

# Risikofaktorer for Astma hos Voksne



**RAV II**

## Resume

Astma og allergi er kraftigt stigende i Danmark. Årsagen til den stigende forekomst af astma og allergi er ukendt, men sættes normalt i forbindelse med en række faktorer som er knyttet til den vestlige livsstil. Udsættelse for luftforurening på arbejdspladser er en vigtig faktor for udviklingen af astma.

Formålet med RAV II er at undersøge forekomsten af astma, høfeber og allergi unge og voksne danskere samt beskrive sammenhænge med arbejds- og miljømæssige risikofaktorer. RAV II er en befolkningsundersøgelse af knap 17.000 personer i alderen 15-62 år. Deltagerne i undersøgelsen besvarer spørgsmål om risikofaktorer for astma, høfeber og allergi og deltager i en lægeundersøgelse. RAV II er en fortsættelse af basisundersøgelsen, RAV I, som beskrev forekomsten af astma og høfeber hos 7.271 yngre voksne i Danmark i 2003. Resultaterne af RAV II vil foreligge om 5 år og blive formidlet til offentligheden og i videnskabelige tidsskrifter.

RAV-undersøgelserne ønskes gentaget i de næste mange år, og RAV II er dermed første vigtige skridt i dette perspektiv. Det lange tidsperspektiv og den systematiske undersøgelse er vigtig for at kunne se sammenhænge og konsekvenser og dermed skabe rationel værdi af forskningen. Forskningen i årsagerne til astma, høfeber og allergi giver mulighed for at pege på forebyggelse, hvilket er vigtigt for lidelser af denne type, der nok kan behandles, men ikke helbredes, når de først er opstået. Den samfundsøkonomiske betydning heraf illustreres af, at der er tale om sygdomme, som overvejende rammer personer i den erhvervsaktive alder og medfører sygefravær og risiko for tidlig død.

## Baggrund

I de senere årtier har en lang række undersøgelser vist, at astma og allergi er kraftigt stigende i den vestlige verden. I Danmark er punktprævalensen af selvrapporeret astma steget fra 2,9% i 1987 til 6,4% i 2005 (1). Denne stigning er et af de væsentligste uløste samfundsproblemer med stor betydning for livskvaliteten, beskæftigelse og økonomi. I modsætning til mange andre kroniske lidelser, der primært rammer ældre, påvirker astma og allergi også personer i den erhvervsaktive alder og giver anledning til nedsat arbejdsevne med alvorlige socioøkonomiske konsekvenser for den syge og produktionstab for samfundet (2-7). Astma og allergi betragtes tit som relativt lette sygdomme, der nok kan give ubehag, men ikke anses for farlige på samme måde som f.eks. hjertekarsygdomme. Undersøgelser har dog vist, at risikoen for at dø af astma, mens man endnu er i den erhvervsaktive alder, er øget for både kvinder og mænd (8).

Årsagen til den stigende forekomst af astma og allergi er ukendt, men sættes normalt i forbindelse med den vestlige livsstil bl.a. øget tid indendørs, bedre isolering af huse, ændret eksponering for allergener og endotoxin, øget forbrug af antibiotika og kostændringer. Genetiske ændringer kan næppe forklare den observerede stigning, da den er sket så hurtigt. Derimod synes gen-miljø interaktioner at være en mere sandsynlig årsag. Erhvervsmæssige eksponeringer er en vigtig faktor for udvikling af astma. Der findes på nuværende tidspunkt omkring 250 kendte luftvejssensibiliserende stoffer alene i arbejdsmiljøet (9). Der er en øget risiko for astma hos ansatte med hyppig udsættelse for irriterende stoffer bl.a. i rengøringsbranchen (10-12). Dette kan skyldes kronisk lav-dosis eksponering for luftvejsirriteranter, hvis betydning for udvikling af astma ikke er afklaret. Desuden antyder vores egne undersøgelser, at visse fag og brancher har en øget hyppighed af rhinitis (13)

