

Svår astma hos skolbarn

SAMMANFATTNING

Majoriteten av barn med astma har lindrig eller måttligt svår sjukdom. Men 2–5 % av alla barn med astma har okontrollerad astma trots maximal behandling med konventionella läkemedel, och utgör en heterogen grupp avseende utlösande faktorer, lungfunktion, luftvägsinflammation och kliniska symptom. Patientgruppen är en kontinuerlig klinisk utmaning för barnläkare.

En arbetsgrupp från American Thoracic Society (ATS) och European Respiratory Society (ERS) har nyligen kommit överens om en gemensam definition av svår astma. En standardiserad och noggrann utvärdering av dessa barns sjukhistoria och kliniska presentation är påkallad. Faktorer som kan bidra till att sjukdomen blir svårbehandlad, så som pågående allergenexponering, bristande följsamhet till behandlingsplanen och komorbiditet, måste identifieras.

Utvärdering av lungfunktion är viktigt och nedsatt FEV₁ är dessutom ett av kriterierna för att kunna ställa diagnosen okontrollerad svår astma. Förhöjda nivåer av FeNO i utandningsluften är en icke-invasiv markör på eosinofil luftvägsinflammation. Det kan också vara ett tecken på dålig följsamhet till behandlingsplanen, felaktig inhalationsteknik, och/eller pågående allergenexponering.

Svenska Barnläkarföreningen har nyligen sammanställt vilka behandlingsalternativ som kan vara aktuella för barn med svår astma. Det är stor individuell variation i hur väl patienter svarar på behandling med höga doser inhalationssteroider, men det finns visst vetenskapligt stöd för att sådan behandling har effekt hos patienter med svår astma, särskilt då behovet av perorala steroider kan minskas.

Artikeln är reviderad och uppdaterad efter en tidigare sammanställning i *Allergi i Praksis* 2013.

JON R. KONRADSEN

Majoriteten av barn med astma har lindrig eller måttligt svår sjukdom och kan få adekvat astmakontroll genom undvikande av utlösande faktorer och/eller med hjälp av läkemedel, såsom kortverkande inhalerade β 2-agonister (SABA), inhalerade kortikosteroider (ICS) och, när det behövs, långverkande β 2-receptoragonister (LABA) och leukotrienreceptorantagonister (LTRA) (1). Men 2–5 % av alla barn med astma har okontrollerad astma trots maximal behandling med konventionella läkemedel (2, 3). Barn med sådana allvarliga symptom är en heterogen grupp avseende utlösande faktorer, lungfunktion, luftvägsinflammation och kliniska symptom (3–5). Dessa barn har en försämrad livskvalitet (6), står för en stor del av sjukvårdskostnaderna relaterad till astma och patientgruppen är en kontinuerlig klinisk utmaning för barnläkare.

Diagnostisk tillnärmning

En arbetsgrupp från American Thoracic Society (ATS) och European Respiratory Society (ERS) har nyligen kommit överens om en gemensam definition av svår astma för vuxna och barn äldre än 6 år (1). För att ett barn skall kunna diagnostiseras med svår astma måste astmadiagnosen vara säkerställd och barn med svårbehandlad astma utesluta. Med svårbehandlad astma menas att man har en identifierbar och åtgärdbar

förklaring till sin bristande symptomkontroll, till exempel pågående allergen- eller annan miljö-exponering, nedsatt följsamhet till behandlingsplanen eller obehandlad komorbiditet (7). Slutligen måste barnet vara i behov av behandling med höga doser inhalationssteroider (motsvarande 800 μ g budesonide per dygn) samt tilläggsbehandling med LABA och/eller LTRA, eller vara i behov kontinuerlig behandling med orala steroider. Med denna intensiva behandling finns möjligheten att barnet uppnår god astmakontroll, och diagnosen blir i så fall kontrollerad svår astma. Alternativt har barnet fortfarande reducerad astmakontroll, trots omhändertagande av astmaspecialist och behandling enligt ovan, och barnet har då okontrollerad svår astma. Reducerad astmakontroll definieras som ett score på astmakontrolltestet <20 poäng, exacerbationer som krävt åtminstone två orala cortisonkurer eller en sjukhusinläggning senaste året eller nedsatt FEV₁ (<80 % av förväntat värde) efter luftrörsvidgande behandling.

