

Astma hos barn i olika åldrar – är det alltid samma sjukdom?

SAMMANFATTNING:

Vi betraktar och behandlar ofta astma som en sjukdom, men mycket talar för att «vanliga astmasymtom» kan orsakas av olika tillstånd. Särskilt tydligt ses det hos småbarn, där man finner minst två olika typer av astma: «äkta astma» och «infektionsastma». Olika undergrupper av astma ses också hos äldre barn och tonåringar, även om sjukdomen är mer homogen i denna åldersgrupp. Behandlingen borde därför anpassas efter vilken typ av astma barnet har, och en individualiserad fenotyp-baserad behandling vore det ideala. Dessvärre lär det dröja innan vi når så långt. Fast redan idag går det att komma relativt långt, genom att anpassa behandlingen efter vad som karakteriserar astmasjukdomen.

Bill Hesselmar

är barnläkare, medicine doktor, specialist i barn- och ungdomsallergologi.

KONTAKTADRESS:

Bill Hesselmar
Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus
416 85 Göteborg
bill@hesselmar.com

BILL HESSELMAR, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus

Redan i början av förra seklet såg man att astmasjukdomen hos vuxna hade olika karaktär beroende på om patienten insjuknat som barn eller vuxen. Hereditet för allergisk sjukdom var betydligt vanligare vid barninsjuknande jämfört med om sjukdomen debuterade i vuxen ålder (1). På 40-talet kunde man också identifiera det vi idag kallar «infektionsastma» hos småbarn (2). Debutålderns betydelse för prognosen kartlades redan på 50-talet. Tidig debut av sjukhuskrävande bronkobrastruktiva besvär hade bättre prognos jämfört med debut efter 3 års ålder (3), ett faktum som också påpekades i dagens Brittiska guidelinies (4).

Man gjorde också försök att subgruppera astmasjukdomen under denna tid, men jag misstänker att det mest hade ett akademiskt intresse eftersom det ändå inte fanns någon riktigt bra behandling att tillgå. Men problemet med fel klassificering blev uppenbart när man fick tillgång till bra behandling. Brittiska skolbarn som trots frekvent «wheeze» (pipande och väsende andning) och stor skolfrånvaro fick bronkitdiagnos i stället för astmadiagnos, fick inte heller någon behandling. Många gick därför obehandlade trots svår astma, med upp till 50-procentig skolfrånvaro (5).

På 70-talet togs radikala grepp för att komma tillrätta med underbehandlingen, särskilt i Sverige där definitionen på astma vidgades så att astmadiagnos ställdes redan efter tre obstruktiva episoder om barnet var under 2 år, och efter första obstruktiva episoden om barnet var äldre. Denna förändrade inställning till astmasjukdomen har ur ett befolkningsperspektiv haft mycket stora positiva effekter. Men utvecklingen har gått

vidare, och igen ser vi att astmasjukdomen är mer komplex än vad «tre obstruktiva episoder» vill antyda. Frågan är om vi redan nu är redo att se astmasjukdomen som ett syndrom, där i grunden olika typer av astma yttrar sig med liknande symtom.

Dags att ånyo subgruppera astma och bronkobrastruktivitet?

Den tidigare inställningen till astmasjukdomen har under de senaste decennierna ifrågasatts då det blivit allt tydligare att alla astmadiagnoser baserade på wheeze, reversibilitet eller bronkiell hyperreaktivitet inte behöver ha samma bakomliggande patogenetiska mekanismer. Om de bakomliggande mekanismerna inte är samma, förefaller det också mindre troligt att de ska behandlas på samma sätt. Tydligt visas detta i en studie av Wennergren och Strannegård (6), där förskrivningen av inhalationssteroider till barn 2–18 år relateras till sjukhusinläggning för akut astma. Under perioden 1985–2000 minskade antalet dagar på sjukhus från 425 till 85/10 000 barn/år, i takt med ökande förskrivning av inhalationssteroider. Notabelt är att denna förbättrade astmakontroll, med färre sjukhusinläggningar, framför allt sågs hos barn i åldersgruppen 5–18 år. I den åldersgruppen minskade antalet sjukhusdagar från närmare 160 till 10/10 000. För de yngre barnen (2–4 år) var förändringen blygsam, trots att förskrivningen av inhalationssteroider ökat i samma takt.