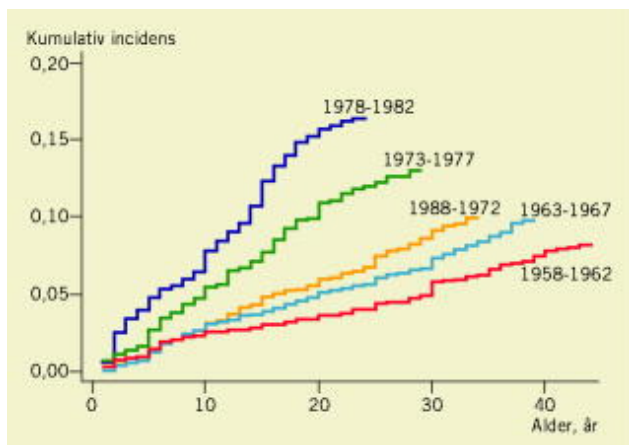
Det vides ikke, hvor stor en del af det samlede sygefravær eller den samlede udstødning fra arbejdsmarkedet, der skyldes astma eller allergi. Men vi ved, at mange unge mennesker må opgive deres job eller uddannelse på grund af overfølsomhed, og man ved kun lidt om risikofaktorer for udvikling eller forværring af astma og allergi blandt unge i opvækst. Nogle grupper er specielt sårbare, hvilket kan være relateret til genetisk disposition for astma eller atopi. Selvom yngre mennesker er relativt sunde sammenlignet med f.eks. børn og ældre, er omkring 30% af de unge atopikere, hvilket øger risikoen for udvikling af arbejdsbetinget astma forårsaget af især højmolekylære stoffer. Da reduceret eksponering for de faktorer, der forårsager astma og allergi, er afgørende for forløbet af arbejdsbetinget astma, er det af stor betydning for forebyggelsen, at identificere risikofaktorer for astma og allergi i arbejdsmiljøet.

I tidligere epidemiologiske studier af arbejdsrelateret astma har hovedvægten oftest været lagt på at opnå valide mål for astmadiagnosen. I det arbejds- og miljømedicinske forskningsfelt stilles der imidlertid stigende krav til, at der i veludvalgte, epidemiologiske studier også estimeres pålidelige udtryk for eksponering. For at etablere dosis respons sammenhænge mellem relevante eksponeringer i hver branche og udvikling af astma og allergi er det centralt at estimere den aktuelle eksponering indenfor hvert af områderne. I tidligere undersøgelser er dette helt overvejende gjort via selvrapporerede oplysninger om branche eller eksponeringer (14, 15) eller ved at koble selvrapporerede oplysninger til job eksponerings matricer (JEM), som vurderer sandsynligheden for eksponering på baggrund af oplysning om fag (16). JEM har ligeledes været anvendt i epidemiologiske undersøgelser af KOL, der har vist, at eksponering for dampe, gasser, støv og røg er associeret med en øget risiko for KOL (17) og kronisk bronkitis (18). En undersøgelse ligeledes med brug af JEM viste en øget mortalitet blandt svenske bygningsarbejdere med eksponering for uorganisk støv (19)

## RAV I - undersøgelsen

Risikofaktorer for Astma hos Voksne (RAV) er en stor prospektiv befolkningsundersøgelse, der på lang sigt giver mulighed for at opnå uvurderlig viden om væsentlige personlige, miljø- og erhvervsmæssige risikofaktorer for opståen og forløb af astma og allergiske sygdomme. Undersøgelsen følger protokollen fra "European Community Respiratory Health Survey" (ECRHS).

