

Lungfunktionsundersökningar vid utredning av astma

FLERA METODER TILLGÄNGLIGA INOM SVENSK SJUKVÅRD

Andrei Malinovski, professor, överläkare, institutet för medicinska vetenskaper, klinisk fysiologi, Uppsala universitet; VO hjärt- och lungsjukdomar, Akademiska sjukhuset, Uppsala
 ● Andrei.Malinovski@medsci.uu.se

Sanna Kjellberg, postdoktor, leg biomedicinsk analytiker, avdelningen för samhällsmedicin och folkhälsa, Arbets- och miljömedicin, Göteborgs universitet

Kerstin Romberg, med dr, distriktsläkare, primärvårdens utbildningsenhet, Region Skåne; Näsets läkargrupp Höllviken

Per Wollmer, professor emeritus, institutionen för translationell medicin, Lunds universitet

Dynamisk spirometri med bronkdilatationstest är oftast den första metoden som används vid astmautredning. Metoden mäter utandningsvolym under den första sekunden av en forcerad expiration (FEV_1) samt forcerad vitalkapacitet (FVC). Bronkdilatationstest utförs med en beta-2-agonist, oftast salbutamol, i en dos som motsvarar minst 400 mikrogram. Ett positivt bronkdilatationssvar i astmautredningen definieras oftast som en ökning med minst 12 procent och 200 ml av FEV_1 efter bronkdilatation. I Sverige rekommenderas även att titta på ett eventuellt svar i FVC, definierat på samma sätt [1]. För barn <12 år används enbart ökning av FEV_1 med 12 procent från baslinjen som kriterium. Det senaste dokumentet om spirometritolkning från de europeiska och amerikanska lungmedicinska föreningarna föreslår användning av en ökning av FEV_1 med minst 10 procent i förhållande till förväntat värde [2]. Detta har ännu inte implementerats i det globala strategidokumentet för astmadiagnostik [3] och är ett ämne för framtida diskussion.

Endast en mindre andel av patienterna som utreds för astma får dock diagnosen ställd genom dynamisk spirometri. Denna andel varierar beroende på om man har sänkt FEV_1/FVC och på graden av FEV_1 -sänkning före bronkdilaterare [4]. Därmed behövs även andra metoder i utredningen av astma. Valet av metoder och deras inbördes ordning varierar mellan olika riktlinjer och beror på tillgången. I Figur 1 anges ett möjligt upplägg.

Stor variabilitet i FEV_1 (vuxna: ≥ 12 procent och 200 ml, barn: ≥ 12 procent) mellan besök kan ge stöd för astmadiagnos, även om sensitiviteten är låg. Dynamisk spirometri används också för att utvärdera effekten av provbehandling med inhalationssteroider vid stark misstanke om astma. Ett signifikant svar definieras på samma sätt som vid bronkdilatationstest. Även vid svår astma kan svaret på behandling utvärderas med dynamisk spirometri och ingår i utvärderingsinstrument som till exempel COMSA (Core outcome measures sets for paediatric and adult severe asthma) [5].

Maximala utandningsflödet

En annan lungfunktionsundersökning för att belysa den variabla flödesbegränsningen är maximala utandningsflödet (peak expiratory flow, PEF), det vill säga det högsta flödet under den forcerade expirationen. Detta används ofta när den kliniska astmamisstanken är stark men effekt av bronkdilaterare inte har kunnat påvisas med hjälp av dynamisk spirometri.

Luftvägsobstruktion, och därmed lägre PEF, är oftast mer uttalad under efternatten och tidig morgon, jäm-

fört med sen eftermiddag/kväll. Denna dygnsvariation vid astma har föreslagits vara kopplad till dygnsvariation i kortisolnivåer och astmainflammation.

För att resultat från PEF-mätningen ska vara tillförlitliga bör patienten noggrant instrueras om hur mätning utförs, och registrering måste pågå under minst 2 veckor. Lämpligast är att mäta PEF på morgonen och under sen eftermiddag/kväll, samt vid andningsbesvär. Det är viktigt att de symtom som patienten upplever noteras i PEF-protokollet. PEF-kurvan kan kompletteras med registrering efter inhalation av bronkdilaterare, om patienten har fått sådan förskriften. Ett svar på bronkdilatation ≥ 15 procent och/eller en dygnsvariabilitet, utan bronkdilatation, större än 10 procent för vuxna och 13 procent för barn [3] (se Figur 2) talar för astma. Det finns flera digitala hjälpmedel för uträkning, till exempel [6].

PEF-kurvans form ger viktig information om variabilitet både vid enstaka episoder och över tid. Ett såg-tandsmönster indikerar dygnsvariabilitet (Figur 2). Episoder med mer uttalad bronkkonstriktion och lägre PEF-värden tillsammans med symtom kan ge information om eventuella utlösande faktorer. Därmed är metoden också högst relevant i samband med arbets- och miljömedicinska utredningar.

Då frånvaro av PEF-variabilitet inte helt utesluter astma kan PEF-mätning med provbehandling med inhalationskortison utföras. En förskjutning av PEF-kurvans baslinje uppåt kan tillsammans med en minskning av PEF-variabiliteten ytterligare styrka diagnosen vid oklara fall.

HUVUDBUDSKAP

- Dynamisk spirometri med bronkdilatationstest är fortsatt den metod som används mest och först i astmautredning.
- PEF-variabilitet kan påvisa variabel luftvägsobstruktion där effekt av bronkdilaterare inte påvisats vid dynamisk spirometri.
- Bronkiella provokationer kan användas för att påvisa luftvägarnas hyperreaktivitet.
- Utandad kväveoxid har fått ökat stöd i astmautredningen i de senaste riktlinjerna.
- Perifert luftvägsengagemang är vanligt vid astma, kan förekomma trots normal dynamisk spirometri och kan utredas med oscillometri eller kvävgasutsköjning.
- Det är viktigt att fortsätta astmautredning trots negativa svar på ett specifikt diagnostiskt test vid fortsatt stark klinisk misstanke.

Utöver att vara ett diagnostiskt hjälpmedel kan PEF även användas vid uppföljning av patienter med astma [7].

Bronkiella provokationer

När variabel bronkobstruktion varken kan påvisas med dynamisk spirometri med bronkdilatation eller variabilitet i PEF finns möjlighet att utföra bronkiella provokationer för att säkerställa astmadiagnos [3]. Det finns flera olika provokationsmetoder för att påvisa hyperreaktivitet i luftvägarna. Provokation genom inhalation av stigande doser metakolin klassificeras som ett direkt test [8]. Metakolinet stimulerar muskarinreceptorer (M3) på de glatta muskelcellerna och utlöser därvid bronkkonstriktion. Vid tillräckligt höga doser får alla bronkkonstriktion, men vid astma ses ofta bronkiell hyperreaktivitet, det vill säga konstriktion vid lägre dos. Vid undersökningen får patienten an-

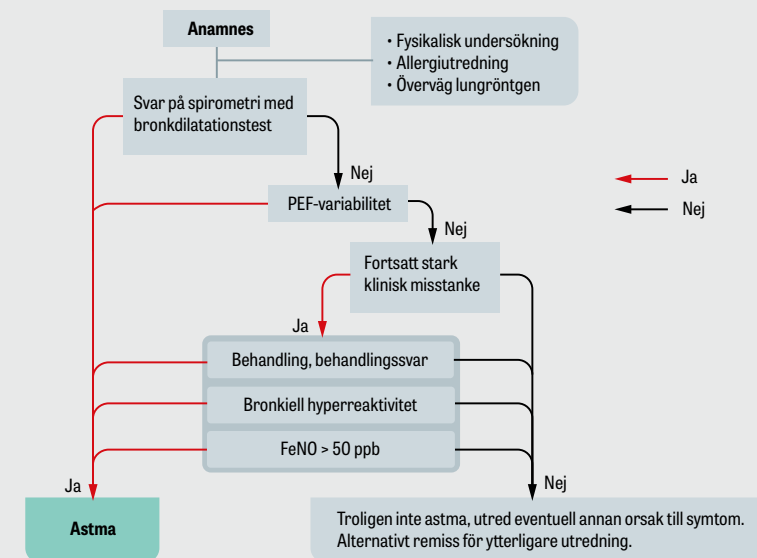
»Ansträngningsprovokation och mannitoltest är de indirekta provokationer som oftast används i Sverige.«

das in successivt stigande doser av metakolin [9]. FEV₁ mäts före provokation och efter varje dos. Provokationen avbryts då FEV₁ har fallit mer än 20 procent från utgångsvärdet eller då maximal dos inhalerats. Testet är inte specifikt för astma, men anses ha god sensitivitet [9]. Ett positivt utfall hos en patient med misstänkt astma ger stöd för diagnosen, medan ett negativt test med betydande säkerhet utesluter bronkiell hyperreaktivitet.

Ansträngningsprovokation och mannitoltest är de indirekta provokationer som oftast används i Sverige. Dessa provokationer ger en ökning av osmolariteten och/eller en sänkning av temperaturen i bronkslemhinnan, vilket i sin tur ger upphov till en frisättning av mediatorer och bronkkonstriktion [8]. Mekanismen är mer lik en spontan astmaattack, och testen är därmed mer specifika för diagnosen. De anses däremot ha lägre sensitivitet [8].

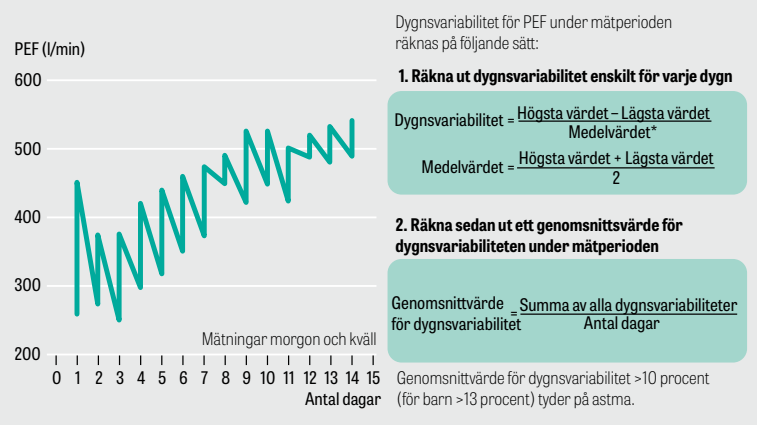
Ansträngningsprovokation bör helst utföras på löpmatta eftersom man uppnår högre minutventilation än vid cykling, och provet ska vara standardiserat enligt riktlinjer [10]. Sannolikheten för ett positivt utfall ökar om patienten andas kall, torr luft. Även hyperventilation med torrluft [10] kan användas som provokationsmodell om man inte har möjlighet att samtidigt utföra en ansträngningsprovokation eller om patienten bedöms inte kunna medverka optimalt vid ansträngningen. Det är viktigt att intensiteten i arbetet ökar snabbt: hjärtfrekvensen ska vara >85 procent av beräknad maximal frekvens inom 2-3 minuter. Därefter ska ansträngningen pågå i 6 minuter. FEV₁ mäts före och efter arbete. En minskning av FEV₁ med ≥10 procent brukar betraktas som ett positivt test. Ansträngningsprovokation är i första hand användbar hos barn och ungdomar med ansträngningsrelaterade besvär. Hos äldre individer är sannolikheten för positivt utfall

FIGUR 1. Möjlig utredning av astma. Vid negativt svar på bronkdilaterande och ej påvisad PEF-variabilitet, men fortsatt stark klinisk misstanke finns det flera olika utredningar att välja beroende på tillgänglighet. Ett negativ svar på någon av dessa, men fortsatt hög klinisk misstanke kan vara indikation att fortsätta utreda med en av de andra metoderna.



► Bilden är adapterad från Läkemiddelsverkets behandlingsrekommendation [38].
FeNO: kväveoxidhalt i utandningsluften, ppb: miljarddelar

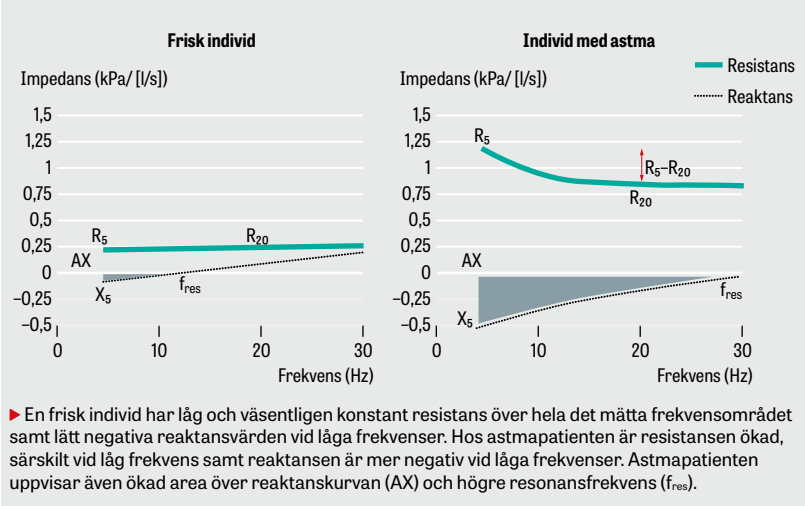
FIGUR 2. Mätning av maximala utandningsflödet, PEF, under 2 veckor. Här visas ett exempel på PEF-kurva efter insättning av inhalationssteroid. Kurvan visar både dygnsvariabilitet och baslinjeförskjutning. Dygnsvariabiliteten minskar över tid och kurvan lägger sig på en högre nivå. Det är viktigt att låga PEF-värden stämmer överens med de tillfällen patienten rapporterar symptom.



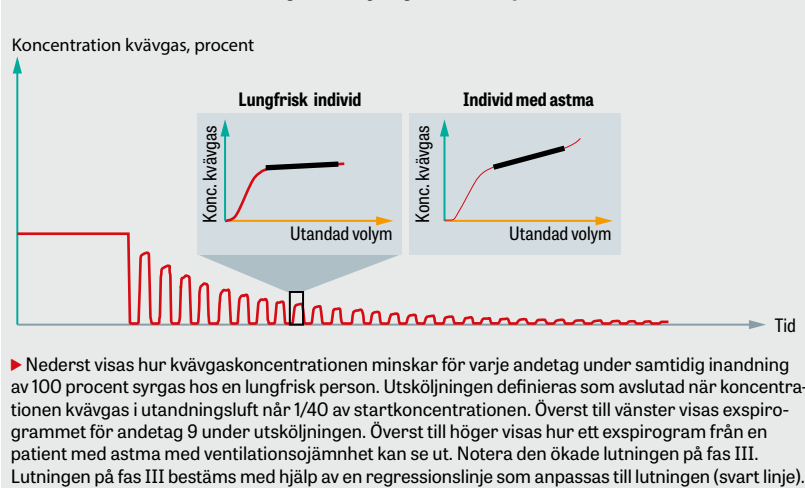
väsentligt lägre [11]. Ibland utförs även icke-standardiserade ansträngningsprovokationer i primärvården. Sensitiviteten är dock betydligt lägre än vid standardiserade test eftersom både en eventuell uppvärmning och lägre belastning spelar roll för utfallet [12].

Mannitolprovokation utförs genom att patienten får andas in stigande doser av mannitolpulver från en inhalator [10]. Maximalt 8 dossteg ges med kort intervall. FEV₁ mäts före provokation och efter varje dos. Testet anses positivt då FEV₁ minskat ≥15 procent från ut-

FIGUR 3. Resistans och reaktans hos frisk individ kontra individ med astma



FIGUR 4. Resultat från ett kvävgasutsköljningstest (multiple breath washout)



gångsvärdet eller ≥ 10 procent mellan två konsekutiva doser. Metoden har fördelen att den inte kräver speciell utrustning och är därmed tillgänglig i primärvården.

Riktlinjerna från europeiska lungföreningen (ERS) föreslår att direkta provokationer används i utredningen av astma hos vuxna personer i specialistvården om man inte har kunnat påvisa signifikant svar på bronkdilaterande läkemedel eller förhöjda nivåer av utandad kväveoxid [13]. Övriga riktlinjer anger inga tydliga indikationer angående val av provokationsmetod.

Bronkiella provokationer utförs inte som rutin vid uppföljning av patienter med etablerad diagnos, såvida man inte utvärderar om diagnosen är korrekt. Det finns dock vetenskapligt stöd för att man skulle kunna använda indirekta provokationer, till exempel mannitol, för att styra doseringen av inhalationssteroid [14].

Utandad kväveoxid

Utandad kväveoxid är en markör för typ 2-inflammation, det vill säga inflammation som huvud-

sakligen drivs via eosinofila celler, mastceller och medfödda lymfocytceller. Förhöjda nivåer vid astma visades redan på 1990-talet [15], men det har tagit tid för metoden att bli standardiserad, få stöd i riktlinjer och användas i kliniskt bruk [13, 16].

ERS föreslår att mätning av utandad kväveoxid kan användas redan i primärvården i utredningsförloppet hos vuxna, om ett negativt svar på bronkdilatationstest uppvisas men klinisk misstanke kvarstår [13]. I dessa riktlinjer har man valt en övre normalgräns på 50 miljarddelar (ppb) för att stödja diagnos. Gränsen innebär hög specificitet, men samtidigt inte så bra känslighet. ERS riktlinjer för astmadiagnostik hos barn föreslår att metoden kan användas tidigt i det diagnostiska flödet och då med en övre normalgräns på 25 ppb för att styrka astmamisstanken och motivera fortsatt utredning, trots normal dynamisk spirometri och utebliven effekt av bronkdilaterande läkemedel [16].

De senaste riktlinjerna från Storbritannien [17] tar användningen ett steg längre genom att föreslå mätning av utandad kväveoxid som ett första steg i astmautredningen. Socialstyrelsens nationella riktlinjer [7] och GINA (Global Initiative for Asthma) [3] beskriver dock ett begränsat stöd för metoden vid utredning av astma.

Utandad kväveoxid kan användas för att styra behandlingen med sannolika vinster avseende framtida exacerbationer, enligt en nyligen publicerad metaanalys [18]. Tidigare arbeten har visat att en ökning av koncentrationen kväveoxid i utandningsluft med >30 procent och en minskning med >40 procent är relaterade till försämring respektive förbättring av astmakontroll [19].

Andra sätt att påvisa avvikande lungfunktion vid astma

Dynamisk spirometri är inte en känslig metod för att påvisa påverkan på de perifera luftvägarna [20], vilket är vanligt förekommande vid astma [21]. Däremot kan oscillometri och kvävgasutsköljning användas för att påvisa detta.

Oscillometri är en enkel metod för undersökning av lungornas mekaniska egenskaper [22]. Patienten andas med lugna andetag genom ett munstycke som är anslutet till en flödesmätare. En oscillator genererar små tryckvågor med frekvenser mellan 5 och cirka 30 hertz (Hz) som sätter patientens lungor i rörelse. Med hjälp av tryck- och flödesmätningar kan impedansen i lungan beräknas. Impedansen delas upp i resistans (R, flödesmotstånd) och reaktans (X). Resistansen avspeglar i huvudsak bronksystemets dimensioner. Reaktansen avspeglar lungans styvhet (elastans) och inertansen i systemet, det vill säga den kraft som krävs för att sätta luftpelaren i rörelse. Resultatet av mätningen presenteras i ett diagram där resistans och reaktans avsätts mot oscillationsfrekvens (Figur 3). Kurvans skärningspunkt med nollinjen är systemets resonansfrekvens (f_{res}). Hos en frisk medelålders individ har reaktansen i regel lätt negativa värden och f_{res} ligger vid cirka 10 Hz [23].

Patologiska oscillometrifynd vid astma är hög resistans och låg (mera negativ) reaktans [24]. Avvikelsena tenderar att öka med astmans svårighetsgrad, har en relation till graden av kontroll och kan användas för uppföljning [25-27]. Det finns dock ingen nära

relation mellan graden av obstruktion mätt med dynamisk spirometri och oscillometri. Patologisk oscillometri ses inte helt sällan hos astmapatienter med normal dynamisk spirometri, vilket tyder på att oscillometri skulle kunna vara en känsligare metod för att påvisa sjukdomen [28]. Det förekommer dock även att oscillometri är normal hos individer med spirometrisk obstruktion [29], vilket kan bero på att metoderna utförs under olika förhållanden (tidal andning jämfört med forcerad utandning) samt att hyperinflationen, som är vanlig vid astma, kan påverka de me-

»Patologiska oscillometrifynd vid astma är hög resistans och låg (mera negativ) reaktans.«

kaniska egenskaperna som fångas med oscillometri. Ytterligare en begränsning är att det inte finns någon validering av metoden för att demonstrera vilken typ av patofysiologiska processer som fångas och i vilken luftvägsgeneration.

Oscillometri kan användas för att mäta svaret på bronkdilatation. Gränsen för signifikant förändring är mera studerad hos barn, men ännu inte helt utredd hos vuxna. Den största studien hittills av bronkdilatation hos vuxna utfördes i Sverige [30] och föreslog -29 procent för R_s och +45 procent för X_s som gränser för signifikant svar. Hos barn tycks det krävas lite större effekter för att nå signifikans [22].

Kvävgasutsköljning är en metod där ventilationsfördelning i lungorna studeras. Ojämn ventilationsfördelning uppstår som en konsekvens av luftvägsobstruktion och/eller luftvägsavstängning, vilka båda är typiska kännetecken för astma. Testet innebär att utsköljningsförloppet för kvävgas studeras under samtidig inandning av 100 procent syrgas. Två olika tekniker kan användas: registrering under ett andetag, vanligtvis en vitalkapacitet (single breath washout, SBW), eller registrering under tidal andning, (multiple breath washout, MBW). MBW ger mer information och är applicerbart i en större patientgrupp, men SBW är mindre tidskrävande och kan i vissa fall vara tillräckligt. MBW ger information om ventilationsfördelningen i lungan som helhet, vilket uttrycks som lung clearance index (LCI), och specifikt i konduktiva luftvägar (S_{cond}) samt mer perifert, i nivå med ingången till acinära luftvägar (S_{acin}). Därtill beräknas vilovolumen (funktionell residualkapacitet, FRC).

Att genomföra en MBW-mätning tar vanligtvis 3-5 minuter för en vuxen person med friska lungor. Enligt riktlinjer ska man göra tre mätningar och det finns behov av väntetid däremellan. Därmed tar ett MBW-test totalt cirka 15-25 minuter att utföra hos en frisk person. Tiden ökar om ventilationsjämnhet föreligger. LCI beräknas genom att summera volymen av alla andetag under testets gång och dividera med FRC och är således ett mått på hur många gånger den egna lungvolymen (FRC) måste omsättas för att skölja ut kvävgasen. Vid ventilationsjämnhet ökar LCI efter-

som mer luft måste omsättas för att eliminera kvävgasen från dåligt ventilerade partier.

Varje andetag under utsköljningen kan visualiseras som ett exspirogram, där utandad kvävgaskoncentration plottas mot utandad volym. I slutet av utandningen (fas III) töms luft från perifer luftvägar (Figur 4). Vid ökad ventilationsjämnhet kommer lutningen på fas III att öka, eftersom sämre ventilerade partier töms med en längre tidskonstant och luften från dessa partier innehåller en högre halt kvävgas. Detta beror på att den föregående inandningen av syrgas inte spätt ut de sämre ventilerade områdena i samma utsträckning. Genom att studera hur lutningen på fas III förändras under utsköljningen kan S_{cond} och S_{acin} definieras.

Den stora styrkan med MBW-metoden är att den är genomförbar i en bred patientgrupp, då den endast kräver vanlig andning. Spädbarn kan undersökas genom att munstycket byts mot en mask som placeras över näsa och mun medan barnet sover. Dessutom kan personer som har svårt att genomföra olika andningsmanövrer, vilket krävs vid bland annat dynamisk spirometri, lättare genomföra test med tillfredsställan-

TABELL 1. Jämförelse av ett flertal parametrar mellan de tre lungfunktions-testerna dynamisk spirometri, oscillometri och kvävgasutsköljning (multiple breath washout, MBW). Adapterad från [37]

Parameter	Dynamisk spirometri	Oscillometri	Kvävgasutsköljning (MBW)
Fördelar	<ul style="list-style-type: none"> • Väletablerad • Portabel utrustning finns • Hög reproducerbarhet 	<ul style="list-style-type: none"> • Mäter under tidal andning • Portabel utrustning finns • Tideffektiv 	<ul style="list-style-type: none"> • Mäter under tidal andning • Ger omfattande information om perifer luftvägsengagemang
Nackdelar	<ul style="list-style-type: none"> • Okänslig för påverkan av perifera luftvägar • Forcerad manöver 	<ul style="list-style-type: none"> • Svårtolkad för den oerfarne • Resultat från olika modaliteter ej jämförbara 	<ul style="list-style-type: none"> • Begränsad till specialistlaboratorium • Tidskrävande
Mätprincip	Flödesmätare registrerar flöde och beräknar volym	Tryckvägar sänds ut i luftvägs-trädets. Tryck och flöde registreras, varefter impedans beräknas	Elimination av kvävgas från lungorna följs genom andning av ren syrgas. Flöde, syrgas- och koldioxidkoncentration mäts, varefter kvävgaskoncentrationen beräknas indirekt
Känslighet för perifer luftvägsreaktion	+	++	+++
Andningsmanöver	Maximalt forcerad expiration	Tidal andning	Tidal andning
Huvudsakliga variabler som erhålls	FEV ₁ , FVC, FEV ₁ /FVC	R _s , R ₂₀ , R ₅ -R ₂₀ , AX, X ₅ , f _{res}	LCI, FRC, S _{cond} , S _{acin}
Krav på patient-medverkan	+++	+	+
Målgrupp	Från cirka 5-6 års ålder och uppåt	Från cirka 4 års ålder och uppåt	Från spädbarnsålder och uppåt
Fysiologisk information	Ventilationsförmåga	Resistans och reaktans	Ventilationsdistribution och lungvolym
Referensvärden	+++	+	+

de kvalitet. Ytterligare en fördel med metoden är att den påvisar patologi tidigt i sjukdomsförloppet. Studier har visat att personer med symtom förenliga med astma uppvisar patologiska MBW-fynd trots normal dynamisk spirometri. Detta har observerats hos både barn [31] och vuxna [32]. Även om ventilationsojämnhet förekommer vid alla svårighetsgrader av astma, ökar förekomsten med sjukdomens svårighetsgrad. Ventilationsojämnhet mätt med MBW har även visats

»Vikten av att inte begränsa sig till ett diagnostiskt test vid astmautredning kan inte nog understrykas.«

korrelera med astmakontroll och exacerbationer [27]. På liknande sätt har S_{acin} relaterats till framtida exacerbationer och visats kunna ha potential att ge underlag för dosjustering av inhalationssteroider vid astma [33, 34]. I linje med det sistnämnda kan informationen från oscillometri och kvävgasutsköljning kombineras för att styra behandling vid svårare astma [35]. Nyligen publicerades referensvärden för LCI och FRC inom ramen för Global Lung Function Initiative [36], vilket var ett viktigt steg för metodens kliniska implementering.

Betydelsen av utbildning för att höja undersökningskvalitet
Dynamisk spirometri är den metod som används mest och har kommit längst angående utbildningsinsatser. Det är viktigt att personen som utför undersökningen har god kunskap om utrustningen och dess handhavande (kalibrering, att känna igen vanliga fel), instruerar patienten korrekt och upptäcker eventuella fel som patienten gör i samband med undersök-

ningen. Dessa aspekter täcks i spirometri-kortkursutbildningen i Sverige.

Utbildning är viktig även för personal som utför övriga undersökningar. Vid oscillometri är det viktigt att ge stöd för kinderna medan patienten andas som vanligt och inte stänger glottis vid undersökningen. Vid kvävgasutsköljning är det viktigt med en lugn undersökningsmiljö så att patienten kan andas regelbundet och avslappnat. Det är också viktigt att undersökaren är väl förtrogen med utrustningen och känner till möjliga felkällor, till exempel läckage.

Sammanfattning

För att bekräfta den kliniska astmamisstanken och ställa diagnos krävs ofta att flera olika lungfunktionsundersökningar utförs, där dynamisk spirometri med bronkdilatationstest i regel är förstahandsval. Vid negativt svar, men fortsatt klinisk misstanke, kan vidare utredning övervägas. Flera nyligen publicerade riktlinjer lyfter fram betydelsen av utandad kvävemoxid tidigt i det diagnostiska flödet samt diskuterar gränsen för signifikant svar på bronkdilatationstest.

Vikten av att inte begränsa sig till ett diagnostiskt test vid astmautredning kan inte nog understrykas. Ett flertal metoder finns i dag tillgängliga inom svensk sjukvård som ger kompletterande information och bör användas för att läkaren ska kunna diagnostisera astma baserat på objektiva fynd. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Sanna Kjellberg har erhållit arvode för utbildningsinsatser från Intramedic AB. Andrei Malinovski har fått stöd från NIOX (tillverkare av NO-utrustning) i form av NO-sensorer för en akademisk, prövarinitierad studie och arvode för att delta i en rådgivande kommitté för Chiesi. Per Wollmer har fått arvode för föreläsningar från Intramedic AB och Chiesi.

- Claudia Dührkop, PhD, har bidragit till illustrationerna.

Citera som: *Läkartidningen. 2025;122:24156*

REFERENSER

- Nätverket för astma-, allergi- och KOL-intresserade allmänläkare (NAAKA); Romberg K, Sandelowsky H. Dynamisk spirometri och PEF-mätning. Tolkning och klinisk tillämpning. Juli 2023. https://www.naaka.se/images/pdf/NAAKA_Spirometridokument_2023.pdf
- Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J*. 2022;60(1):2101499.
- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2024. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf
- Ye Q, Liao A, D'Urzo A. FEV1 reversibility for asthma diagnosis: a critical evaluation. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(4):265-7.
- Khaleva E, Rattu A, Brightling C, et al; COMSA Working Group in the 3TR Consortium. Development of core outcome measures sets for paediatric and adult severe asthma (COMSA). *Eur Respir J*. 2023;61(4):2200606.
- Nätverket för astma-, allergi och KOL-intresserade allmänläkare (NAAKA). PEF-kurva och paketår - registrering och tolkning. 14 jan 2024. <https://naaka.se/index.php/kliniska-verk-tyg2?task=weblink.go&id=36>
- Nationella riktlinjer för vård vid astma och KOL. Stöd för styrning och ledning. Stockholm: Socialstyrelsen; 2020. Artikelnr 2020-12-7135.
- Cockcroft D, Davis B. Direct and indirect challenges in the clinical assessment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;103(5):363-9; quiz 369-72, 400.
- Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, et al; Bronchoprovocation Testing Task Force. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur Respir J*. 2017;49(5):1601526.
- Hallstrand TS, Leuppi JD, Joos G, et al; American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS) Bronchoprovocation Testing Task Force. ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect airway challenge testing. *Eur Respir J*. 2018;52(5):1801033.
- Tepper RS, Wise RS, Covar R, et al. Asthma outcomes: pulmonary physiology. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(3 Suppl):S65-87.
- Carlsen KH, Engh G, Mørk M. Exercise-induced bronchoconstriction depends on exercise load. *Respir Med*. 2000;94(8):750-5.
- Louis R, Satia I, Ojanguren I, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of asthma in adults. *Eur Respir J*. 2022;60(3):2101585.
- Lipworth BJ, Short PM, Williams PA, et al. A randomized primary care trial of steroid titration against mannitol in persistent asthma: STAMINA trial. *Chest*. 2012;141(3):607-15.
- Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J*. 1993;6(9):1368-70.
- Gaillard EA, Kuehni CE, Turner S, et al. European Respiratory Society clinical practice guidelines for the diagnosis of asthma in children aged 5-16 years. *Eur Respir J*. 2021;58(5):2004173.
- National Institute for Health and Care Excellence. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management (BTS, NICE, SIGN). NICE guideline NG245. 27 nov 2024. <https://www.nice.org.uk/guidance/NG245>
- Korevaar DA, Damen JA, Heus P, et al. Effectiveness of FeNO-guided treatment in adult asthma patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2023;53(8):798-808.
- Michils A, Baldassarre S, Van Muylem A. Exhaled nitric oxide and asthma control: a longitudinal study in unselected patients. *Eur Respir J*. 2008;31(3):539-46.
- Woolcock AJ, Vincent NJ, Macklem PT. Frequency dependence of compliance as a test for obstruction in the small airways. *J Clin Invest*. 1969;48(6):1097-106.
- Usmani OS, Singh D, Spinola M, et al. The prevalence of small airways disease in adult asthma: a systematic literature review. *Respir Med*. 2016;116:19-27.
- King GG, Bates J, Berger KI, et al. Technical standards for respiratory oscillometry. *Eur Respir J*. 2020;55(2):1900753.
- Wollmer P, Frantz S, Engström G, et al. Fixed ratio or lower limit of normal for the FEV1/VC ratio: relation to symptoms and extended lung function tests. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2017;37(3):263-9.
- Cavalcanti JV, Lopes AJ, Jansen JM, et al. Detection of changes in respiratory mechanics due to increasing degrees of airway obstruction in asthma by the forced oscillation technique. *Respir Med*. 2006;100(12):2207-19.
- Abdo M, Watz H, Veith V, et al. Small airway dysfunction as predictor and marker for clinical response to biological therapy in severe eosinophilic asthma: a longitudinal observational study. *Respir Res*. 2020;21(1):278.
- Gao F, Lei J, Zhu H, et al. Small airway dysfunction links asthma exacerbations with asthma control and health-related quality of life. *Respir Res*. 2024;25(1):306.
- Kraft M, Richardson M, Hallmark B, et al; ATLANTIS study group. The role of small airway dysfunction in asthma control and exacerbations: a longitudinal, observational analysis using data from the ATLANTIS study. *Lancet Respir Med*. 2022;10(7):661-8.
- Kim SR, Park KH, Son NH, et al. Application of impulse oscillometry in adult asthmatic patients with preserved lung function. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2020;12(5):832-43.
- Qvarnström B, Engström G, Frantz S, et al. Impulse oscillometry indices in relation to respiratory symptoms and spirometry in the Swedish Cardiopulmonary Biomechanics Study. *ERJ Open Res*. 2023;9(5):00736-2022.
- Johansson H, Wollmer P, Sundström J, et al. Bronchodilator response in FOT parameters in middle-aged adults from SCAPIS: normal values and relationship to asthma and wheezing. *Eur Respir J*. 2021;58(3):2100229.
- Singer F, Abbas C, Yammine S, et al. Abnormal small airways function in children with mild asthma. *Chest*. 2014;145(3):492-9.
- Siebeneichler AS, Schumann DM, Karakioulaki M, et al. Single and multiple breath nitrogen washout compared with the methacholine test in patients with suspected asthma and normal spirometry. *BMJ Open Respir Res*. 2024;11(1):e001919.
- O'Sullivan CF, Nilsen K, Borg B, et al. Small airways dysfunction is associated with increased exacerbations in patients with asthma. *J Appl Physiol* (1985). 2022;133(3):629-36.
- Farah CS, King GG, Brown NJ, et al. Ventilation heterogeneity predicts asthma control in adults following inhaled corticosteroid dose titration. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(1):61-8.
- Tang FSM, Rutting S, Farrow CE, et al. Ventilation heterogeneity and oscillometry predict asthma control improvement following step-up inhaled therapy in uncontrolled asthma. *Respirology*. 2020;25(8):827-35.
- Ramsey KA, Stanojevic S, Chavez L, et al; GLI MBW task force members. ERS technical standard: Global Lung Function Initiative reference values for multiple breath washout indices. *Eur Respir J*. 2024;64(6):2400524.
- Brashier B, Salvi S. Measuring lung function using sound waves: role of the forced oscillation technique and impulse oscillometry system. *Breathe* (Sheff). 2015;11(1):57-65.
- Astma hos barn och vuxna. Behandlingsrekommendation. Mars 2023. Uppsala: Läkemedelsverket; 2023.

SUMMARY

Pulmonary function testing in asthma

Spirometry with bronchodilator test is the most frequently used test for asthma diagnosis.

PEF variability can prove variable airflow obstruction when asthma was not confirmed by spirometry with bronchodilator test.

Bronchial challenge tests can demonstrate airway hyperresponsiveness.

Measuring exhaled nitric oxide received increased support in the recent asthma diagnosis guidelines.

Peripheral airways involvement is common in asthma, can occur despite normal spirometry and be identified by oscillometry and nitrogen gas washout.

It is important to continue investigation even if a certain diagnostic test shows negative results when the clinical asthma suspicion persists.