. Hos voksne med astma er overvægt associeret til sværere astma, mere udtalte astmasymptomer, øget fravær fra arbejde, øget forbrug af anfaldsmedicin, en lavere sandsynlighed for god astmakontrol, dårligere respons på antiastmatisk behandling og øget risiko for astma-exacerbationer med behov for systemisk steroid[274,275].

Nogle data tyder på, at astma hos overvægtige skal ses som en særskilt fænotype, hvor symptomerne remitterer ved vægttab herunder forbedring i lungefunktion, bedre symptomkontrol, lavere medicinforbrug og færre indlæggelser[274].

Den patofysiologiske baggrund for associationen mellem overvægt og astma er ikke endelig klarlagt, men de eksisterende teorier tager udgangspunkt i, at overvægt er en proinflammatorisk tilstand, da det er vist, at isoleret overvægt uden ledsagende komorbiditet er associeret til en let systemisk inflammation og øget oxidativt stress. Disse sammenhænge er grundigt gennemgået i to reviews af Ali *et al.* og Sutherland *et al.* [274,276].

### **Vægttab som intervention hos børn og voksne med astma**

Terapeutisk vægttab hos voksne med astma blev gennemgået i et Cochrane-review i 2013, der fokuserede på randomiserede, kontrollerede studier, som omhandlede væksttabsintervention i sammenligning med enten ingen intervention eller alternativ intervention. Fire studier, som involverede 197 voksne, blev inkluderet og omfattede interventioner som superviseret motion, diæt med lavt kalorieindhold og farmakologisk behandling (orlistat og sibutramine).

Det blev konkluderet, at vægttab kan reducere astmasymptomer og forbrug af anfaldsmedicin, men at studierne også havde væsentlige metodiske begrænsninger med høj risiko for bias og insufficente data til at drage sikre konklusioner[277].

Der foreligger hos børn fire studier, som omhandler vægttab som intervention hos overvægtige børn med astma. Da Silva *et al.* gennemførte to studier med en et-årig multidisciplinær vægttabsintervention. I det første studie blev der inkluderet 35 unge, 20 uden angstrengelsesudløst og 15 med anstrengelsesudløst astma, hvor man efter den 1-årige intervention fandt forbedring i lungefunktion og en reduktion i luftvejshyperreaktivitet ved fysisk aktivitet[278]. I det andet studie af da Silva *et al.* blev der inkluderet 76 unge, 26 med astma og 50 uden astma, som gennemgik samme et-årige intervention, og fandt en forbedring i lungefunktion hos deltagerne i begge grupper[279].

Van Leewen fandt, at diætinduceret vægttab hos en gruppe på 20 overvægtige børn i alderen 8-18 år medførte en signifikant reduktion i EIB og forbedring i livskvalitet, mens der ikke blev observeret en ændring i FeNO og ACQ[280].

Det første randomiserede kontrollerede studie, som undersøgte effekten af diætinduceret vægttab hos overvægtige børn med astma, blev ligeledes publiceret i 2013, hvor 28 børn i alderen 8-17 år blev randomiseret til enten diæt-intervention eller kontrolgruppe på venteliste, som efter 10-uger gennemgik samme intervention. Der blev fundet en bedre astmakontrol målt ved 'Asthma Control Questionnaire' (ACQ) i interventionsgruppen men ingen signifikant effekt på lungefunktionen ved sammenligning af de to grupper[281].

### **Konklusion og anbefalinger**

- Behandling med ICS kan medføre en beskedent dosisafhængig reduktion i længdevæksten hos børn første 1-2 år efter behandlingen opstartes, og derfor bør inhalationssteroid hos børn anvendes i laveste effektive dosering.
- Det er uklart, om sluthøjden påvirkes, da nuværende data er modstridende.

- ICS påvirker ikke knogledensitet, osteoporose-udvikling eller frakturrisiko hos børn.
- Overvægt hos både børn og voksne med astma er associeret til væsentlige negative effekter på astmasygdommen.
- Vægttab bør indgå i behandlingen af astma hos både overvægtige børn og voksne, hvorfor BMI bør bestemmes som minimum når diagnosen stillet.

## Rygning

**Indikator 7: Andelen af alle ambulante astma patienter, som bliver forespurgt om og får registreret rygestatus (inkl. passiv rygning) mindst én gang om året.**

### Introduktion

Det har i mere end 60 år været kendt, at aktiv rygning er forbundet med betydelige sundhedsrisici, siden Doll and Hill i 1950 første gang beskrev en sammenhæng mellem aktiv rygning og udvikling af lungecancer (139). De helbredsskadelige effekter af passiv rygning blev der først sat fokus på i de efterfølgende årtier, og siden er der publiceret et stort antal studier, som belyser de helbredsmæssige konsekvenser af tobaksrøg. De bagvedliggende patofysiologiske mekanismer er en kombination af ændringer i lungernes immunsystem, proinflammatoriske respons og øget oxidativt stress. Disse processer er ikke fuldt klarlagte[140,141].

E-cigaretter dækker over række af elektroniske (batteridrevne), håndholdte apparater, som kan bruges til at inhalere forstøvede stoffer som for eksempel nikotin, forskellige smagsstoffer og andre tilsætningsstoffer, men kan også indeholde THC (tetrahydrocannabinol) (142).

E-cigaretter betragtes som et tobaksprodukt og der er ikke på nuværende tidspunkt ikke nogle standarder for kvalitet eller sikkerhed (143).

De kom på markedet i slutningen af 00'erne og brugen af e-cigaretter, også kaldet *vaping*, er steget markant lige siden (144). Selvom e-cigaretter generelt set indeholder færre toksiske stoffer i forhold til almindelig cigaretrygning, er brugen af e-cigaretter associeret til flere negative sundhedsmæssige konsekvenser (145).

### Passiv rygning hos børn

Det har siden 1970'erne været veldokumenteret, at passiv rygning er forbundet med sundhedsmæssige risici for børn. Allerede i 1969 blev der beskrevet en øget risiko for sygdom hos børn der var udsat for passiv rygning i hjemmet[146], og i 1974 blev det beskrevet, hvordan aktiv rygning hos moderen var associeret til en øget risiko hos spædbørn for indlæggelse med både øvre og nedre luftvejsinfektioner, bronchitis, gastroenteritis og andre infektionssygdomme i det første leveår (147). Denne association blev genfundet af Strachan *et al* som i 1997 og 1998 gennemførte en række systematiske reviews, hvor de påviste en øget risiko for øvre og nedre luftvejsygdomme, mere udtalte symptomer og højere risiko for indlæggelse hos børn udsat for passiv rygning[146-149]. Passiv rygning er også vist at være associeret til lav fødselsvægt og nedsat hovedomfang grundet lavere volumen af cerebrum[150], samt til alvorlige hændelser som bakteriel meningitis[151] og vuggedød[152].

Forekomsten af passiv rygning hos børn og unge har generelt være faldende over de seneste årtier, men en nylig opgørelse fra USA viser, at dette fald udelukkende observeres hos børn uden astma, mens børn med astma fortsat udsættes for passiv rygning i samme omfang som i årene omkring år 2000[153]. Dertil kommer, at forældre til børn med astma har tendens til at underrapportere mængden af passiv rygning som deres barn udsættes for[154].

I et systematisk review fra 2014 gennemgik man den eksisterende litteratur frem til november 2013, som undersøger associationer mellem miljøpåvirkninger og udvikling af astma hos børn op til 9 år, gennemgået. I størstedelen af studierne findes en association mellem både prænatal og postnatal eksposition for tobaksrøg og senere udvikling af astma i skolealderen[155]. Denne konklusion understøttes af metaanalyse af Tinoye *et al*, som finder en association mellem børns udsættelse for passiv rygning og lægediagnosticeret astma (pooled OR 1,32; 95%CI 1,23-1,42)[156].

I et andet systematisk review fra 2014, som ligeledes gennemgår den eksisterende litteratur frem til november 2013, undersøges sammenhængen mellem miljøpåvirkninger og astmakontrol og exacerbationer hos børn med astma. Her findes en sammenhæng mellem passiv rygning og astma-symptomer, højere forbrug af beta2agonist og leukotrienreceptorantagonist og højere risiko for exacerbationer. Studierne er dog af vekslende kvalitet, har ofte forskellige endemål og anvender forskellige definitioner på astma[155,157]. Det er ligeledes svært at beskrive den isolerede effekt af hhv. prænatal og postnatal eksposition, da forældre, som ryger gennem graviditeten, ofte også ryger videre efter fødslen[158].

Studierne publiceret fra november 2013 frem til januar 2015 beskriver tilsvarende sammenhænge[159-164]. En opgørelse fra USA indsamlet i perioden 2003 – 2010, som inkluderede et nationalt repræsentativt materiale på 11866 ikke-rygende børn i alderen 6 til 19 år fandt, at passiv rygning i aldersgruppen 6-11 år var associeret med øget risiko for hvæsen ved fysisk aktivitet, indskrænket fysisk aktivitetsniveau, forstyrret nattesøvn og højt skolefravær. Denne effekt blev dog ikke observeret i en ældre aldersgruppe fra 12-19 år[159]. Derudover beskriver nylige studier en sammenhæng mellem passiv rygning og genindlæggelse efter astmaexacerbation hos børn i alderen 1-16 år[165] samt sammenhæng mellem passiv rygning og nedsat lungefunktion hos børn[166,167]. Det er omdiskuteret, hvorvidt passiv rygning i barndommen medfører højere risiko for sensibilisering for aeroallergener. Ciaccio *et al* beskriver modstridende resultater i tidligere undersøgelser og finder selv ingen association mellem passiv rygning og sensibilisering[168]. Et systematisk review fra 2014 beskriver en øget risiko for sensibilisering hos førskolebørn baseret på metaanalyse af 6629 individer, om end effekten er beskedent med OR=1,20 (95%CI 1,05-,138) ved specifik IgE og OR=1,30 (95%CI 1,05-1,61) ved priktest. Effekten hos børn over 7 år var ikke længere statistisk signifikant.

Prænatal eksposition for passiv rygning er associeret til epigenetiske ændringer, som persisterer ind i barndommen. Nogle af disse ændringer er observeret i genet FRMD4A, som tidligere er fundet associeret til nikotinafhængighed, Alzheimers sygdom og planocellulært carcinom, hvilket rejser hypotesen om, hvorvidt prænatal eksposition kan have betydning for den langsigtede sundhedstilstand, som rækker ud over det respiratoriske område hos disse børn[169]. Yang *et al* beskriver den prospektive fødselskohorte COCOA (COhort for Childhood Origin of Asthma), som med udgangspunkt i en population, der rekrutteres 2007-2015, vil undersøge sammenhænge mellem epigenetiske ændringer, miljøpåvirkninger og psykosociale faktorer og udvikling af respiratoriske- og allergiske sygdomme hos børn[170].

## **Tobaksekspostion i ungdomsårene**

Sundhedsstyrelsen har i sin nationale sundhedsprofil for unge i 2011 opgjort, at 25,8% af alle unge i alderen 16-20 år ryger, heraf ryger 16,2% dagligt og 9,6% ryger lejlighedsvist. Blandt unge med astma er andelen af rygere på niveau med ikke-astmatikere, og findes således at være 17,3%[134]. Betydningen af tobaksekspostion hos unge er dårligt undersøgt. Lawson *et al* beskrev en sammenhæng mellem passiv rygning og debut af astma i ungdomsårene i et prospektivt studie, som inkluderede 956 canadiske unge i alderen 12-18 år uden tidligere astmadiagnose, men fandt ingen signifikant sammenhæng mellem aktiv rygning og udvikling af astma i ungdomsårene[171]. Et tværnsnitsstudie fra 2009 undersøgte 1492 koreanske unge i alderen 15-16 år, som deltog i videointerview vedrørende rygevaner og luftvejssymptomer, og her fandtes at aktiv rygning var en risikofaktor for hvæsen indenfor det seneste år (OR=4,5 95%CI 1,5-13,2) samt hvæsende vejrtrækning ved fysisk aktivitet indenfor det seneste år (OR=8,7 95%CI 3,7-20,9)[193].

## **Rygning hos voksne**

I løbet af de seneste 10 år er der sket en væsentlig reduktion i andelen af danske voksne, som er daglige rygere og lejlighedsvis rygere fra 33% i 2000 til 23% i 2013 (SST: danskernes rygevaner 2013). I USA har 'The National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2012' fundet, at billedet er et andet hos personer med obstruktiv lungesygdom, idet op mod 46% er aktive rygere, hvor forholdet mellem de tilgrundlæggende tilstande som forårsager obstruktionen dog ikke er beskrevet[194]. Hos voksne patienter med astma er det vist, at aktiv rygning er forbundet med mere udtalte symptomer, dårligere astmakontrol og reduceret effekt af behandling med inhalationssteroid [195]. De oplever hyppigere exacerbationer, episoder med hvæsen og natlige symptomer, og den aktive rygning er associeret til en højere dødelighed[196]. Der er beskrevet hyppigere indlæggelser hos voksne som er nuværende og tidligere rygere sammenlignet med aldrig rygere[197].

## **Aktiv rygning og astmadebut**

Der foreligger således væsentlig dokumentation for de skadelige effekter af aktiv rygning hos astmapatienter, men om, hvorvidt rygning er associeret med en øget risiko for debut af astma hos voksne, er omdiskuteret. Mange tværnsnitsstudier har vist en sammenhæng mellem rygning og debut af astma, men grundet studierne karakter har disse ikke kunnet belyse en kausal sammenhæng. Flere kohortestudier har genfundet denne sammenhæng, mens andre ikke har fundet nogen sammenhæng, og et enkelt beskriver en lavere forekomst af astma hos aktive rygere[141,198]. Det seneste publicerede studie af sammenhæng mellem astma og tobak er et stort kohortestudie fra USA, som fulgte 46182 personer uden astmadiagnose ved baseline og med gennemsnits follow-up på 14,7 år. Dette studie finder en tydelig sammenhæng mellem aktiv rygning og udvikling af astma, samt en øget risiko for at udvikle astma hos ikke-rygere som eksponeres for passiv rygning[141].

## **Langtidseffekterne af rygning ved astma**

De langsigtede konsekvenser af aktiv rygning hos astmapatienter er ikke endeligt afklarede, og nuværende konklusioner modstridende. Nogle studier beskriver en hurtigere faldende lungefunktion hos voksne astmapatienter, som ryger, og tidlig udvikling af KOL hos nogle[199], mens undersøgelser fra European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) ikke genfinder dette resultat over 9 års follow-up hos 900 voksne astmapatienter i alderen 20-44 år[200]. Der foreligger dog undersøgelser som tydeligt viser at rygestop er associeret til forbedring af lungefunktion, langsommere fald i lungefunktion og bedre astmakontrol[196,200]. I Danmark er det vist at rygning



accelererer fald i FEV<sub>1</sub> hos patienter med astma, og at behandling med ICS kan reducere dette fald i FEV<sub>1</sub> hos astmatikere som ryger[201,202].

### **Intervention i klinisk praksis**

Der er gennem tiden gennemført forskellige interventionsstudier med målet om at reducere tobaksforbruget hos voksne rygere. Disse studier er i 2005 gennemgået i en række Cochrane-reviews, som konkluderer, at individuel rådgivning, grupperådgivning og farmakologisk behandling af nikotinafhængigheden alle er effektive[203-206]. Hos gravide er rygestopsintervention også vist at reducere andelen af kvinder som ryger sidst i graviditeten samt at reducere risikoen for intrauterin væksthæmning og præterm fødsel[207].

I studier, som undersøger interventioner rettet mod at reducere mængden af passiv rygning barnet udsættes for, er resultaterne mere blandede. Relevante undersøgelser er i 2014 gennemgået i Cochrane-review, som finder 14 studier, som beskriver en signifikant effekt med forskellige interventioner, som omfatter den motiverende samtale eller intensiv rådgivning i konsultationsammenhænge, målrettet undervisning i skolen, hjemmebesøg hos familier, telefonrådgivning og informationsmateriale til forældre til syge børn i klinisk sammenhæng. Det konkluderes, at der på nuværende tidspunkt ikke foreligger evidens for at anbefale bestemte strategier ved rygestops intervention frem for andre[208].

Spanier *et al* beskriver en sammenhæng mellem eksposition for passiv rygning hos børn og familiens modgang ('hardship') vurderet ud fra økonomiske trængsler, manglende netværk og manglende arbejde, hvilket rejser spørgsmålet om, hvorvidt interventionen i højere grad skal være rettet mod familiens samlede situation frem for rygningen alene[209].

### **Rygelovgivning**

Siden 2003 har 177 lande tilsluttet sig WHO's "Framework Convention for Tobacco Control", som har en målsætning om at skabe kontrol over det globale forbrug af tobak og dermed reducere mortalitet og komorbiditet associeret til rygning. Anbefalingerne omfatter bl.a., at passiv rygning minimeres på arbejdspladser, offentlige indendørs arealer og i offentlig transport, hvilket i Danmark blev indført med rygeloven i 2007 ([www.who.int/fctc](http://www.who.int/fctc)). Effekten af rygelovningen hos voksne er i 2012 undersøgt i en metaanalyse, som konkluderer, at lovgivningen er associeret til lavere risiko for indlæggelser forårsaget af kardiale og cerebrovaskulære sygdomme samt astma og luftvejsinfektioner (210). Der blev observeret, at en mere vidtgående lovgivning var associeret til en større effekt. Hos børn er effekten undersøgt med et systematisk review og metaanalyse af 11 studier publiceret i perioden 2008-2013, som omfattede 2,5 mio fødsler og 247.168 astmaexacerbationer. Forfatterne konkluderer, at anti-rygelovgivning var associeret til en signifikant reduktion i antallet af præterme fødsler og astmarelaterede hospitalsbesøg hos børn[211].

### **Elektroniske cigaretter (e-cigaretter)**

#### **Typer af e-cigaretter og indhold**

E-cigaretrygning, også kaldet *vaping*, kan foretages gennem et håndholdt apparat, som kan have forskellige navne; *vape pen*, *e-cigaret*, *electronic shishas* og *mechanical mods*, mens den samlede betegnelse er *electronic nicotine delivery systems* (ENDS) (212) og fælles for dem alle er, at de ved hjælp af en batteridreven motor, kan skabe aerosoler af nikotin, kemiske tilsætningsstoffer (oftest

propylen glycol eller glycerin) samt smagsstoffer ved hjælp af et indbygget varmelegeme. E-cigaretter kan også indeholde THC-baserede olier (213).

### **Prævalens af e-cigaretrygning**

E-cigaretter blev introduceret omkring år 2007 i USA og forbruget har været stigende lige siden (144). En undersøgelse fra 2019 sammenlignede forekomsten af brugen af e-cigaretter blandt 16-19 årige i England, Canada og USA og fandt at henholdsvis 9%, 15% og 16% havde røget inden for de seneste 30 dage, mens henholdsvis 33%, 37% og 34% havde prøvet det på et eller andet tidspunkt (214). Data fra USA viser, at vaping er højere blandt den yngre population. 12-21% blandt high school elever (215), mens det er 3% blandt den voksne population (144).

Et svensk opfølgingsstudie med 2185 personer, der deltog i en spørgeskemaundersøgelse ved 7, 14 og 19-års alderen viste, at 21% på et eller andet tidspunkt havde røget e-cigaret, mens 4% var aktive rygere. Studiet fandt flere signifikante prædiktorer for vaping; daglig tobaksrygning, tobaksrygning ved 14-15 års alderen, paternal tobaksrygning, usund kost og fysisk inaktivitet (215).

Ifølge Skolebørnsundersøgelsen fra 2015, der inkluderede 15-årige skolebørn, svarede 15% at de havde røget e-cigaret inden for de seneste 30 dage (216).

