

Emne: Astma: Diagnostik hos voksne	Dato: 11.9.2008	Retningslinje nummer:
Udarbejdet af: Celeste Porsbjerg, Peter Plaschke, Tina Skjold, Lars Bjerre-Kristensen, Hans Christian Siersted, Vibeke Backer og Kirsten Sidenius	Revision: Revision 1: 11.9.2010, Revision 2: 09.03.2015	Sider: 5

1.1 Definition og forekomst

Astma karakteriseres af anfaldsvis bronkospasme, trykken i brystet, åndenød, pibende/hvæsende vejrtrækning, hoste og hvidlig ekspektoration, der svinder enten spontant eller efter specifik behandling. Astma er kendetegnet ved en reversibel, obstruktiv lungefunktionsnedsættelse, der er variabel, idet lungefunktionen ofte vil være normal når patienten ikke har symptomer.

Symptomerne kan komme spontant, ved anstrengelse eller ved udsættelse for luftvejsirriterende stoffer (f.eks. røg) og luftbårne allergener. I modsætning til KOL-patienten vil astmapatienten typisk være stort set symptomfri imellem anfaldene.

Astma er en hyppigt forekommende sygdom; i Danmark ligger prævalensen på ca. 7-11 %. Astma debuterer ofte i ungdom og barndom, men kan debutere i alle aldre. Astma kan være vanskelig at diagnosticere, og ofte er forskellige og evt. gentagne undersøgelser nødvendige.

1.2 Ætiologi

Ved astma ses inflammation i bronkiernes slimhinder med dannelse af forskellige mediatorer, som stimulerer den glatte muskulatur til kontraktion (bronkospasme) og som skaber slimhindeødem og øget slimdannelse. Udover denne inflammation karakteriseres astma ved den såkaldte bronkiale hyperreaktivitet (BHR), hvor de glatte muskler reagerer med bronkospasme på stimuli som den raske ikke reagerer på. BHR forværres af slimhindeinflammationen, men er også i større eller mindre grad et selvstændigt fænomen, hvor årsagen måske sidder i de glatte muskler eller i nervereflekser.

Astma undertyper

Astma har som sygdom et heterogent udtryk med stor variation i sværhedsgrad og respons på behandling, som skyldes, at de underliggende patogenetiske mekanismer ikke er ens hos alle patienter. Traditionelt har man opdelt astma i extrinsic eller allergisk astma, og intrinsic eller non-allergisk astma. Man har desuden identificeret flere inflammatoriske undertyper af astma. Der

kan således ses eosinofil inflammation, neutrofil inflammation eller en blanding, ligesom nogle patienter har lav grad af leukocytinfiltration i luftvejene (paucigranulocytær). Det må dog understreges, at der endnu ikke er klar konsensus om klassifikationen af specifikke inflammatoriske undertyper af astma.

1.3 Udredning

Astma er en lidelse med variabel luftvejs obstruktion. I almen lægepraksis stilles diagnosen ofte på baggrund af symptomer, men diagnosen bør så vidt muligt verificeres ved objektive mål for at undgå fejldiagnoser og forkert behandling. Valget af udredningsstrategi må delvis baseres på de lokalt tilgængelige metoder.

Objektive undersøgelser giver også mulighed for at vurdere sværhedsgraden af astma og dermed behovet for behandling. Mange astmapatienter underkender sværhedsgraden af deres sygdom, og underrapporterer deres symptomer. Underbehandling er derfor et hyppigt problem ved astma og en hyppig årsag til akutte forværringer og indlæggelser.

Differential diagnoser til astma hos patienten med *normal* lungefunktion er postinfektios hoste, hyperventilationssyndrom, dårlig fysisk form og vocal cord dysfunction (VCD). Hos lidt ældre patienter desuden inkomenseret hjertesygdom, hjerteklaplidelser og lungeemboli

Hos patienter med obstruktiv *nedsat* lungefunktion er de hyppigste differentialdiagnoser KOL og bronkieektasier. Luftvejsinfektioner, specielt virale, kan dog medføre obstruktiv lungefunktionsnedsættelse, som spontant remitterer over uger til måneder (respiratorisk bronkiolitis). Nogle interstitielle lungesygdomme såsom RB-ILD og COP kan ligeledes være associeret med et obstruktivt mønster (se retningslinje for interstitielle lungesygdomme). Irreversibelt obstruktivt nedsat lungefunktion kan desuden ses hos personer med svær pneumoni i spædbarnsalderen pga. udvikling af konstriktiv bronkiolitis (Swyer-James-MacLeod syndrome).