Enligt den nya ATS/ERS definitionen är således ett första steg i utvärderingen av barn med misstänkt svår astma att verifiera att barnet verkligen har astma, eftersom många olika sjukdomar kan ge symptom som påminner om astma, till exempel hjärtsjukdom, interstitiell lungsjukdom och luftvägsmisbildningar. Detta är ett utmanande steg eftersom det kan vara svårt att påvisa reversi-

Jon R. Konradson, barnläkare, med dr. Institutionen för kvinnors och barns hälsa och Institutionen för medicin, Solna, Karolinska Institutet.

KONTAKTADRESS:

Jon R. Konradson
Lung och Allergimottagningen, Q2:04
Astrid Lindgrens Barnsjukhus
Karolinska Universitetssjukhuset
SE- 17176 Solna
jon.konradson@ki.se



Barn med allvarliga astmasymptom är en heterogen grupp avseende utlösande faktorer, lungfunktion, luftvägsinflammation och kliniska symptom. Patientgruppen är en kontinuerlig utmaning för barnläkare. FOTO: COLOURBOX

bel luftvägsobstruktion och/eller bronkiell hyperreaktivitet hos barn som redan får behandling med höga doser inhalationssteroider. En bredare differentialdiagnostisk utredning, som bland annat kan inkludera CT-thorax, bronkoskopi och statisk spirometri är ofta motiverad.

Det följande steget i utvärderingen av dessa barn är att identifiera faktorer som kan bidra till att sjukdomen blir svårbehandlad. Detta inkluderar en utvärdering av pågående miljöexponeringar (till exempel tobaksrök och allergenexponering), följsamhet till behandlingsplanen och inhalationsteknik, samt att identifiera komorbiditet som kan påverka astmasjukligheten, såsom rinit, ansträngningsutlöst laryngeal obstruktion (EILO), övervikt, D-vitaminbrist och födoämnesallergi.

Obehandlad rinit bidrar till minskad symptomkontroll hos astmatiska barn (8) och barn med misstänkt svår astma rapporterar oftare rinitsymptom än barn med välkontrollerad astma (4). EILO och astma kan sam-

existera och försvåra utvärderingen av dessa patienter (9). Sambandet mellan övervikt och astma är komplicerat. Övervikt kan bidra till minskad känslighet för behandling med kortikosteroider (10) och mekanisk försämring av lungfunktionen, men å andra sidan, kan övervikt också vara en följd av stillasittande beteende på grund av svår astma (11). Höga nivåer av D-vitamin har visat sig nedreglera produktionen av IgE, rekrytering av eosinofiler och ge hypertrofi i glatt muskulatur. Dessutom har det visats att D-vitamin ökar känsligheten för kortikosteroider (12). Hos patienter med astma har man i enstaka studier påvisat ett samband mellan låga nivåer av D-vitamin och exacerbationer, sjukdomens svårighetsgrad, reducerad lungfunktion och remodeling hos barn (13, 14). Behandling med D-vitamin, har i vissa studier visat sig reducera exacerbationer (15, 16). Å andra sidan har man inte kunnat påvisa någon effekt av D-vitamin-behandling på symptomscore eller lungfunktionen (15, 17).

När det gäller födoämnesallergi, har det visats att barn med astma och födoämnesallergier har ökad astmasjuklighet och större sjukvårdsbehov jämfört med astmatiska barn utan födoämnesallergi, och detta samband är starkare hos barn med multipel födoämnesallergi (18).