Ifølge Sundhedsstyrelsens rapport fra 2021 omhandlende danskernes rygevaner, er der mellem 2-5%, der på et eller andet tidspunkt har brugt e-cigaretter (SSI 2021) og med den højeste forekomst blandt de 16-29-årige. Rapporten viser endvidere, at prævalensen er faldende i takt med højere uddannelsesniveaue.

E-cigaretter med frugtsmag er de mest populære blandt både de 16-29 årige (67%) samt de 30-59 årige (43%). Rapporten har også undersøgt årsager til e-cigaretrygning: 57% angiver at de ryger e-cigaret for at ryge mindre almindelig tobak og 42% blandt de daglige rygere tror, at det er mindre farligt end almindelig tobak, hvilket ligger i tråd med en amerikansk undersøgelse, som har vist, at en tredjedel af gravide kvinder fortsætter forbruget af e-cigaretter under graviditeten (217).

Dobbeltforbrug indebærer, at en person har et forbrug af både e-cigaret og almindelig tobak. Blandt de daglige e-cigaretrygere, har 23% også et dagligt tobaksforbrug, mens 61% er tidligere tobaksrygere. Blandt de lejlighedsvis e-cigaretrygere, har 65% et dagligt tobaksforbrug, mens 11% er tidligere tobaksrygere (SSI 2020).

### **Prævalens af e-cigaretrygning blandt astmapopulation og risiko for incident astma**

Forekomsten af e-cigaretter blandt den astmatiske population er undersøgt i flere studier. Mens et mindre klinisk studie med 151 astmatikere fandt en lavere forekomst af vaping sammenlignet med en ikke-astmatisk kontrolgruppe (218) finder den samme forskergruppe i et meget større epidemiologisk studie med data fra Center for Disease Control and Prevention i USA, at forekomsten af vaping hos den ikke-astmatiske gruppe var 9.58%, aktuel astma 9.9%, mens den var 13.1% blandt gruppen med tidligere astma. Ydermere fandt forskerne, at deltagere med nedsat mental helbred var en prædiktor for vaping i begge astmagrupper (219).

En meta-analyse med 15 tværsnitt- og opfølgingsstudier viste, at der var en signifikant association mellem vaping og astma, OR=1,39 (95%CI 1,28-1,52) og KOL, OR=1,49 (95%CI 1,36-1,65) (220).

Flere studier med data fra Behavioral Risk Factor Surveillance System tyder på, at den øget risiko for astma er mere tydelig blandt den ikke-tobaksrygende population. Fx har et studie med ca. 8000 voksne deltagere fundet, at vaping er associeret med en øget risiko for astma blandt aldrig-rygere OR= 1,33 (95% CI 1,00-1,77) (221) og der synes at være en dosis-respons, således øget hyppighed og intensitet af vaping er associeret til en øget risiko for astma (222).

## **E-cigaretrygning og sammenhæng med almindelig tobaksrygning**

E-cigaretter er blevet promoveret som et middel til at ophøre eller reducere almindelig tobaksrygning. Det er omdiskuteret og evidensen for at e-cigaretter fremmer ophør med tobaksrygning er blandet. Der er dog efterhånden mest, der tyder på, at vaping ikke hænger sammen med mindre tobaksrygning. Et studie fra 2019 viste, at prævalensen af vaping var associeret med tiden siden tobaksophør, således den højeste prævalens (27%) var i gruppen, der havde ophørt inden for det seneste år, mens den var 1% hos gruppen, der havde ophørt med tobaksrygningen for mere end 3 år siden (223), hvilket kunne tyde på, at e-cigaretter bruges som en strategi i tobaksafvænning.

Et 12-måneders follow-up studie blandt 884 tidligere tobaksrygere, viste at risikoen for tilbagefald var næsten 4-dobbelt blandt de aktive e-cigaretrygere og dobbelt så høj blandt tidligere e-cigaretrygere (224), hvilket er i fin tråd med et systematisk review og meta-analyse med 25 studier, som viste at risikoen for debut af tobaksrygning blandt aldrig-rygere var OR=3,25 (95% CI 2,61 to 4,05) blandt e-cigaretrygere vs. ikke-e-cigaretrygere (225).

Det ser også ud til, at vaping gør det sværere at ophøre med almindelig tobaksrygning, idet en meta-analyse med 15 kohorte, 3 tværssnits- og 2 kliniske studier viste, at der er ca. 23% lavere odds for at ophøre med tobak blandt e-cigarettbrugere (226).

Ydermere ser det ud til, at risikoen for tilbagefald er størst blandt tidligere tobaksrygere, hvis ophøret har varet i mere end 1 år.

Der er flere årsager til den ikke-entydige evidens for vaping som middel til tobaksophør. For det første kan e-cigaretter fås med mange forskellige indholdsstoffer. Det seneste Cochrane review fra 2020 konkluderer, at raten for tobaksophør var højere blandt gruppen, der var randomiserede til nikotine-holdige e-cigaretter sammenlignet med anden nikotin erstatning, rate ratio =1,69 (95%CI 1,25-2,27), hvilket svarer til 4 ekstra personer per 100 deltagere. Det samme gjorde sig gældende, når man sammenlignede nikotin-holdige e-cigaretter med ikke-nikotin-holdige e-cigaretter, RR= 1,71 (1,00-2,92). Det skal dog understreges, at konklusionerne bygger på ganske få randomiserede studier, hhv. 3 studier (802 deltagere) og 5 studier (842 deltagere) (227).

Et nyere RCT, som ikke er inkluderet i ovenstående Cochrane-review, har sammenlignet 3 grupper (*nikotin e-cigaretter*, *ikke-nikotin e-cigaretter* og *ingen e-cigaretter*) + *individual terapi* over 12 ugers (228). Forfatterne observerede en signifikant forskel i punkt prævalensen af 'quitters' i nikotin e-cigaret gruppen (22%) vs. terapi (9%) ved uge 12, men ikke ved uge 24. Derimod fandt de ikke nogen signifikant forskel mellem ikke-nikotin e-cigaret gruppen og terapi-gruppen ved uge 12, men ved uge 24 (21% vs. 10%).

Endeligt har en meta-analyse vist, at vaping i de observationelle studier (n=55) som et forbrugsprodukt ikke er associeret til tobaksophør. Når man derimod ser på de klinisk randomiserede studier, hvor deltagerne har fået udleveret gratis e-cigaretter, var der en højere relativ risiko for at ophøre med tobaksrygning, RR= 1.56 (95%CI 1,17-2,06) (229).

## **Afhængighed**

Nervesystemet efter gentagne eksponering for nikotin undergå strukturel såvel som funktionel adaptation, der via en kompleks mekanisme kan føre til afhængighed (144).

Den yngre population er særligt udsat, da de debuterer med tobaksrygning i en tidlig alder (230) og bliver afhængige af nikotin (231) og har både en kort – og langvarig negativ indvirkning på den cerebrale udvikling (232). Risikoen for afhængighed via e-cigaretter må formodes at være større

med den nyeste generation af e-cigaretter er designet til kunne levere nikotin mere effektivt (233) og at 99% af salget af e-cigaretter i USA indeholde nikotin (234).

### **Cytotoksicitet, inflammation og DNA-skade**

In vitro studier har vist, at eksponering for aerosoler fra e-cigaretter er mindst lige så skadelige som almindelig tobak uafhængigt af mærke og smag, mens væsker med kanel, mentol, vanilje, frugtsmag (235) og en højere nikotin-koncentration udgjorde en særlig høj risiko (236).

Undersøgelser med alveolære makrofager har vist, at e-cigaretter inducerer oxidativt stress med frigivelse af ROS og øget inflammatoriske markører (IL-6 og TNF-alpha) (237). Et klinisk studie med 73 deltagere, fandt at e-cigaretter var associeret med både øget risiko for DNA-skade og inflammation sammenlignet med ikke-rygere, mens mindre end almindelig tobaksrygning (238).

### **Lungefysiologiske forandringer og kardiovaskulære risici**

Vaping er mistænkt for at kunne medføre direkte celledød. Et studie har vist, at e-cigarettrygere udviser et højere niveau af epitelial membran protein (EMP) sammenlignet med ikke-rygere og kan være et udtryk for et større henfald af celler i lungerne (239).

Vaping er associeret med flere lungefysiologiske forandringer. Et open-label randomiseret klinisk randomiserede med 25 unge tobaksrygere til 3 grupper: sham-vaping, nikotin-e-cigaret og ikke-nikotin e-cigaret og fandt, at individer i begge e-cigaretgrupper skader i luftvejsepitilet og nedsat transkutan ilttension sammenlignet med kontrolgruppen (sham-vaping) (240).

Endeligt har dyremodeller (mus og grise) vist, at vaping reducerer funktionel residual kapacitet, øget bronkial konstriktion (241, 242 mens humane kliniske studier har vist, at selv vaping i <10 minutter er associeret et signifikant fald i FeNO og øget luftvejsmodstand målt med oscillometri hos lungeraske rygere (243), men også øget hoste, luftvejsmodstand og stigning i hvilepuls hos både patienter med KOL og astma (244).

Selvom der ikke foreligger langtidsstudier på risiko for kardiovaskulære sygdomme som følge af vaping, har European Association of Preventive Cardiology udtrykt bekymring for kardiovaskulære risici ud fra de foreløbige studier (245).

### **EVALI (E-cigarette, or Vaping, product-use Associated Lung Injury)**

I sommeren 2019 i USA så man de første tilfælde af alvorlige og vaping-relaterede lungeskader, som i løbet af de efterfølgende måneder udviklede sig til et udbrud over hele landet (246).

Frem til d. 18. februar 2020 var der rapporteret 2807 tilfælde med EVALI, heraf 68 dødsfald fordelt over 29 stater (247). De hyppigste symptomer er åndenød, bryst smerter, hoste, GI-symptomer (diaré, kvalme og opkast), kulderystelser, feber og hovedpine. Prædiktorer for EVALI-relaterede død var astma, hjertesygdom og psykisk sygdom (246). Et særligt karakteristisk fund ved denne patientgruppe, er forekomsten af vitamin E acetat, som er et fortykningsmiddel i THC-holdige e-cigaretter i BAL-væske (248) og understøttes yderligere ved, at 89% af alle EVALI-patienterne i Illinois og Wisconsin har rapporteret brugen af THC-holdige e-cigaretter (249). Alvorligheden understregedes også ved, at alle patienterne havde bilaterale lungeinfiltrater, 95% af patienterne kræver hospitalsindlæggelse, mens knap en tredjedel fik brug for intubation eller mekanisk ventilationsstøtte (249). Der er ikke set et udbrud uden for USA, mens enkelte cases har været set i både UK og Belgien.

### **Passiv e-cigaretrygning**

Eftersom nogle af e-cigaretter er designet til at kunne lave store mængder dampe, er der rejst bekymring om hvorvidt e-cigaretter kan resultere i skadelige effekt i forbindelse med passiv eksponering, også kaldet SHA (second hand aerosols). Et studie har sammenlignet koncentrationen af partikel matter, PM<sub>2,5</sub> i almindelig udåndingsluft og en maskine-generet SHA og 4,5 x højere koncentration i sidstnævnte (250). Resultaterne understøttes af et nyligt studie under kontrollerede forhold, som har undersøgt sammenhængen mellem luftvejssymptomer og koncentration af PM<sub>2,5</sub> og PM<sub>10</sub> med timing og koncentration af menneskeskabt røg fra e-cigaretter (251) og finder en signifikant sammenhæng mellem niveauet og timing af eksponering for SHA og PM<sub>2,5</sub> og PM<sub>10</sub>, åndenød, hoste, irritation i øjne og hals.

En undersøgelse under hjemlige forhold blandt 54 ikke-rygere viste, at den systemiske optagelse af nikotin ved SHA ved målinger i spyt og urin var på niveau med passiv tobaksrygning (252).

I en stor spørgeskemaundersøgelse med 11.830 personer med astma fandt Bayly et. al at 33% af deltagerne har været udsat for SHA inden for de sidste 30 dage. SHA var associeret med en 27% øget risiko for en astma exacerbation (253). Resultaterne fra et dansk RCT-studie blandt KOL-patienter indikerer, at passiv e-cigaretrygning er associeret til øget inflammation i lungerne og halsirritation (254).

### **Konklusion og anbefalinger**

- Passiv rygning i barndommen er associeret til udvikling af astma og hos børn med astma associeret til mere udtalte symptomer, større forbrug af astmamedicin og højere risiko for exacerbationer.
- Aktiv rygning hos voksne med astma er associeret til mere udtalte symptomer, dårligere astmakontrol, reduceret effekt af behandling med inhalationssteroid samt hyppigere exacerbationer og højere mortalitet.
- Både aktiv og passiv rygning hos voksne øger risikoen for at udvikle astma.
- Data tyder på at rygning hos patienter med astma accelererer fald i lungefunktion og at inhalationssteroid kan reducere dette fald.
- Intervention i klinisk praksis er vist at være effektiv og bør praktiseres.
- Rygelovgivning mindsker tobaksrelateret sygdom og tobaksrelaterede indlæggelser.
- E-cigaretrygning er blevet meget hyppigst blandt både unge og voksne og associeret en øget risiko for debut og genoptagelse af almindelig tobaksrygning
- E-cigaretrygning er vist at øge risikoen for luftvejssymptomer, udvikling og forværring af eksisterende astma
- Der er ikke nogen klar lovgivning på området og flere betragter det som et "sundere" alternativ
- Type, indholdsstof og varighed af e-cigaretrygning er vigtigt at spørge ind

Både passiv og aktiv tobaks – såvel som e-cigaretrygning bør tages op med patienten ved relevante kliniske kontakter både hos patienter med og uden astma.

## Exacerbationer

### Indikator 8: Andelen af prævalente patienter med astma, der får registreret antallet af ikke-indlæggelseskrævende exacerbationer mindst én gang om året

I de fleste lægemiddelstudier, hvor indlæggelser eller henvendelse til skadestue pga. astma registreres, er indlæggelse/skadestue sjældent det primære endemål, men indgår som en del af definitionen på en 'exacerbation'. Kriterierne for en exacerbation og for sværhedsgraden af disse varierer en del fra studie til studie[2], men har de seneste år været forsøgt ensrettet. I et fælles arbejdsdokument fra ATS og ERS publiceret i 2009[2], defineres en exacerbation overordnet som: *episodes that are troublesome to patients, and that prompt a need for a change in treatment.*

#### Definition af exacerbation hos voksne

En svær exacerbation hos voksne defineres yderligere som:

*(a) Use of systemic corticosteroids (tablets, suspension, or injection), or an increase from a stable maintenance dose, for at least 3 days.*

*(b) A hospitalization or ER visit because of asthma, requiring systemic corticosteroids.*

Samme arbejdspapir giver også et bud på, hvordan en moderat exacerbation skal defineres:

*The definition of a moderate asthma exacerbation should include one or more of the following: deterioration in symptoms, deterioration in lung function, and increased rescue bronchodilator use.*

*These features should last for 2 days or more, but not be severe enough to warrant systemic corticosteroid use and/or hospitalization. ER visits for asthma (e.g., for routine sick care), not requiring systemic corticosteroids, may be classified as moderate exacerbations[2]*

Modsat definitionen af svære exacerbationer, har definitionen af moderate exacerbationer vist sig svær anvendelig i praksis. Den er derfor forsøgt yderligere udbygget med objektive kriterier i 2015 [295] som:

*A moderate exacerbation is defined as  $\geq 1$  of criteria a) - d) fulfilled and leading to a change in treatment:*

*a) Nocturnal awakening(s) due to asthma requiring SABA for 2 consecutive nights or increase of  $\geq 0.75$  from baseline in daily symptom score on 2 consecutive days*

*b) Increase from baseline in occasions of SABA use on 2 consecutive days (minimum increase: 4 puffs/day)*

*c)  $\geq 20\%$  decrease in PEF same from baseline on at least 2 consecutive mornings/evenings or  $\geq 20\%$  decrease in FEV<sub>1</sub> from baseline*

*d) Visit to the emergency room/trial site for asthma treatment not requiring systemic corticosteroids*

#### Definition af exacerbation hos børn

Definitionen af 'exacerbation' hos børn (i særlig grad gruppen <6 år) udgør en særlig udfordring, da barnet selv kun i ringe grad kan bidrage anamnestic, og symptomrapportering derfor udelukkende afhænger af hvordan forældrene måtte opleve udviklingen i disse. Behandleren udfordres yderligere af den store diagnostiske usikkerhed, som er forbundet med symptomerne på astma i de første leveår (jf. afsnittet om indikator 5 'astmadiagnosen').

I en rapport udarbejdet af en ekspertgruppe på foranledning af NIH, anbefaler man at en astmaexacerbation hos børn (0-11 år) defineres som tilstedeværelsen af mindst een af følgende punkter[296]:

- A. *all worsening asthma events in which systemic corticosteroids are initiated or increased to prevent a serious outcome (these include use of systemic corticosteroids in association with any form of healthcare provider encounter);*
- B. *all asthma-specific ED or UC visits that involve treatment with systemic corticosteroids;*
- C. *all asthma-specific hospitalizations that involve treatment with systemic corticosteroids;*
- D. *all asthma-specific ICU admissions or intubations; and*
- E. *all deaths (all cause and asthma related).*

Definitionen er således i det væsentligste overensstemmende med definitionen af en svær exacerbation hos voksne (se tidligere). Væsentligste forskel er, at varighedskravet om minimum 3 døgn behandling med glucocorticoid ikke er en del af definitionen hos børn[296].

En patient, som henvender sig i skadestuen og/eller indlægges med symptomer på astma, opfylder således som udgangspunkt kriterierne for en moderat exacerbation. Hvorvidt der er tale om en svær exacerbation kommer så iøvrigt an på hvorvidt systemisk glucokortikoid er nødvendig i behandlingen.

I en pædiatrisk population (gennemsnitlig 8 år gamle) af astmatikere med akut henvendelse til skadestuen i Tyrkiet endte op mod 50% af børnene med en per oral prednisolonkur[297]. Det samme gjorde sig gældende for en voksenpopulation med astma i Danmark[298]. Det svarer således til at knap halvdelen af både børn og voksne, som henvender sig i skadestuen eller indlægges pga. astma kan defineres som havende en 'svær exacerbation' ud fra førnævnte kriterier.

### **Årsager til exacerbationer**

Exacerbationer udløses som oftest af kendte risikofaktorer som virusinfektion (udgør op mod 85% af exacerbationer hos børn og 60% hos voksne, særlig rhinovirus[299], allergener eller forurening[300], men præsenterer sig iøvrigt med stor forskellighed hvad angår varighed og udvikling.

Een af de vigtigste risikomarkører for en exacerbation hos både børn og voksne er, at personen tidligere har haft en alvorlig exacerbation (OR=6.33 hos voksne)[301]. Overforbrug af SABA, utilstrækkelig behandling med ICS, lav FEV<sub>1</sub>[75], socio-økonomiske faktorer, graviditet[302], tobakseksposition[303], irreversibel luftvejsobstruktion, eosinofili[304], overvægt, svær rhinosinuitis[305], GERD[305] og overfølsomhed overfor NSAID er andre risikofaktorer for hyppige exacerbationer[306,307].

De fleste af ovenstående nævnte faktorer er også listet i GINA guidelines, hvor regelmæssig evaluering af risikofaktorer bliver anbefalet evalueret med regelmæssige mellemrum.

## Behandling af exacerbationer

Der findes forskellige strategier for behandling af astma i exacerbation og afhænger af sværhedsgraden, som vurderes på baggrund af almen tilstand, åndenød, respirationsfrekvens, saturation, arteriepunktur og peakflow (9). I klinisk praksis vil behandlingen af patienter, der indlægges bestå af ilt, bronkodilaterende (inhalationsvæske på maske), der evt. kan gives kontinuert i den første time samt systemisk steroid.