1.3.1 Symptomer

Internationale guidelines (NHBLI, BTS, GINA) for astmadiagnostik og behandling anfører, at astma skal mistænkes ved følgende symptomer:

- Anfaldsvis åndenød med pibende eller hvæsende vejrtrækning?
- Hoste – specielt om natten?
- Hvæsende eller pibende vejrtrækning efter anstrengelse?
- Hvæsende eller pibende vejrtrækning ved udsættelse for allergener eller irriteranter (røg, parfume, etc.)?
- Hvæsende eller pibende vejrtrækning i forbindelse med luftvejsinfektioner og forkølelser, der "sætter sig på lungerne" og er langvarige (>10 dage)?
- Symptomatisk effekt af astmamedicin?

1.3.2 Spirometri og reversibilitet

Ved spirometri måles FEV1 og FVC, samt % af de forventede værdier og FEV1/FVC ratio beregnes. Man skal dog være opmærksom på, at den forventede normalværdi er et gennemsnit, der ikke nødvendigvis reflekterer den værdi, den enkelt patient optimalt kan opnå. Vær opmærksom på FEV1/FVC ratioen, som hos yngre bør ligge > 0,8. Man bør derfor anvende FEV1/FVC som % af den forventede i tolkningen af obstruktiv lungefunktionsnedsættelse.

Flertallet af astmapatienter (> 70 %) har en normal FEV1 ved fremmødet hos lægen. En normal lungefunktionsundersøgelse udelukker således ikke astma.

Reversibilitetstest

Typisk anvendes en korttidsvirkende beta-2-agonist i dobbeltdosis f.eks. 400 µg salbutamol. Spirometri udføres, bronkodilatoren gives og spirometrien gentages efter 20-30 minutter. En stigning i FEV1 på > 12 %, dog mindst 200 ml, anses for at være signifikant. *Dog er den diagnostiske sikkerhed (positiv prædiktive værdi) højere ved en reversibilitet på 15 % / 400 mL.*

Reversibilitetstesten er imidlertid ikke ret sensitiv, idet flertallet som anført har normal lungefunktion udenfor anfald, og testen kan derfor ikke anvendes til at udelukke astma.

Reversibilitet overfor steroid kan også vurderes ved at give en kortvarig kur med peroral steroid, f.eks. tablet Prednisolon 37,5 mg x 1 i 10 dage, hvorefter lungefunktionen måles igen, med fordel inklusive en reversibilitetstest med beta-2-agonist.

Reversibilitet kan ligeledes vurderes ved 6-8 ugers behandling med et inhalationssteroid. Hos de fleste astmapatienter med nedsat lungefunktion vil denne behandling give en signifikant stigning i lungefunktionen. Man bør dog være opmærksom på, at der af og til behøves mere langvarig behandling med et inhalationssteroid, før FEV1 normaliseres.

Endelig vil lungefunktionen hos nogle patienter med svær, mangeårig astma blive permanent nedsat. Det er dog et fåtal af patienterne, og man bør som hovedregel ikke acceptere en vedvarende nedsat lungefunktion eller nedsat FEV1/FVC ratio hos yngre mennesker (se også

afsnit om astma behandling og behandlingsmål).

1.3.3. Peak-flow

Måling af variationen i peak ekspiratorisk flow (PEF) over tid kan bruges til at diagnosticere astma. Derimod kan en enkeltstående måling af peak-flow hverken bruges diagnostisk eller til at vurdere lungefunktionen, da peak-flow korrelerer dårligt til FEV1 og FVC og normalområdet er meget bredt.

Ved diagnostisk peak-flow-monitorering vil man, typisk over en 14 dages periode, lade patienten måle sit peak-flow morgen og aften samt ved symptomer. For hver måling registreres den bedste værdi ud af tre forsøg. Grundlig instruktion er essentiel.