Man kan således redan från dessa data konstatera att det ur ett befolkningsperspektiv inte är lika framgångsrikt att med inhalationssteroider behandla astma hos småbarn som det är att behandla astma

hos äldre barn och tonåringar. Däremot kan man från dessa data inte utröna varpå skillnaden beror. Såväl patofysiologiska mekanismer som steroiddos, inhalationsteknik och val av inhalationshjälpmedel kan vara bidragande orsaker. Småbarn är inte alltid roade av att inhalera, där protest och gråt under inhalationen drastiskt minskar lungdepositionen med en faktor 5–10 (7).

Men detta är sannolikt inte hela förklaringen. Många småbarn med «astma» har enbart infektionsutlösta besvär, medan de är helt besvärsfria mellan infektionerna. Kontinuerlig inhalationssteroidbehandling av barn < 6 år med «episodisk viral wheeze» leder inte heller till att antalet obstruktiva episoder förebyggs (8). Däremot förefaller sådan astmabehandling vara framgångsrik hos småbarn med atopi-associerad astma (9) och hos de som har frekventa symtom även mellan förkylningarna (10).

Sammantaget indikerar dessa data att astmasjukdomen hos skolbarn och tonåringar är mer homogen, där dagens behandling sett ur ett befolkningsperspektiv förefaller fungera mycket bra. Detta antagande stöds också av epidemiologiska studier som visar att cirka 70–80% av skolbarnen med astma är sensibiliserade mot minst ett inhalationsallergen (11, 12). Hos småbarn är däremot sjukdomen mer heterogen. Åtminstone två astmatyper kan urskiljas. Den ena med episodiska besvär relaterade till virusinfektioner, där inhalationssteroider har dåligt förebyggande effekt. Den andra med mer «klassisk astma», det vill säga atopi-associerad och/eller besvär också mellan luftvägsinfektionerna. Vid denna typ av astma förefaller också inhalationssteroider kunna förebygga symtom, trots barnens unga ålder.

Övergående eller kvarstående besvär

I en kohortstudie från Tucson, Arizona (13), har man följt 1246 nyfödda barn. Vid 6-årsuppföljningen kunde man konstatera att drygt 50% av barnen aldrig haft obstruktiva besvär, det vill säga «wheeze». Av dem som haft luftvägsobstruktiva besvär, kunde tre undergrupper identifieras. En grupp med övergående besvär (transient wheeze), med obstruktiva besvär under de tre första levnadsåren men ej vid 6 års ålder. En grupp med debut av obstruktiva besvär före 3 års ålder och kvarstående besvär vid 6 år (persistent wheeze), och en grupp med



Sjukhusinläggningar på grund av astma har inte minskat lika mycket för barn under fem år som för äldre barn. Det kan tolkas som att inhalationssteroider inte är en så framgångsrik behandling för de yngre barnen, kanske för att många enbart har infektionsutlösta besvär. FOTO: PELLE ERICSSON/PRESSENS BILD

sent debuterande besvär efter 3 års ålder (late onset). Trots att de valt att dela upp gruppen som haft «wheeze» i tre undergrupper, förefaller det som tidigare framför allt finnas en skiljelinje mellan de som haft övergående besvär (transient wheeze), och de övriga två grupperna. Den viktigaste riskfaktorn för «transient wheeze» var moderns rökning. Lungornas utveckling hämmas om fostret utsätts för passiv rökning/nikotinexposition (14), och sänkta flöden sågs också vid spädbarnsspirometri hos barnen med «transient wheeze». Strukturella förändringar i lungor och luftrör kan således förklara varför vissa barn under sina första levnadsår får «wheeze» i samband med förkylningar. Däremot föreföll varken astma hos modern eller annan allergisk sjukdom hos barnet vara riskfaktorer av betydelse. Astma hos modern, och annan allergisk sjukdom hos barnet var däremot riskfaktorer för såväl «persistent wheeze» som «late onset wheeze», tillstånd som också i övrigt kan betraktas som «äkta astma». Den tidiga debuten verkar annars vara den viktigaste skillnaden mellan «persistent- och late onset wheeze», och möjligen är moderns rökning en bidragande förklaring härtill.