Den indledende behandling revurderes inden for 1-2 timer afhængigt af tilstanden og ved manglende bedring ved en svær exacerbation, kan der gives i.v. magnesiumsulfat (9).

Et Cochrane-review fra 2012 har undersøgt effekten af tidlig administration af ICS i behandling af akut astma sammenlignet med både placebo og systemisk steroid (308). Studiet konkluderer, at ICS reducerer astmarelateret hospitalsindlæggelse både i forhold til placebo og når der tillægges systemisk steroid (308). Reviewet finder desuden, at der er utilstrækkelig evidens for at ICS kan bruges i stedet for systemisk steroid i behandling af akut astma.

Mens svære astma exacerbationer skal vurderes og behandles på hospitalet, er det i to store randomiserede studie undersøgt om øgning i ICS (som en del af patientens 'action plan') i perioder med tab af astmakontrol kunne reducere forekomsten af svære astma exacerbationer (309, 310).

McKeever et al. randomiserede 1922 unge og voksne, der i forvejen fik ICS til en 'action plan', der indebærer en 4-dobling af deres ICS eller vanlig ICS-dosis. Alle inkluderede patienter havde haft mindst én exacerbation i de 12 måneder op til inklusion i studiet. Forekomsten af exacerbationer i interventionsgruppen vs. kontrolgruppen var hhv. 45% og 52% i løbet af studiet (12 måneder), (309). Der blev observeret en reduktion i hazard ratio for tid til exacerbation på 19% (8-29%) i interventionsgruppen.

I et lignende, men mindre studie blev 254 børn i alderen 5-11 år med mild-til-moderat persisterende astma og med mindst én exacerbation i året op til inklusion, randomiseret til 5-dobling af ICS eller kontrol (lavdosis ICS) i 48 uger. Primær endepunkt var raten af svære exacerbationer, som blev behandlet med systemisk steroid (310). Modsat McKeever (309) observerede Jackson et al. ikke nogen signifikant forskel mellem de to grupper (310).

## Konsekvens af exacerbationer

Den ultimative konsekvens af en exacerbation er i sjældne tilfælde at den medfører døden. Hos børn er den hyppigste årsag fravær af forebyggende behandling med ICS, men også dårlig adhærens, svær atopi og fødevareallergi er risikofaktorer hos børn[311,312]. Manglende ICS og dårlig adhærens går igen i voksenpopulationen.

Der er flere grunde til at interessere sig for exacerbationer; dels øger de risikoen for død hos både børn og voksne[311], dels reducerer de livskvaliteten[313] og dels medfører de øget tab af lungefunktion. I et kohortestudie fandt man således at astmatikere med mindst een alvorlig exacerbation om året havde et øget tab i FEV<sub>1</sub> på 30,2mL om året[314].

I et amerikansk studie af børn og unge med og uden astma, havde astmatikere flere årlige sygedage end raske (9.2 vs. 7.9 dage), hvoraf knap hver tredje fravær skyldtes astma[315]. Samme forskel er også fundet i et andet amerikansk studie, hvor astmatiske børn havde gennemsnitlig 2 flere fraværsdage fra skole sammenlignet med ikke-astmatikere[316]. Tal fra Sverige publiceret i 2004 viste at 34% af børn og 13% af voksne havde mindst een fraværsdag pga. astma[317]. På linie med dette er også et studie fra 2002 på knap 2600 personer med astma, hvor man fandt et gennemsnitlig fravær om året pga. astma på 2,1 dag[318]. Endelig har en dansk opgørelse opgjort den tabte produktion pga. sygefravær til knap 239 mio. kr årligt[286].



## Konklusion og anbefalinger

- Henvendelser til skadestue og/eller indlæggelse pga. astma er hyppige.
- Omtrent halvdelen af børn og voksne med henvendelse i skadestuen eller indlæggelse pga. astma har definatorisk en svær exacerbation, som behandles med systemisk glucocorticoid.
- Exacerbationer hænger sammen med øget risiko for død, ringere livskvalitet, øget tab af lungefunktion og øgede omkostninger til sundhed.
- I GINA guidelines anbefales det af risikofaktorer for exacerbation regelmæssigt evalueres hos alle patienter
- ICS kan effektivt forebygge behov for hospitalsindlæggelser ved akut astma
- En 4-dobling af vanlig ICS-dosis i perioder med tab af astmakontrol kan reducere risikoen for astma exacerbation hos unge og voksne, men ikke børn.

## Inhalationsteknik

### Indikator 9: Andelen af prævalente patienter med astma behandlet med inhalationsmedicin, der får tjekket deres inhalationsteknik mindst én gang om året

Hovedkomponenten i den farmakologiske behandling af astma leveres gennem inhalatorer. Der findes to hovedtyper af inhalatorer, *metered dose inhalers* (MDIs) og *dry powder inhalers* (DPIs). Deponering af medicin i MDIs leveres ved hjælp af aerosoler, mens den ved DPIs leveres ved hjælp af patientens indånding. Typen af inhalator har derfor betydning for korrekt inhalationsteknik. For optimal deponering af medicin med MDIs kræver det en koordinering mellem vejtrækning og udløsning af medicin, mens det ved DPIs kræver en hurtig og kraftig indånding (319). Uanset hvilken type inhalator, der vælges for den enkelte patient, er det afgørende med korrekt inhalationsteknik for sikre optimal medicindeponering. Der er flere punkter, som patienten skal oplæres i for at sikre korrekt inhalationsteknik. Nogle af punkterne er mere kritiske end andre og ukorrekt teknik ved et eller flere kritiske punkter vil betyde, at medicinen ikke deponeres korrekt (320). Det kan være vanskeligt at opnå god astmakontrol, hvis der ikke er god inhalationsteknik. Mangelfuld/ukorrekt inhalationsteknik kan medføre en dårlig astmaprognose og øget risiko for hospitalsindlæggelser (321) og er desværre hyppigt kommende blandt patienter med både astma og KOL (322). Der er en række faktorer, som kan have betydning for dårlig inhalationsteknik (321) og de kan overordnet grupperes og relateres til tre områder: *inhalatoren*, *patienten* og den *sundhedsprofessionelle* (322).

#### *Inhalator*

Da der findes forskellige typer af inhalatorer, som klargøres og tages på forskellig vis, vil en type inhalator være mere hensigtsmæssig for den enkelte patient. Nogle inhalatorer stiller krav til patients fysiske formåen/håndtering af inhalatoren, sugeevne og lunge-hånd koordination. Et studie har vist, at de meget unge og ældre er de patientgrupper, der oftest oplever fysiske vanskeligheder, når de skal bruge deres inhalator (323). Ydermere er der risiko for fejl, hvis patienten har fået udskrevet forskellige inhalatorer/devices. Derfor anbefales det, at man ikke blander de forskellige typer af inhalator (324).

### *Patienten*

Der er en række patient-relateret faktorer, der har betydning for brugen af inhalatorer (321). En væsentlig faktor er patientens opfattelse/tro på sundhed og den medicinske behandling. I et tidligt, klinisk randomiseret studie fandt De Blaquiere et al. at korrekt inhalationsteknik var højst i den gruppe af patienter, der selv mundtlig kunne angive korrekt inhalationsteknik og havde en opfattelse af, at inhalatoren var et vigtigt element i den samlede astmabehandling (325). Patientens tiltro til den behandlingen har også stor betydning for adhærens til inhalatoren (326).

Litteraturen indikerer, at patienter har præferencer inden for inhalatorer/devices og kan blandt andet bero på hvor nemt, de synes oplæringen er, hvordan det skal bruges og opbevares, men også størrelse, form og farver (327, 328). Når der tages højde for patientens præferencer, kan det fremme oplæringen i brug af inhalator og associeret med en øget chance for korrekt inhalationsteknik (329).

### *Den sundhedsprofessionelle*

Sundhedspersonale spiller utvivlsomt en afgørende rolle for korrekt inhalationsteknik. Det gælder både ved de indledende besøg, hvor astmadiagnosen stilles og behandling initieres og ikke mindst ved de efterfølgende ambulante besøg. Studier viser, at den mest optimale instruktion fra en sundhedsperson til en patient indeholder både mundtlig information og fysisk demonstration (330,331), men kun en lille andel af patienterne modtager en optimal oplæring og opfølgende tjek af korrekt inhalationsteknik (332). Andelen af patienter, der kan demonstrere god inhalationsteknik ved opfølgende besøg kan øges ved systematisk at tjekke og genopfriske korrekt teknik (332,333). Dette kræver dog, at sundhedspersonalet selv er kompetente til at oplære i korrekt inhalationsteknik og ældre studier har vist, at det kun omkring halvdelen af den samlede gruppe af sundhedspersoner, som selv kan udføre korrekt inhalationsteknik (334, 335) og deres viden og læring til patienten varierer afhængigt af inhalatorer (336).

### **Konklusion og anbefalinger**

- Korrekt inhalationsteknik er meget væsentlig for opnå god astmakontrol
- Valget af inhalator skal baseres på patientens præferencer inden for flere parametre relateret til inhalator
- Manglende brug eller forkert inhalationsteknik medfører nedsat deponering af medicin og associeret til dårligere astmaprognose
- Vedvarende, korrekt inhalationsteknik kræver en god oplæring og kontinuerlig tjek og instruktion ved opfølgende besøg
- Der er også et behov for at øge sundhedspersoners viden og læringsevne om de enkelte inhalatorer

## Medicinsk behandling

### Indikator 10: Andelen af prævalente patienter med astma behandlet med højt forbrug af korttidsvirkende (SABA) uden samtidig behandling med inhalationssteroider (ICS eller ICS/LABA)

#### Introduktion – behandlingen af astma

Den farmakologiske behandling af astma er opdelt i korttidsvirkende anfaldsmedicin (SABA) og langtidsvirkende bronkieudvidende (LABA) der begge stimulerer beta2-receptorerne som dermed modvirker bronkokonstriktion og forebyggende behandling med inhalationssteroid (ICS) som virker gennem antiinflammatoriske mekanismer. Det langsigtede mål med astma-behandlingen er, at sikre god symptomkontrol og normalt aktivitetsniveau, at minimere risikoen for akutte exacerbationer, udviklingen af irreversibel lungefunktionsnedsættelse og samtidig sikre færrest mulige bivirkninger til behandlingen (9).

Behandlingen af både børn og voksne baseres på en trinvis tilgang til patientens symptomer og risikoprofil. Der er inden for de seneste par år sket en væsentlig ændring i anbefalingerne fra GINA vedrørende behandling af mild astma hos unge og voksne. Til patienter på trin 1 anbefales nu lav dosis ICS-formoterol efter behov som den foretrukne ”fast forebyggende” behandling. Til patienter på trin 2 anbefales enten fast lavdosis ICS eller lav dosis ICS-formoterol efter behov (1).

Hos børn 0-5 år er den trinvise tilgang til behandlingen den samme, mens diagnosen astma dog er forbundet med væsentlig større usikkerhed, da denne gruppe børn hyppigere oplever episoder med viralt udløste luftvejssymptomer, som hoste og hvæsen, uden at der er tale om astma (9,42). Det er ikke muligt rutinemæssigt at udføre lungefunktionsundersøgelse hos majoriteten af disse børn, da de ikke kan udføre spirometri, og diagnosen baserer sig således på klassiske symptomer og effekt af en kombination af SABA og lavdosis ICS med varighed på mindst 2-3 måneder (9,43).

#### Overbehandling, underbehandling og manglende behandling

Behandling af astma indeholder en lang række præparater med dokumenteret positiv effekt (= engelsk ”efficacy”). Med et stigende medicinforbrug i Danmark gennem de seneste år ville man forvente at astmapatienter i tiltagende grad burde være velbehandlede. Desværre anvendes medicinen i mange tilfælde ikke i henhold til de internationale retningslinjer, og der kan være tale om både over-, under- og ingen behandling.

I Danmark viste et tværsnitsstudie af voksne med astma udført i år 2000 at 67% af en gruppe på 493 patienter med astma ikke var objektivt diagnosticeret med sygdommen eller var underbehandlet, og kun 24% som burde være i behandling med ICS (GINA 2-4) blev behandlet med ICS (26). Disse resultater er i overensstemmelse med flere lignende studier af patienter med persisterende astma fra Europa, USA og Asien, som finder at andelen af patienter som er underdiagnosticeret eller underbehandlet variere mellem 48-86% og andelen af patienter som slet ikke får behandling er 35-84% (13, 34, 45-48).

Det samme mønster er observeret blandt børn. I et amerikansk studie, der undersøgte en gruppe af 219 børn, fandtes 35% af børnene som havde været indlagt at være i fast forebyggende behandling[49]. I en dansk undersøgelse af 1744 børn henvist (2003-2004) til børneafdelingerne i Region Syd med respiratoriske symptomer foreneligt med astma, fandtes at 30% af børnene med

misklassifikation af astma var i behandling med ICS, mens 33% af børnene som fik diagnosen bekræftet var i behandling med ICS[50]. Hos børn anvendes dog i højere grad diagnostiske behandlingsforsøg i udredningen af astma, hvilket i nogen grad kan forklare den tilsyneladende overbehandling.

Statens Seruminstitut har opgjort forbruget af astmamedicin hos børn og unge i 2013, hvoraf der fremgår et uhensigtsmæssigt udskrivningsmønster med et overraskende højt forbrug af peroral SABA (mixtur), selvom denne administrationsform ikke har nogen plads i behandlingen af astma, da den er mindre effektiv og forbundet med flere bivirkninger (9,51).

Årsagen til den utilstrækkelige behandling af astma er multifaktoriel som blandt andet omfatter patientens manglende adhærens til den medicinske behandling og den sundhedsprofessionelles manglende adhærens til de kliniske guidelines (52).

Konsekvensen af insufficient behandling som ikke lever op til de kliniske anbefalinger er dårlig astma-kontrol (13,52) og øget risiko for hyppige og for svære astma-exacerbationer (53,54). I Danmark har Backer *et al* vist, at andelen af patienter med ukontrolleret astma er 62%, og at specielt patienter med svær astma har ukontrollerede symptomer (13,55). Korrekt brug af ICS og et samtidig lavt forbrug af SABA kan reducere astmarelaterede indlæggelser og mortalitet, mens et overforbrug af SABA øger risikoen for alvorlige exacerbationer og medfører højere astmarelaterede sundhedsomkostninger (56-58).

Der er behov for, at vi i højere grad observerer forbruget af astmamedicin og forsøger longitudinelt at monitorere effekten af påbegyndt astmabehandling.

### **Forbruget af SABA som mål for graden astma-kontrol**

Graden af astma-kontrol kan hos den enkelte patient eller i mindre populationer vurderes med validerede spørgeskemaer (59-61), mens det i større populationer af praktiske årsager er nødvendigt at anvende en surrogatmarkør som forbruget af SABA. Rationalet for dette er at et højt forbrug af SABA er et udtryk for dårlig symptom-kontrol (57, 62-64).

Det danske receptregister har indsamlet data om receptpligtig medicin siden 1995, men har endnu ikke været anvendt til systematisk overvågning af udskrivningsmønsteret for receptpligtig medicin som anvendes i behandlingen af astma. Disse data har været anvendt i forbindelse med enkelte studier og i en rapport offentliggjort af Staten Seruminstitut i november 2014 som opgjorde det samlede forbrug af astmamedicin hos børn og unge i alderen 0-17 år i 2013. Denne rapport påpeger regionale forskelle, men forholder sig ikke til om der hos patienterne er stillet en regelret astmadiagnose, om ordination af medicin lever op til guidelines eller om dette har sammenhæng astma-kontrol (Status på medicinsk behandling af børneastma SSI 2014).

I GINA guidelines defineres SABA-overforbrug som forbrug af over én beholder med 200 doser (=standardbeholder) /måned med udgangspunkt i studie af Suissa S *et al* med mortalitet som endepunkt. Studiet inkluderede 12.301 personer i alderen 5-54 år som, over en 10 årig periode, havde fået udskrevet mindst 10 recepter på astmamedicin. Studiet antog ækvivalens mellem Albuterol og Feneterol og fandt, at mortaliteten stiger betydeligt ved forbrug på over 1,7 (95%CI 1,4-2,5) standardbeholder, hvilket svarer til 12 SABA standardbeholdere per år eller ca. 10 pust dagligt (65).

I Danmark fandt Davidsen *et al* en svag sammenhæng mellem et højt forbrug af SABA >450 DDD (indtagne døgndoser)/år og dårlig symptomkontrol både hos individer med og uden forebyggende behandling med ICS. Denne sammenhæng var ikke signifikant for et forbrug af SABA <400 DDD/år (52). Der er nedenfor givet et estimat af hvad dosis i DDD associeret til dårlig astmakontrol svarer til i antal standardbeholdere per år ([http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=R03AC](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=R03AC)):

Beregningseksempel 1 – salbutamol:

Årligt forbrug i mg:  $0,8 \text{ mg} \times 450 \text{ DDD} = 360 \text{ mg}$

Indhold i standardbeholder med salbutamol 0,1 – 0,2 mg x 200 doser = 20-40 mg

Forbrug per år: 9-18 standardbeholdere

Forbrug per dag: 5-10 doser

Beregningseksempel 2 – terbutalin:

Årligt forbrug i mg:  $2 \text{ mg} \times 450 \text{ DDD} = 900 \text{ mg}$

Indhold i standardbeholder med terbutalin 0,5 mg x 200 doser = 100 mg

Forbrug per år: 9 standardbeholdere

Forbrug per dag: 5 doser

Andrews *et al* undersøgte retrospektivt ICS/(ICS+SABA)-ratio som prædikter for skadestuebesøg og indlæggelser hos 19.512 børn med astma i alderen 2-18 år, og fandt at en ratio  $<0,5$  kunne prædiktere defineret outcome (66).

Silver *et al* gennemført et retrospektivt kohortestudie som undersøgte om et overforbrug af SABA over en 3 måneders periode var associeret til astma-exacerbationer i den følgende 3 måneders periode. Studiet inkluderede 93.604 patienter i alderen 6-56 år, som havde en astmadiagnose, og fået recept på astmamedicin. Forbruget af SABA blev omregnet til 'canister æquivalenter' svarende til en standardbeholder med 200 doser. Det blev fundet at et forbrug  $\geq 3$  SABA standardbeholdere over en 3 måneders periode var associeret til øget risiko for skadestuebesøg og hospitalisering med astma-exacerbation i den efterfølgende periode (67). Ekstrapoleres resultaterne fra denne population til en 12 måneders periode vil et overforbrug således svare til 12 standardbeholdere per år.

Paris *et al* gennemført i 2008 et tilsvarende studie som inkluderede 2056 patienter, men fandt kun en signifikant association mellem nebuliseret SABA og astmarelaterede skadestuebesøg og indlæggelser, mens de ikke fandt en signifikant association for de øvrige administrationsformer ved inhalation (62).

I et amerikansk studie udgående fra Kaiser Permanente i Californien fandt man, at et forbrug af SABA på over 3-6 standardbeholdere om året, var associeret til en øget risiko for exacerbationer og dårligere astmakontrol, og at denne risiko blev øget progressivt ved et forbrug  $>7$  standardbeholdere om året (68). De har senere sammenlignet forskellige surrogatmarkører som prædikter for astma-exacerbationer, og konkluderede at antal standardbeholdere med SABA, som udskrives til patienten var mest anvendelig til at prædiktere astma-outcome efterfulgt af ICS/(ICS+SABA)- ratio, mens forbrug af forebyggende astmamedicin (ICS) alene var mindst anvendelig (69).

## Konklusion og anbefalinger

- De foreliggende undersøgelser viser at astma er underdiagnosticeret og underbehandlet hos både børn og voksne.
- Underbehandlet astma medfører dårligere astmakontrol og øger risikoen for exacerbationer, hospitalisering og øgede sundhedsmkostninger.
- Forbruget af SABA kan anvendes som surrogatmarkør for dårlig astma-kontrol og prædiktere astma-exacerbationer.