Den simpleste og mest anvendelige beregning af peak-flow-variation er:

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

Anvendes det mere korrekte (og mere omstændige) mål daglig døgnvariation (Daily diurnal PEF variability) er grænsen 10 %. Det beregnes som gennemsnittet af døgnvariation over minimum 7 dage: (dagens højeste - dagens laveste/ gennemsnittet af dagens højeste og laveste). Denne metode kræver dog, som det fremgår, at alle PEF mål inddrages i beregningen, hvilket kan begrænse den praktiske anvendelighed.

Anvendeligheden af PEF-monitorering begrænses dels af en relativt lav sensitivitet (ca. 25-30 % af astma patienter har PEF-variation), dels af complianceproblemer, hvor patienten kan have svært ved at lave korrekte målinger i starten, eller måske glemmer at måle PEF.

PEF-monitorering er imidlertid en simpel undersøgelse, der kan give et objektivt billede af sværhedsgraden af astma i hverdagen, specielt hvis patienten samtidig fører en symptomdagbog.

1.3.4 Bronkial provokationstests

Ved bronkial provokation udsættes patienten under kontrollerede forhold for stimuli, der hos patienter med astma kan medføre fald i lungefunktionen med henblik på at påvise bronkial hyperreaktivitet. Der findes flere typer af provokationstests, der vil være egnede i forskellige situationer.

De såkaldte uspecifikke provokationstests opdeles i direkte og indirekte tests. Desuden anvendes specifikke (indirekte) provokationstests med allergener.

Ved de direkte provokationstests anvendes stoffer, der virker direkte på den glatte muskulatur i luftvejene. Ved de indirekte

anvendes stoffer/stimuli, der virker via inflammatoriske celler i luftvejene. De indirekte tests er således, i modsætning til de direkte tests, afhængige af et inflammatorisk respons i luftvejene.

Metakolinprovokation

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

Metakolin virker direkte på den glatte muskulatur, hvor stoffet fremprovokerer bronkospasme og er således en direkte provokationstest.

Mannitolprovokation

Der findes en del indirekte provokationstests, hvoraf mannitoltesten er den mest enkle at udføre. Testen foretages i lighed med metakolintesten ved indånding af stigende doser mannitol under jævnlig kontrol af lungefunktionen, hvor et fald i FEV1 på >15 % anses for signifikant (PD15). Mannitol testen består af et kommercielt tilgængeligt test kit til engangsbrug, der kun kræver et spirometer. Testen er således meget velegnet i speciallægepraksis.

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

Anstrengelsestest

Ved en anstrengelsestest belastes patienten fysisk under kontrollerede forhold, f.eks. ved cykling på ergometer eller løb på løbebånd. Efter ophør med anstrengelsen måles FEV1, hvor et fald på > 10 % betragtes som signifikant. Anstrengelsestesten er velegnet til at diagnosticere anstrengelsesudløst astma, men sensitiviteten er generelt lav.

Sensitiviteten falder desuden meget kraftigt, hvis testen ikke udføres under standardiserede forhold: Patienten skal anstrenge sig i 6 minutter ved nær maksimal intensitet. Der varmes op i 2 minutter, hvorunder belastningen øges, indtil en puls på 80-90 % af maksimum nås (evt. groft estimeret som 220 minus alder). Ventilationen kan ligeledes anvendes til at monitorere arbejdsintensiteten, idet man stiler mod en ventilation på 40-60 % af den maksimale voluntære ventilation (MVV: FEV1 x 35).

Metakolin, mannitol og/eller anstengelses test?

Generelt anses de direkte tests (metakolin og histamin) som de meste sensitive test, hvorimod

de indirekte tests er mindre sensitive, men har en højere specificitet.

I et nyere dansk populations-studie med 238 tilfældigt udvalgte 14-24-årige, hvoraf 16 % brugte steroid på studietidspunktet, var sensitiviteten af metakolin og mannitol 69 % og 59% og specificiteten af metakolin og mannitol henholdsvis 80% and 98%. Hyperreaktivitet for mannitol hos astmatikere var associeret med øget eNO niveau. Ved brug af både metakolin og mannitoltest øgedes sensitiviteten til 77 % (Sverrild).