Patienternas följsamhet till vårdens föreskrivna behandling är ett omfattande begrepp och optimal följsamhet kräver stor insats från en patient med svår astma. För att utvärdera följsamheten får man oftast i klinisk praxis förlita sig på vad familjen berättar. Krishnan et al. (19) jämförde rapporterad följsamhet till den föreskrivna behandlingen med inhalationssteroider enligt patientens dagbok med antalet doser som fanns kvar i patientens inhalator. Skillnaden var slående, 75 % av barnen hade tagit mindre än 80 % av de föreskrivna inhalationerna enligt barnets inhalator, medans det enligt dagboken bara var 6 % av barnen som hade tagit mindre än 80 % av inhalationerna. ▶

Astmakontroll

Astmakontroll (TABELL 1) kan utöver den ordinarie kliniska intervjun, bedömas med hjälp av strukturerade frågeformulär så som till exempel Astmakontroll-test (ACT), vilket också förbättrar möjligheten att fånga upp förändringar över tid. Det är dock värt att notera att profylaktisk användning av kortverkande beta-2-agonister före fysisk aktivitet ger ett lägre score på ACT utan att detta nödvändigtvis är relaterat till patientens astmakontroll. Frågeformuläret kan också överskatta patientens astmakontroll, eftersom tidigare och framtida risk för exacerbationer och bedömning av lungfunktion inte beaktas i dessa formulär.

Sjukhistoria

Barn med astma som har nedsatt astmakontroll har också andra gemensamma kännetecken; ökad ärftlighet för astma, de kommer oftare från familjer som har det sämre ställt socioekonomiskt, de är mindre fysiskt aktiva och är mera känsliga för symptomutlösande faktorer (allergener, infektioner, ansträngning, väderleksförändringar) jämfört med barn med god astmakontroll (3–5).

Lungfunktion, remodelling och bronkial hyperreaktivitet

Utvärdering av lungfunktion är också viktigt i karakteriseringen av barn med svår astma, och nedsatt FEV₁ är dessutom ett av kriterierna för att kunna ställa diagnosen okontrollerad svår astma. Patienter med nedsatt FEV₁ har oftare exacerbationer (20). Reversibilitet i FEV₁ efter inhalation

med SABA är associerat med nedsatt astmakontroll, pågående inflammation i luftvägarna, bronkial hyperreaktivitet och ökad sannolikhet för att svara på behandling med ICS (21, 22). Studier av barn med svår astma visar en stor variation i lungfunktionen hos dessa barn. I några studier har man kunnat visa nedsatt FEV₁ hos barn med svår astma jämfört med barn med kontrollerad astma (5, 23), medan det i andra studier inte har påvisats någon skillnad (3, 24, 25). I en jämförelse av det diagnostiska värdet av olika lungfunktionsparametrar hade FEV₁, FEF₅₀ och FEV₁/FVC likvärdig sensitivitet och specificitet (Areal under kurvan [AUC]=70–75 % för alla tre variabler) (26).

Longitudinella studier har visat att luftvägsobstruktionen hos skolbarn med svår astma ökar för varje år, trots behandling med höga doser inhalationssteroider (27). Detta beror sannolikt på en kontinuerlig utveckling av kroniska strukturella förändringar i luftvägarna, så kallad remodelling, som troligen uppstår till följd av persisterande inflammation. Biopsistudier har påvisat remodelling hos majoriteten av barnen med svår astma (25, 28).

Ett surrogatmått på remodelling är att identifiera förtjockade bronkväggar på HRCT vilket har visat sig korrelera med förtjockning av basalmembranen och lungfunktionsmätningar (29). En annan framtida möjlighet för att få en uppfattning om graden av remodelling är att mäta kitinasen YKL-40 i serum, vilket har visat sig korrelera med båda tjockleken på basalmembranen och graden av

bronkväggförtjockning på HRCT (30).

Graden av bronkial hyperreaktivitet (BHR) korrelerade med astmans svårighetsgrad i en stor grupp av barn med olika manifestationer av kronisk astma (31) och detta fynd har verifierats i specifika studier på barn med svår astma. BHR minskar med anti-inflammatorisk behandling och har visat sig korrelera med markörer för inflammation i luftvägarna, däribland kväveoxid i utandningsluften hos svåra astmatiker (32). Rutinkontroll av BHR hos barn med misstänkt svår astma är inte motiverad, men metakolinprovokation kan vara nyttig som en del av den differentialdiagnostiska utredningen (33).