Forbruget af SABA som er associeret til negativt outcome er i de fleste studier betydeligt. Et anslået overforbrug med udgangspunkt i de beskrevne studier vil være et forbrug som overstiger 9-12 standardbeholdere per år.

## **Medicinsk behandling, LABA/LAMA**

**Indikator 11: Andelen af prævalente patienter med astma behandlet med langtidsvirkende beta-agonist eller antikolinergikum (LABA eller LABA/LAMA) uden samtidig behandling med inhalationssteroider (ICS eller ICS/LABA)**

### **Introduktion**

De første inhalerede beta2-agonister kom på markedet i slutningen af 1940'erne og indeholdt isoprenalin, som både er en agonist til beta1- og beta2-receptorer. Af to omgange (i 1960'erne og slutningen af 1970'erne) er beskrevet, hvad der betegnes som en epidemi af astmarelaterede dødsfald, og som siden hen er blevet kædet sammen med brugen af isoprenalin (som inhalation) og siden fenoterol (en korttidsvirkende beta2-agonist). De langtidsvirkende beta2-agonister (LABA) salmeterol og formoterol blev udviklet i slutningen af 1980'erne. Med historien in mente har der siden udviklingen af LABA været fokus på og fortsat diskussion om sikkerheden i forbindelse med brug af disse præparater til astmapatienter.

### **Overdødelighed ved brug af LABA som monoterapi hos patienter med astma**

I 2014 blev udgivet et Cochranereview, som sammenholder forekomsten af alvorlige bivirkninger (SAE) og astmarelaterede dødsfald hos patienter i behandling med henholdsvis Salmeterol og Formoterol sammenlignet med placebo[70]. Data blev analyseret både som klasseeffekt (Salmeterol og Formoterol sammen) og Salmeterol og Formoterol hver for sig. Konklusionen var, at astmapatienter behandlet med LABA (Salmeterol og Formoterol poollet) har øget risiko for SAE og astmarelaterede dødsfald sammenlignet med placebo. I absolutte tal svarer tallene til en øgning på hhv. 46 per 10.000 og 5 per 10.000 personer behandlet med LABA i en 26-ugers periode. Resultaterne er primært båret af tal fra SMART-studiet i 2006[53], som efter en planlagt interrimanalyse blev afbrudt grundet højere dødelighed og øget hyppighed af livstruende, astmarelaterede episoder i gruppen af patienter behandlet med Salmeterol. En post-hoc analyse af data viste, at den øgede hyppighed af dødsfald og livstruende astmarelaterede episoder var signifikant flere i gruppen af afroamerikanere uden samtidig ICS-behandling. Selvom det udelukkende er Salmeterol, som er blevet kædet sammen med øget dødelighed ved monoterapi hos patienter med astma, er der ikke vist forskel i mortalitet eller SAE mellem Salmeterol og Formoterol. Den øgede mortalitet ved brug af LABA som monoterapi er indtil videre at betragte som en klasseeffekt.

Der hersker fortsat debat omkring sikkerheden af brug af LABA som tillæg til ICS versus ICS alene. Data har ikke kunne bekræfte øget risiko målt på mortalitet eller SAE for LABA som tillæg til ICS, men kritikere hæfter sig ved at konfidensintervallerne er brede, og at det derfor ikke definitivt kan afvises af LABA udgør en risiko trods behandling med ICS, hvorfor yderligere data er nødvendige[71]. Store sikkerhedsstudier af LABA+ICS vs. ICS foranlediget af FDA er i skrivende stund ved at blive gennemført.

Det anbefales iøvrigt, såfremt LABA er indiceret, at erstatte LABA som separat inhalator med ICS/LABA-kombinationspræparat for at minimere risikoen for, at patienten alene tager LABA. Det skal noteres at data, som skal underbygge denne pointe, ikke er blevet identificeret ved nærværende litteraturgennemgang.

## **LABA som monoterapi hos børn**

I flere studier i de nævnte metaanalyser indgår data på børn[72]. Kigges udelukkende på data blandt børn er disse dog for få til endelig at kunne konkludere hvorvidt LABA udgør en risiko for øget mortalitet og SAE (73,74). Børn falder derfor i denne sammenhæng ind under anbefalingerne for voksne.

## **Brug af antikolinergika hos patienter med astma**

Der er ikke dokumenteret øget antal SAE eller mortalitet blandt patienter, som bruger kort-tidsvirkende antikolinergika [75-77], dette er heller ikke tilfældet i et studie af unge ned til 12 år[78].

Historisk set har antikolinergika ikke været anvendt så hyppigt som beta2-agonister ved symptombehandling af astma. Korttidsvirkende antikolinergika har godt nok vist en signifikant, men beskednen bronkodilaterende og symptomreducerende effekt ved astma[75], der dog vurderes at være mindre end for beta2-agonister[79]. I en metaanalyse af studier, som sammenligner (korttidsvirkende) antikolinergika i kombination med beta2-agonister versus beta2-agonister alene er der ingen yderligere effekt på hverken symptomer, lungefunktion eller exacerbationer ved tillæg af antikolinergika[75].

Et enkelt studie har undersøgt langtidsvirkende antikolinergika (Umeclidinium) som monoterapi ved astma, og fandt en beskednen fordel af Umeclidinium frem for placebo målt på FEV<sub>1</sub> sv.t. 60-90 mL[77]. Der blev ikke rapporteret dødsfald eller SAE med relation til behandlingen.

I et studie fra 2010 blev effekten af Tiotropium undersøgt som tillæg til ICS hos patienter med inadækvat sygdomskontrol trods behandling med ICS. Patienter behandlet med Tiotropium i tillæg til ICS havde større effekt på lungefunktion og astmasymptomer sammenlignet med effekten af den dobbelte dosis ICS[80]. Det blev samtidig vist at Tiotropium og Salmeterol var ligeværdige som tillæg til ICS på de fleste parametre, med undtagelse af FEV<sub>1</sub> målt før beta2-agonist, hvor Tiotropium var Salmeterol overlegen. Det er sidenhen bekræftet af flere omgange, at antikolinergika som 3. og 4. linievalg har positiv effekt på lungefunktion og antal exacerbationer, og negativ effekt på skadestuebesøg og indlæggelser[81,82]. To nyere studier fra 2019, TRIGGER og TRIMARAN undersøgte effekten af ICS/LABA/LAMA på lungefunktion og exacerbationer og fandt, at FEV<sub>1</sub> steg hhv. 57ml og 73ml ved uge 26 sammenlignet med ICS/LABA. Exacerbationsraten over en periode på 52 uger var nedsat med hhv. 15% og 12% i ICS/LABA/LAMA vs. ICS/LABA (339).

## **Konklusioner og anbefalinger:**

- LABA som monoterapi ved astma er kontraindiceret med baggrund i øget risiko for død
- LABA som monoterapi ved astma hos børn er kontraindiceret med baggrund i poolede data fra børne- og voksenstudier grundet for få data i børnepopulationen til selvstændige analyser
- I de nyeste GINA-guidelines, anbefales ICS-formoterol som PN som den foretrukne vedligeholdelsesbehandling for step 1, men man ved trin 2 kan vælge mellem ICS-formoterol PN eller fast lavdosis ICS. Det skal dog understreges, at der for ICS-formoterol PN kun findes data for budesonid-formoterol.
- Hverken LAMA eller SAMA som monoterapi ved astma er påvist at øge dødeligheden eller antallet af SAE men indgår ikke i GINA-guidelines.
- LAMA som tillæg til ICS (+/- LABA) har gavnlige effekt på lungefunktion, symptomer og exacerbationer.

## Adhærens

### Indikator 12: Adelen af prævalente patienter med astma behandlet med tilstrækkelig inhalationsteroid (ICS eller ICS/LABA)

#### Introduktion

Behandling med inhalationssteroid (ICS) indgår i de internationale retningslinjer for behandling af astma som et helt centralt forebyggende element (9). Der er talrige studier, som viser, at behandling med ICS medfører en øget sygdomskontrol, dvs. reducerer antallet af astmasymptomer, indlæggelser og akutte alvorlige forværringer samt forbedrer lungefunktionen og reducerer luftvejenes hyperreaktivitet (1,3, 10-12).

På trods af at der findes en veldokumenteret effektiv behandling tyder mange undersøgelser på, at en stor andel af astmapatienterne døjer med ukontrolleret sygdom. I et studie fra 2009 screenede man 10.400 personer i alderen 14-44 år fra den danske baggrundsbefolkning for luftvejssymptomer og diagnosticerede efterfølgende 286 personer med astma (13). Af disse havde 61% ukontrolleret astma ud fra definitionen fra de internationale guidelines (9). Lignende høje andele af patienter med ukontrolleret astma er fundet i studier fra resten af verden (14-18).

En plausibel forklaring på at mange patienter har ukontrolleret astma på trods af at der findes en effektiv behandling er, at behandlingen med ICS er udfordret af dårlig adherence (*adhærens* på dansk), da det er vist, at utilstrækkelig behandling medfører suboptimal astmakontrol (13,19). I et amerikansk studie fra 2011 fandt man f.eks., at op mod 24% af alle akutte astmaforværringer, som resulterede i behov for hospitalsbesøg eller systemisk steroid behandling kunne tilskrives dårlig adherence til behandling med ICS (20).

Dårlig medicinadherence er et stort problem for mange typer af behandling, selv for livsnødvendig behandling af fx human immundefekt-virus (HIV) er det kun ca. halvdelen af patienterne, som bliver behandlet tilstrækkeligt (21). Behandling med ICS er særligt udfordret af, at behandlingen ikke efterlader en direkte mærkbar bedring af symptomerne hos patienten. Samtidigt vil en enkelt misset dosis sjældent føre til flere eller sværere symptomer og i hvert fald ikke have en umiddelbar konsekvens for patienten (22). Mange patienter vil derfor i højere grad have tillid til inhaleret b2-agonist, da denne behandling hurtigt letter symptomerne for patienten. Disse mekanismer vil ofte føre til at patienten bruger b2-agonist som den primære behandling, og at det bliver sværere at opnå symptomkontrol på længere sigt (23,24).

I en metaanalyse fra 2015 af adherence til ICS blandt personer diagnosticeret med astma varierede adherence i de inkluderede studier mellem 22 og 63% (25). Studier af baggrundsbefolkningen viser, at kun ca. 1/4 af dem der har astmasymptomer, som kræver behandling med ICS rent faktisk får denne behandling (26,27).

Adherence kan generelt inddeles i primær og sekundær, hvoraf den primære omfatter at patienten overhovedet får behandlingen og i første omgang indløser recepten, mens den sekundære omfatter at patienten ændrer på behandlingen, justerer dosis eller stopper behandlingen før planlagt (28). Et studie fra 2014 viste, at 14% af patienter med nydiagnosticeret astma ikke indløser den første recept, mens det daglige behov for ICS kun bliver dækket i knap 20% af tiden blandt dem der indløser recepten (29).

Teenagere og unge mennesker er i særlig risiko for dårlig adherence, blandt andet fordi man i denne fase af livet begynder at være mere uafhængig af sine forældre og ansvarlig for sit eget liv. Dette indebærer også, at man i højere grad selv skal begynde at tage vare på sin sygdom og behandling (30). Studier tyder på, at adherence til astmabehandling bliver dårligere med alderen, særligt blandt unge mennesker (31). En mulig forklaring kan netop være, at forældrenes rolle bliver mindre



efterhånden som barnet bliver ældre, og et studie har vist, at børn og unges del af ansvaret for administrationen af astmamedicin er 20% for 7 årige, 50% for 11 årige, 75% for 15 årige og 100% for 19 årige (32).

I 2003 udgav Verdenssundhedsorganisationen WHO en rapport om adherence til behandling af kroniske sygdomme, da man anså behandlingsadherence for at være et stort internationalt problem, som har enorm betydning for folkesundheden og sundhedsøkonomien verden over, samtidigt med at problemet kun vil vokse i takt med antallet af patienter med kroniske sygdomme (33).

I rapporten beskrives bl.a. de forskellige adfærdsmønstre som medfører dårlig adherence:

Generelt underforbrug af forebyggende behandling som giver dårlig symptomkontrol og øget behov for akut administration af inhaleret b2-agonist.

Uregelmæssig non-adherence hvor patienten svinger fra at have fuld adherence (ofte i forbindelse med symptomer) til at have dårlig eller ingen adherence (ofte når patienten er symptomfri).

Patienterne kan få brug for sundhedsfaglig hjælp i forbindelse med en akut forværring, men kan i øjeblikket fremstå som fuld adhærente til behandlingen.

Disse patienter forstår deres behandlingsplan og vil gerne have fuld adherence til denne, men har svært ved at overholde planen pga. fx travlhed og manglende prioritering af astmabehandlingen.

Medicinadministration bygger ofte på vaner og uregelmæssig non-adherence kan opstå i forbindelse med weekend eller ferie eller særligt hos patienter, som har skiftende arbejdstider.

#### Uforvarende non-adherence

Nogle patienter vil have dårlig adherence til en behandling fordi de ikke har forstået behandlingsplanen eller konsekvenserne af dårlig adherence. Fx misforstår patienterne forskellen på forebyggende fast medicin og akut/behovsmedicin, så hvis recepten lyder på "ICS, 2 gange dagligt" forstås det som "ICS, 2 gange dagligt, hvis der er symptomer". Et studie har vist, at ca. halvdelen af patienterne med astma har manglende kendskab til grundlæggende karakteristika som fx tegn på en forværring (34).

#### Intelligent non-adherence.

Nogle gange ændrer patienterne behandlingsplanen med fuldt overlæg ud fra egen opfattelse af, hvad der er bedst. Dette ses fx hos patienter, som har fået bedre symptomkontrol som derfor kan få følelsen af, at de ikke længere har brug for behandling (35). Frygt for bivirkninger eller afhængighed kan også få patienter til at reducere dosis eller helt stoppe en behandling. Patienter kan også opgive en behandling pga. fx dårlig smag, besværlig administration eller indvirkning på hverdagen, som gør, at ulemperne overstiger fordelene.

Uanset årsagen til non-adherence er det først og fremmest nødvendigt at identificere problemet for at kunne løse det. Dette kræver fordomsfri, åben kommunikation mellem patient og behandler.

#### **Konklusion og anbefalinger:**

- Dårlig adherence til ICS behandling blandt patienter med astma har konsekvenser i forhold til dårligere sygdomskontrol og øget risiko for hospitalsindlæggelse eller behov for systemisk steroid behandling
- Adherence til ICS behandling er udfordret af at patienterne ikke føler mærkbar effekt af behandlingen i det daglige og at en enkelt misset dosis sjældent får direkte konsekvenser

- Adherence til ICS behandling blandt patienter med astma er fundet til mellem 22% og 63% og blandt de patienter der indløser recepter er det daglige behov for ICS kun dækket i knap 20% af tiden
- Teenagere og unge mennesker er i særlig risiko for dårlig adherence

## Akutte indlæggelser

### Indikator 13a: Andelen af prævalente patienter med astma, der indlægges akut i mindre end ét døgn

### Indikator 13b. Andelen af prævalente patienter med astma, der indlægges akut i mindst ét døgn

Astma er den hyppigste årsag til akut indlæggelse blandt børn i Danmark. I en intereuropæisk undersøgelse fra år 2000 blandt tilfældigt udvalgte (hvoraf 753 børn og 2050 voksne havde astma) fandt man at 18% af børn og 11% af voksne med astma havde haft mindst én henvendelse i skadestuen inden for de sidste 12 måneder[282]. 7% af hele astmapopulationen havde været indlagt (defineret som minimum én overnatning) pga. astma inden for det seneste år. I en portugisisk befolkningsopgørelse fra 2015 af børn og unge mellem 6 og 17 år med astma havde 27.7% haft minimum én indlæggelse af mere end 24 timer i løbet af deres liv[283]. Bland dem, som henvender sig i skadestuen med astmasymptomer, kan man forvente at knap 10% vil blive indlagt[284,285]. En gennemsnitlig indlæggelse blev i 2003, som del af en større sundhedsøkonomisk analyse af astma, sat til at være 0,26 dage hos voksne[286], mens den hos børn i Norden er rapporteret til at være 2,6 dage[287]. Tallene varierer dog en del fra studie til studie. En undersøgelse fra 2006, hvori data fra knap 100 voksne personer med exacerbationer i Danmark indgik, rapporterede en gennemsnitlig tid i skadestuen på 10,7 timer, mens en indlæggelse i gennemsnit varede 3,6 dage(288).

I 2000-priser var den samlede udgift til indlæggelser pga. astma vurderet til omkring 235 mio. kr(286). Det svarer til knap 25% af de samlede, direkte sundhedsudgifter forbundet med astma (hvor udgifter til lægemidler udgjorde den største del(286). Til grund for denne beregning lå to studier, som rapporterede indlæggelser for personer over 16 år med astma mens data for børn er ekstrapoleret fra de rapporterede data fra voksne (286). Nyere tal fra SIF (Statens Institut for Folkesundhed) fra 2010-2012 viser, at astma koster 519,7 mio kroner årligt, hvoraf 35,1% tilskrives indlæggelser (388).

Skadestuehenvendelser og indlæggelser ses hyppigst blandt astmapatienter med ukontrolleret sygdom, men forekommer også blandt personer med ellers mild eller velkontrolleret astma[289-291]. Der er iøvrigt store individuelle forskelle i antallet af henvendelser til skadestuen med astma, hvor nogle astmapatienter sjældent eller aldrig er i kontakt med andet end primærsektoren, kan andre have flere årlige, uplanlagte kontakter[(292,293). Kvinder er overrepræsenteret i gruppen af personer med indlæggelseskrævende astma(294).