De direkte tests er således velegnede i en situation, hvor man ønsker at udelukke astma diagnosen. Eksempelvis hos patienten med atypiske symptomer, hvor en negativ metakolin test vil indikere en relativt lav sandsynlighed for astma. Man bør dog være opmærksom på, at ca. 3 ud af 10 med astma kan have en negativ metakolin test, jf. ovenstående tal.

Derimod er de indirekte tests mere velegnede til at påvise en astma diagnose med stor sikkerhed, da der er få falsk positive tests. Hos en patient med klassiske astma symptomer og en positiv mannitol test er sandsynligheden for astma således høj. Disse tests har, som det fremgår, en lav sensitivitet og bør ikke anvendes til at udelukke diagnosen astma ved en negativ test.

Valget af diagnostisk teststrategi bør således bero på den kliniske problemstilling.

EVH

Eukapnisk voluntær hyperventilationstest (EVH) udføres som 6 minutters hyperventilationstest med indånding af et gas-mix indeholdende 5 % CO₂ fra en Douglas ballon for at forhindre svimmelhed ved testen. Der kræves volumenbestemmelse af den ventilerede luft. Den maksimale voluntære ventilation (MVV) estimeres som 30 x FEV1, og der skal opnås minimum 75% af MVV for at testen er tilfredsstillende udført, og min. 60% MVV, hvis en negativ test skal tillægges betydning. EVH er den mest følsomme test, men der kræves en del apparatur og det er ofte ikke muligt at opnå tilfredsstillende MVV, hvorved sensitiviteten falder. Testen er specielt velegnet til trænede sportsfolk.

Testen er en typisk all-or-none test, som kan ledsages af et særdeles markant fald i FEV1 efter hyperventilation. Positiv test er, når der opnås minimum 10% fald i FEV1, der holdes over 5 minutter.

Allergenprovokation

Bronkial provokation kan også foretages med inhalation af specifikke allergener. Metoden anvendes dog sjældent i klinisk praksis, og her primært i forbindelse med arbejdsmedicinsk udredning.

1.3.5 NO i udåndingsluften

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

NO måling foretages ved hjælp af en kemiluminescens måler, hvoraf der findes forskellige kommercielt tilgængelige målere. Målingen tager få minutter at udføre og giver et umiddelbart resultat. NO måling er således i dag det eneste non-invasive mål for eosinofil inflammation i luftvejene, der er anvendeligt til rutinemæssig klinisk brug, og metoden findes i dag i et antal specialafdelinger og hos speciallæger.

Ved værdier under 25 ppb er sandsynligheden for eosinofil luftvejsinflammation således lille, hvorimod et niveau på over 50 ppb indikerer høj sandsynlighed for eosinofili, og prædikerer et godt respons overfor inhalationssteroid. Værdier mellem 25-50 ppb er forbundet med en intermediær sandsynlighed for eosinofili og må vurderes i sammenhæng med det øvrige samlede billede. NO falder hurtigt under behandling med inhalationssteroid, og et forhøjet NO hos en patient i behandling skal give mistanke om ringe medicin compliance. Rygning nedsætter NO, og allergi og luftvejsinfektioner øger NO, og disse faktorer skal derfor registreres i forbindelse med måling af NO.

NO kan således anvendes i diagnostisk sammenhæng til at vurdere fænotypen af astma, og graden af eosinofil inflammation. Brugen af NO til monitorering af astma er mere omdiskuteret, idet studier har vist divergerende resultater. NO kan således indgå i den samlede vurdering af astma kontrol, men kan ikke stå alene som monitoreringsredskab. Hos en stor andel af voksne astma patienter er NO normal, hos disse patienter har NO ikke nogen værdi ved monitoreringen af sygdommen.

1.3.5 Allergiudredning

Hos børn og unge har ca. 80 % af astmatikere en eller flere luftvejsallergier, hvorimod tallet hos voksne med astmadebut er lavere.

Allergiudredning bør således foretages hos alle patienter, der udredes på mistanke om astma, som minimum med en priktest med standard panel af de ti mest betydende inhalationsallergener (birk, græs, bynke, hest, hund, kat, husstøvmider og skimmelsvampe). Alternativt kan der tages blodprøve for specifikt IgE for disse allergener (tidl. RAST test).