I den fortsatta uppföljningen av kohorten från Tucson, har man identifierat ytterligare ett bronk-obstruktivt tillstånd, så kallad «icke-allergisk astma» (15). Denna typ av astma var associerad med

RSV-orsakad nedre luftvägsinfektion före 3 års ålder, episoder med wheeze och luftvägsobstruktion som kunde reverseras med beta-agonist. Däremot sågs ingen relation till atopi, och såväl besvär som luftvägsobstruktion föreföll ha «vuxit bort» i tidiga tonår. Man har spekulerat i om denna typ av astma snarast orsakas av en virusinducerad störning av den nervösa regleringen av luftvägarnas muskeltonus, och inte av pågående inflammation. I djurförsök har man visat att virusinfektioner kan öka bronkmuskeltonusen via två vägar. Virusspecifika neura-midaser kan genom övergående hämning av det vagala muskarin-2 receptorberoende återkopplingssystemet öka acetylkolinaktiviteten och därigenom bronkmuskeltonusen. Tidiga RSV-infektioner kan dessutom öka bronkmuskeltonusen genom att hämma mognaden av det non-adrenerga non-kolinerga inhibitoriska nervsystemet.

Växer sällan bort

Hos skolbarn med astma är det däremot lättare att karakterisera sjukdomen då majoriteten har IgE-associerad astma. Sjukdomen förefaller också behålla sin karaktär upp i vuxen ålder. Bengt Kjellman har med cirka 5 års intervall följt en grupp barn med astma från cirka 9 till 35 års ålder. En viktig slutsats från denna studie är de få förändringarna över tid (12, 16, 17). Visserligen blir astman i ▶

många fall lindrigare med åren. Generellt fann han att skolbarn med svår astma oftast har betydande astma även som vuxna, medan skolbarn med måttlig eller lindrig astma oftast blir bättre med åren. Däremot är det sällan sjukdomen «växer bort». Allergierna är också bestående, varken pollen- eller pälsdjursallergierna verkar mattas med åren. Pälsdjursallergierna har också betydelse för astmasjukdomens svårighetsgrad. Antalet positiva pricktester mot pälsdjur påverkar inte bara astmans svårighetsgrad utan också luftvägarnas känslighet för provokation med till exempel torr luft (18). På grupp-nivå finns således anledning att i de flesta fall betrakta astma hos skolbarn som «en sjukdom», där en gemensam behandlingsstrategi oftast fungerar bra. Men homogeniteten är skenbar, individuella skillnader finns. Studier med invasiva metoder visar att inflammationen kan variera. Steroidkänslig eosinofil inflammation är vanligast, men också neutrofil och blandad neutrofil + eosinofil inflammation (19). Dagens astmabehandling fungerar klart sämre vid inslag av neutrofil inflammation, liksom vid steroidresistent inflammation.

För tidigt födda barn

På senare tid har det också tillkommit nya sjukdomsgrupper. I takt med en förbättrad neonatalvård överlever allt fler mycket för tidigt födda barn, och cirka 30% av barnen med födelsevikt < 1000 g utvecklar kronisk neonatal lungsjukdom / bronkopulmonell dysplasi (BPD) (20, 21), vilken definieras av extra syrgasbehov vid en gestationsålder motsvarande 36 veckor. Denna grupp av barn har ofta infektionsutlösta astmatiska besvär under de första levnadsåren, och i skolåldern ses vanligen lungfunktionsnedsättning i olika grad. Ju svårare BPD-sjukdom som nyfödd, mätt i antal dagars behov av syrgasbehandling, desto gravare lungfunktionspåverkan i skolåldern (22). Oftast ses ökad bronkiell hyperreaktivitet, flödesbegränsning med reducerad FEV₁ och reducerade flöden i små luftvägar, samt förhöjd residualvolym (RV/TLC). Bronkreaktiviteten, och även reversibel bronkobstruktion, är inte nödvändigtvis relaterad till atopi och eosinofil inflammation i luftvägarna (22). Tvärtom är atopi hälften så vanligt vid BPD jämfört med populationen i övrigt (23). Dessutom ses vid BPD också låga kväveoxidvärden i utandningsluft (eNO) ta-



En långtidsuppföljning av barn som sjukhusvårdats för obstruktiv bronkit visar att sjukdomen kan återkomma efter flera år av av besvärsfrihet.

