

# Svær asthma bronchiale

Anna von Bülow, Vibeke Backer & Celeste Porsbjerg



## STATUSARTIKEL

Lungemedicinsk  
Forskningsenhed,  
Lungemedicinsk  
Afdeling,  
Bispebjerg Hospital

Ugeskr Læger  
2015;177:V05130307

Prævalensen af astma er estimeret til at være 6,4% hos den voksne befolkning i Danmark [1]. Hovedparten af patienterne med astma har mild-moderat sygdomsgrad ( $\approx 90\%$ ) og kan opnå acceptabel sygdomskontrol ved behandling med inhalationssteroid kombineret med korttidsvirkende beta-2-agonister [2]. Trods mulighed for astmakontrol har voksne patienter med astma øget risiko for hyppige sygedage, sygedagpenge samt arbejdsløshed [3]. En mindre gruppe patienter med astma forbliver symptomatiske trods behandling med højdosisinhalationssteroid og/eller peroral prednisolon, hvilket er udtryk for svær underliggende sygdom.

Prævalensen af patienter med svær astma er estimeret til at udgøre 5-10% af alle patienter med astma [2], svarende til ca. 15.000 patienter i Danmark. Estimater er baseret på en astmaprævalens, der var angivet til 277.000 i aldersgruppen  $\geq 16$  år i 2005 [1].

Morbiditeten hos patienter med svær astma er betydelig, idet disse patienter er i øget risiko for varigt tab af lungefunktion og nedsat livskvalitet. Denne gruppe står endvidere for en stor andel af de samlede sundhedsomkostninger ved astma pga. hyppige skadestuebesøg og hospitalsindlæggelser [2, 4].

## DEFINITION AF SVÆR ASTMA

Internationalt er flere definitioner af svær astma blevet foreslået [5-11]. Der findes dog bred enighed om, at svær astma opfattes som sygdom med persistente symptomer eller hyppige eksacerbationer trods intensiv behandling med højdosis inhalationssteroid med tillæg af langtidsvirkende beta-2-agonister/the-

ophyllin/leukotrienantagonist eventuelt med behov for kontinuerlig prednisolon.

Behandlingsmålet er god astmakontrol, defineret som få symptomer ( $< 2$  gange pr. uge), ingen begrænsninger i fysisk aktivitet, lavt behov for korttidsvirkende beta-2-agonister ( $< 2$  gange pr. uge), ingen eksacerbationer og normal lungefunktion [5]. Astmakontrol er således et udtryk for, i hvilken grad de kliniske symptomer ved sygdommen er fremtrædende.

Sværhedsgraden af astma defineres derimod ud fra den behandlingsintensitet, som er nødvendig for at opretholde optimal sygdomskontrol [5, 12]. Astmakontrol og sværhedsgrad skal således ikke opfattes som synonyme, idet patienter med mild-moderat sygdom kan have nedsat astmakontrol forårsaget af eksempelvis dårlig medicinadhærens, men relativt let opnå acceptabel sygdomskontrol ved relevant behandling [12].

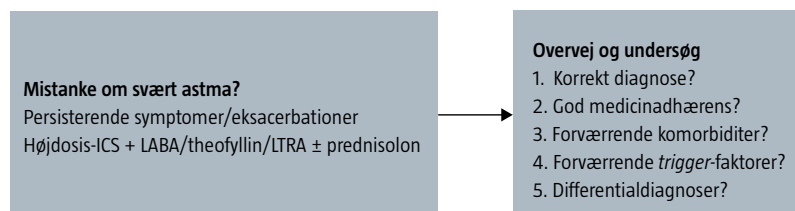
Hos patienter med svær astma er der fokus på, hvorvidt den manglende sygdomskontrol skyldes andre faktorer, eksempelvis nedsat medicinadhærens, persisterende miljømæssige faktorer eller forværende komorbiditeter. Kun i de tilfælde, hvor disse faktorer er udelukket eller optimalt behandlet, kan tilstanden betragtes som egentlig svær behandlingsrefraktær astma [10, 11]. Denne differentiering er væsentlig, idet patienter med svær refraktær astma kan være kandidater til nye immunsupprimerende og antiinflammatoriske behandlingsmetoder [10, 11].

## UDREDNING AF SVÆR ASTMA

Ved astma generelt anbefales en systematisk udredning med henblik på sikring af den korrekte diagnose. Specielt for patienter med svær astma ønskes desuden vurdering af medicinadhærens, udelukkelse af relevante differentialdiagnoser samt udredning og behandling af forværende komorbiditeter og kofaktorer [9-11, 13-16]. Patienterne bør være fulgt i minimum seks måneder i speciallægeregi med optimering af behandlingen, før diagnosen stilles [10, 11]. I **Figur 1** og **Tabel 1** angives forslag til udredning af svær astma. Et engelsk studie viste, at systematisk udredning af symptomatiske patienter, på trods af at de var i højdosis inhalationssteroidbehandling, medførte påvisning af differentialdiagnoser, betydende komorbiditeter og ringe adhærens hos en tredjedel af dem [15].

## FIGUR 1

Oversigt over udredningsstrategi ved svær astma.



ICS = inhalationssteroid; LABA = langtidsvirkende beta-2-agonist; LTRA = Leukotrienantagonist.

Systematisk udredning og behandling hos disse patienter medfører endvidere færre eksacerbationer samt astmarelaterede skadestuebesøg og indlæggelser [17].

### Sikring af korrekt diagnose

Diagnosen astma kan stilles alene på baggrund af de typiske symptomer såsom periodevis åndenød, hoste, pibende/hvæsende vejrtrækning og trykken i brystet [5]. Men ikke alle med pibende vejrtrækning har astma, hvorfor det hos alle patienter, hvor man har mistanke om astma, anbefales at verificere diagnosen objektivt ved påvisning af reversibel eller variabel luftvejsobstruktion (reversibilitet over for korttidsvirkende beta-2-agonister/inhalationssteroid og *peak flow*-variation) eller bronkial hyperreaktivitet. Ved normal lungefunktion foretages bronkial provokationstest med metakolin, anstrengelse eller mannitol [5, 18].

Forhøjet NO-koncentration i udåndingsluften er udtryk for eosinofil luftvejsinflammation og kan anvendes som et vigtigt supplerende redskab i udredningen. Diagnostisk kan en forhøjet NO-værdi støtte mistanken om astma. Dog skal det bemærkes, at NO-koncentrationen ofte er normal ved svær astma pga. højdosissteroidbehandling, ligesom en betydelig andel af patienterne har noneosinofil inflammation og dermed lav NO [18]. I retningslinjerne for astmadiagnostik under Dansk Lungemedicinsk Selskab beskrives en algoritme for astmaudredning [18]. Ved mistanke om svær astma skal diagnosen så vidt muligt bekræftes. En andel af patienterne med svær astma har dog irreversibelt svært nedsat lungefunktion, hvor diagnosen i nogle tilfælde må stilles udelukkende på baggrund af anamnesen og det kliniske billede [5]. Hos patienter med lettere grader af lungefunktionsnedsættelse bør gentagne forgæves forsøg på objektivt at verificere diagnosen medføre overvejelse om, hvorvidt der reelt set er tale om astma [10].

### Tjek af inhalationsteknik og medicinadhærens

Nedsat adhærens er en hyppig årsag til nedsat astma-kontrol hos patienter, der formodes at have svær astma. Et engelsk studie viste, at en tredjedel af de patienter, der var henvist til udredning for svær astma, havde indløst færre end 50% af de udskrevne recepter på inhalationssteroid [19].

I praksis kan graden af adhærens forsøges estimeret ved at spørge patienten om det faktiske medicinindtag i løbet af en uge. Med patientens accept kan antallet af indløste recepter desuden vurderes på patientens personlige medicinprofil på [www.sundhed.dk](http://www.sundhed.dk). Den indløste medicinmængde kan dog afvige fra patientens reelle medicinindtag. Endvidere skal pa-



TABEL 1

Forslag til udredning af svær astma.

#### Anamnese

Typiske astmasymptomer: periodevis piben, hvæsen, hoste?  
 Vurdering af symptomkontrol: symptomer i dagtiden, natlige symptomer/opvågning, begrænsning i dagligdags aktiviteter, behov for korttidsvirkende beta-2-agonister  
 Forværende faktorer: anstrengelse, støv, pollen, kemikalier m.m.  
 Medicinkomplians og inhalationsteknik  
 Komorbiditeter: rinitis, nasale polypper, gastroøsofageal refluks, obstruktiv søvnapnø, angstdepression, brug af acetylsalicylsyre, NSAID, betablokkere  
 Tidspunkt for astmadebut  
 Familiær anamnese  
 Tidligere eksacerbationer, astmarelaterede skadestuebesøg og indlæggelser

#### Objektiv undersøgelse

Stetoskopi  
 BMI  
 Perifere ødemer, halsvenestase (hjertesygdom)  
 Trommestikfingre, urglasnegle (interstitielle lungesygdomme)  
 Tegn til medicinbivirkninger

#### Parakliniske undersøgelser

Lungefunktion med reversibilitetstest  
 Peak-flowmonitorering  
 Provokationstest (mannitol eller metakolin)  
 NO i udåndingsluft (eosinofil luftvejsinflammation)  
 Udvidet lungefunktionsundersøgelse inkl. diffusionskapacitet  
 Røntgenundersøgelse af thorax  
 HRCT  
 Priktest  
 Total IgE  
 Differentialtælling (eosinofili)  
 Ekg  
 DEXA-skanning

#### Overvej følgende undersøgelser

Henvisning til øre-næse-hals-læge (nasale polypper, kronisk rinosinitis)  
 Henvisning til psykiater (angst, depression)  
 24-timers-pH-måling (gastroøsofageal refluks)  
 Polygrafi (søvnnapnø)  
*Aspergillus*-IgE (allergisk bronkopulmonal aspergillose)  
 Ekkokardiografi (hjertesygdom)  
 Direkte laryngoskopi (stemmebåndsdysfunktion)  
 Alfa-1-antitrypsin (KOL)  
 Svedtest (cystisk fibrose)  
 Antinukleære antistoffer (Churg-Strauss' vaskulitis)  
 Lungebiopsi (interstitiel lungesygdom)

#### Monitorering af behandling

Symptomkontrol (evt. astmakontrolspørgeskema)  
 Lungefunktionsundersøgelse  
 NO i udåndingsluft

DEXA = *dual energy X-ray absorptiometry*; HRCT = højopløsnings-computertomografi; NSAID = nonsteroid antiinflammatoriske stoffer.

tientens indtag af vanlig astmamedicin observeres med henblik på kontrol af korrekt inhalationsteknik [18, 20].

### Udelukkelse af differentialdiagnoser

Udredning af patienter med formodet svær astma bør inkludere udelukkelse af tilstande, som kan imitere sygdommen. Højresolutions (HR)-CT, udvidet lungefunktionsundersøgelse og måling af diffusionskapacitet kan anvendes med henblik på at udelukke eksempelvis interstitielle lungesygdomme (f.eks. allergisk alveolitis), emfysem og bronkieektasier [9-11].

Differentiering mellem KOL og svær astma kan være vanskelig, især hos midaldrende patienter med rygeanamnese og permanent nedsat lungefunktion [21]. Her må diagnosen baseres på det samlede billede, herunder symptomdebut, eventuelle udløsende faktorer (f.eks. infektion), rygestatus og allergi kombineret med HRCT samt udvidet lungefunktionsundersøgelse inklusive måling af iltoptagelse [5, 22]. Andre vigtige differentialdiagnoser er stemmebåndsdysfunktion, hjertesygdom, allergisk bronkopulmonal aspergillose og Churg-Strauss' syndrom [9, 10].

### Identifikation og håndtering af forværende faktorer og komorbiditeter

Astma kan forværres ved eksposition for allergener (dyrehår, husstøvmider, pollen og svampesporer), støv, kemikalier, medicin samt rygning [5]. Udredningen bør derfor indeholde en grundig anamnese, som omfatter miljømæssige faktorer i hjemmet og på arbejdspladsen, og udredning for allergi [5, 11].

Personer med astma ryger lige så hyppigt som baggrundsbefolkningen og skal opfordres til rygestop. Rygning medfører flere symptomer, nedsat sensitivitet for steroidbehandling og accelereret tab af lungefunktion [23, 24]. Betablokkere, acetylsalicylsyre (ASA) og nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer kan forværre astma hos nogle patienter og må derfor overvejes seponeret [10, 25]. Hoste forårsaget af angiotensinkonverterende enzym-hæmmere kan forveksles med astmasymptomer.

Hyppige komorbiditeter, som kan forværre astma, er kronisk rinosinuitis, nasale polypper (evt.

TABEL 2

Behandlingsstrin i henhold til GINA-guidelines [5].

<i>Trin 1</i>
SABA (alle trin)
<i>Trin 2, vælg 1</i>
ICS (lavdosis)
LTRA
<i>Trin 3, vælg 1</i>
ICS (mellem-/højddosis)
ICS (lavdosis) + LABA
ICS (lavdosis) + LTRA
ICS (lavdosis) + teofyllin
<i>Trin 4, tillæg ≥ 1</i>
ICS (mellem-/højddosis)
+ LABA
+ LTRA
+ teofyllin
<i>Trin 5, tillæg</i>
Peroralt steroid
Anti-IgE (specialistopgave)

GINA = Global Initiative for Asthma; ICS = inhalationssteroid; LABA = langtidsvirkende beta-2-agonist; LTRA = leukotrienantagonist; SABA = korttidsvirkende beta-2-agonist.

med samtidig ASA-intolerans), stemmebåndsdysfunktion, gastroøsofageal refluksygdom, fedme, obstruktiv søvnapnø, angst og depression [9, 10, 14, 15]. Patienterne bør gennemgå en systematisk udredning med henblik på identifikation og behandling af disse faktorer. Afhængigt af symptomatologien bør udredningen inkludere undersøgelse af de øvre luftveje ved en øre-næse-hals-læge, 24-timers pH-måling i ventriklen, søvnapnøudredning eller psykiatrisk udredning [10, 11, 16].

### BEHANDLINGSMULIGHEDER

Patienter med svær astma er som minimum i behandling med højdosisinhalationssteroid med tillæg af oftest langtidsvirkende beta-2-agonister (svarende til Global Initiative for Asthma trin 4, **Tabel 2**). Mængden af inhalationssteroid bør ikke øges ud over de guideline anbefalede doser (svarende til 1.600 mikrogram budesonid), idet risikoen for bivirkninger (f.eks. osteoporose) er betydelig og yderligere klinisk effekt beskedent [9]. Tillæg af leukotrienantagonister eller theophyllin som adjuverende terapi til inhalationssteroid og langtidsvirkende beta-2-agonister kan forsøges [5].

Hos nogle få patienter opnås der kun tilstrækkelig sygdomskontrol med kontinuerlig prednisolon eller hyppige prednisolonkure. Pga. risikoen for systemiske bivirkninger (osteoporose, diabetes og overvægt) bør dette kun accepteres i få tilfælde [5].



Demonstration af NO-måling i udåndingsluften.

Tillæg af tiotropium til højdosisinhalationssteroid og langtidsvirkende beta-2-agonister kan overvejes hos patienter med astma, nedsat lungefunktion og persisterende symptomer, idet tiotropium hos denne patientgruppe er påvist at kunne forbedre forceret ekspiratorisk volumen i første sekund signifikant [26].

Af nyere biologiske lægemidler har kun omalizumab på nuværende tidspunkt vist sikker overbevisende klinisk effekt ved at have en steroidbesparende effekt samt mindske symptomer og antal eksacerbationer [27, 28]. Omalizumab er et monoklonalt antistof med affinitet til immunglobulin (Ig)-E og forhindrer aktivering af IgE-receptorer. Behandlingen er kun indiceret hos patienter, som har svær refraktær atopisk astma, helårsallergi og forhøjet niveau af total IgE. Behandlingen er bekostelig, kræver hospitalskontakt med injektion hver anden eller fjerde uge, og for nuværende kendes der ingen sikre biomarkører til identifikation af de patienter, der vil have gavn af behandlingen. Jf. Dansk Lungemedicinsk Selskabs retningslinjer for astmabehandling anbefales det, at behandlingen kun fortsættes, hvis der findes klinisk effekt inden for de første fire måneder [18, 29]. Nye immunmodulerende og antiinflammatoriske stoffer til behandlingen af svær astma er under udvikling [29].

Bronkial termoplastik er for nylig blevet tilgængelig i Danmark. Under bronkoskopi påføres termisk energi til den bronkiale muskulatur, hvilket medfører vedvarende reduktion af den glatte muskulatur i bronkierne. Behandlingen kan overvejes hos patienter, der har svær astma med hyppige eksacerbationer, idet behandlingen er påvist at kunne nedsætte hyppigheden af disse [30]. Dog skal det nævnes, at behandlingens kliniske effekt er omdiskuteret, idet der ikke er påvist bedring af den daglige symptombyrde [5, 29]. Langtidseffekterne er ikke sikkert klarlagt, om end lungefunktionen synes at være uændret [29].

## KONKLUSION

Patienter med persisterende symptomer eller hyppige eksacerbationer trods intensiv antiastmatisk behandling betragtes som havende svær astma. Disse patienter er præget af nedsat livskvalitet og er i øget risiko for hospitalsindlæggelser og varigt tab af lungefunktion.

Generelt anbefales hos denne patientgruppe en systematisk evaluering i lungemedicinsk speciallæge regi. Udredningen omfatter sikring af den korrekte diagnose, medicinadhærens, udelukkelse af differentialdiagnoser, erkendelse og optimal behandling af forværende komorbiditeter og *trigger*-faktorer.

Patienter, som fortsat er symptomatiske efter sikring



## FAKTABOKS

Svær astma defineres som persisterende symptomer/hyppige eksacerbationer trods intensiv astmabehandling med højdosis inhalationssteroid og bronkodilatorer med eventuelt behov for kontinuerlig prednisolon behandling.

Prævalensen af svær astma er estimeret til 5-10% af den samlede astmapopulation.

Patienter med svær astma har nedsat livskvalitet samt øget risiko for astmarelaterede hospitalsindlæggelser og varigt tab af lungefunktion.

Patienter med svær astma har risiko for systemiske bivirkninger af højdosisinhalationssteroid og prednisolon i form af bl.a. osteoporose, overvægt og diabetes.

Patienter med svær astma bør henvises til en speciallæge i lunge medicin og udredes trinvist med henblik på følgende:

- 1) Verifikation af astmadiagnose (med reversibilitetstest/provokationstest)
- 2) Sikring af korrekt inhalationsteknik
- 3) Sikring af god medicin-adhærens (vurderes eventuelt ud fra antal indløste recepter på patientens elektroniske medicinprofil).

Patienter, som fortsat har vedvarende symptomer trods sikring af punkt 1-3, videreudredes (eventuelt i en tertiær enhed) med henblik på:

- 4) Udelukkelse af relevante differentialdiagnoser
- 5) Erkendelse og håndtering af eventuelle miljømæssige *trigger*-faktorer
- 6) Udredning og behandling af forværende komorbiditeter.

Patienter, som har persisterende symptomer/hyppige eksacerbationer trods sikring af punkt 1-6, har reel svær behandlingsrefraktær astma.

Specielle behandlingsmuligheder i form af eksempelvis omalizumab og bronkial termoplastik kan overvejes hos særligt udvalgte patienter med svær refraktær astma.

af ovennævnte faktorer, kan betragtes som havende svær behandlingsrefraktær astma. Behandling med omalizumab og bronkial termoplastik kan overvejes hos særligt udvalgte patienter med svær astma.

På nuværende tidspunkt findes der ingen danske retningslinjer specifikt om håndtering af patienter med svær astma. Antallet af patienter med svær astma i Danmark gør, at behandlingen af disse bør samles på få hænder. Internationalt findes der tertiære klinikker, hvor man er specialiseret i svær astma, og hvor patienterne gennemgår en systematisk udredning, som blandt andet medfører færre eksacerbationer og indlæggelser [17]. En tilsvarende systematisk udredning af mulig svær astma er endnu ikke etableret i Danmark, men man må antage, at det vil kunne bidrage til en betydende reduktion af morbiditeten og sundhedsomkostningerne hos danske patienter med svær astma.