Eventuel eksponering overfor husstøvmider kan vurderes ved indsamling af støvprøve fra patientens madras. Allergisk såvel som non-allergisk rhinitis er en

hyppig comorbiditet ved astma, og samtidig behandling af rhinitis hos astmapatienter er væsentlig for at opnå god astmakontrol (se afsnit om astma behandling).

Fortolkning

Diagnosen astma vil ofte baseres på et samlet skøn af det kliniske billede og udfaldet af forskellige tests. *Overordnet skal man være opmærksom på, at de diagnostiske tests skal tolkes i sammenhæng med det kliniske billede, idet den diagnostiske værdi af en test (prædiktive værdi) afhænger af præ test sandsynligheden (ved astma f.eks: sværhedsgrad, alder, atopi, brug af inhalationssteroid, NO mm).. Hos en patient med helt klassiske astma symptomer, har en reversibilitet overfor beta-2 agonist på 12% en høj positiv prædiktiv værdi for astma. Hvorimod den er mindre hos patient med symptomer, eksempelvis monosymptomatisk hoste. Hos patienter med atypiske symptomer bør man derfor anvende en højere grænse for reversibilitet på 15 % og minimum 400 mL.*

Helt generelt gælder det, at ingen test er 100 % sensitiv, og hos patienter med klassiske astma symptomer bør man forsøge behandling trods negative diagnostiske tests, eksempelvis 2-3 måneders behandling med inhalationssteroid. Her er efterfølgende opfølgning og vurdering særlig essentiel.

Trinvis udrednings-strategi:

Se flowchart.

1.4 DIFFERENTIALDIAGNOSER OG ASTMALIGENDE TILSTANDE

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

Hoste-variant astma er astma med hoste som eneste symptom, idet disse patienter ikke har symptomer på åndenød. Diagnosen kan være vanskelig at stille. Om end der hos nogle patienter kan påvises bronkial hyperreaktivitet, f.eks. overfor metakolin, bekræftes diagnosen kun endeligt ved respons på behandling med astmamedicin. Der er ofte tale om atopikere. Behandlingen svarer i store træk til almindelig astma behandling.

De fleste patienter responderer overfor inhalationssteroid, men hos en undergruppe kan det være nødvendigt at give montelukast eller en kortvarig behandling med systemisk steroid. Der kan også være effekt af inhaleret beta2-agonist.

1.4.2. Eosinofil bronkitis

Eosinofil bronkitis er en tilstand karakteriseret ved hoste, evt. ledsaget af øvre luftvejs symptomer, hvor der findes eosinofili i luftvejene ved sputum undersøgelse eller i mucosabiopsi. I modsætning til CVA er der ikke bronkial hyperreaktivitet, og der ses ikke effekt af beta2-agonist. Derimod ses forhøjet NO. Forekomsten af allergi er ydermere ikke hyppigere end i

baggrundsbefolkningen. Som ved CVA er den primære behandling et inhalationssteroid.

1.4.3. Øvre luftvejsobstruktion (VCD og EIL)

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

Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Sep 1;184(5):602-15

Litteratur

From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2014. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.

Levy ML, Thomas M, Small I, Pearce L, Pinnock H, Stephenson P. Summary of the 2008 BTS/SIGN British Guideline on the management of asthma. *Prim Care Respir J.* 2009 Jan;18 Suppl 1:S1-16.

Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, MacIntyre NR, McKay RT, Wanger JS, Anderson SD, Cockcroft DW, Fish JE, Sterk PJ. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing -1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Jan; 161(1): 309-29

Anderson SD, Brannan J, Spring J, Spalding N, Rodwell LT, Chan K, Gonda I, Walsh A, Clark AR. A new method for bronchial provocation testing in asthmatic subjects using a dry powder of mannitol. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 Sep;156(3 Pt 1):758-65.

Porsbjerg C, Sverrild A, Backer V. The usefulness of the mannitol challenge test for asthma. *Expert Rev Respir Med.* 2013 Dec;7(6):655-63.

Sverrild A, Porsbjerg C, Thomsen SF, Backer V. Airway hyperresponsiveness to mannitol and methacholine and exhaled nitric oxide: a random-sample population study. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Nov;126(5):952-8.

Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, Olin AC, Plummer AL, Taylor DR; American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric