

ASA-intolerant astma: förekomst och riskfaktorer

SAMMANFATTNING

Astma är en heterogen sjukdom med flera fenotyper av vilka ASA-intolerant astma är en av de bäst definierade. ASA-intolerant astma kännetecknas av luftvägsobstruktion efter intag av läkemedel av typen acetylsalicylsyra eller besläktade antiinflammatoriska läkemedel av typen NSAID.

I en stor befolkningsstudie i Västra Götalandsregionen på individer i åldrarna 16-75 år har vi undersökt förekomst av, klinisk karakteristik och riskfaktorer för ASA-intolerant astma. Prevalensen av sjukdomen uppmättes till 0,5 procent. ASA-intolerant astma var vanligare hos kvinnor än hos män och var vanligast i åldrarna 36-55 år.

Akutmottagningsbesök på grund av andnöd, okontrollerad sjukdom och multipla symtom var vanligare bland individer med ASA-intolerant astma än bland dem med annan typ av astma, och detta trots att de använde astmamedicinering i högre utsträckning.

Vi fann ett tydligt samband mellan fetma och ASA-intolerant astma där förekomsten av sjukdomen bland dem med BMI ≥ 35 var mer än 5 gånger högre än bland normalviktiga. Sambandet kvarstod efter justering för bland annat kön, ålder, sysselsättning och ett antal potentiella riskfaktorer.

Sammanfattningsvis framträder ASA-intolerant astma som en fenotyp med relativt hög symtombörda och sämre kontroll vilket bör beaktas i den kliniska verksamheten. Särskild uppmärksamhet bör riktas mot kvinnor med uttalad övervikt där förekomsten av ASA-intolerant astma var mångdubbelt högre.

Jonas Eriksson är medicine doktor i allergologi vid Göteborgs universitet och ST-läkare vid Fjärås vårdcentral, Kungälv.

KONTAKTADRESS:

Jonas Eriksson
Krefting Research Centre
Göteborgs universitet
Box 424
SE-405 30 Göteborg
jonasanders.eriksson@gmail.com

JONAS ERIKSSON

Astma är en kronisk sjukdom som karaktäriseras av inflammation i luftvägarna tillsammans med luftvägssymtom såsom andnöd och pip i bröstet av varierande intensitet samt variabel luftvägsobstruktion (1). Det framgår allt tydligare att astma inte är en enhetlig sjukdom utan snarare ett syndrom med flera undergrupper, eller fenotyper, med olika kliniska uttryck och underliggande biologi (2, 3). En av de bäst definierade och välavgränsade fenotyperna är den som kännetecknas av luftvägsobstruktion efter intag av acetylsalicylsyra (ASA) och besläktade icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) (4), så kallad ASA-intolerant astma. Luftvägsobstruktion efter intag av ASA beskrevs först 1922 av Widal och medarbetare (5), men tillståndet vann internationell uppmärksamhet först i slutet av 60-talet då det beskrevs av Samter och kollegor i en triad bestående av ASA-överkänslighet, astma och näspolypos (6).

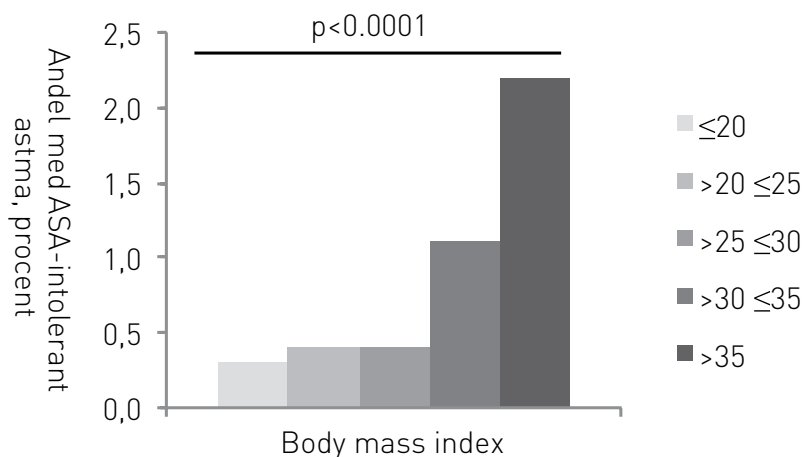
Trots att ASA-intolerant astma är en relativt välkänd sjukdom vet vi lite

om hur vanlig sjukdomen är i befolkningen. Ett antal studier har sökt att mäta förekomsten av ASA-intolerans i ett urval av patienter med astma (7), men resultaten har varit mycket varierande, sannolikt beroende på stor spridning i studiepopulation, från allergologisk öppenvårdsmottagning till intensivvårdsenhet. Betydligt färre studier har studerat förekomsten av ASA-intolerant astma i den allmänna befolkningen (8-10).

Vidare vet vi väldigt lite om riskfaktorer för ASA-intolerant astma. Fetma har vid upprepade tillfällen identifierats som en riskfaktor för att utveckla astma (11, 12). Fetma har också associerats med svår astma, dålig effekt av medicinering, fortgående sjukdom och dålig livskvalitet vid astma (13, 14). Svår astma och sämre effekt av medicinering har likaledes kopplats till ASA-intolerant astma (13, 15, 16). Ingen tidigare befolkningsstudie har undersökt kopplingen mellan kroppsmasseindex (BMI) och ASA-intolerant astma.

Som en del av West Sweden Asthma Study (17) sökte vi ta reda

FIGUR 1. Prevalens av ASA-intolerant astma efter BMI. P-värde för trend enligt Mantel-Haenszel. FRÅN REFERENS 18





Resultat från en stor befolkningsstudie i Västra Götalandsregionen på individer i åldrarna 16-75 år visade en prevalens av ASA-intolerant astma på 0,5 procent. ASA-intolerant astma var vanligare hos kvinnor än hos män och var vanligast i åldrarna 36-55 år. FOTO: COLOURBOX.COM

på prevalensen av ASA-intolerant astma i befolkningen i Västra Götaland (18). Vidare ville vi undersöka sambandet mellan sjukdomen och ett antal potentiella riskfaktorer innefattande fetma och rökning.

Metodik

Enkät

Studiepopulationen bestod av 30 000 slumpmässigt utvalda invånare i Västra Götalandsregionen i Sverige i åldrarna 16-75 år som 2008 erhöll en postalenkät. Av dessa svarade 18 087 individer (62%) på enkäten. En bortfallsstudie kunde bekräfta att deltagarna i studien var i hög grad representativa för studiepopulationen som helhet (19). Studieenkäten var ganska omfattande och innehöll frågor från den svenska OLIN-enkäten och den europeiska GA2LEN-enkäten, vilket möjliggör internationella jämförelser (17).

Klinisk undersökning

Samtliga individer som identifierats att ha astma i enkätstudien inbjöds att delta i en omfattande klinisk undersökning som innefattade bland annat spirometri, metakolintest, prick-test mot 11 vanliga luftvägsallergener och mätning av utandad NO. Allt som allt deltog 962 individer med astma av vilka 41 hade angivit en ASA-intolerans.

Definitioner

Astma definierades som antingen (i) astmadiagnos av läkare eller (ii)

självrapporterad astma med något av följande symtom senaste året: användande av astmaläkemedel, andfåddhetsattack eller pip/väs i bröstet. De individer med astma som även angav att de drabbats av andnöd inom tre timmar efter att ha intagit en värktablettn räknades ha aspirin-intolerant astma. De som angivit ett annat läkemedel än ASA eller en NSAID klassificerades som annan typ av astma.

Etik tillstånd

Tillstånd för studien finns från etikprövningsnämnden i Göteborg. Skriftligt informerat samtycke finns från alla studiedeltagare.

Resultat

Förekomst

Prevalensen av ASA-intolerant astma var 0,5 procent och tillståndet var betydligt vanligare bland kvinnor än hos män (0,6 jämfört med 0,3 procent). ASA-intolerant astma var vanligast i åldrarna 36-55 år, vilket är betydligt äldre än för annan typ av astma som var vanligast i den yngsta åldersgruppen (16-35 år). Av alla med astma hade 5 procent ASA-intolerant astma.

Luftvägssymtom

Kronisk bihåleinflammation var betydligt vanligare bland dem med ASA-intolerant astma (43 procent) än bland dem med annan typ av astma (18 procent). En större andel bland dem med ASA-intolerant astma hade

även många symtom av sin astma, s.k. multi-symtom-astma, jämfört med dem med annan typ av astma (41 procent jämfört med 21 procent).

Klinisk karakteristik

Positivt pricktest för vanliga luftvägsallergener var lika vanligt bland dem med ASA-intolerant astma som bland dem med annan typ av astma och det fanns heller ingen signifikant skillnad vad gäller bronkiell hyperaktivitet, lungfunktion uttryckt som FEV1 i procent av förväntat värde eller i nivå av eosinofiler i perifert blod. Däremot var nivåerna av neutrofiler i perifert blod högre och nivåerna av utandad NO lägre bland dem med ASA-intolerant astma än bland dem med annan typ av astma. Att ha okontrollerad astma enligt en internationell klassificering var vanligare bland dem med ASA-intolerant astma än bland dem med annan typ av astma (27 procent jämfört med 11 procent) (TABELL 1, SE SIDAN 18). De med ASA-intolerant astma använde även astmaläkemedel i högre utsträckning och hade uppsökt akutsjukhus på grund av andningssvårigheter i högre utsträckning än de med annan typ av astma.

Riskfaktorer

Förekomsten av ASA-intolerant astma korrelerade tydligt med stigande BMI på så sätt att tillståndet var drygt 5 gånger vanligare bland individer med en uttalad övervikt (BMI ≥ 35) jämfört med normalviktiga (BMI 20-25) (FIGUR 1). Med subgruppsanalys fann vi att detta

samband var starkast hos kvinnor och att det fanns såväl bland unga som hos äldre. Även efter att ha justerat för bland annat kön, ålder och ärftlighet för astma framträdde fetma (BMI >35) som starkt förknippat med ASA-intolerant astma, både jämfört med icke-astma (OR 12,1, 95% CI 2,5–58,5) och med annan typ av astma (OR 6,4, 95% CI 1,3–32,2) (TABELL 2). Andra signifikanta riskfaktorer för ASA-intolerant astma var rökning, exponering för damm, gaser och rök i arbetet, mögelskada i hemmet och kvinnligt kön. Uppväxt på lantbruk var förknippat med en minskad risk för annan typ av astma (OR 0,8, 95% CI 0,6–0,9), men inte för ASA-intolerant astma.

Diskussion

Vi fann en prevalens av ASA-intolerant astma i den vuxna befolkningen i Västra Götaland på 0,5 procent. Vidare hade individerna med ASA-intolerant astma mer symtom av sin astma, oftare okontrollerad sjukdom och även oftare uppsökt akutmottagning för andnöd jämfört med dem med annan typ av astma, vilket sammantaget talar för en relativt allvarligare sjukdomsbild. Som den första

befolkningsstudie som på ett systematiskt sätt undersökt riskfaktorer för ASA-intolerant astma har vi dessutom funnit att såväl fetma som ett antal miljöfaktorer är associerade med sjukdomen.

Prevalensen av ASA-intolerant astma i denna studie stämmer väl överens med vad man funnit i de tre tidigare befolkningsstudier som finns publicerade (8–10). I en polsk studie från 2000 med en studiepopulation som i mycket liknade vår fann man en prevalens av ASA-intolerant astma på 0,6 procent, vilket är ett nästan identiskt resultat (8).

Ett flertal studier har undersökt relationen mellan fetma och astma (11–14) och man har funnit att fetma är förenat med såväl ökad förekomst av astma som med en svårare sjukdomsbild vid astma (13, 14). Vidare har en europeisk multicenterstudie funnit att ASA-intolerans, bihåleinflammation och fetma hos kvinnor är kopplade till en allvarligare fenotyp av astma (20). Endast en studie har undersökt sambandet mellan fetma och ASA-intolerant astma (21). Till skillnad från vår studie fann man i denna kliniska studie från Sydkorea inget sådant

samband. Dock klassificerades inte fetma utifrån WHO:s definition i studien, utan istället som BMI överstigande den 95:e percentilen i studiepopulationen. Givet det att fetma är betydligt mycket ovanligare i Sydkorea än i Sverige (22, 23), innefattar sannolikt gruppen benämnd som feta i studien mycket få individer med BMI över 35, vilket var den grupp med högst risk för ASA-intolerant astma i vår studie.

Ökade nivåer av så kallade leukotriener anses vara en viktig aspekt i ASA-intolerant astmas bakomliggande biologi (15). De funna sambanden mellan BMI och bildning av leukotrien C4 i granulocyter (24) och vidare mellan fetma och ökade nivåer av leukotrien E4 i urin bland patienter med astma (25) ger stöd för hypotesen att fetma spelar roll för utvecklingen av ASA-intolerant astma.

Förutom BMI skilde sig gruppen med ASA-intolerant astma åt från dem med annan typ av astma vad gäller könsfördelning, rökvanor, sysselsättning och exponering för ett antal miljöfaktorer. Det linjära sambandet mellan stigande BMI och ASA-intolerant astma kvarstod även efter justering för eventuell påverkan av dessa faktorer genom multifaktoriell regressionsanalys. Trots att vissa riskfaktorer är gemensamma för ASA-intolerant astma och annan typ av astma, fanns det stora skillnader i riskfaktormönstret för de två tillstånden, något som talar för underliggande skillnader i deras patofysiologi.

En styrka med vår studie är att den baseras på ett slumpurval representativt för den allmänna befolkningen, vilket gör att slutsatser kan överföras utanför studiens deltagare. En annan styrka är storleken på studiepopulationen som är den största för befolkningsstudier om ASA-intolerant astma till dags dato. Den stora studiepopulationen möjliggör analyser av undergrupper av astma med bibehållen styrka i analyserna, det vill säga möjlighet att kunna påvisa verkliga skillnader. En tredje styrka är att studieenkäten består av väl validerade frågor som dessutom använts i ett stort antal studier i Norden och övriga Europa. Svarefrekvensen (62 procent) är jämförbar med frekvensen i andra europeiska studier

TABELL 1. Karaktäristika för ASA-intolerant astma jämfört med annan astma. Signifikanta skillnader är markerade med fet stil. FRÅN REFERENS 18

		ASA-INTOLERANT ASTMA	ANNAN TYP AV ASTMA	P-VÄRDE
Okontrollerad astma	%	26,7	11,2	0,018
Astmamedicinering	%	81,8	67,6	0,005
Akutmottagningsbesök för andningsbesvär	%	65,9	45,2	0,01
Inläggning för andningsbesvär	%	32,4	23,6	0,093
Bytt arbete på grund av astma	%	14,5	7,1	0,032

TABELL 2. Multivariat analys av riskfaktorer för ASA-intolerant astma jämfört med friska. Även justerat för ålder. Signifikanta riskfaktorer markerade med fet stil. FRÅN REFERENS 18

	ASA-INTOLERANT ASTMA	
	OR	95% CI
Kvinnligt kön	2,3	1,4–3,8
Obesitas, BMI 30–35 (referens BMI <20)	7,3	1,6–32,8
Morbid obesitas, BMI ≥35 (referens BMI <20)	12,1	2,5–58,5
Ärftlighet för astma	2,1	1,3–3,5
Ex-rökare	2,1	1,2–3,8
Nuvarande rökare	2,6	1,5–4,4
Yrkesexponering för damm, gaser eller rök	2,8	1,7–4,5
Vattenskada i hemmet	1,5	0,9–2,7
Mögelskada i hemmet	2,6	1,5–4,7
Uppväxt på lantbruk	1,1	0,6–2,1



I den första befolkningsstudien som specifikt undersöker riskfaktorer för ASA-intolerant astma fann man en tydlig koppling till fetma och flera miljöfaktorer såsom rökning och mögelskada i hemmet. FOTO: COLOURBOX.COM

det senaste decenniet och studiepopulationens representativitet stärks av en genomförd bortfallsstudie (19). Bekräftelse av ASA-överkänslighet genom per oralt eller inhalerat provokationstest med ASA skulle ytterligare stärka våra resultat. Dock erhöll vi inte godkännande från etikprövningsnämnden att genomföra ASA-provokationer i studiesyfte. Istället validerades frågan om ASA-intolerans genom telefonintervjuer. Av de 41 individer med ASA-intolerant astma som deltog i den kliniska undersökningen fanns telefonnummer tillgängliga för 39 stycken. Av dessa var 27 (69 procent) nåbara och villiga att delta i telefonintervjun. ASA-intolerans kunde bekräftas bland 19 (70 procent) av deltagarna. Prevalensen för ASA-intolerant astma kan vara något underskattad i detta material, detta då en okänd andel av individer med astma helt avstått från ASA och NSAID-läkemedel på inrådan från läkare eller anhöriga. Sådana rapporter har tagits emot såväl under telefonintervjuerna som under den kliniska undersökningen, men då detta inte specifikt efterfrågas i enkätstudien kan det heller inte korrigeras för i den aktuella studien.

Sammanfattningsvis fann vi en prevalens av ASA-intolerant astma på 0,5 procent och som den första befolkningsstudien som specifikt undersöker riskfaktorer för tillståndet fann vi att det är tydligt kopplat till fetma och flera miljöfaktorer såsom rökning och mögelskada i hemmet.

Sambandet mellan BMI och ASA-intolerant astma var av typen dos-respons och förblev signifikant efter att ha justerats för ett antal störfaktorer. ASA-intolerant astma förblir en utmaning i den kliniska vardagen där denna studie indikerar en sämre astmakontroll, större symtombörda och större behov av akutmottagningsbesök hos denna grupp jämfört med dem med annan typ av astma. Astmapatienter med känd ASA-intolerans kan därför behöva tätare kontroller och en mer intensiv behandling än den ordinära astmapatienten. Särskild uppmärksamhet bör läggas på våra astmapatienter med fetma, som i sig är en risk för sämre astmakontroll, men som sannolikt också, som resultatet i vår studie indikerar, påtagligt ökar sannolikheten för ASA-intolerans.

REFERENSER

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention (update 2015), 2015. Tillgänglig på www.ginasthma.org. [Åtkomst 2015-04-18]
2. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006; 368: 804-13.
3. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, Lemanske RF Jr, Wardlaw AJ, Wenzel SE, Greenberger PA. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 355-60.
4. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 913-21
5. Widal M, Abrami P, Lermeyez J. Anaphylaxie et idiosyncrasie. *Presse Med* 1922; 30:189-93.
6. Samter M, Beers RF Jr. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med* 1968; 68: 975-83.
7. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 2004; 328: 434.
8. Kasper L, Sladek K, Duplaga M, Bochenek G, Liebhart J, Gladysz U, Malolepszy J, Szczeklik A. Prevalence of asthma with aspirin hypersensitivity in the adult population of Poland. *Allergy* 2003; 58: 1064-6.
9. Vally H, Taylor ML, Thompson PJ. The prevalence of aspirin intolerant asthma (AIA) in Australian asthmatic patients. *Thorax* 2002; 57: 569-74
10. Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol* 1999; 28: 717-22.
11. Rönmark E, Andersson C, Nyström L, Forsberg B, Järholm B, Lundbäck B. Obesity increases the risk of incident asthma among adults. *Eur Respir J* 2005; 25: 282-8
12. Ford ES. The epidemiology of obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 897-909.
13. Wenzel SE, Busse WW. Severe asthma: lessons from the Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 14-21.
14. Mosen DM, Schatz M, Magid DJ, Camargo CA Jr. The relationship between obesity and asthma severity and control in adults. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 507-11.
15. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIAE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J* 2000; 16: 432-6.
16. Fukutomi Y, Nakamura H, Kobayashi F, Taniguchi M, Konno S, Nishimura M, Kawagishi Y, Watanabe J, Komase Y, Akamatsu Y, Okada C, Tanimoto Y, Takahashi K, Kimura T, Eboshida A, Hirota R, Ikei J, Odajima H, Nakagawa T, Akasawa A, Akiyama K. Nationwide cross-sectional population-based study on the prevalences of asthma and asthma symptoms among Japanese adults. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 153: 280-7.
17. Lötvall J, Ekerljung L, Rönmark EP, Wennergren G, Lindén A, Rönmark E, Torén K, Lundbäck B. West Sweden Asthma Study: prevalence trends over the last 18 years argues no recent increase in asthma. *Respir Res* 2009; 10: 94.
18. Eriksson J, Ekerljung L, Bossios A, Bjerg A, Wennergren G, Rönmark E, Torén K, Lötvall J, Lundbäck B. Aspirin-intolerant asthma in the population: prevalence and important determinants. *Clin Exp Allergy*. 2015 Jan; 45(1): 211-9.
19. Rönmark EP, Ekerljung L, Lötvall J, Torén K, Rönmark E, Lundbäck B. Large scale questionnaire survey on respiratory health in Sweden: effects of late- and non-response. *Respir Med* 2009; 103: 1807-15.
20. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J* 2003; 22: 470-7.
21. Jang AS, Park JS, Park SW, Kim DJ, Uh ST, Seo KH, Kim YH, Park HS, Park CS. Obesity in aspirin-tolerant and aspirinintolerant asthmatics. *Respirology* 2008; 13: 1034-8.
22. Kim DM, Ahn CW, Nam SY. Prevalence of obesity in Korea. *Obes Rev* 2005; 6: 117-21.
23. Neovius M, Janson A, Rössner S. Prevalence of obesity in Sweden. *Obes Rev* 2006; 7: 1-3.
24. Cederholm T, Lindgren JA, Palmblad J. Impaired leukotriene C4 generation in granulocytes from protein-energy malnourished chronically ill elderly. *J Intern Med* 2000; 247: 715-22.
25. Giouleka P, Papatheodorou G, Lyberopoulos P, Karakatsani A, Alchanatis M, Roussos C, Papiris S, Loukides S. Body mass index is associated with leukotriene inflammation in asthmatics. *Eur J Clin Invest* 2011; 41: 30-8.