I basisundersøgelsens fase 1 (2002-5), blev der ved spørgeskemaundersøgelse til 2.000 tilfældigt udvalgte personer mellem 20 og 44 år i hvert af fem amter (responsrate 73%) indsamlet et stort datamateriale fra en populations-baseret kohorte (7.271) i fem amter (20, 21). Disse data er basis for to igangværende ph.d.-projekter. I fase 2 (2003-5) blev der gennemført kliniske undersøgelser på et tilfældigt udtræk svarende til 20% af alle der besvarede screeningsspørgeskemaer samt alle med astma-lignende symptomer debuteret efter 16 års alderen. Fase 2 af undersøgelsen bestod af et uddybende standardiseret interview og kliniske undersøgelser med måling af lungefunktion, bronkial provokationstest, hudprøvetest med standard inhalationsallergener, opsamling af kondenseret udånding og blodprøver. De kliniske undersøgelser i fase 2 omfattede 1.192 personer hvor af ca. 1/3 del havde astma. Data fra de kliniske undersøgelser er bearbejdet og analyserne er i gang. Delprojekter omfatter fag- og branchekodning (inklusive interviews), analyse af inflammatoriske markører i udåndingsluft, oxidativt stress, anti-oxidant genpolymorfier, luftforurening (i samarbejde med Danmarks Miljøundersøgelser), cellemedieret regulering af immunrespons, sammenhæng mellem selen og astma (SARI) samt et teenager-kohorte studie (ROCCA). SARI og ROCCA er internationale demonstrationsprojekter under The Global Allergy and Asthma European Network, GA<sup>2</sup>LEN.



Figur 1. Kumulativ incidens af astma med alder for femårskohorter født i perioden 1958-1982.

RAV undersøgelsens spørgeskemadata viste en prævalens af aktuel astma på 7,0, hvilket var næsten en fordobling i forhold til prævalensen ved en sammenlignelig undersøgelse i 1992, samt en progressivt stigende beregnet incidens af astma især i de yngste årgange født mellem 1973 og 1982, som illustreret i figur 1 (20). Astma er således et stigende problem blandt den yngre del af arbejdsstyrken. Nye undersøgelser tyder på at stigningen muligvis er ved at flade ud (22). Et andet resultat var at opvækst på en gård med husdyr beskytter mod udvikling af astma og rhinitis (21).

## Perspektiver

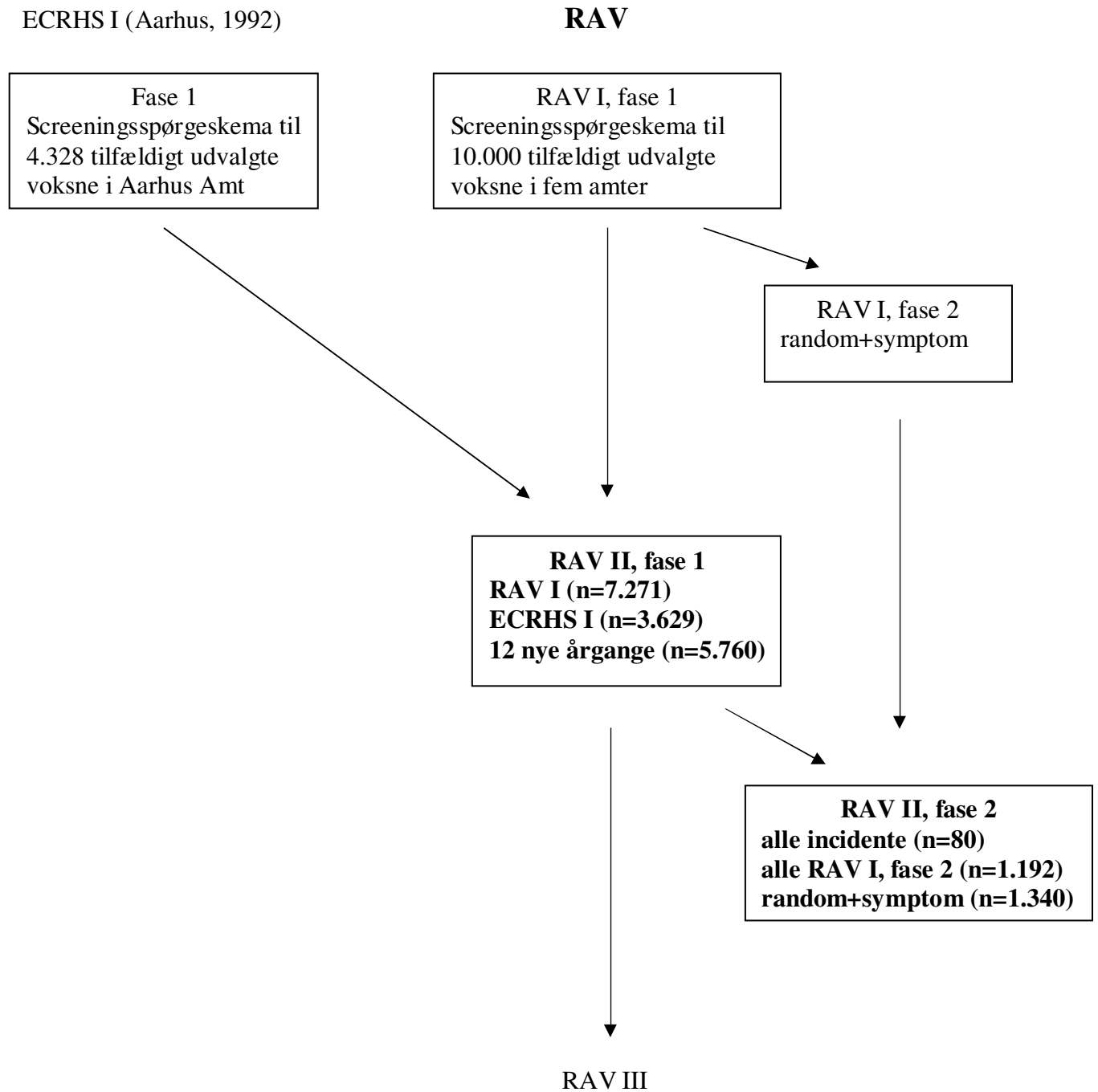
RAV II projektet vil kunne give svar på om den stigende incidens og prævalens af astma hos yngre voksne er reel, eller om der er tale om en stigning som følge af øget fokus på sygdommen, tidligere diagnosticering eller ændret diagnostisk praksis. Den relativt korte opfølgingsperiode vil gøre det muligt at indhente detaljerede oplysninger om arbejds- og miljømæssige eksponeringer fra personer med astma og rhinitis, som er debuteret siden basis-undersøgelsen (RAV I). Det prospektive design vil endvidere gøre det muligt at identificere specielt sårbare grupper i befolkningen, hvor man skal være særligt opmærksom på forebyggende foranstaltninger, idet man ikke kan helbredes for lidelserne, når de først er opstået. Ved registerkobling kan der opnås viden