**KORRESPONDANCE:** *Anna von Bülow*, Lungemedicinsk Forskningsenhed, Bispebjerg Hospital, Bispebjerg Bakke 23, 2400 København NV. E-mail: annavonbulow@gmail.com

**ANTAGET:** 10. september 2013

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 13. januar 2014

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

#### LITTERATUR

- Ekholm O, Kjølner M, Davidsen M et al. Sundhed og sygelighed i Danmark 2005 & udvikling siden 1987. København: Statens Institut for Folkesundhed, 2006.
- Barnes PJ, Woolcock AJ. Difficult asthma. *Eur Respir J* 1998;12:1209-18.
- Hansen CL, Baelum J, Skadhauge L et al. Consequences of asthma on job absenteeism and job retention. *Scand J Pub Health* 2012;40:377-84.
- Miller MK, Johnson C, Miller DP et al. Severity assessment in asthma: an evolving concept. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:990-5.
- Global Initiative for asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. WHO/NHLBI workshop report. Opdateret 2012 www.ginasthma.org (1. maj 2013).
- British guideline on the management on asthma. A national clinical guideline. www.brit-thoracic.org.uk (1. maj 2013).
- Wenzel SE, Fahy JV, Irving C et al. Proceedings of the ATS Workshop on Refractory Asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2341-51.
- ENFUMOSA Study Group. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2003;22:470-7.
- Chung KF, Godard P, Adelroth E et al. Difficult/therapy-resistant asthma: the need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. *Eur Respir J* 1999;13:1198-208.
- Bel EH, Sousa A, Fleming L et al. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax* 2011;66:910-7.
- Chanez P, Wenzel SE, Anderson GP et al. Workshop summary: severe asthma in adults: what are the important questions? *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1337-48.
- Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J* 2008;32:545-54.
- Polosa R, Benfatto GT. Managing patients with chronic severe asthma: Rise to the challenge. *Eur J Intern Med* 2009;20:114-24.
- Heaney LG, Conway E, Kelly C et al. Predictors of therapy resistant asthma: outcome of a systematic evaluation protocol. *Thorax* 2003;58:561-6.
- Robinson DS, Campbell DA, Durham SR et al. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2003;22:478-83.
- McDonald VM, Vertigan AE, Gipson P. How to set up a severe asthma service. *Respirology* 2011;16:900-11.
- Sweeney J, Brighthing CE, Menzies-Gow A et al. Clinical management and outcome of refractory asthma in the UK from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry. *Thorax* 2012;67:754-6.
- Porsbjerg D, Siersted HC, Sidenius K et al. Astma: behandling. www.lunge-medicin.dk (3. maj 2013).
- Gamble J, Stevenson M, McClean E et al. The prevalence of nonadherence in difficult asthma. *Am J Crit Care Med* 2009;180:817-22.
- Horne R. Compliance, adherence, and concordance: implications for asthma treatment. *Chest* 2006;130:65-72.
- Tinkelman DG, Price DB, Nurdyke RJ et al. Misdiagnosis of COPD and asthma in primary care patients 40 years of age and over. *J Asthma* 2006;43:75-80.
- Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. www.goldcopd.org (5. maj 2013).
- Thomson NC, Chaudhuri R, Livingstone E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* 2004;24:822-33.
- Thomson NC, Chaudhuri R, Heaney LG et al. Clinical outcomes and inflammatory biomarkers in current smokers and exsmokers with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1008-16.
- Lee RU, Stevenson RD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: evaluation and management. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3:3-10.
- Kjerstens HA, Disse B, Schroder-Babo W et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:308-14.
- Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA et al. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest* 2011;139:28-35.
- Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011;154:573-82.
- Barnes PJ. Severe asthma: Advances in current management and future therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:48-59.
- Castro M, Rubin AS, Laviolette M et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:116-24.



PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK  
5. JANUAR 2015

#### Spontan cerebrospinalvæskelækage kan give intrakraniell hypotension

*Ingelise Christiansen*

#### Aktivitetsudløst kronisk kompartmentsyndrom i underbenet

*Rasmus Lund Hansen & Peter Toquer Jessen*

#### Forfrysninger som årsag til truet luftvej efter inhalation af flaskegas

*Therese Simonsen Straarup, Anders Olsen Fink & Jens Kjærgaard Rolighed Larsen*

#### Crowdsourcing er en ny metode til indsamling af data til videnskabelige undersøgelser

*Josefine Stokholm Bækgaard & Peter Hallas*

#### Posttransplantations-lymfoproliferativ sygdom er en sjælden årsag til intramedullær tværsnitslæsion

*Samer Mohamad Abdelhadi, Daniel Kondziella, Anders Kruse et al*