## Konklusioner og anbefalinger

- Astma er en hyppig henvendelsesårsag i akutmodtagelsen

- Både henvendelser i akutmodtagelsen og indlæggelser på grund af astma er hyppigere hos børn og unge i forhold til voksne
- En astmaindlæggelse var typisk ca. 3 dage, men der er i litteraturen rapporteret en stor variation
- Udgifterne relateret til indlæggelser udgør 35,1% af de samlede økonomiske udgifter forbundet med astma
- Henvendelser i akutmodtagelsen og indlæggelser ses hyppigst blandt personer med ukontrolleret astma, men forekommer også blandt patienter med mild eller velkontrolleret astma

## Indikatorskema pr. 1.7. 2021

Nr.	Indikatornavn	Standard	Type
1	Årlig kontrol – udgået i 2019 i forbindelse med overgangen til LPR3		
2	<b>Diagnoseverifikation</b> Andelen af nydiagnosticerede patienter med astma, der får foretaget reversibilitets-, provokations- eller anstrengelsestest	≥80%	Proces
3	<b>Allergitest</b> Andelen af nydiagnosticerede patienter med astma, der får foretaget specifikt IgE måling eller priktest	≥80%	Proces
4a	<b>Lungefunktion, nydiagnosticerede børn og unge</b> Andelen af nydiagnosticerede børn og unge med astma, der får målt og registreret lungefunktion	≥95%	Proces
4b	<b>Lungefunktion, nydiagnosticerede voksne</b> Andelen af nydiagnosticerede voksne med astma, der får målt og registreret lungefunktion	≥95%	Proces
4c	<b>Lungefunktion, prævalente patienter</b> Andelen af prævalente patienter med astma, der får målt og registreret lungefunktion mindst én gang om året	≥95%	Proces
5	<b>Højde</b> Andelen af prævalente patienter med astma, der får målt og registreret højde mindst én gang om året <sup>1</sup>	≥80%	Proces
6	<b>Vægt</b> Andelen af prævalente patienter med astma, der får målt og registreret vægt mindst én gang om året	≥80%	Proces
7	<b>Rygning</b> Andelen af prævalente patienter med astma, der forespørges om rygestatus mindst én gang om året	≥80%	Proces
8	<b>Exacerbationer</b> Andelen af prævalente patienter med astma, der får registreret antallet af ikke-indlæggelseskrævende exacerbationer mindst én gang om året.	Ikke fastlagt	Proces
9	<b>Inhalationsteknik</b> Andelen af prævalente patienter med astma behandlet med inhalationsmedicin, der får tjekket deres inhalationsteknik mindst én gang om året	Ikke fastlagt	Proces
10	<b>Medicinsk behandling, SABA</b> Andelen af prævalente patienter med astma behandlet med højt forbrug af korttidsvirkende beta agonister (SABA) uden samtidig behandling med inhalationssteroider (ICS eller ICS/LABA)	≤10%	Proces
11	<b>Medicinsk behandling, LABA/LAMA</b> Andelen af prævalente patienter med astma behandlet med langtidsvirk. beta agonist eller antikolinergikum (LABA, LAMA, LABA/LAMA) uden samtidig behandling med inhalationssteroid (ICS, ICS/LABA)	≤1%	Proces
12	<b>Adhærens</b> Andelen af prævalente patienter med astma behandlet med tilstrækkeligt2 inhalationssteroid (ICS eller ICS/LABA)	≥80%	Resultat
13a	<b>Akut indlæggelse, under ét døgn</b> Andelen af prævalente patienter med astma, der indlægges akut i mindre end ét døgn	Ikke fastlagt	Resultat
13b	<b>Akut indlæggelse, mindst ét døgn</b> Andelen af prævalente patienter med astma, der indlægges akut i mindst ét døgn	Ikke fastlagt	Resultat

<sup>1</sup>For børn og unge (6-17 år) måles højden hvert år, mens højden for voksne (≥18 år) kun skal registreres én gang i LPR

## Styregruppeoversigt (september 2021)

<b>Formand</b>	
Vibeke Backer, Professor, overlæge, dr. med.	Københavns Universitet, og Rigshospitalet
<b>Forretningsudvalg</b>	
<i>Lone Agertoft, overlæge</i>	<i>Pædiatrisk afdeling, Odense Universitetshospital</i>
<i>Hanne Madsen, Speciallæge i lungemedicin</i>	<i>Allergi Klinikken, Odense Universitetshospital</i>
<b>Styregruppens medlemmer</b>	
<b>Medlemmer fra hver region</b>	
<b>Hovedstaden</b>	
Charlotte Suppli Ulrik, Professor, overlæge, dr. med.	Lungemedicinsk afdeling, Hvidovre Hospital
Merete Jørgensen, overlæge, Ph.d	Pædiater, Nordsjællands Hospital
<b>Sjælland</b>	
Lycely Calderon Dongo, Afdelingslæge	Lungemedicinsk ambulatorium , Roskilde Sygehus
Kim Kristensen, overlæge	Pædiatrisk afdeling, Næstved Sygehus
Rune Ahrensberg , Almen praktiserende læge	Sorø
<b>Syddanmark</b>	
<i>Hanne Madsen, Speciallæge i lungemedicin</i>	<i>Allergi Klinikken, Odense Universitetshospital</i>
<i>Lone Agertoft, Overlæge</i>	<i>Pædiatrisk Afdeling, Odense Universitetshospital</i>
<b>Midtjylland</b>	
Tina Skjold, overlæge	Lungemedicinsk afdeling, Aarhus Universitetshospital
Sune Rubak, lektor, overlæge, dr. med.	Pædiatrisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
<b>Nordjylland</b>	
Karin Dahl Assing, overlæge	Lungemedicinsk afdeling, Aalborg Universitetshospital

Lisbeth Venø Kruse, overlæge	Pædiatrisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
<b>Medlemmer fra andre faglige selskaber og patientforeninger</b>	
Lene Thougard, oversygeplejerske	Lungemedicinsk afdeling, Aarhus Universitetshospital
Iben Brock Jacobsen, afdelingslæge, ph.d	Arbejds- og Miljømedicinsk Klinik, Odense Universitetshospital, Dansk Selskab for Arbejds- og Miljømedicin, DASAM
Johannes Schmid, overlæge	Dansk Selskab for Allergologi, DSA
Jens Søndergaard, professor	Forskningsenheden for almen praksis, Syddansk Universitet
Betina Hjorth, Rådgivningschef	Astma- Allergi Danmark
Jonathan Emil Andreasen, projektmedarbejder, fysioterapeut, cand.san	Lungeforeningen
Kirstine Pedersen, patientrepræsentant	Lungeforeningen
<b>Dokumentalist</b>	
Howraman Meteran, læge, Ph.d	Herlev og Gentofte Hospital
Henrik Hallas, læge, Ph.d	Herlev og Gentofte Hospital
<b>Klinisk epidemiolog</b>	
Anne Mette Falstie-Jensen	Klinisk epidemiolog, Regionernes kliniske kvalitetsudviklingsprogram (RKKP)
<b>Datamanager</b>	
Henriette Lilholt Sørensen	Datamanager, Regionernes kliniske udviklingsprogram (RKKP)
<b>Dataansvarlig Myndighed</b>	
Lene Korshøj	Regionernes kliniske kvalitetsudviklingsprogram (RKKP)

Medlemmer af forretningsudvalget er markeret med *kursiv* i oversigten.

## Referenceliste

1. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, Pedersen SE, Group GI: **Can guideline-defined asthma control be achieved? The gaining optimal asthma control study.** *Am J Respir Crit Care Med* (2004) **170**(8):836-844.
2. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, Chanaz P, Enright PL, Gibson PG, de Jongste JC *et al*: **An official american thoracic society/european respiratory society statement: Asthma control and exacerbations: Standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice.** *Am J Respir Crit Care Med* (2009) **180**(1):59-99.
3. Haahtela T, Jarvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K, Nikander K, Persson T, Reinikainen K, Selroos O, *et al*.: **Comparison of a beta 2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma.** *N Engl J Med* (1991) **325**(6):388-392.
4. Juniper EF, Kline PA, Vanzielegem MA, Ramsdale EH, O'Byrne PM, Hargreave FE: **Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics.** *Am Rev Respir Dis* (1990) **142**(4):832-836.
5. Bateman ED, Clark TJ, Frith L, Bousquet J, Busse WW, Pedersen SE, Goal Investigators G: **Rate of response of individual asthma control measures varies and may overestimate asthma control: An analysis of the goal study.** *J Asthma* (2007) **44**(8):667-673.
6. Malmstrom K, Rodriguez-Gomez G, Guerra J, Villaran C, Pineiro A, Wei LX, Seidenberg BC, Reiss TF: **Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma. A randomized, controlled trial. Montelukast/beclomethasone study group.** *Ann Intern Med* (1999) **130**(6):487-495.
7. Vathenen AS, Knox AJ, Wisniewski A, Tattersfield AE: **Time course of change in bronchial reactivity with an inhaled corticosteroid in asthma.** *Am Rev Respir Dis* (1991) **143**(6):1317-1321.
8. Reddel HK, Jenkins CR, Marks GB, Ware SI, Xuan W, Salome CM, Badcock CA, Woolcock AJ: **Optimal asthma control, starting with high doses of inhaled budesonide.** *Eur Respir J* (2000) **16**(2):226-235.
9. Global Initiative for Asthma. **Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020.**
10. Donahue, J. G. *et al*. **Inhaled steroids and the risk of hospitalization for asthma.** *JAMA* **277**, 887–891 (1997).
11. Pauwels, R. A. *et al*. **Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial.** *Lancet Lond. Engl.* **361**, 1071–1076 (2003).
12. Pauwels, R. A. *et al*. **Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group.** *N. Engl. J. Med.* **337**, 1405–1411 (1997).
13. Backer, V., Nolte, H., Pedersen, L., Dam, N. & Harving, H. **Unawareness and undertreatment of asthma: follow-up in a different geographic area in Denmark.** *Allergy* **64**, 1179–1184 (2009).
14. Weidinger, P., Nilsson, J. L. G. & Lindblad, U. **Adherence to diagnostic guidelines and quality indicators in asthma and COPD in Swedish primary care.** *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **18**, 393–400 (2009).
15. FitzGerald, J. M., Boulet, L.-P., McIvor, R. A., Zimmerman, S. & Chapman, K. R. **Asthma control in Canada remains suboptimal: the Reality of Asthma Control (TRAC) study.** *Can. Respir. J.* **13**, 253–259 (2006).
16. Rabe, K. F. *et al*. **Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys.** *J. Allergy Clin. Immunol.* **114**, 40–47 (2004).
17. Cazzoletti, L. *et al*. **Asthma control in Europe: a real-world evaluation based on an international population-based study.** *J. Allergy Clin. Immunol.* **120**, 1360–1367 (2007).

18. Fuhlbrigge, A. *et al.* **The status of asthma control in the U.S. adult population.** *Allergy Asthma Proc.* **30**, 529–533 (2009).
19. Accordini, S. *et al.* **The socio-economic burden of asthma is substantial in Europe.** *Allergy* **63**, 116–124 (2008).
20. Williams, L. K. *et al.* **Quantifying the proportion of severe asthma exacerbations attributable to inhaled corticosteroid nonadherence.** *J. Allergy Clin. Immunol.* **128**, 1185–1191.e2 (2011).
21. Bartlett, J. A. **Addressing the challenges of adherence.** *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **1999 29 Suppl 1**, S2–10 (2002).
22. Bender, B. G. **Overcoming barriers to nonadherence in asthma treatment.** *J. Allergy Clin. Immunol.* **109**, S554–559 (2002).
23. Kaplan, A. & Ryan, D. **The role of budesonide/formoterol for maintenance and relief in the management of asthma.** *Pulm. Pharmacol. Ther.* **23**, 88–96 (2010).
24. Partridge, M. R., van der Molen, T., Myrseth, S.-E. & Busse, W. W. **Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study.** *BMC Pulm. Med.* **6**, 13 (2006).
25. Bårnes, C. B. & Ulrik, C. S. **Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives.** *Respir. Care* **60**, 455–468 (2015).
26. Nolte, H., Nepper-Christensen, S. & Backer, V. **Unawareness and undertreatment of asthma and allergic rhinitis in a general population.** *Respir. Med.* **100**, 354–362 (2006).
27. Bousquet, J. *et al.* **Undertreatment in a nonselected population of adult patients with asthma.** *J. Allergy Clin. Immunol.* **98**, 514–521 (1996).
28. Davidsen, J. R. **Drug utilization and asthma control among young Danish adults with asthma.** Analyses of trends and determinants. *Dan. Med. J.* **59**, B4501 (2012).
29. Wu, A. C. *et al.* **Primary adherence to controller medications for asthma is poor.** *Ann. Am. Thorac. Soc.* **12**, 161–166 (2015).
30. Kaplan, A. & Price, D. **Treatment Adherence in Adolescents with Asthma.** *J. Asthma Allergy* **13**, 39–49 (2020).
31. Naimi, D. R. *et al.* **Adolescents and asthma: why bother with our meds?** *J. Allergy Clin. Immunol.* **123**, 1335–1341 (2009).
32. Orrell-Valente, J. K., Jarlsberg, L. G., Hill, L. G. & Cabana, M. D. **At what age do children start taking daily asthma medicines on their own?** *Pediatrics* **122**, e1186–1192 (2008).
33. Organization, W. H. & WHO. **Adherence to Long-term Therapies: Evidence for Action.** (World Health Organization, 2003).
34. Backer, V. *et al.* **Management of asthma in adults: do the patients get what they need--and want?** *Allergy Asthma Proc.* **28**, 375–381 (2007).
35. Ulrik, C. S. *et al.* **The patient's perspective: adherence or non-adherence to asthma controller therapy?** *J. Asthma Off. J. Assoc. Care Asthma* **43**, 701–704 (2006).
36. Inhaler Error Steering C, Price D, Bosnic-Anticevich S, Briggs A, Chrystyn H, Rand C, Scheuch G, Bousquet J: **Inhaler competence in asthma: Common errors, barriers to use and recommended solutions.** *Respir Med* (2013) **107**(1):37-46.
37. Brennan VK, Osman LM, Graham H, Critchlow A, Everard ML: **True device compliance: The need to consider both competence and contrivance.** *Respir Med* (2005) **99**(1):97-102.
38. Giraud V, Roche N: **Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability.** *Eur Respir J* (2002) **19**(2):246-251.
39. Kesten S, Elias M, Cartier A, Chapman KR: **Patient handling of a multidose dry powder inhalation device for albuterol.** *Chest* (1994) **105**(4):1077-1081.
40. Bosnic-Anticevich SZ, Sinha H, So S, Reddel HK: **Metered-dose inhaler technique: The effect of two educational interventions delivered in community pharmacy over time.** *J Asthma* (2010) **47**(3):251-256.
41. Basheti IA, Reddel HK, Armour CL, Bosnic-Anticevich SZ: **Improved asthma outcomes with a simple inhaler technique intervention by community pharmacists.** *J Allergy Clin Immunol* (2007) **119**(6):1537-1538.
42. Heikkinen T, Järvinen A: **The common cold.** *Lancet* (2003) **361**(9351):51-59.

43. Pedersen S: **Preschool asthma--not so easy to diagnose.** *Prim Care Respir J* (2007) **16**(1):4-6.
44. Adams RJ, Fuhlbrigge A, Guilbert T, Lozano P, Martinez F: **Inadequate use of asthma medication in the united states: Results of the asthma in america national population survey.** *J Allergy Clin Immunol* (2002) **110**(1):58-64.
45. Bousquet J, Knani J, Henry C, Liard R, Richard A, Michel FB, Neukirch F: **Undertreatment in a nonselected population of adult patients with asthma.** *J Allergy Clin Immunol* (1996) **98**(3):514-521.
46. Cerveri I, Zoia MC, Bugiani M, Corsico A, Carosso A, Piccioni P, Casali L, De Marco R: **Inadequate antiasthma drug use in the north of italy.** *Eur Respir J* (1997) **10**(12):2761-2765.
47. Barthwal MS, Deoskar RB, Rajan KE: **Status of inhalation therapy in bronchial asthma in adults above twelve years of age in armed forces.** *J Assoc Physicians India* (2005) **53**(681-684).
48. Reddy P, Kelly ET, Kophazi ME, Geary EA, Markelon JD, Welter KJ: **Medicaid's beta 2-agonist recipients and their treatment by national standards.** *Ann Pharmacother* (2001) **35**(6):682-686.
49. Warman KL, Silver EJ, Stein RE: **Asthma symptoms, morbidity, and antiinflammatory use in inner-city children.** *Pediatrics* (2001) **108**(2):277-282.
50. Hoffmann-Petersen B, Host A, Larsen KT, Bergstein KR, Thomsen ML, Braendholt V, Halken S: **Prevalence of ige sensitization in danish children with suspected asthma.** *Pediatr Allergy Immunol* (2013) **24**(8):727-733.
51. Nathan RA: **Beta 2 agonist therapy: Oral versus inhaled delivery.** *The Journal of Asthma: Official Journal of the Association for the Care of Asthma* (1992) **29**(1):49-54.
52. Davidsen JR, Hallas J, Søndergaard J, Christensen RD, Siersted HC, Hansen MP, Knudsen TB, Lykkegaard J, Andersen M: **Association between prescribing patterns of anti-asthmatic drugs and clinically uncontrolled asthma: A cross-sectional study.** *Pulm Pharmacol Ther* (2011) **24**(6):647-653.
53. Colice GL: **The misuse of asthma drugs.** *Expert Rev Respir Med* (2013) **7**(3):307-320.
54. Haselkorn T, Fish JE, Zeiger RS, Szeffler SJ, Miller DP, Chipps BE, Simons FER, Weiss ST, Wenzel SE, Borish L, Bleecker ER *et al*: **Consistently very poorly controlled asthma, as defined by the impairment domain of the expert panel report 3 guidelines, increases risk for future severe asthma exacerbations in the epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and treatment regimens (tenor) study.** *J Allergy Clin Immunol* (2009) **124**(5):895-902.e891-894.
55. von Bülow A, Kriegbaum M, Backer V, Porsbjerg C: **The prevalence of severe asthma and low asthma control among danish adults.** *J Allergy Clin Immunol Pract* (2014) **2**(6):759-767.e752.
56. Winterstein AG, Hartzema AG: **Pharmacy-specific quality indicators for asthma therapy.** *Res Social Adm Pharm* (2005) **1**(3):430-445.
57. Senthilselvan A, Lawson JA, Rennie DC, Dosman JA: **Regular use of corticosteroids and low use of short-acting beta2-agonists can reduce asthma hospitalization.** *Chest* (2005) **127**(4):1242-1251.
58. Silver HS, Blanchette CM, Kamble S, Petersen H, Letter MA, Meddis D, Gutierrez B: **Relationship between short-acting  $\beta$ 2-adrenergic agonist use and healthcare costs.** *Am J Manag Care* (2011) **17**(1):19-27.
59. Vollmer WM, Markson LE, O'Connor E, Sanocki LL, Fitterman L, Berger M, Buist AS: **Association of asthma control with health care utilization and quality of life.** *Am J Respir Crit Care Med* (1999) **160**(5 Pt 1):1647-1652.
60. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR: **Development and validation of a questionnaire to measure asthma control.** *Eur Respir J* (1999) **14**(4):902-907.
61. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Pendergraft TB: **Development of the asthma control test: A survey for assessing asthma control.** *J Allergy Clin Immunol* (2004) **113**(1):59-65.
62. Paris J, Peterson EL, Wells K, Pladevall M, Burchard EG, Choudhry S, Lanfear DE, Williams LK: **Relationship between recent short-acting  $\beta$ -agonist use and subsequent asthma**



- exacerbations.** *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* (2008) **101**(5):482-487.
63. Schatz M, Nakahiro R, Crawford W, Mendoza G, Mosen D, Stibolt TB: **Asthma quality-of-care markers using administrative data.** *Chest* (2005) **128**(4):1968-1973.
  64. Schatz M, Zeiger RS, Vollmer WM, Mosen D, Apter AJ, Stibolt TB, Leong A, Johnson MS, Mendoza G, Cook EF: **Validation of a beta-agonist long-term asthma control scale derived from computerized pharmacy data.** *J Allergy Clin Immunol* (2006) **117**(5):995-1000.
  65. Suissa S, Ernst P, Boivin JF, Horwitz RI, Habbick B, Cockroft D, Blais L, McNutt M, Buist AS, Spitzer WO: **A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists.** *Am J Respir Crit Care Med* (1994) **149**(3 Pt 1):604-610.
  66. Andrews AL, Simpson AN, Basco WT, Teufel RJ: **Asthma medication ratio predicts emergency department visits and hospitalizations in children with asthma.** *Medicare Medicaid Res Rev* (2013) **3**(4).
  67. Silver HS, Blanchette CM, Kamble S, Petersen H, Letter M, Meddis D, Gutierrez B: **Quarterly assessment of short-acting beta(2)-adrenergic agonist use as a predictor of subsequent health care use for asthmatic patients in the united states.** *The Journal of Asthma: Official Journal of the Association for the Care of Asthma* (2010) **47**(6):660-666.
  68. Schatz M, Zeiger RS, Vollmer WM, Mosen D, Apter AJ, Stibolt TB, Leong A, Johnson MS, Mendoza G, Cook EF: **Development and validation of a medication intensity scale derived from computerized pharmacy data that predicts emergency hospital utilization for persistent asthma.** *Am J Manag Care* (2006) **12**(8):478-484.
  69. Schatz M, Zeiger RS, Yang S-JT, Chen W, Crawford WW, Sajjan SG, Allen-Ramey F: **Relationship of asthma control to asthma exacerbations using surrogate markers within a managed care database.** *Am J Manag Care* (2010) **16**(5):327-333.
  70. Cates CJ, Wieland LS, Oleszczuk M, Kew KM: **Safety of regular formoterol or salmeterol in adults with asthma: An overview of cochrane reviews.** *Cochrane Database Syst Rev* (2014) **2**(CD010314).
  71. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM, Group SS: **The salmeterol multicenter asthma research trial: A comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol.** *Chest* (2006) **129**(1):15-26.
  72. Cates CJ, Cates MJ: **Regular treatment with salmeterol for chronic asthma: Serious adverse events.** *Cochrane Database Syst Rev* (2008) **3**:CD006363.
  73. Cates CJ, Oleszczuk M, Stovold E, Wieland LS: **Safety of regular formoterol or salmeterol in children with asthma: An overview of cochrane reviews.** *The Cochrane database of systematic reviews* (2012) **10**(
  74. Price JF, Radner F, Lenney W, Lindberg B: **Safety of formoterol in children and adolescents: Experience from asthma clinical trials.** *Arch Dis Child* (2010) **95**(12):1047-1053.
  75. Westby M, Benson M, Gibson P: **Anticholinergic agents for chronic asthma in adults.** *Cochrane Database Syst Rev* (2004) **3**:CD003269.
  76. Lee SW, Kim HJ, Yoo KH, Park YB, Park JY, Jung JY, Moon JY, Byun MK, Kim SW, Kim YH: **Long-acting anticholinergic agents in patients with uncontrolled asthma: A systematic review and meta-analysis.** *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* (2014) **18**(12):1421-1430.
  77. Lee LA, Briggs A, Edwards LD, Yang S, Pascoe S: **A randomized, three-period crossover study of umeclidinium as monotherapy in adult patients with asthma.** *Respir Med* (2015) **109**(1):63-73.
  78. Vogelberg C, Engel M, Moroni-Zentgraf P, Leonaviciute-Klimantaviciene M, Sigmund R, Downie J, Nething K, Vevere V, Vandewalker M: **Tiotropium in asthmatic adolescents symptomatic despite inhaled corticosteroids: A randomised dose-ranging study.** *Respir Med* (2014) **108**(9):1268-1276.
  79. van Schayck CP, Folgering H, Harbers H, Maas KL, van Weel C: **Effects of allergy and age on responses to salbutamol and ipratropium bromide in moderate asthma and chronic bronchitis.** *Thorax* (1991) **46**(5):355-359.
  80. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, Ameredes BT, Boushey HA, Calhoun WJ, Castro M, Cherniack RM, Craig T *et al*: **Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma.** *N Engl J Med* (2010) **363**(18):1715-1726.

81. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, Sigmund R, Seibold W, Moroni-Zentgraf P, Bateman ED: **Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy.** *N Engl J Med* (2012) **367**(13):1198-1207.
82. Abadoglu O, Berk S: **Tiotropium may improve asthma symptoms and lung function in asthmatic patients with irreversible airway obstruction: The real-life data.** *Clin Respir J* (2014).
83. Lange P, Rasmussen FV, Borgeskov H, Dollerup J, Jensen MS, Roslind K, Nielsen LM, Group KS: **The quality of copd care in general practice in denmark: The kvasimodo study.** *Prim Care Respir J* (2007) **16**(3):174-181.
84. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R *et al*: **Interpretative strategies for lung function tests.** *Eur Respir J* (2005) **26**(5):948-968.
85. Hnizdo E, Sircar K, Yan T, Harber P, Fleming J, Glindmeyer HW: **Limits of longitudinal decline for the interpretation of annual changes in fev1 in individuals.** *Occupational and environmental medicine* (2007) **64**(10):701-707.
86. Scichilone N, Marchese R, Soresi S, Interrante A, Togias A, Bellia V: **Deep inspiration-induced changes in lung volume decrease with severity of asthma.** *Respir Med* (2007) **101**(5):951-956.
87. Picado C, Badiola C, Perulero N, Sastre J, Olaguibel JM, Lopez Vina A, Vega JM, Covalair Investigator G: **Validation of the spanish version of the asthma control questionnaire.** *Clinical therapeutics* (2008) **30**(10):1918-1931.
88. Kerstjens HA, Brand PL, de Jong PM, Koeter GH, Postma DS: **Influence of treatment on peak expiratory flow and its relation to airway hyperresponsiveness and symptoms. The dutch cnslid study group.** *Thorax* (1994) **49**(11):1109-1115.
89. Lange P, Ulrik CS, Vestbo J: **Mortality in adults with self-reported asthma. Copenhagen city heart study group.** *Lancet* (1996) **347**(9011):1285-1289.
90. Osborne ML, Pedula KL, O'Hollaren M, Ettinger KM, Stibolt T, Buist AS, Vollmer WM: **Assessing future need for acute care in adult asthmatics: The profile of asthma risk study: A prospective health maintenance organization-based study.** *Chest* (2007) **132**(4):1151-1161.
91. Gelb AF, Flynn Taylor C, Shinar CM, Gutierrez C, Zamel N: **Role of spirometry and exhaled nitric oxide to predict exacerbations in treated asthmatics.** *Chest* (2006) **129**(6):1492-1499.
92. Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, Dockery DW, Schouten JP, Weiss ST, Fuhlbrigge AL: **A single measure of fev1 is associated with risk of asthma attacks in long-term follow-up.** *Chest* (2004) **126**(6):1875-1882.
93. Patel M, Pilcher J, Reddel HK, Qi V, Mackey B, Tranquilino T, Shaw D, Black P, Weatherall M, Beasley R, Group SS: **Predictors of severe exacerbations, poor asthma control, and beta-agonist overuse for patients with asthma.** *J Allergy Clin Immunol Pract* (2014) **2**(6):751-758.
94. Osborne ML, Pedula KL, O'Hollaren M, Ettinger KM, Stibolt T, Buist AS, Vollmer WM: **Assessing future need for acute care in adult asthmatics: The profile of asthma risk study: A prospective health maintenance organization-based study.** *Chest* (2007) **132**(4):1151-1161.
95. Martinez FD: **The origins of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in early life.** *Proceedings of the American Thoracic Society* (2009) **6**(3):272-277.
96. Guerra S, Sherrill DL, Kurzius-Spencer M, Venker C, Halonen M, Quan SF, Martinez FD: **The course of persistent airflow limitation in subjects with and without asthma.** *Respir Med* (2008) **102**(10):1473-1482.
97. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G: **A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma.** *N Engl J Med* (1998) **339**(17):1194-1200.
98. Connolly CK, Prescott RJ: **The darlington and northallerton long term asthma study: Pulmonary function.** *BMC Pulm Med* (2005) **5**(2).
99. Sposato B: **Could fev(1) decline have a role in daily clinical practice for asthma monitoring?** *Curr Med Res Opin* (2013) **29**(10):1371-1381.
100. Gibson PG, Simpson JL: **The overlap syndrome of asthma and copd: What are its features and how important is it?** *Thorax* (2009) **64**(8):728-735.
101. Hnizdo E: **The value of periodic spirometry for early recognition of long-term excessive lung function decline in individuals.** *Journal of occupational and environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine* (2012) **54**(12):1506-1512.

102. Contoli M, Baraldo S, Marqu B, Casolari P, Marwick JA, Turato G, Romagnoli M, Caramori G, Saetta M, Fabbri LM, Papi A: **Fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease: 5-year follow-up.** *J Allergy Clin Immunol* (2010) **125**(4):830-837.
103. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS: **Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up.** *Thorax* (2003) **58**(4):322-327.
104. Shaya FT, Dongyi D, Akazawa MO, Blanchette CM, Wang J, Mapel DW, Dalal A, Scharf SM: **Burden of concomitant asthma and copd in a medicaid population.** *Chest* (2008) **134**(1):14-19.
105. Meyer PA, Mannino DM, Redd SC, Olson DR: **Characteristics of adults dying with copd.** *Chest* (2002) **122**(6):2003-2008.
106. Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet LP, McIvor RA, Fitzgerald JM, Hernandez P, Lemiere C, Sharma S, Field SK, Alvarez GG, Dales RE *et al*: **Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults.** *CMAJ* (2008) **179**(11):1121-1131.
107. Backer V, Stensen L, Sverrild A, Wedge E, Porsbjerg C. **Objective confirmation of asthma diagnosis improves medication adherence.** *J Asthma*. 2018 Nov;**55**(11):1262-1268
108. Backer V, Sverrild A, Ulrik CS, Bodtger U, Seersholm N, Porsbjerg C: **Diagnostic work-up in patients with possible asthma referred to a university hospital.** *Eur Clin Respir J* (2015) **2**(
109. 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) **126**(5):952-958.
110. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ: **Asthma and wheezing in the first six years of life. The group health medical associates.** *N Engl J Med* (1995) **332**(3):133-138.
111. Sly PD, Boner AL, Bjorksten B, Bush A, Custovic A, Eigenmann PA, Gern JE, Gerritsen J, Hamelmann E, Helms PJ, Lemanske RF *et al*: **Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children.** *Lancet* (2008) **372**(9643):1100-1106.
112. Kusel MM, de Klerk NH, Kebabze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL, Sly PD: **Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma.** *J Allergy Clin Immunol* (2007) **119**(5):1105-1110.
113. Grad R, Morgan WJ: **Long-term outcomes of early-onset wheeze and asthma.** *J Allergy Clin Immunol* (2012) **130**(2):299-307.
114. Holt PG, Sly PD: **Viral infections and atopy in asthma pathogenesis: New rationales for asthma prevention and treatment.** *Nature medicine* (2012) **18**(5):726-735.
115. Henderson J, Granell R, Heron J, Sherriff A, Simpson A, Woodcock A, Strachan DP, Shaheen SO, Sterne JaC: **Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood.** *Thorax* (2008) **63**(11):974-980.
116. Savenije OE, Granell R, Caudri D, Koppelman GH, Smit HA, Wijga A, de Jongste JC, Brunekreef B, Sterne JA, Postma DS, Henderson J *et al*: **Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: Alspac and piama.** *J Allergy Clin Immunol* (2011) **127**(6):1505-1512.e1514.
117. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, Printz MC, Lee W-M, Shult PA, Reisdorf E, Carlson-Dakes KT *et al*: **Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children.** *Am J Respir Crit Care Med* (2008) **178**(7):667-672.
118. Lodge CJ, Lowe AJ, Gurrin LC, Hill DJ, Hosking CS, Khalafzai RU, Hopper JL, Matheson MC, Abramson MJ, Allen KJ, Dharmage SC: **House dust mite sensitization in toddlers predicts current wheeze at age 12 years.** *J Allergy Clin Immunol* (2011) **128**(4):782-788.e789.
119. Kusel MMH, Kebabze T, Johnston SL, Holt PG, Sly PD: **Febrile respiratory illnesses in infancy and atopy are risk factors for persistent asthma and wheeze.** *Eur Respir J* (2012) **39**(4):876-882.
120. Simpson A, Tan VYF, Winn J, Svensén M, Bishop CM, Heckerman DE, Buchan I, Custovic A: **Beyond atopy: Multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study.** *Am J Respir Crit Care Med* (2010) **181**(11):1200-1206.
121. Arroyave WD, Rabito FA, Carlson JC: **The relationship between a specific ige level and asthma outcomes: Results from the 2005-2006 national health and nutrition examination survey.** *J Allergy Clin Immunol Pract* (2013) **1**(5):501-508.
122. Cheung DS, Grayson MH: **Role of viruses in the development of atopic disease in pediatric patients.** *Curr Allergy Asthma Rep* (2012) **12**(6):613-620.

123. Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, Fiocchi A, Chiang W, Beyer K, Wood R, Hourihane J *et al*: **Icon: Food allergy.** *J Allergy Clin Immunol* (2012) **129**(4):906-920.
124. Pawankar R, Bunnag C, Khaltav N, Bousquet J: **Allergic rhinitis and its impact on asthma in asia pacific and the aria update 2008.** *World Allergy Organ J* (2012) **5**(Suppl 3):S212-217.
125. Agarwal R: **Severe asthma with fungal sensitization.** *Curr Allergy Asthma Rep* (2011) **11**(5):403-413.
126. Basketter D, Berg N, Kruszewski FH, Sarlo K, Concoby B: **Relevance of sensitization to occupational allergy and asthma in the detergent industry.** *J Immunotoxicol* (2012) **9**(3):314-319.
127. Cox L: **Overview of serological-specific ige antibody testing in children.** *Curr Allergy Asthma Rep* (2011) **11**(6):447-453.
128. Tovey ER, Marks GB: **It's time to rethink mite allergen avoidance.** *J Allergy Clin Immunol* (2011) **128**(4):723-727.e726.
129. Baxi SN, Phipatanakul W: **The role of allergen exposure and avoidance in asthma.** *Adolesc Med State Art Rev* (2010) **21**(1):57-71, viii-ix.
130. Harving H, Korsgaard J, Dahl R: **Clinical efficacy of reduction in house-dust mite exposure in specially designed, mechanically ventilated "healthy" homes.** *Allergy* (1994) **49**(10):866-870.
131. Platts-Mills TA, Tovey ER, Mitchell EB, Moszoro H, Nock P, Wilkins SR: **Reduction of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance.** *Lancet* (1982) **2**(8300):675-678.
132. Custovic A, Simpson A: **The role of inhalant allergens in allergic airways disease.** *J Investig Allergol Clin Immunol* (2012) **22**(6):393-401; quiz follow 401.
133. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Koivikko A, Norberg LA, Valovirta E, Wahn U, Moller C: **Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the pat study.** *Allergy* (2007) **62**(8):943-948.
134. Valovirta E, Berstad AK, de Blic J, Bufe A, Eng P, Halken S, Ojeda P, Roberts G, Tommerup L, Varga EM, Winnergard I *et al*: **Design and recruitment for the gap trial, investigating the preventive effect on asthma development of an sq-standardized grass allergy immunotherapy tablet in children with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis.** *Clinical therapeutics* (2011) **33**(10):1537-1546.
135. Calderon MA, Gerth van Wijk R, Eichler I, Matricardi PM, Varga EM, Kopp MV, Eng P, Niggemann B, Nieto A, Valovirta E, Eigenmann PA *et al*: **Perspectives on allergen-specific immunotherapy in childhood: An eaaci position statement.** *Pediatr Allergy Immunol* (2012) **23**(4):300-306.
136. Lambert N, Guiddir T, Amat F, Just J: **Pre-treatment by omalizumab allows allergen immunotherapy in children and young adults with severe allergic asthma.** *Pediatr Allergy Immunol* (2014) **25**(8):829-832.
137. Akdis M: **New treatments for allergen immunotherapy.** *World Allergy Organ J* (2014) **7**(1).
138. Linneberg A, Bodtger U: **The use of grass pollen-specific immunotherapy among grass pollen allergic rhinitis in the general population.** *Allergy* (2007) **62**(7):825-826.
139. Doll R, Hill AB: **Smoking and carcinoma of the lung.** *Br Med J* (1950) **2**(4682):739-748.
140. van der Vaart H, Postma DS, Timens W, ten Hacken NHT: **Acute effects of cigarette smoke on inflammation and oxidative stress: A review.** *Thorax* (2004) **59**(8):713-721.
141. Coogan PF, Castro-Webb N, Yu J, O'Connor GT, Palmer JR, Rosenberg L: **Active and passive smoking and the incidence of asthma in the black women's health study.** *Am J Respir Crit Care Med* (2015) **191**(2):168-176.
142. Grana R, Benowitz N, Glantz SA. **E-cigarettes; a scientific review.** *Circulation* 2014;129:1972-86.
143. Farber HJ, Conrado Pacheco Gallego M, Galiatsatos P, Folan P, Lamphere T, Pakhale S. **Harms of Electronic Cigarettes: What the Healthcare Provider Needs to Know.** *Ann Am Thorac Soc.* 2021 Apr;18(4):567-572.
144. Office on Smoking and Health. **E-cigarette use among youth and young adults: a report of the Surgeon General.** Atlanta: National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 2016.

145. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. **Public health consequences of e-cigarettes.** Washington, DC: National Academies Press, 2018.
146. Cameron P, Kostin JS, Zaks JM, Wolfe JH, Tighe G, Oselett B, Stocker R, Winton J: **The health of smokers' and nonsmokers' children.** *J Allergy* (1969) **43**(6):336-341.
147. Harlap S, Davies AM: **Infant admissions to hospital and maternal smoking.** *The Lancet* (1974) **303**(7857):529-532.
148. Strachan DP, Cook DG: **Health effects of passive smoking. 1. Parental smoking and lower respiratory illness in infancy and early childhood.** *Thorax* (1997) **52**(10):905-914.
149. Cook DG, Strachan DP: **Health effects of passive smoking. 3. Parental smoking and prevalence of respiratory symptoms and asthma in school age children.** *Thorax* (1997) **52**(12):1081-1094.
150. Zhou S, Rosenthal DG, Sherman S, Zelikoff J, Gordon T, Weitzman M: **Physical, behavioral, and cognitive effects of prenatal tobacco and postnatal secondhand smoke exposure.** *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* (2014) **44**(8):219-241.
151. Iles K, Poplawski NK, Couper RT: **Passive exposure to tobacco smoke and bacterial meningitis in children.** *J Paediatr Child Health* (2001) **37**(4):388-391.
152. Golding J: **Sudden infant death syndrome and parental smoking--a literature review.** *Paediatr Perinat Epidemiol* (1997) **11**(1):67-77.
153. Kit BK, Simon AE, Brody DJ, Akinbami LJ: **Us prevalence and trends in tobacco smoke exposure among children and adolescents with asthma.** *Pediatrics* (2013) **131**(3):407-414.
154. Borrelli B, McQuaid EL, Wagener TL, Hammond SK: **Children with asthma versus healthy children: Differences in secondhand smoke exposure and caregiver perceived risk.** *Nicotine Tob Res* (2014) **16**(5):554-561.
155. Dick S, Friend A, Dynes K, AlKandari F, Doust E, Cowie H, Ayres JG, Turner SW: **A systematic review of associations between environmental exposures and development of asthma in children aged up to 9 years.** *BMJ Open* (2014) **4**(11).
156. Tinuoye O, Pell JP, Mackay DF: **Meta-analysis of the association between secondhand smoke exposure and physician-diagnosed childhood asthma.** *Nicotine Tob Res* (2013) **15**(9):1475-1483.
157. Dick S, Doust E, Cowie H, Ayres JG, Turner S: **Associations between environmental exposures and asthma control and exacerbations in young children: A systematic review.** *BMJ Open* (2014) **4**(2):e003827.
158. Silvestri M, Franchi S, Pistorio A, Petecchia L, Rusconi F: **Smoke exposure, wheezing, and asthma development: A systematic review and meta-analysis in unselected birth cohorts.** *Pediatr Pulmonol* (2014).
159. Akinbami LJ, Kit BK, Simon AE: **Impact of environmental tobacco smoke on children with asthma, united states, 2003-2010.** *Acad Pediatr* (2013) **13**(6):508-516.
160. Simons E, To T, Moineddin R, Stieb D, Dell SD: **Maternal second-hand smoke exposure in pregnancy is associated with childhood asthma development.** *J Allergy Clin Immunol Pract* (2014) **2**(2):201-207.
161. Strong C, Chang L-Y: **Family socioeconomic status, household tobacco smoke, and asthma attack among children below 12 years of age: Gender differences.** *J Child Health Care* (2014) **18**(4):388-398.
162. Tabuchi T, Fujiwara T, Nakayama T, Miyashiro I, Tsukuma H, Ozaki K, Kondo N: **Maternal and paternal indoor or outdoor smoking and the risk of asthma in their children: A nationwide prospective birth cohort study.** *Drug Alcohol Depend* (2015) **147**(103-108).
163. Thacher JD, Gruzieva O, Pershagen G, Neuman Å, Wickman M, Kull I, Melén E, Bergström A: **Pre- and postnatal exposure to parental smoking and allergic disease through adolescence.** *Pediatrics* (2014) **134**(3):428-434.

164. Venero-Fernández SJ, Suárez-Medina R, Mora-Faife EC, García-García G, Valle-Infante I, Gómez-Marrero L, Abreu-Suárez G, González-Valdez J, Fabró-Ortiz DD, Fundora-Hernández H, Venn A *et al*: **Risk factors for wheezing in infants born in cuba.** *QJM* (2013) **106**(11):1023-1029.
165. Howrylak JA, Spanier AJ, Huang B, Peake RWA, Kellogg MD, Sauers H, Kahn RS: **Cotinine in children admitted for asthma and readmission.** *Pediatrics* (2014) **133**(2):e355-362.
166. Valsamis C, Krishnan S, Dozor AJ: **The effects of low-level environmental tobacco smoke exposure on pulmonary function tests in preschool children with asthma.** *The Journal of Asthma: Official Journal of the Association for the Care of Asthma* (2014) **51**(7):685-690.
167. Leung TF, Chan IHS, Liu TC, Lam CWK, Wong GWK: **Relationship between passive smoking exposure and urinary heavy metals and lung functions in preschool children.** *Pediatr Pulmonol* (2013) **48**(11):1089-1097.
168. Ciaccio CE, DiDonna AC, Kennedy K, Barnes CS, Portnoy JM, Rosenwasser LJ: **Association of tobacco smoke exposure and atopic sensitization.** *Ann Allergy Asthma Immunol* (2013) **111**(5):387-390.
169. Breton CV, Siegmund KD, Joubert BR, Wang X, Qui W, Carey V, Nystad W, Håberg SE, Ober C, Nicolae D, Barnes KC *et al*: **Prenatal tobacco smoke exposure is associated with childhood DNA cpg methylation.** *PloS One* (2014) **9**(6).
170. Yang H-J, Lee S-Y, Suh DI, Shin YH, Kim B-J, Seo J-H, Chang HY, Kim KW, Ahn K, Shin Y-J, Lee K-S *et al*: **The cohort for childhood origin of asthma and allergic diseases (cocoa) study: Design, rationale and methods.** *BMC Pulm Med* (2014) **14**(
171. Lawson JA, Janssen I, Bruner MW, Hossain A, Pickett W: **Asthma incidence and risk factors in a national longitudinal sample of adolescent Canadians: A prospective cohort study.** *BMC Pulm Med* (2014) **14**
172. Nguyen-Thi-Bich, H. *et al*. **Study of the correlations between fractional exhaled nitric oxide in exhaled breath and atopic status, blood eosinophils, FCER2 mutation, and asthma control in Vietnamese children.** *J. Asthma Allergy* **9**, 163–170 (2016).
173. Dweik, R. A. *et al*. **An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications.** *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **184**, 602–615 (2011).
174. Korevaar, D. A. *et al*. **Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis.** *Lancet Respir. Med.* **3**, 290–300 (2015).
175. Jeppegaard, M., Veidal, S., Sverrild, A., Backer, V. & Porsbjerg, C. **Validation of ATS clinical practice guideline cut-points for FeNO in asthma.** *Respir. Med.* **144**, 22–29 (2018).
176. Westerhof, G. A. *et al*. **Biomarkers to identify sputum eosinophilia in different adult asthma phenotypes.** *Eur. Respir. J.* **46**, 688–696 (2015).
177. Bush, A. **Pathophysiological Mechanisms of Asthma.** *Front. Pediatr.* **7**, 68 (2019).
178. Fleming, L., Tsartsali, L., Wilson, N., Regamey, N. & Bush, A. **Longitudinal relationship between sputum eosinophils and exhaled nitric oxide in children with asthma.** *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **188**, 400–402 (2013).
179. Fleming, L., Tsartsali, L., Wilson, N., Regamey, N. & Bush, A. **Sputum inflammatory phenotypes are not stable in children with asthma.** *Thorax* **67**, 675–681 (2012).
180. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management. (National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2020).
181. Beck-Ripp, J. *et al*. **Changes of exhaled nitric oxide during steroid treatment of childhood asthma.** *Eur. Respir. J.* **19**, 1015–1019 (2002).
182. Montuschi, P., Mondino, C., Koch, P., Barnes, P. J. & Ciabattini, G. **Effects of a leukotriene receptor antagonist on exhaled leukotriene E4 and prostanoids in children with asthma.** *J. Allergy Clin. Immunol.* **118**, 347–353 (2006).
183. Sivan, Y., Gadish, T., Fireman, E. & Soferman, R. **The use of exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma in school children.** *J. Pediatr.* **155**, 211–216 (2009).

184. Woo, S.-I. *et al.* Utility of fractional exhaled nitric oxide (F(E)NO) measurements in diagnosing asthma. *Respir. Med.* **106**, 1103–1109 (2012).
185. Brouwer, A. F. J., Visser, C. A. N., Duiverman, E. J., Roorda, R. J. & Brand, P. L. P. Is home spirometry useful in diagnosing asthma in children with nonspecific respiratory symptoms? *Pediatr. Pulmonol.* **45**, 326–332 (2010).
186. Grzelewski, T. *et al.* Diagnostic value of lung function parameters and FeNO for asthma in schoolchildren in large, real-life population. *Pediatr. Pulmonol.* **49**, 632–640 (2014).
187. Wang, Z. *et al.* The Diagnostic Accuracy of Fractional Exhaled Nitric Oxide Testing in Asthma: A Systematic Review and Meta-analyses. *Mayo Clin. Proc.* **93**, 191–198 (2018).
188. Wang, X., Tan, X. & Li, Q. Effectiveness of fractional exhaled nitric oxide for asthma management in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr. Pulmonol.* **55**, 1936–1945 (2020).
189. Petsky, H. L., Kew, K. M. & Chang, A. B. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for children with asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* **11**, CD011439 (2016).
190. Lu, M., Wu, B., Che, D., Qiao, R. & Gu, H. FeNO and asthma treatment in children: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* **94**, e347 (2015).
191. Petsky, H. L., Kew, K. M., Turner, C. & Chang, A. B. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for adults with asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* **9**, CD011440 (2016).
192. Turner, S. W., Chang, A. B. & Yang, I. A. Clinical utility of exhaled nitric oxide fraction in the management of asthma and COPD. *Breathe Sheff. Engl.* **15**, 306–316 (2019).
193. Yoo S, Kim HB, Lee SY, Kim BS, Kim JH, Yu J, Kim BJ, Lee DH, Seong MW, Hong SJ: **Effect of active smoking on asthma symptoms, pulmonary function, and bhr in adolescents.** *Pediatr Pulmonol* (2009) **44**(10):954-961.
194. Paulose-Ram R, Tilert T, Dillon CF, Brody DJ: **Cigarette smoking and lung obstruction among adults aged 40-79: United states, 2007-2012.** *NCHS Data Brief* (2015) 181):1-8.
195. Thomson NC, Chaudhuri R: **Asthma in smokers: Challenges and opportunities.** *Current opinion in pulmonary medicine* (2009) **15**(1):39-45.
196. McLeish AC, Zvolensky MJ: **Asthma and cigarette smoking: A review of the empirical literature.** *The Journal of Asthma: Official Journal of the Association for the Care of Asthma* (2010) **47**(4):345-361.
197. Khokhawalla SA, Rosenthal SR, Pearlman DN, Triche EW: **Cigarette smoking and emergency care utilization among asthmatic adults in the 2011 asthma call-back survey.** *The Journal of Asthma: Official Journal of the Association for the Care of Asthma* (2015) 1-24.
198. Moazed F, Calfee CS: **Clearing the air. Smoking and incident asthma in adults.** *Am J Respir Crit Care Med* (2015) **191**(2):123-124.
199. Westergaard CG, Munck C, Helby J, Porsbjerg C, Hansen LH, Backer V: **Predictors of neutrophilic airway inflammation in young smokers with asthma.** *The Journal of Asthma: Official Journal of the Association for the Care of Asthma* (2014) **51**(4):341-347.
200. Accordini S, Janson C, Svanes C, Jarvis D: **The role of smoking in allergy and asthma: Lessons from the ecrhs.** *Curr Allergy Asthma Rep* (2012) **12**(3):185-191.
201. Ulrik CS, Lange P: **Decline of lung function in adults with bronchial asthma.** *Am J Respir Crit Care Med* (1994) **150**(3):629-634.
202. Lange P, Scharling H, Ulrik CS, Vestbo J: **Inhaled corticosteroids and decline of lung function in community residents with asthma.** *Thorax* (2006) **61**(2):100-104.
203. Moher M, Hey K, Lancaster T: **Workplace interventions for smoking cessation.** *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (2005) 2).
204. Lancaster T, Stead LF: **Self-help interventions for smoking cessation.** *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (2005) 3).
205. Lancaster T, Stead LF: **Individual behavioural counselling for smoking cessation.** *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (2005) 2).
206. Stead LF, Lancaster T: **Group behaviour therapy programmes for smoking cessation.** *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (2005) 2).

207. Lumley J, Chamberlain C, Dowswell T, Oliver S, Oakley L, Watson L: **Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy.** *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (2009) 3).
208. Baxi R, Sharma M, Roseby R, Polnay A, Priest N, Waters E, Spencer N, Webster P: **Family and carer smoking control programmes for reducing children's exposure to environmental tobacco smoke.** *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (2014) 3(
209. Spanier AJ, Beck AF, Huang B, McGrady ME, Drotar DD, Peake RWA, Kellogg MD, Kahn RS: **Family hardships and serum cotinine in children with asthma.** *Pediatrics* (2015).
210. Tan CE, Glantz SA: **Association between smokefree legislation and hospitalizations for cardiac, cerebrovascular and respiratory diseases: A meta-analysis.** *Circulation* (2012) **126**(18):2177-2183.
211. Been JV, Nurmatov UB, Cox B, Nawrot TS, van Schayck CP, Sheikh A: **Effect of smoke-free legislation on perinatal and child health: A systematic review and meta-analysis.** *Lancet* (2014) **383**(9928):1549-1560.
212. Office of the Surgeon General. **E-Cigarette Use Among Youth and Young Adults. A Report of the Surgeon General.** Atlanta, Dept of Health and Human Services, 2016.
213. Breitbarth AK, Morgan J, Jones AL. **E-cigarettes – an unintended illicit drug delivery system.** *Drug Alcohol Depend* 2018;19298-111.
214. Cullen KA, Gentzke AS, Sawdey MD, Chang JT, Anic GM, Wang TW, Creamer MR, Jamal A, Ambrose BK, King BA. **e-Cigarette Use Among Youth in the United States, 2019.** *JAMA.* 2019 Dec 3;322(21):2095-2103.
215. Hedman L, Backman H, Stridsman C, Lundbäck M, Andersson M, Rönmark E. **Predictors of electronic cigarette use among Swedish teenagers: a population-based cohort study.** *BMJ Open.* 2020 Dec 29;10(12):e040683.
216. Rasmussen M, Pedersen TP, Due P. **Skolebørnsundersøgelsen. [Survey of schoolchildren.]** Copenhagen, Statens Institut for Folkesundhed, 2015.
217. Buyun Liu, Yang Du, Yuxiao Wu, Yangbo Sun, Mark K Santillan, Donna A Santillan, Wei Bao. **Prevalence and Distribution of Electronic Cigarette Use Before and During Pregnancy among Women in 38 States of the United States.** *Nicotine Tob Res* 2021 Mar 6;ntab041.
218. Alanazi AMM, Alqahtani MM, Lein DH, Ford EW. **The relationship between asthma diagnosis and E-Cigarette use among youth and young adults: the mediation effects of anxiety, depression, and impulsivity and the moderation effects of substance use.** *J Asthma.* 2021 Feb 12:1-9.
219. Alanazi AMM, Alqahtani MM, Pavela G, Ford EW, Leventhal AM, Hendricks PS. **Mental Health and the Association between Asthma and E-cigarette Use among Young Adults in The United States: A Mediation Analysis.** *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Nov 26;17(23):8799.
220. Wills TA, Soneji SS, Choi K, Jaspers I, Tam EK. **E-cigarette use and respiratory disorders: an integrative review of converging evidence from epidemiological and laboratory studies.** *Eur Respir J.* 2021 Jan 21;57(1):1901815.
221. Wills TA, Pagano I, Williams RJ, et al. **E-cigarette use and respiratory disorder in an adult sample.** *Drug Alcohol Depend* 2019; 194: 363–370.
222. Osei AD, Mirbolouk M, Orimoloye OA, et al. **The association between e-cigarette use and asthma among never combustible cigarette smokers: Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) 2016 & 2017.** *BMC Pulm Med* 2019; 19: 180.
223. Konstantinos Farsalinos, Georgios Siakas, Konstantinos Poulas, Vassilis Voudris, Kyriakoula Merakou, Anastasia Barbouni. **E-cigarette use is strongly associated with recent smoking cessation: an analysis of a representative population sample in Greece.** *Intern Emerg Med.* 2019 Sep;14(6):835-842.
224. Dai H, Leventhal AM. **Association of electronic cigarette vaping and subsequent smoking relapse among former smokers.** *Drug Alcohol Depend.* 2019 Jun 1;199:10-17.
225. Baenziger ON, Ford L, Yazidjoglou A, et al. **E-cigarette use and combustible tobacco cigarette smoking uptake among non-smokers, including relapse in former smokers: umbrella review, systematic review and meta-analysis.** *BMJ Open* 2021;11:e045603.
226. Kalkhoran S, Glantz SA. **E-cigarettes and smoking cessation in real-world and clinical settings: a systematic review and meta-analysis.** *Lancet Respir Med.* 2016 Feb;4(2):116-28.



227. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Lindson N, Bullen C, Begh R, Theodoulou A, Notley C, Rigotti NA, Turner T, Butler AR, Hajek P. **Electronic cigarettes for smoking cessation**. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Oct 14;10:CD010216.
228. Eisenberg MJ, Hébert-Losier A, Windle SB, Greenspoon T, Brandys T, Fülöp T, Nguyen T, Elkouri S, Montigny M, Wilderman I, Bertrand OF, Bostwick JA, Abrahamson J, Lacasse Y, Pakhale S, Cabaussel J, Filion KB; E3 Investigators. **Effect of e-Cigarettes Plus Counseling vs Counseling Alone on Smoking Cessation: A Randomized Clinical Trial**. *JAMA*. 2020 Nov 10;324(18):1844-1854.
229. Wang RJ, Bhadriraju S, Glantz SA. **E-Cigarette Use and Adult Cigarette Smoking Cessation: A Meta-Analysis**. *Am J Public Health*. 2021 Feb;111(2):230-246.
230. Siqueira LM, Committee On Substance Use and Prevention. **Nicotine and tobacco as substances of abuse in children and adolescents**. *Pediatrics* 2017; 139: e20163436.
231. England LJ, Aagaard K, Bloch M, et al. **Developmental toxicity of nicotine: a transdisciplinary synthesis and implications for emerging tobacco products**. *Neurosci Biobehav Rev* 2017; 72: 176–189.
232. Goriounova NA, Mansvelder HD. **Short- and long-term consequences of nicotine exposure during adolescence for prefrontal cortex neuronal network function**. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2: a012120
233. Miyashita L, Foley G. **E-cigarettes and respiratory health: the latest evidence**. *J Physiol*. 2020 Nov;598(22):5027-5038
234. Marynak KL, Gammon DG, Rogers T, et al. **Sales of nicotine-containing electronic cigarette products: United States, 2015**. *Am J Public Health* 2017; 107: 702–705.
235. Hua M, Omaiye EE, Luo W, et al. **Identification of cytotoxic flavor chemicals in top-selling electronic cigarette refill fluids**. *Sci Rep* 2019; 9: 2782.
236. Omaiye EE, McWhirter KJ, Luo W, et al. **High-nicotine electronic cigarette products: toxicity of JUUL fluids and aerosols correlates strongly with nicotine and some flavor chemical concentrations**. *Chem Res Toxicol* 2019; 32: 1058–1069.
237. Wu Q, Jiang D, Minor M, et al. **Electronic cigarette liquid increases inflammation and virus infection in primary human airway epithelial cells**. *PLoS One* 2014; 9: e108342.
238. Song M-A, Freudenheim JL, Brasky TM, et al. **Biomarkers of exposure and effect in the lungs of smokers, nonsmokers, and electronic cigarette users**. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2020; 29: 443–451.
239. Staudt MR, Salit J, Kaner RJ, Hollmann C, Crystal RG. **Altered lung biology of healthy never smokers following acute inhalation of E-cigarettes**. *Respir Res*. 2018 May 14;19(1):78
240. Chaumont M, van de Borne P, Bernard A, Van Muylem A, Deprez G, Ullmo J, Starczewska E, Briki R, de Hemptinne Q, Zaher W, Debbas N. **Fourth generation e-cigarette vaping induces transient lung inflammation and gas exchange disturbances: results from two randomized clinical trials**. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2019 May 1;316(5):L705-L719.
241. Larcombe AN, Janka MA, Mullins BJ, Berry LJ, Bredin A, Franklin PJ. **The effects of electronic cigarette aerosol exposure on inflammation and lung function in mice**. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2017 Jul 1;313(1):L67-L79.
242. Khosravi M, Lin RL, Lee LY. **Inhalation of electronic cigarette aerosol induces reflex bronchoconstriction by activation of vagal bronchopulmonary C-fibers**. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2018 Oct 1;315(4):L467-L475.
243. Vardavas CI, Anagnostopoulos N, Kougias M, Evangelopoulou V, Connolly GN, Behrakis PK. **Short-term pulmonary effects of using an electronic cigarette: impact on respiratory flow resistance, impedance, and exhaled nitric oxide**. *Chest*. 2012 Jun;141(6):1400-1406.
244. Palamidis A, Tsikrika S, Katsaounou PA, Vakali S, Gennimata SA, Kaltsakas G, Gratziou C, Koulouris N. **Acute effects of short term use of ecigarettes on Airways Physiology and Respiratory Symptoms in Smokers with and without Airway Obstructive Diseases and in Healthy non smokers**. *Tob Prev Cessat*. 2017 Mar 1;3:5.
245. Kavousi M, Pisinger C, Barthelemy JC, Smedt D, Koskinas K, Marques-Vidal P, Panagiotakos D, Prescott EB, Tiberi M, Vassiliou VS, Løchen ML. **Electronic cigarettes and health with special focus on cardiovascular effects: position paper of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC)**. *Eur J Prev Cardiol*. 2020 Jul 17:2047487320941993.
246. Werner AK, Koumans EH, Chatham-Stephens K, Salvatore PP, Armatas C, Byers P, et al. **Hospitalizations and Deaths Associated with EVALI**. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23;382(17):1589-1598.

247. CDC website Marts 2021:[https://www.cdc.gov/tobacco/basic\\_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html](https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html)
248. Blount BC, Karwowski MP, Shields PG, Morel-Espinosa M, Valentin-Blasini L, Gardner M, et al. **Vitamin E Acetate in Bronchoalveolar-Lavage Fluid Associated with EVALI.** *N Engl J Med.* 2020 Feb 20;382(8):697-705.
249. Layden JE, Ghinai I, Pray I, Kimball A, Layer M, Tenforde MW, et al. **Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin - Final Report.** *N Engl J Med.* 2020 Mar 5;382(10):903-916.
250. Czogala J, Goniewicz ML, Fidelus B, Zielinska-Danch W, Travers MJ, Sobczak A. **Secondhand exposure to vapors from electronic cigarettes.** *Nicotine Tob Res.* 2014 Jun;16(6):655-62
251. Tzortzi A, Teloniatis S, Matiampa G, Bakelas G, Tzavara C, Vyzikidou VK, Vardavas C, Behrakis P, Fernandez E; TackSHS Project Investigators. **Passive exposure of non-smokers to E-Cigarette aerosols: Sensory irritation, timing and association with volatile organic compounds.** *Environ Res.* 2020 Mar;182:108963.
252. Ballbè M, Martínez-Sánchez JM, Sureda X, Fu M, Pérez-Ortuño R, Pascual JA, Saltó E, Fernández E. Cigarettes vs. e-cigarettes: **Passive exposure at home measured by means of airborne marker and biomarkers.** *Environ Res.* 2014 Nov;135:76-80.
253. Bayly JE, Bernat D, Porter L, Choi K. Secondhand Exposure to Aerosols From Electronic Nicotine Delivery Systems and Asthma Exacerbations Among Youth With Asthma. *Chest.* 2019 Jan;155(1):88-93.
254. Karin Rosenkilde Laursen, Jakob Hjort Bønløkke, Elisabeth Bendstrup, Merete Bilde, Marianne Glasius, Vibeke Heitmann Gutzke, Shamjad Puthukkadan Moosakutty, Anna-Carin Olin, Peter Ravn, Kirsten Østergaard, Torben Sigsgaard. **An RCT of acute health effects in COPD-patients after passive vape exposure from e-cigarettes** *Eur Clin Respir J* 2020 Dec 24;8(1):1861580.
255. Hollman GA, Allen DB: **Overt glucocorticoid excess due to inhaled corticosteroid therapy.** *Pediatrics* (1988) **81**(3):452-455.
256. Allen DB, Mullen M, Mullen B: **A meta-analysis of the effect of oral and inhaled corticosteroids on growth.** *J Allergy Clin Immunol* (1994) **93**(6):967-976.
257. Pedersen S: **Do inhaled corticosteroids inhibit growth in children?** *Am J Respir Crit Care Med* (2001) **164**(4):521-535.
258. (CDER) USDoHaHSFaDACfDEaR: **Guidance for industry: Orally inhaled and intranasal corticosteroids: Evaluation of the effects on growth in children.** In: (CDER) USDoHaHSFaDACfDEaR (Ed) (2007).
259. Zhang L, Prietsch SOM, Ducharme FM: **Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: Effects on growth.** *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (2014) **7**(
260. Pruteanu AI, Chauhan BF, Zhang L, Prietsch SOM, Ducharme FM: **Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: Dose-response effects on growth.** *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (2014) **7**(
261. Chauhan BF, Chartrand C, Ducharme FM: **Intermittent versus daily inhaled corticosteroids for persistent asthma in children and adults.** *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (2013) **2**(
262. Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, Fuhlbrigge AL, Williams P, Zeiger RS, Raissy HH, Van Natta ML, Tonascia J, Strunk RC, Group CR: **Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height.** *N Engl J Med* (2012) **367**(10):904-912.
263. Agertoft L, Pedersen S: **Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma.** *N Engl J Med* (2000) **343**(15):1064-1069.
264. RADS: **Baggrundsnotat for astma hos børn.** *Dok nr 184042* (2015).
265. Kelsey MM, Zaepfel A, Bjornstad P, Nadeau KJ: **Age-related consequences of childhood obesity.** *Gerontology* (2014) **60**(3):222-228.
266. Reilly JJ, Kelly J: **Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: Systematic review.** *Int J Obes (Lond)* (2011) **35**(7):891-898.
267. Jensen ME, Collins CE, Gibson PG, Wood LG: **The obesity phenotype in children with asthma.** *Paediatr Respir Rev* (2011) **12**(3):152-159.
268. Lang JE: **Obesity and asthma in children: Current and future therapeutic options.** *Paediatr Drugs* (2014) **16**(3):179-188.

269. Chen YC, Dong GH, Lin KC, Lee YL: **Gender difference of childhood overweight and obesity in predicting the risk of incident asthma: A systematic review and meta-analysis.** *Obes Rev* (2013) **14**(3):222-231.
270. Carroll CL, Stoltz P, Raykov N, Smith SR, Zucker AR: **Childhood overweight increases hospital admission rates for asthma.** *Pediatrics* (2007) **120**(4):734-740.
271. Carroll CL, Bhandari A, Zucker AR, Schramm CM: **Childhood obesity increases duration of therapy during severe asthma exacerbations.** *Pediatr Crit Care Med* (2006) **7**(6):527-531.
272. **Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a who consultation.** *World Health Organ Tech Rep Ser* (2000) **894**(i-xii, 1-253).
273. Beuther DA, Sutherland ER: **Overweight, obesity, and incident asthma: A meta-analysis of prospective epidemiologic studies.** *Am J Respir Crit Care Med* (2007) **175**(7):661-666.
274. Ali Z, Ulrik CS: **Obesity and asthma: A coincidence or a causal relationship? A systematic review.** *Respiratory Medicine* (2013) **107**(9):1287-1300.
275. Fitzpatrick S, Joks R, Silverberg JI: **Obesity is associated with increased asthma severity and exacerbations, and increased serum immunoglobulin e in inner-city adults.** *Clin Exp Allergy* (2012) **42**(5):747-759.
276. Sutherland ER: **Linking obesity and asthma.** *Annals of the New York Academy of Sciences* (2014) **1311**(31-41).
277. Adeniyi FB, Young T: **Weight loss interventions for chronic asthma.** *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (2012) **7**(
278. da Silva PL, de Mello MT, Cheik NC, Sanches PL, Correia FA, de Piano A, Corgosinho FC, Campos RMdS, do Nascimento CMO, Oyama LM, Tock L *et al*: **Interdisciplinary therapy improves biomarkers profile and lung function in asthmatic obese adolescents.** *Pediatr Pulmonol* (2012) **47**(1):8-17.
279. da Silva PL, de Mello MT, Cheik NC, Sanches PL, Piano A, Corgosinho FC, Campos RMdS, Carnier J, Inoue D, do Nascimento CM, Oyama LM *et al*: **The role of pro-inflammatory and anti-inflammatory adipokines on exercise-induced bronchospasm in obese adolescents undergoing treatment.** *Respir Care* (2012) **57**(4):572-582.
280. van Leeuwen JC, Hoogstrate M, Duiverman EJ, Thio BJ: **Effects of dietary induced weight loss on exercise-induced bronchoconstriction in overweight and obese children.** *Pediatr Pulmonol* (2014) **49**(12):1155-1161.
281. Jensen ME, Gibson PG, Collins CE, Hilton JM, Wood LG: **Diet-induced weight loss in obese children with asthma: A randomized controlled trial.** *Clin Exp Allergy* (2013) **43**(7):775-784.
282. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC: **Clinical management of asthma in 1999: The asthma insights and reality in europe (aire) study.** *Eur Respir J* (2000) **16**(5):802-807.
283. Ferreira-Magalhaes M, Sa-Sousa A, Morais-Almeida M, Azevedo LF, Azevedo I, Pereira AM, Fonseca JA: **High prevalence of hospitalisation for asthma in a population-based paediatric sample.** *Arch Dis Child* (2015).
284. Lougheed MD, Garvey N, Chapman KR, Cicutto L, Dales R, Day AG, Hopman WM, Lam M, Sears MR, Szpiro K, To T *et al*: **The ontario asthma regional variation study: Emergency department visit rates and the relation to hospitalization rates.** *Chest* (2006) **129**(4):909-917.
285. Rowe BH, Voaklander DC, Wang D, Senthilselvan A, Klassen TP, Marrie TJ, Rosychuk RJ: **Asthma presentations by adults to emergency departments in alberta, canada: A large population based study.** *Chest* (2009) **135**(1):57-65.
286. Mossing R, Nielsen GD: **[cost-of-illness of asthma in denmark in the year 2000].** *Ugeskr Laeger* (2003) **165**(26):2646-2649.
287. Kocevcar VS, Bisgaard H, Jonsson L, Valovirta E, Kristensen F, Yin DD, Thomas J, 3rd: **Variations in pediatric asthma hospitalization rates and costs between and within nordic countries.** *Chest* (2004) **125**(5):1680-1684.
288. Lane S, Molina J, Plusa T: **An international observational prospective study to determine the cost of asthma exacerbations (coax).** *Respir Med* (2006) **100**(3):434-450.
289. Reddel H, Ware S, Marks G, Salome C, Jenkins C, Woolcock A: **Differences between asthma exacerbations and poor asthma control.** *Lancet* (1999) **353**(9150):364-369.
290. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, Erzurum SC, Ameredes BT, Bacharier L, Calhoun WJ, Castro M, Chung KF, Clark MP, Dweik RA *et al*: **Characterization of the severe asthma phenotype by the national heart, lung, and blood institute's severe asthma research program.** *J Allergy Clin Immunol*

(2007) **119**(2):405-413.

291. Peters SP, Jones CA, Haselkorn T, Mink DR, Valacer DJ, Weiss ST: **Real-world evaluation of asthma control and treatment (react): Findings from a national web-based survey.** *J Allergy Clin Immunol* (2007) **119**(6):1454-1461.
292. Griswold SK, Nordstrom CR, Clark S, Gaeta TJ, Price ML, Camargo CA, Jr.: **Asthma exacerbations in north american adults: Who are the "frequent fliers" in the emergency department?** *Chest* (2005) **127**(5):1579-1586.
293. Jackson DJ, Sykes A, Mallia P, Johnston SL: **Asthma exacerbations: Origin, effect, and prevention.** *J Allergy Clin Immunol* (2011) **128**(6):1165-1174.
294. Prescott E, Lange P, Vestbo J: **Effect of gender on hospital admissions for asthma and prevalence of self-reported asthma: A prospective study based on a sample of the general population. Copenhagen city heart study group.** *Thorax* (1997) **52**(3):287-289.
295. Virchow JC, Backer V, de Blay F, Kuna P, Ljorring C, Prieto JL, Villesen HH: **Defining moderate asthma exacerbations in clinical trials based on ats/ers joint statement.** *Respir Med* (2015).
296. Fuhlbrigge A, Peden D, Apter AJ, Boushey HA, Camargo CA, Jr., Gern J, Heymann PW, Martinez D, Mauger D, Teague WG, Blaisdell C: **Asthma outcomes: Exacerbations.** *J Allergy Clin Immunol* (2012) **129**(3 Suppl):S34-48.
297. Buyuktiryaki AB, Civelek E, Can D, Orhan F, Aydogan M, Reisli I, Keskin O, Akcay A, Yazicioglu M, Cokugras H, Yuksel H *et al*: **Predicting hospitalization in children with acute asthma.** *The Journal of emergency medicine* (2013) **44**(5):919-927.
298. Backer V, Harving H, Soes-Petersen U, Ulrik CS, Plaschke P, Lange P: **Treatment and evaluation of patients with acute exacerbation of asthma before and during a visit to the er in denmark.** *Clin Respir J* (2008) **2**(1):54-59.
299. Sears MR: **Epidemiology of asthma exacerbations.** *J Allergy Clin Immunol* (2008) **122**(4):662-668; quiz 669-670.
300. Fu LS, Tsai MC: **Asthma exacerbation in children: A practical review.** *Pediatrics and neonatology* (2014) **55**(2):83-91.
301. Miller MK, Lee JH, Miller DP, Wenzel SE, Group TS: **Recent asthma exacerbations: A key predictor of future exacerbations.** *Respir Med* (2007) **101**(3):481-489.
302. Murphy VE, Gibson P, Talbot PI, Clifton VL: **Severe asthma exacerbations during pregnancy.** *Obstetrics and gynecology* (2005) **106**(5 Pt 1):1046-1054.
303. Chilmonczyk BA, Salmun LM, Megathlin KN, Neveux LM, Palomaki GE, Knight GJ, Pulkkinen AJ, Haddow JE: **Association between exposure to environmental tobacco smoke and exacerbations of asthma in children.** *N Engl J Med* (1993) **328**(23):1665-1669.
304. Lemiere C, Ernst P, Olivenstein R, Yamauchi Y, Govindaraju K, Ludwig MS, Martin JG, Hamid Q: **Airway inflammation assessed by invasive and noninvasive means in severe asthma: Eosinophilic and noneosinophilic phenotypes.** *J Allergy Clin Immunol* (2006) **118**(5):1033-1039.
305. ten Brinke A, Sterk PJ, Masclee AA, Spinhoven P, Schmidt JT, Zwinderman AH, Rabe KF, Bel EH: **Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma.** *Eur Respir J* (2005) **26**(5):812-818.
306. Kupczyk M, ten Brinke A, Sterk PJ, Bel EH, Papi A, Chanez P, Nizankowska-Mogilnicka E, Gjomarkaj M, Gaga M, Brusselle G, Dahlen B *et al*: **Frequent exacerbators--a distinct phenotype of severe asthma.** *Clin Exp Allergy* (2014) **44**(2):212-221.
307. Koga T, Oshita Y, Kamimura T, Koga H, Aizawa H: **Characterisation of patients with frequent exacerbation of asthma.** *Respir Med* (2006) **100**(2):273-278.
308. Edmonds ML, Milan SJ, Camargo CA Jr, Pollack CV, Rowe BH. **Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma.** *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec 12;12(12):CD002308.
309. McKeever T, Mortimer K, Wilson A, Walker S, Brightling C, Skeggs A, et al. **Quadrupling Inhaled Glucocorticoid Dose to Abort Asthma Exacerbations.** *N Engl J Med.* 2018 Mar 8;378(10):902-910.
310. Jackson DJ, Bacharier LB, Mauger DT, Boehmer S, Beigelman A, Chmiel JF, et al. **Quintupling Inhaled Glucocorticoids to Prevent Childhood Asthma Exacerbations.** *N Engl J Med.* 2018 Mar 8;378(10):891-901.
311. Jorgensen IM, Jensen VB, Bulow S, Dahm TL, Prahl P, Juel K: **Asthma mortality in the danishchild population: Risk factors and causes of asthma death.** *Pediatr Pulmonol* (2003) **36**(2):142-147.

312. Bergstrom SE, Boman G, Eriksson L, Formgren H, Foucard T, Horte LG, Janson C, Spetz-Nystrom U, Hedlin G: **Asthma mortality among swedish children and young adults, a 10-year study.** *Respir Med* (2008) **102**(9):1335-1341.
313. Luskin AT, Chipps BE, Rasouliyan L, Miller DP, Haselkorn T, Dorenbaum A: **Impact of asthma exacerbations and asthma triggers on asthma-related quality of life in patients with severe or difficult to-treat asthma.** *J Allergy Clin Immunol Pract* (2014) **2**(5):544-552 e541-542.
314. Bai TR, Vonk JM, Postma DS, Boezen HM: **Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma.** *Eur Respir J* (2007) **30**(3):452-456.
315. Moonie SA, Sterling DA, Figgs L, Castro M: **Asthma status and severity affects missed school days.** *J Sch Health* (2006) **76**(1):18-24.
316. Bonilla S, Kehl S, Kwong KY, Morphew T, Kachru R, Jones CA: **School absenteeism in children with asthma in a los angeles inner city school.** *J Pediatr* (2005) **147**(6):802-806.
317. Rabe KF, Adachi M, Lai CK, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB, Weiss ST: **Worldwide severity and control of asthma in children and adults: The global asthma insights and reality surveys.** *J Allergy Clin Immunol* (2004) **114**(1):40-47.
318. Ward MM, Javitz HS, Smith WM, Whan MA: **Lost income and work limitations in persons with chronic respiratory disorders.** *Journal of clinical epidemiology* (2002) **55**(3):260-268.
319. Newman SP. **Inhaler treatment options in COPD.** *Eur Respir Rev.* 2005;14(14):102-8.
320. Basheti IA, Bosnic-Anticevich SZ, Armour CL, Reddel HK. **Checkliste for powder inhaler technique: a review and recommendations.** *Respir Care.* 2014;59:1140-54.
321. Price D, Bosnic-Anticevich S, Briggs A, Chrystyn H, Rand C, Sheuch G, et al. **Inhaler competence in asthma: common errors, barriers to use and recommended solutions.** *Respir Med.* 2013;107:37-46.
322. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, Cinti C, Lodi M, Martucci P, et al. **Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control.** *Respir Med.* 2011;105:930-8.
323. Lavorini F, Magnan A, Dubus JC, Voshaar T, Corbetta L, Broeders M, et al. **Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD.** *Respir Med* 2008;102(4):593e604.
324. Price D, Chrystyn H, Kaplan A, Haughney J, Roma'nRodrı'guez M, Burden A, et al. **Effectiveness of same versus mixed asthma inhaler devices: a retrospective observational study in primary care.** *Allergy Asthma Immunol Res* 2012;4(4): 184e91.
325. De BP, Christensen DB, Carter WB, Martin TR. **Use and misuse of metered-dose inhalers by patients with chronic lung disease. A controlled, randomized trial of two instruction methods.** *Am Rev Respir Dis* 1989;140(4):910e6.
326. Menckeberg TT, Bouvy ML, Bracke M, Kaptein AA, Leufkens HG, Raaijmakers JA, et al. **Beliefs about medicines predict refill adherence to inhaled corticosteroids.** *J Psychosom Res* 2008; 64(1):47e54.
327. Welch MJ, Nelson HS, Shapiro G, Bensch GW, Sokol WN, Smith JA, et al. **Comparison of patient preference and ease of teaching inhaler technique for Pulmicort Turbuhaler versus pressurized metered-dose inhalers.** *J Aerosol Med* 2004;17(2): 129e39.
328. Bell D, Mansfield L, Lomax M. **A Randomized, Crossover Trial Evaluating Patient Handling, Preference, and Ease of Use of the Fluticasone Propionate/Formoterol Breath-Triggered Inhaler.** *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2017 Dec;30(6):425-434.'
329. Lenney J, Innes JA, Crompton GK. **Inappropriate inhaler use: assessment of use and patient preference of seven inhalation devices.** *EDICI. Respir Med* 2000;94(5):496e500.
330. Basheti IA, Reddel HK, Armour CL, Bosnic-Anticevich SZ. **Counseling about Turbuhaler technique: needs assessment and effective strategies for community pharmacists.** *Respir Care* 2005;50(5):617e23.
331. de Oliveira MA, Bruno VF, Ballini LS, BritoJardim JR, Fernandes AL. **Evaluation of an educational program for asthma control in adults.** *J Asthma* 1997;34(5):395e403.
332. Bosnic-Anticevich SZ, Sinha H, So S, Reddel HK. **Metered-dose inhaler technique: the effect of two educational interventions delivered in community pharmacy over time.** *J Asthma* 2010; 47(3):251e6.
333. Basheti IA, Reddel HK, Armour CL, Bosnic-Anticevich SZ. **Improved asthma outcomes with a simple inhaler technique intervention by community pharmacists.** *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(6):1537e8.

334. Hanania NA, Wittman R, Kesten S, Chapman KR. **Medical personnel's knowledge of and ability to use inhaling devices. Metered-dose inhalers, spacing chambers, and breathactuated dry powder inhalers.** Chest 1994;105(1):111e6.
335. Jones JS, Holstege CP, Riekse R, White L, Bergquist T. **Metered dose inhalers: do emergency health care providers know what to teach?** Ann Emerg Med 1995;26(3):308e11.
336. Chopra N, Oprescu N, Fask A, Oppenheimer J. **Does introduction of new "easy to use" inhalational devices improve medical personnel's knowledge of their proper use?** Ann Allergy Asthma Immunol. 2002 Apr;88(4):395-400.
337. Virchow JC, Backer V, Kuna P, Prieto L, Nolte H, Villesen HH, et al. **Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial.** JAMA. 2016 Apr 26;315(16):1715-25.
338. Sundhedsstyrelsen. Statens Institut for Folkesund. Syddansk Universitet. **Sygdomsbyrden i Danmark.** Oktober 2015.  
[https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/~/\\_media/00C6825B11BD46F9B064536C6E7DFBA0.ashx](https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/~/_media/00C6825B11BD46F9B064536C6E7DFBA0.ashx)
339. Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, Papi A, Singh D, Corre S, Zuccaro F, Vele A, Kots M, Georges G, Petruzzelli S, Canonica GW. **Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials.** Lancet. 2019 Nov 9;394(10210):1737-1749.