Allergi

Förekomsten av allergi hos en astmapatient förutspår både långvarig och besvärlig sjukdom (34). Omkring 80 % av barnen med svår astma är sensibiliserade mot åtminstone ett allergen, och i flera studier är polysensibilisering associerad med svårighetsgraden (18, 35). Med introduktionen av molekylär allergologi (allergenkomponentdiagnostik) kan det i större grad bli möjligt att identifiera allergensensibilisering som är associerad till astmans svårighetsgrad (36), och ett exempel på detta har visats i den svenska svår-astma-studien där multisensibilisering mot komponenter från pälsdjur var mera vanligt i svår-astmagruppen (35).

Inflammation – FeNO och eosinofiler i blod

Fraktionen av nitrogenoxid i utandningsluften (FeNO) är en icke-invasiv markör på eosinofil luftvägsinflammation. Höga FeNO-nivåer har förknippats med ökad sjuklighet hos barn med astma (37). Förhöjda nivåer kan vara ett tecken på dålig följsamhet till behandlingsplanen, felaktig inhalationsteknik, och/eller pågående allergenexponering (38). Tolkningen av uppmätta FeNO-värden försvåras av att FeNO bland annat påverkas av behandling med inhalationssteroider. I en populationsbaserad studie har det visats att förekomsten av astmasymtom och exacerbationer ökar oberoende och additivt med ökande nivåer av FeNO och eosinofiler i blod

TABELL 1. Astmakontroll. Graden av astmakontroll bedöms med ledning av patientens besvär (symtom, aktivitetsbegränsning, behov av oplanerad medicinering och lungfunktionspåverkan) samt uppskattning av risk för exacerbationer och medicinbiverkan.

Astmakontrollen definieras av den största funktionsnedsättningen eller riskpåverkan.

FRÅN PAPADOPOULOS NG M.FL. INTERNATIONAL CONSENSUS ON (ICON) PEDIATRIC ASTHMA. ALLERGY 2012; 67(8): 976–97.

OMRÅDE	VARIABEL	GRAD AV KONTROLL			
		FULLSTÄNDIG	GOD	DELVIS	OKONTROLLERAT
FUNKTIONSNEDSÄTTNING	Symptom dagtid	Inga	≤2/vecka	>2/vecka	Kontinuerligt
	Nattliga symptom	Inga	≤1/månad	>1/månad	Varje vecka
	Behov av oplanerad medicinering	Inget	≤2/vecka	>2/vecka	Dagligen
	Aktivitetsbegränsning	Ingen	Ingen	Någon	Uttalat
	Lungfunktion FEV ₁ , PEF (% av förväntat eller bästa värde)	>80 %	>80 %	60–80 %	<60 %
FRAMTIDA RISK	Exacerbationer per år	0	1	2	>2
	Biverkning av medicinering	Ingen	Variabelt		

(39). I en nyligen genomförd metaanalys av 6 studier med 1017 försökspersoner fann man att mätning av FeNO i omhändertagandet av patienter gav en minskad risk för exacerbationer jämfört med dem som sköttes med hjälp av konventionella metoder (OR 0,69 [0,53-0,9]), men ingen signifikant fördel påvisades när det gäller lungfunktion eller behovet av inhalede steroider (40). Nyttan av att mäta eosinofiler i blod hos patienter med astma har också uppmärksammats. Patienter med svår astma och höga nivåer av eosinofiler i blod har visat sig vara mest benägna att svara på behandlingar inriktade på Th2-medi-erad inflammation (41, 42).

Behandlingsalternativ

Svenska Barnläkarföreningens sektion för barnallergi har nyligen sammanställt vilka behandlingsalternativ som kan vara aktuella för barn med svår astma, översikten finns tillgänglig på www.barnallergi-sektionen.se.

Höga doser inhalationssteroider och perorala steroider

Det är stor individuell variation i hur väl patienter svarar på behandling med höga doser inhalationssteroider, men det finns visst vetenskapligt stöd för att sådan behandling har effekt hos patienter med svår astma (43), särskilt då behovet av perorala steroider kan minskas. Behandling med perorala steroider kan bli aktuellt till patienter med svår astma, till exempel vid exacerbationer eller i ett övergångsskede innan man nått full behandlingseffekt av annan insatt behandling. Kontinuerlig behandling med höga doser inhalationssteroider och/eller perorala steroider fordrar vaksamhet med tanke på utveckling av eventuella biverkningar av behandlingen, vilket bland annat inkluderar bedömning av om barnets tillväxt påverkats eller om andra undersökningar behöver göras för att påvisa eventuella kortisonorsakade biverkningar (till exempel högt blodtryck, binjurebarkshämning, katarakt).