FOTO: MIKAEL ANDERSSON/MIRA/SAMFOTO

lande mot pågående inflammation (24). Även om inga serier med invasiva mätningar med bronkoalveolärt lavage gjorts på skolbarn som haft BPD som nyfödda, talar de indirekta markörerna för att astma vid BPD inte är inflammationsdriven utan kan bero på strukturella skador i lungorna. Ett annat, och ökande problem är tilltagande övervikt även hos barn. Även om astma hos överviktiga anses vara samma sjukdom som hos «normalviktiga» (25), finner man hos de förra också wheeze och andningsbesvär direkt orsakat av kraftig övervikt (26). Såväl barn som haft BPD, som kraftigt överviktiga barn, kan således ha minst två typer av astmatiska besvär, dels «klassisk astma» som ska behandlas på sedvanligt sätt, och dels astmaliknande besvär sekundärt till strukturella lungskador respektive övervikt. De senare astmatyperna ska inte nödvändigtvis ha samma behandlingsstrategi som «klassisk astma».

Kan inte alla med astma behandlas lika?

Dagens behandlingsstrategi fungerar bra, om enda syftet med behandlingen är att så många barn och tonåringar som möjligt med astma och astmaliknande besvär ska må bra. Trappas behandlingen successivt upp till steg 4 i behandlingstrappan, vilket inkluderar inhalationssteroider, långverkande beta-agonister och leukotrienantagonister så när man inte bara dem med klassisk astma, utan behandlingen fungerar ofta också på flera

av de andra sub-typerna. Men då glömer man att man utsatt många patienter för onödigt och kanske överksam behandling. En sådan strategi leder också till onödiga kostnader för samhället. Dessutom leder lätt «paketlösningar» för hela patientgrupper till att individen glöms bort. När man nått sista steget i behandlingstrappan, och patienten ändå inte mår bra, accepteras lätt tillståndet som svår astma utan att man går vidare i utredningen.

Från grupp till individnivå?

Astma är inte *en* sjukdom. Trots liknande symtomatologi, kan de bakomliggande patofysiologiska mekanismerna vara olika. Även om man som i Tucsonstudien retrospektivt kunnat dela in barnen i olika «wheeze-grupper», är det inte lika lätt att från början placera ett barn som haft sina första obstruktiva episoder i «rätt fack». Indelningen försvåras också av att sjukdomen kan ändra karaktär under barnets uppväxt. Göran Wennergren och medarbetare finner i sin långtidsuppföljning av barn som sjukhusvårdats för obstruktiv bronkit, att «övergående småbarnsastma» inte behöver innebära att sjukdomen «växer bort», utan den kan återkomma efter flera år av besvärsfrihet (27).

De grupprelaterade skillnaderna man funnit i olika studier ger oss således kunskap om astmasjukdomens komplexitet, men resultaten kan inte omedelbart överföras från grupp- till individnivå.

I stället behöver det enskilda barnet värderas individuellt, och vi skulle behöva lämna dagens inflammationsbaserade astmadefinition för att ånyo börja betrakta astma som ett syndrom. Då skulle vi vid de regelbundna kontrollerna inte bara svårighetsgradera sjukdomen, utan också ange vad som vid det tillfället karakteriserar sjukdomen.

Dessvärre har vi ännu inte tillräckligt bra markörer för att fullt ut klara en sådan karaktärisering, särskilt inte för de yngre barnen. Men redan med dagens verktyg kan man komma tämligen långt, och göra en karaktärisering som hjälper en att välja lämplig behandling och även säga något om prognosen. Sådana «karaktärsvariabler» skulle kunna vara: debut före två års ålder, annan allergisk sjukdom, besvär enbart vid förkylning, besvär vid ansträngning eller av andra triggerfaktorer, sensibilisering, samt utandad kväveoxid (eNO) och S-ECP.

Barn och tonåringar som oavsett debutålder har annan allergisk sjukdom eller är sensibiliserade, har troligen »äkta astma» som svarar bra på förebyggande anti-inflammatorisk behandling. Förhöjda S-ECP liksom förhöjt eNO stöder diagnosen och ger också viss indikation på behandlingskontrollen (28, 29). Småbarn och förskolebarn där astman debuterat före 2 års ålder, som inte har annan allergisk sjukdom och bara besvär vid förkylningar, som ej är sensibiliserade och har normalt S-ECP, har med stor sannolikhet det vi kallar »infektionsastma». Behandlingen kan hos dessa inriktas på att lindra de infektionsutlösta astmaattackerna. Förebyggande behandling provas bara om attackerna är svåra eller kommer tätt (minst en gång per månad under några månader).

Efter småbarnsåren, från förskoleåldern och uppåt, ser man barn som har besvär vid ansträngning och kanske också vid förkylning, men de har ingen annan allergisk sjukdom, är inte sensibiliserade och såväl eNO som S-ECP är lågt. Till denna grupp räknas de som ovan beskrivs med så kallad »icke-allergisk astma», men också många av de prematurfödda som haft BPD. Vi har ännu ofullständiga kunskaper om mekanismerna bakom dessa barns hyperreaktiva luftvägar, men mycket talar för att den inte är inflammatoriskt betingad. Vid behov av mer kontinuerlig medicinering rekommenderar jag därför att man alltid först provar och utvärderar anti-inflammato-



Den grupp av de mycket för tidigt födda barnen som utvecklar kronisk neonatal lungsjukdom drabbas ofta av infektionsutlöst astma under de första levnadsåren och nedsättning i lungfunktionen under skolåren. FOTO: KARL-JOSEF HILDENBRAND/PRESSENS BILD

risk behandling (inhalationssteroider och leukotrienantagonist). Om sådan behandling ger symtomreduktion, minskad reversibilitet (FEV1 eller PEF) eller minskad PEF-variabilitet, så används den ordinarie behandlingstrappan. Om anti-inflammatorisk behandling inte ser ut att fungera, kan barnen ändå ha god effekt av bronkvidgande medicinering. Ofta fungerar långverkande beta-stimulerare utmärkt. Vissa har god effekt av ipratropiumbromid.

I praktiken används kombinationspreparat eftersom vi inte vet om man kan underhållsbehandla dessa barn med enbart beta-stimulerare och luftrörsvidgare. Däremot finns all anledning att låta inhalationssteroiderna kvarstanna på låg till måttlig dos. Barn med kraftig övervikt bör också undersökas och utvärderas på samma sätt. Många har »klassisk astma» som svarar utmärkt på sedvanlig behandling. Men vissa har varken astma eller ens hyperreaktiva luftvägar, varför all astma-behandling är överksam. »Pipen» från luftvägarna är direkt relaterade till övervikten.

Vissa barn blir inte besvärsfria trots behandling, adekvat inhalationsteknik och god compliance. Man måste då överväga om barnet har rätt diagnos, eller om det finns andra bidragande faktorer som leder till kvarstående symtom. Ofta underlättar det att planera den fortsatta utredningen utifrån besvärens karaktär. Småbarn som inte blir bra – överväg missbildningar. Allergiska barn som inte

blir bra – exponeras de för alltför stora allergenmängder? Bronkitsymtom med produktiv hosta eller kroniska lungförändringar har inte sällan bakteriella infektioner, vilka ibland beror på immunbrist, CF eller ciliatedyskinesi. Huvudsakligen ansträngningsutlösta besvär kan bero på förträngning eller malaci av de stora luftvägarna, hjärtfel eller rent av dålig kondition. Stridor vid ansträngning talar för laryngeal genes, till exempel vocal cord dysfunction eller laryngomalaci. Barn med missbildningssyndrom, CP-skada eller hypotoni har inte sällan refluxproblem. Utredningen ska således inte automatisk ta slut bara för att man nått toppen på behandlingstrappan, har barnet inte god astmakontroll ska utredningen utvidgas.

Referenser:

1. Bullen SS. Some observations on the natural history of asthma in childhood. N. Y. State J M 1929;29:545–549.
2. Nelson MD, Waldo E, editors. Mitchell - Nelson, Textbook of Pediatrics. Fourth edition, revised ed. 1947 ed. W.B. Saunders Company: Philadelphia and London.
3. Boesen I. Asthmatic bronchitis in children; prognosis for 162 cases, observed 6–11 years. Acta Paediatr 1953;42(2):87–96.
4. British Guideline on the Management of Asthma: British Thoracic Society; 2004.
5. Speight AN, Lee DA, Hey EN. Underdiagnosis and undertreatment of asthma in childhood. Br Med J (Clin Res Ed) 1983;286(6376):1253–6.
6. Wennergren G, Strannegård IL. Asthma hospitalizations continue to decrease in school-

- children but hospitalization rates for wheezing illnesses remain high in young children. *Acta Paediatr* 2002;91(11):1239–45.
7. Tal A, Golan H, Grauer N, Aviram M, Albin D, Quastel MR. Deposition pattern of radiolabeled salbutamol inhaled from a metered-dose inhaler by means of a spacer with mask in young children with airway obstruction. *J Pediatr* 1996;128(4):479–84.
 8. Wilson N, Sloper K, Silverman M. Effect of continuous treatment with topical corticosteroid on episodic viral wheeze in pre-school children. *Arch Dis Child* 1995;72(4):317–20.
 9. Chavasse RJ, Bastian-Lee Y, Richter H, Hilliard T, Seddon P. Persistent wheezing in infants with an atopic tendency responds to inhaled fluticasone. *Arch Dis Child* 2001;85(2):143–8.
 10. Noble V, Ruggins NR, Everard ML, Milner AD. Inhaled budesonide for chronic wheezing under 18 months of age. *Arch Dis Child* 1992;67(3):285–8.
 11. Hesselmar B, Åberg B, Eriksson B, Åberg N. Asthma in children: prevalence, treatment, and sensitization. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11(2):74–9.
 12. Kjellman B, Hesselmar B. Prognosis of asthma in children: a cohort study into adulthood. *Acta Paediatr* 1994;83(8):854–61.
 13. 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):133–8.
 14. Lødrup Carlsen KC, Jaakkola JJ, Nafstad P, Carlsen KH. In utero exposure to cigarette smoking influences lung function at birth. *Eur Respir J* 1997;10(8):1774–9.
 15. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999;354(9178):541–5.
 16. Kjellman B, Gustafsson PM. Barn med astma följdes under 21 år. Besvären minskar, men astman växer sällan bort i vuxen ålder. *Lakartidningen* 2000;97(41):4572–7.
 17. Kjellman B, Gustafsson PM. Asthma severity, allergy and lung function during young middle life in subjects with asthma in childhood. *Respir Med* 2002;96(9):716–24.
 18. Gustafsson PM, Kjellman B. Asthma from childhood to adulthood: course and outcome of lung function. *Respir Med* 2000;94(5):466–74.
 19. Bush A. Phenotype specific treatment of asthma in childhood. *Paediatr Respir Rev* 2004;5 Suppl A:S93–101.
 20. Finnström O, Olausson PO, Sedin G, Serenius F, Svenningsen N, Thiringer K, et al. The Swedish national prospective study on extremely low birthweight (ELBW) infants. Incidence, mortality, morbidity and survival in relation to level of care. *Acta Paediatr* 1997;86(5):503–11.
 21. Markestad T, Kaarens P, Ronnestad A, Reigstad H, Lossius K, Medbo S, et al. Early death, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants. *Pediatrics* 2005;115(5):1289–98.
 22. Halvorsen T, Skadberg BT, Eide GE, Røksund O, Aksnes L, Øymar K. Characteristics of asthma and airway hyper-responsiveness after premature birth. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16(6):487–94.
 23. Siltanen M, Savilahti E, Pohjavuori M, Kajosaari M. Respiratory symptoms and lung function in relation to atopy in children born preterm. *Pediatr Pulmonol* 2004;37(1):43–9.
 24. Baraldi E, Bonetto G, Zacchello F, Filippone M. Low exhaled nitric oxide in school-age children with bronchopulmonary dysplasia and airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(1):68–72.
 25. Leung TF, Li CY, Lam CW, Au CS, Yung E, Chan IH, et al. The relation between obesity and asthmatic airway inflammation. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15(4):344–50.
 26. Deane S, Thomson A. Obesity and the pulmonologist. *Arch Dis Child* 2006;91(2):188–91.
 27. Goksör E, Åmark M, Alm B, Gustafsson PM, Wennergren G. Asthma symptoms in early childhood - what happens then? *Acta Paediatr* 2006;95(4):471–8.
 28. Lönnkvist K, Anderson M, Hedlin G, Svartengren M. Exhaled NO and eosinophil markers in blood, nasal lavage and sputum in children with asthma after withdrawal of budesonide. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15(4):351–8.
 29. Joseph-Bowen J, de Klerk N, Holt PG, Sly PD. Relationship of asthma, atopy, and bronchial responsiveness to serum eosinophil cationic proteins in early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(5):1040–5.