om studiepopulationens erhvervstilknytning, medicinforbrug, brug af sundhedsydelser samt økonomiske konsekvenser af astma. Hvis stigningen i incidensen af astma viser sig at være reel, vil RAV II kunne give svar på, om der er tale om en kohorteffekt og beskrive beskyttende effekter. Desuden er formålet at vedligeholde og udbygge de kompetencer, der er opnået i de involverede centre i forbindelse med RAV- projektet samt danne basis for fortsat ekstern finansiering af delprojekter fra offentlige og private fonde.

## **Formål**

- At undersøge incidensen og ændringer i prævalensen af astma, rhinitis og allergi blandt yngre voksne i Danmark med henblik på at følge udviklingen i disse sygdomme.
- At beskrive arbejds- og miljømæssige risikofaktorer associeret med incidensen og prognosen for voksenastma, rhinitis og allergi med henblik på rationel forebyggelse.
- At beskrive de helbredsmæssige og socio-økonomiske konsekvenser af astma, rhinitis og allergi med henblik på at tilvejebringe et rationelt grundlag for prioritering af sundhedsydelser.

## Flow diagram for RAV



## Design

### *Studiedesign*

Det planlagte studie har et prospektivt design, idet der er tale om en henholdsvis syv og 17 års follow-up undersøgelse af oprindelig 20-44 årige tilfældigt udvalgte danskere i de daværende Fyns, Vejle, Ribe, Nord- og Sønderjyllands amter, benævnt RAV kohorten og det daværende Århus Amt, benævnt Århus kohorten. Herudover foretages basis-undersøgelse af en ny yngre kohorte af 15-26 årige tilfældigt udvalgt i Region Nord, Midt og Syd.

### *Studiepopulation*

RAV II studiepopulationen består af alle, der deltog i RAV basis-undersøgelsens fase 1 (n=7.271). Endvidere udvides RAV II undersøgelsen med et 6. center, Afd. for Miljø- og Arbejdsmedicin, Institut for Folkesundhed, Århus Universitet. Århus var et af de 48 oprindelige ERCHS centre. Århus kohorten fra 1992 består af 3.629 tilfældigt udtrukne 20-44 årige (23). Kohorten var også med i den opfølgende spørgeskemaundersøgelse (ECHRS II) 1999-2001, hvor 79% af de 3.629 (2.866) deltog (24).

Med henblik på fortsat epidemiologisk overvågning suppleres kohorten med 5.760 nye personer i alderen 15-26 år, som udvælges tilfældigt i de seks tidligere amter efter samme metode, som der blev anvendt i RAV basis-undersøgelsen. Denne yngre kohorte er specielt interessant, fordi den giver mulighed for at beskrive sammenhæng mellem valg af uddannelse og udvikling af astma og rhinitis efter valg af uddannelse i en population med øget sårbarhed som følge af højere andel med atopi end blandt voksne.

### *Overvågning af incidensen og ændringer i prævalensen af astma., rhinitis og KOL*

*RAV II, fase 1:* Et kort screeningsspørgeskema inkl. standard ECRHS spørgsmål udsendes til hele studiepopulationen. Spørgeskemaet besvares via Internettet eller sendes som almindelig post. Den samlede RAV II, fase 1 kohorte udgør således 16.660 personer.

### *RAV II, fase 2:*

Alle personer i de oprindelige kohorter, som deltog i klinisk undersøgelse (fase 2) og alle som ved screeningsspørgeskemaundersøgelsen rapporterer debut af astma, rhinitis eller KOL siden basis-undersøgelsen (n= ca. 2.500), samt alle i den nye yngre kohorte med symptomer forenelig med astma (n= ca. 400) og en sub-population bestående af tilfældigt udvalgte personer svarende til 20% af denne kohorte (n=1.152) inviteres til et interview og en klinisk undersøgelse med måling af lungefunktion, bronkial provokationstest, standardpriktest og blodprøver i et af projektets lokale centre. Den samlede kohorte, som inviteres til interview og klinisk undersøgelse omfatter således ca. 4.000 personer, hvoraf det forventes at ca. 60% vil deltage svarende til ca. 2.400 personer.

### *Outcome*

I studiet undersøges fem mål for outcome: Allergi, astma, rhinitis, KOL og fald i lungefunktion. Allergi, astma og rhinitis klassificeres på baggrund af selvrapporterede oplysninger, mens KOL og fald i lungefunktion klassificeres på basis af lungefunktionsundersøgelse.

### *Eksponeringsvurdering*

Eksponeringsvurderingen foretages ved brug af forskellige metoder. Ved screeningsundersøgelsen (fase 1) anvendes dels selvrapporterede oplysninger om udsættelse for gasser, dampe, støv eller røg

og dels JEM for astma og KOL på baggrund af oplysninger om det nuværende eller seneste job. Ved den kliniske undersøgelse (fase 2) indsamles eksponeringsoplysninger ved ECRHS job modul interview af alle deltagere suppleret med detaljerede eksponeringsoplysninger fra deltagere med debut eller forværring af allergi eller luftvejslidelser i follow-up perioden.

Alle job kodes i henhold til den internationale standard for klassifikation af fag, ISCO-88. For astma anvendes to eksponeringsestimater. Dels grupperes alle job i 26 kategorier af potentielle høj risiko jobs og en reference gruppe og dels anvendes en to-dimensional astma specifik JEM med jobkoder på den ene akse og eksponeringskategorier på den anden. Eksponeringsaksen omfatter 22 eksponeringsgrupper, som inkluderer 18 høj risiko grupper baseret på kendte risikofaktorer for arbejdsbetinget astma inddelt i høj-molekylære stoffer, lav-molekylære stoffer, blandet miljø eller irritant peaks og fire lav risiko astmagene stoffer eller miljøer, som omfatter udstødning, tobaksrøg i omgivelserne, mulige irritanter og lav risiko antigener. JEM eksponeringskategorierne inddeles yderligere i to grupper, ethvert høj risiko og ethvert lav risiko stof. For KOL anvendes en KOL specifik JEM, som inddeler job i kategorier med lav, intermedier eller høj sandsynlighed for eksponering for stoffer, som er associeret med KOL.

I et ph.d.-projekt i relation til herværende studie kvalificeres og videreudvikles den astma-specifikke og KOL-specifikke JEM med en ekspertvurdering ved brug af åbne tekstfelter for jobbeskrivelse til modifikation af de klassifikationer, der bestemmes på basis af jobkoden. Ekspertvurderingen forbedrer validiteten af JEM og er derfor af væsentlig betydning for den samlede eksponeringsvurdering. Ph.d.-projektet finansieres som et ordinært stipendium i 3 år.

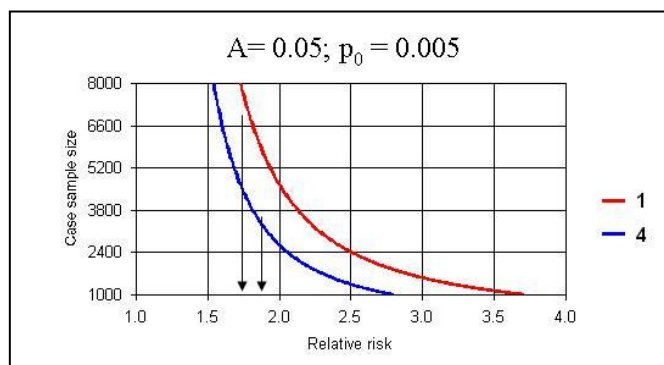
### **Monitering af astmaprognose ved registerkobling**

Den erhvervs-, sociale, og helbredsmæssige betydning af at have voksenastma beskrives ved registerkobling i samarbejde med Center for Anvendt Sundhedstjenesteforskning og Teknologivurdering (CAST), Syddansk Universitet (Jens Olsen). CAST er autoriseret til at trække data fra Danmarks Statistik (lægemiddel-, landspatient-, og sygesikringsregistre). Arbejdsmarkedsrelaterede data (bl.a. oplysninger vedr. sygedagepenge, revalidering, pension og flexjob) hentes fra DREAM registret med opkobling fra Arbejds- og miljømedicinsk Klinik, Odense Universitetshospitalet. Både fase 1 (7271 personer) og fase 2 (1192 personer) fra RAV I indgår i analyserne. Fag og branche er kodet og indgår også i analyserne.

### **Styrkeberegninger**

Et konservativt estimat af den nødvendige undersøgelsespopulation for påvisning af en signifikant stigning på 1,5 % i prævalensen af diagnosticeret astma ( $\alpha = 0,05$  og  $\text{power} = 0,80$ ) er 5.831 personer. Undersøgelsen skønnes at omfatte data fra mindst 10.000 personer. En stigning i incidens på 1 person med nydiagnosticeret astma pr. 1000 personår vil kræve ca. 50.000 personår. Undersøgelsen skønnes at omfatte mindst 60.000 personår.

Med en power på 0.8 vil vi med den nuværende størrelse af projektet have mulighed for at finde en relativ risiko på mellem 1,75 for tilfælde med en ligelig fordeling fx. køn

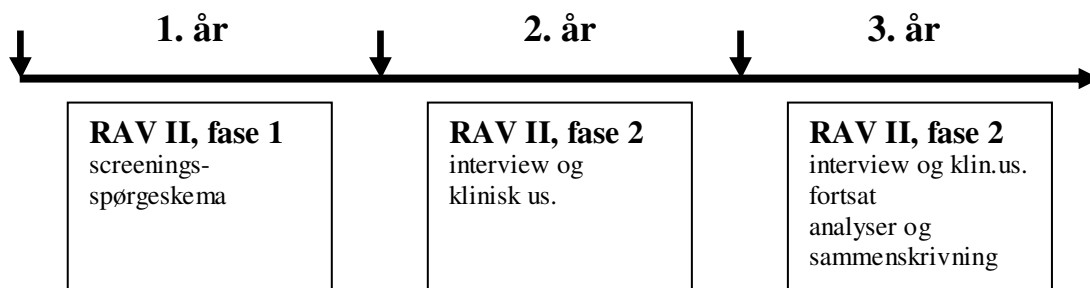




## Plan for analyser, vurdering/evaluering og formidling

Ændringer i astma prævalens og incidens beregnes i forhold til RAV I (7-års follow-up) og ECHRS I (17-års follow-up). Incidens og ændring i astma prævalens undersøges i forskellige brancher og job kategorier. Risikofaktorer identificeres. Ændringer i erhvervmæssige økonomiske, sociale, og helbredsmæssige konsekvenser vil blive analyseret. STATA 8.2 anvendes ved dataanalyser. Fase 1 og fase 2 data analyseres hver for sig. De væsentligste resultater vil være alders- og kønsspecifikke incidenser af astma samt prævalens af astma i de forskellige aldersgrupper, betydning af erhvervs- og miljømæssige risikofaktorer for sygdomsmålene samt sundhedsøkonomiske variable som sygedagpenge, arbejdsløshed, flexjobs, revalideringsydelse, fortidspension, medicin og anvendelse af sygehus. Resultaterne afrapporteres både som videnskabelige artikler og formidling til offentligheden.

### Tidsplan



1. år: 01.06.11-31.05.12:

Analyser af screeningsspørgeskemadata, fremstilling af interview-skema og planlægning af de kliniske undersøgelser

01.06.11-31.07.11

Interview og kliniske undersøgelser

01.08.11-31.05.12

2. år: 01.06.12-31.05.13:

Interview og kliniske undersøgelser

01.06.12-31.12.12

Dataindsamling, datarensning og analyser

01.01.13-31.05.13

3. år: 01.06.13-31.05.14

Artikelskrivning, skrivning af ph.d.-afhandling og formidling

01.06.13-31.05.14

### Forskningens etiske aspekter

RAV-projektets undersøgelsesprotokol er godkendt af Den Centrale Videnskabsetiske Komité. Der er tale om et projekt beskrevet i en protokol med standardprocedurer, som de involverede centre har anvendt både i forskningsprojekter og anvender i daglig klinik. De ansøgte delprojekter er dækket af RAV-projektets godkendelse. Hovedprojektet er godkendt af Datatilsynet. Når der er tale om en udvidelse med et nyt 6. center (Afd. for Miljø- og Arbejdsmedicin, Århus Universitet) søges supplerende godkendelse fra henholdsvis Den Centrale Videnskabsetiske Komité og Datatilsynet

## **Samarbejdspartnere og organisatoriske rammer**

Projektet udgår fra de Arbejds- og miljømedicinske klinikker i Odense, Vejle, Esbjerg, Haderslev og Ålborg, Afd. for Miljø- og Arbejdsmedicin (Instituttet for Folkesundhed, Århus Universitet), Center for Anvendt Sundhedstjenesteforskning og Teknologivurdering (CAST), Syddansk Universitet samt Lungemedicinsk afdeling i Odense. Projektet styres af en bestyrelse med deltagelse fra alle de involverede centre. Der er dannet en velfungerende forskergruppe og de involverede institutioner har bidraget med betydelige interne ressourcer. Indtil nu er to ph.d.- studier tilknyttet projektet. Der er kommet to publikationer og en række videnskabelige præsentationer. Der er desuden lavet et udviklingsarbejde med udvikling af internet-baserede besvarelse af screeningsskemaet, direkte indtastning af alle interview i en internet-baseret fælles database og ved brug af e-learn som i høj grad forbedrer den interne kommunikation i forskergruppen.

## **Referencer**

1. Ekholm O, Kjølner M, Davidsen M, Hesse U, Eriksen L, Christensen AI, Grønbæk M. Sundhed & Sygelighed i Danmark 2005 & udviklingen siden 1987. Statens Institut for Folkesundhed. København, 2006.
2. Mossing R, Nielsen GD. De samfundsøkonomiske omkostninger ved astma i Danmark i 2000. *Ugeskr Læger* 2003; 165: 2646-2649.
3. Vandenplas O, Toren K, Blanc PD. Health and socioeconomic impact of work-related asthma. *Eur Respir J* 2003; 22: 689-697.
4. Larbanois A, Jamart J, Delwiche JP, Vandenplas O. Socioeconomic outcome of subjects experiencing asthma symptoms at work. *Eur Respir J* 2002; 19: 1107-1113.
5. Moscato G, Rampulla C. Costs of occupational asthma and occupational chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:109-14.
6. Hedlund U, Eriksson K, Rönmark E. Socio-economic status is related to incidence of asthma and respiratory symptoms in adults. *Eur Respir J* 2006;28:303-10.
7. Ellison-Loschmann L, Sunyer J, Plana E et al. Socioeconomic status, asthma and chronic bronchitis in a large community-based study. *Eur Respir J* 2007 Jan 10 (Epub ahead of print).
8. Lange P, Ulrik CS, Vestbo J. Mortality in adults with self-reported asthma. Copenhagen City Heart Study Group. *Lancet* 1996; 347: 1285-1289.
9. van Kampen V. Occupational airways sensitizers: An overview on the respective literature. *AM J Ind Med* 2000;38: 164-218.
10. Kogevinas M. Occupational asthma in Europe and other industrialised areas: A population-based study. *Lancet* 1999; 353: 1750-1754.
11. Janson C. The European Community Respiratory Health Survey: What are the main results so far? *Eur Respir J* 2001; 18: 59-611.
12. Zock JP. Asthma characteristics in cleaning workers, workers in other risk jobs and office workers. *Eur Respir J* 2002; 20: 679-685.
13. Rasmussen J, Sherson D et al. Allergic rhinitis prevalence in Denmark related to job and results from other European studies. Proceedings for the 10<sup>th</sup> International Conference on Occupational Respiratory Disease, Beijing d.19.-22.4.2005.
14. Medina-Ramon,M., Zock,J.P., Kogevinas,M., Sunyer,J., Basagana,X., Schwartz,J., Burge,P.S., Moore,V., & Anto,J.M. (2006) Short-term respiratory effects of cleaning exposures in female domestic cleaners. *Eur.Respir.J.*, **27**, 1196-1203.
15. Kogevinas,M., Anto,J.M., Soriano,J.B., Tobias,A., & Burney,P. (1996) The risk of asthma attributable to occupational exposures. A population-based study in Spain. Spanish Group of the European Asthma Study [see comments]. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.*, **154**, 137-143.
16. Le Moual,N., Siroux,V., Pin,I., Kauffmann,F., & Kennedy,S.M. (2005) Asthma severity and exposure to occupational asthmogens. *Am.J Respir Crit Care Med*, **172**, 440-445.
17. Blanc PD, Iribarren C, Trupin L, Earnest G, Katz PP, Balmes J, Sidney S, Eisner MD. Occupational exposures and the risk of COPD: dusty trades revisited. *Thorax* 2009;64:6-12.
18. Zock JP, Sunyer J, Kogevinas M, Kromhout H, Burney P, Antó JM and The ECRHS Study Group. Occupation, chronic bronchitis, and lung function in young adults. An international study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1572-1577.

19. Bergdahl IA, Torén K, Eriksson K, Hedlund U, Nilsson T, Flodin R, Järholm B. Increased mortality in COPD among construction workers exposed to inorganic dust. *Eur Respir J* 2004;23:402-406.
20. Skadhauge LR, Bælum J, Siersted HC, Sherson D, Dahl S, Thomsen G, Omland Ø, Taudorf E, Sigsgaard T. Forekomst af astma hos yngre voksne: et populations-baseret studie I fem danske amter. *Ugeskr Læger* 2005;167:648-51.
21. Hansen CL, Bælum J, Sherson D, Skadhauge LS, Siersted HC, Omland Ø, Sigsgaard T, RAV-gruppen. Opvækstforholds betydning for atopiske lidelser hos voksne danskere. *Ugeskr Læger* 2005;167:4570-4.
22. Andersen HR, Gupta R, Strachan D et al. 50 years of asthma: UK trends from 1955 to 2004, a review. *Thorax* 2007;62:85-90.
23. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and the use of asthma medications in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996;9:687-95.
24. Torén K, Gislason T, Omenaas E et al. A prospective study of asthma incidence and its predictors: the RHINE study. *Eur Respir J* 2004;24:942-6.