Omalizumab

Omalizumab är en monoklonal IgG-antikropp som injiceras subku-



Kontinuerlig behandling med höga doser inhalationssteroider och perorala steroider fordrar vaksamhet med tanke på utveckling av eventuella biverkningar av behandlingen.

FOTO: TORE FJELD

tant och binder till cirkulerande IgE-antikroppar. Behandlingen leder till en minskning av fritt IgE i serum, nedreglering av IgE-receptorer på mastceller och basofiler och begränsar därigenom den IgE-medierade allergiska inflammationen (44). Barn (≥ 6 år) med svår okontrollerad allergisk astma kan erbjudas behandling med omalizumab under förutsättning att deras IgE-nivåer ligger innanför det rekommenderade intervallet. Effekten av tilläggsbehandling med omalizumab har utvärderats i en systematisk översikt (45). Vid svår allergisk astma som är okontrollerad trots behandling ger tilläggsbehandling med omalizumab (anti-IgE) jämfört med placebo en minskad risk för exacerbationer (OR 0,55 [95% CI 0,46-0,65]) och ett minskat behov av inhalationssteroider. Behandling med omalizumab har också visat sig ge en minskad användning av vid behovs-medicinering med beta-2-stimulerare, minskning av astmasymtom och förbättrad livskvalitet. Nackdelarna med behandlingen är att den är kostsam, den måste ges som upprepade injektioner var 14:e eller 28:e dag och det finns inget klart svar på hur länge behandlingen ska fortgå. Dessutom är det cirka 30% av patienterna som inte svarar på behandling med omalizumab (35) varför en noggrann utvärdering av patienten före och

efter 16 veckors behandling ska göras. Patienter med höga nivåer av FeNO och/eller eosinofiler i blod har visat sig ha störst sannolikhet för att få effekt av behandlingen (41). Enligt klinisk erfarenhet har behandlingen också effekt på allergisk komorbiditet – såsom födoämnesallergi, eksem eller rhinokonjunktivit.

Airsonett

Airsonett är en luftrenare som skapar en allergenfri zon runt den sovande patientens andningsvägar genom ett kontinuerligt flöde av allergenfri luft. Behandlingsprincipen är att minskad exponering för luftvägsallergener resulterar i mindre allergenutlöst allergisk inflammation och förbättrad sjukdomskontroll hos patienter med luftvägsallergi (46). Två randomiserade, dubbelblinda kontrollerade studier på vuxna och barn (från 7 år) med allergisk astma har visat att behandlingen ger en förbättrad sjukdomsrelaterad livskvalitet och reducerad luftvägsinflammation (47, 48). Subgruppsanalyser visade störst effekt på patienter med svårast sjukdom. Det kan därför vara indicerat att göra ett behandlingsförsök med Airsonett hos patienter med svår allergisk astma som utsätts för kronisk exponering för «icke-åtgärdbara» allergenkällor (till exempel indirekt kattexponering eller kvalster).

Makrolider

Makrolider har i tillägg till en anti-bakteriell effekt visat sig reducera antalet neutrofiler i inducerat sputum, reducera cytokinproduktionen i luftvägsepitelet och förbättra den bronkiala hyperreaktiviteten hos patienter med astma. Detta tillsammans med möjligheten att patienter med svår astma kan vara infekterade med atypiska bakterier har gjort att makrolider har lyfts fram som ett behandlingsalternativ. Kliniska resultat från studier på vuxna är inte entydiga, men behandling med azitromycin har i några studier medfört en signifikant minskning av antalet exacerbationer och en gynnsam effekt på livskvalitet, framför allt hos patienter med icke-allergisk astma (49, 50). En bidragande orsak till behandlingens effekt kan vara att makrolider reducerar elimineringen av steroider. Behandlingen kan ha en plats i terapin hos ett urval av patienter med svår astma där man misstänker eller har påvisat ett inslag av neutrofil inflammation. Man måste beakta risken för resistensutveckling, levertoxicitet, ototoxicitet och påverkan på QT-intervallet.

Teofyllin

Behandling med en låg dos teofyllin (serumkoncentration kring 30 µmol/l) har visat sig ha gynnsamma anti-inflammatoriska effekter som tros bero bland annat på nedreglering av inflammationsgener, inhibition av den allergiska sen-fas reaktionen, ökad neutrofil apoptos samt ökad känslighet för steroidbehandling (51). Bronkvidgande effekter och risken för biverkningar är mycket mindre vid denna lägre dosering jämfört med behandling med högre doser som tidigare var vanligt i klinisk praxis (55–110 µmol/l). I kliniska studier, huvudsakligen på vuxna, har behandlingen visat sig kunna ge förbättrad astmakontroll och reducera antalet exacerbationer (51). Behandling kan ges med halva den rekommenderade dosen som anges i produktresumén, två gånger dagligen, och kan ha en plats i terapin till patienter med svår astma och tecken till obehandlad inflammation.

REFERENSER

1. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*; 2014; 43(2):343–73.
2. Nordlund B, Melen E, Schultz ES, Gronlund H, Hedlin G, Kull I. Prevalence of severe childhood asthma according to the WHO. *Respir Med*; 2014; 108(8): 1234–7.
3. Lang A, Carlsen KH, Haaland G, Devulapalli CS, Munthe-Kaas M, Mowinckel P, et al. Severe asthma in childhood: assessed in 10 year olds in a birth cohort study. *Allergy* 2008; 63(8): 1054–60.
4. Konradsen JR, Nordlund B, Lidegran M, Pedroletti C, Gronlund H, van Hage M, et al. Problematic severe asthma: a proposed approach to identifying children who are severely resistant to therapy. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22(1 Pt 1): 9–8.
5. Fitzpatrick AM, Gaston BM, Erzurum SC, Teague WG. Features of severe asthma in school-age children: Atopy and increased exhaled nitric oxide. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118(6): 1218–25.
6. Nordlund B, Konradsen JR, Pedroletti C, Kull I, Hedlin G. The clinical benefit of evaluating health-related quality-of-life in children with problematic severe asthma. *Acta Paediatr* 2011; 100(11): 1454–60.
7. Hedlin G, Bush A, Lodrup Carlsen K, Wennergren G, De Benedictis FM, Melen E, et al. Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA2LEN initiative. *Eur Respir J* 2010; 36(1): 196–201.
8. de Groot EP, Nijkamp A, Duiverman EJ, Brand PL. Allergic rhinitis is associated with poor asthma control in children with asthma. *Thorax* 2012; 67(7): 582–7.
9. Christopher KL, Wood RP, 2nd, Eckert RC, Blager FB, Raney RA, Souhrada JF. Vocal-cord dysfunction presenting as asthma. *N Engl J Med* 1983; 308(26): 1566–70.
10. Forno E, Lescher R, Strunk R, Weiss S, Fuhlbrigge A, Celedon JC. Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(3): 741–9.
11. Quinto KB, Zuraw BL, Poon KY, Chen W, Schatz M, Christiansen SC. The association of obesity and asthma severity and control in children. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128(5): 964–9.
12. Mann EH, Chambers ES, Pfeffer PE, Hawrylowicz CM. Immunoregulatory mechanisms of vitamin D relevant to respiratory health and asthma. *Ann N Y Acad Sci* 2014; 1317: 57–69.
13. Gupta A, Sjoukes A, Richards D, Banya W, Hawrylowicz C, Bush A, et al. Relationship between serum vitamin D, disease severity, and airway remodeling in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(12): 1342–9.
14. Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, Hollis BW, Strunk RC, Zeiger RS, et al. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(1): 52–8 e5.
15. Majak P, Olszowiec-Chlebna M, Smejda K, Stelmach I. Vitamin D supplementation in children may prevent asthma exacerbation triggered by acute respiratory infection. *Journal Allergy Clin Immunol* 2011; 127(5): 1294–6.
16. Pojsupap S, Iliriani K, Sampaio TZ, O'Hearn K, Kovesi T, Menon K, et al. Efficacy of high-dose vitamin D in pediatric asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma* 2014; 1–9.
17. Bar Yoseph R, Livnat G, Schnapp Z, Hakim F, Dabbah H, Goldbart A, et al. The effect of vitamin D on airway reactivity and inflammation in asthmatic children: A double-blind placebo-controlled trial. *Pediatr Pulmonol* 2015 50(8): 747–53.
18. Friedlander JL, Sheehan WJ, Baxi SN, Kopel LS, Gaffin JM, Ozonoff A, et al. Food allergy and increased asthma morbidity in a School-based Inner-City Asthma Study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1(5): 479–84.
19. Krishnan JA, Bender BG, Wamboldt FS, Szefer SJ, Adkinson NF, Jr., Zeiger RS, et al. Adherence to inhaled corticosteroids: an ancillary study of the Childhood Asthma Management Program clinical trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(1): 112–8.
20. Fuhlbrigge AL, Kitch BT, Pattiel AD, Kuntz KM, Neumann PJ, Dockery DW, et al. FEV(1) is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(1): 61–7.
21. Galant SP, Morphew T, Newcomb RL, Hioe K, Guijon O, Liao O. The relationship of the bronchodilator response phenotype to poor asthma control in children with normal spirometry. *J Pediatr* 2011; 158(6): 953–9e1.
22. Tantisira KG, Fuhlbrigge AL, Tonascia J, Van Natta M, Zeiger RS, Strunk RC, et al. Bronchodilation and bronchoconstriction: predictors of future lung function in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(6): 1264–71.
23. Jenkins HA, Cherniack R, Szefer SJ, Covar R, Gelfand EW, Spahn JD. A comparison of the clinical characteristics of children and adults with severe asthma. *Chest* 2003; 124(4): 1318–24.
24. Ramsey CD, Celedon JC, Sredl DL, Weiss ST, Cloutier MM. Predictors of disease severity in children with asthma in Hartford, Connecticut. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39(3): 268–75.
25. Bossley CJ, Saglani S, Kavanagh C, Payne DN, Wilson N, Tsartsali L, et al. Corticosteroid responsiveness and clinical characteristics in childhood difficult asthma. *Eur Respir J* 2009; 34(5): 1052–9.
26. Lang AM, Konradsen J, Carlsen KH, Sachs-Olsen C, Mowinckel P, Hedlin G, et al. Identifying problematic severe asthma in the individual child--does lung function matter? *Acta Paediatr* 2010; 99(3): 404–10.
27. Fitzpatrick AM, Teague WG. Progressive airflow limitation is a feature of children with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(1): 282–4.
28. Bossley CJ, Fleming L, Gupta A, Regamey N, Frith J, Oates T, et al. Pediatric severe asthma is characterized by eosinophilia and remodeling without T(H)2 cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(4): 974–82.
29. de Blic J, Tillie-Leblond I, Ermond S, Mahut B, Dang Duy TL, Scheinmann P. High-resolution computed tomography scan and airway remodeling in children with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116(4): 750–4.
30. Konradsen JR, James A, Nordlund B, Reinius LE, Soderhall C, Melen E, et al. The chitinase-like protein YKL-40. A possible biomarker of inflammation and airway remodeling in severe pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132(2): 328–35.
31. Weiss ST, Van Natta ML, Zeiger RS. Relationship between increased airway responsiveness and asthma severity in the childhood asthma management program. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(1): 50–6.
32. Dweik RA, Sorkness RL, Wenzel S, Hammel J, Curran-Everett D, Comhair SA, et al. Use of exhaled nitric oxide measurement to identify a reactive, at-risk phenotype among patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(10): 1033–41.
33. Pijnenburg MW, Baraldi E, Brand PL, Carlsen KH, Eber E, Frischer T, et al. Monitoring asthma in children. *Eur Respir J* 2015; 45(4): 906–25.