



# Aanhoudende luchtwegontsteking tijdens klinische remissie van atopisch astma

## Trefwoorden

- astma
- remissie
- luchtwegontsteking
- NO
- bronchiale hyperreactiviteit
- remodellering

## Samenvatting

Jongvolwassenen die over astma heen gegroeid lijken te zijn, ontwikkelen vaak op latere leeftijd toch weer symptomen van astma. Persistierende luchtwegontsteking, kenmerkend voor symptomatisch astma, zou dit risico op een recidief van astma (mede) kunnen verklaren, hoewel het precieze mechanisme onduidelijk blijft. Astmapatiënten kunnen ten gevolge van deze chronische ontsteking ook irreversibele luchtwegobstructie en andere structurele veranderingen (remodellering) ontwikkelen. Luchtwegontsteking en remodellering zijn beide recent aangetoond in bronchoscopisch verkregen luchtwegbiopten van personen, die meenden over het astma te zijn heen gegroeid. Tevens is gebleken dat aanwijzingen voor persistierende luchtwegontsteking en remodellering op niet-invasieve wijze kunnen worden verkregen. Dit geeft mogelijkheden voor het vervolgen van patiënten in 'klinische remissie'. Indien chronische luchtwegontsteking en/of remodellering consistente bevindingen blijken te zijn in asymptomatische astmapatiënten met een voorgeschiedenis van atopisch astma, rijst de vraag of werkelijke remissie bij atopisch astma wel bestaat. Hierbij kunnen we ons afvragen of het langdurig voortzetten van ontstekingsremmende therapie, zelfs als klachten volledig verdwenen zijn, zinvol is. Een effect op de uiteindelijke prognose is vooralsnog niet aangetoond. Epidemiologisch onderzoek heeft uitgewezen dat een (klein) percentage personen met een voorgeschiedenis van atopisch astma, gedurende het verdere leven klachtenvrij blijft. Hierdoor kan beargumenteerd worden dat werkelijke remissie van astma toch haalbaar lijkt. Vervolgens kan men zich afvragen of dit geringe percentage verhoogd kan worden door het voortzetten van de ontstekingsremmende therapie en een intensieve vervolgstudie.

*(Ned Tijdschr Allergie 2003;5:188-196)*

## Auteur

L.M. van den Toorn

## Inleiding

Personen met atopisch astma laten vaak rond de pubertijd een aanzienlijke vermindering van klachten zien, waarbij een groot deel van de patiënten zelfs geheel klachtenvrij wordt.<sup>1,2</sup> We spreken dan van klinische remissie. Helaas krijgt 30 tot 80% van de personen, die ogenschijnlijk over het astma zijn heen gegroeid, op latere leeftijd een recidief.<sup>3</sup> Het is onduidelijk wat het onderliggende mecha-

nisme hiervan is. Het is ook niet bekend welke risicofactoren de kans op een recidief verhogen. Martinez heeft gesuggereerd dat chronische luchtwegobstructie kan bijdragen aan het recidiveren van klachten op latere leeftijd, zelfs na lange klachtenvrije perioden, met name bij rokers.<sup>4</sup> Het pathofysiologisch substraat van deze chronische luchtwegobstructie is echter allerminst duidelijk. Recentelijk is geopperd dat aanhoudende lucht-

wegontsteking, kenmerkend voor symptomatisch astma, mogelijk de basis vormt voor de progressieve structurele veranderingen in de luchtwegen<sup>5,6</sup> en, als gevolg hiervan, de verhoogde kans op een recidief.<sup>7,8</sup>

In dit overzicht wordt een aantal aspecten belicht, zoals het concept van aanhoudende luchtwegontsteking en structurele veranderingen tijdens 'remissie' van astma, de klaarblijkelijke discrepantie tussen de aanhoudende pathologie en de langdurige afwezigheid van klachten tijdens klinische remissie. Een antwoord wordt gezocht op de vraag of de langetermijnprognose van personen in klinische remissie van atopisch astma positief beïnvloed kan worden, door middel van het langdurig voortzetten van ontstekingsremmende therapie en regelmatige poliklinische controles van relevante parameters.

In de laatste paragraaf wordt een poging gedaan een antwoord te geven op de vraag of astma werkelijk in remissie kan gaan. Dit wordt gevolgd door een voorstel over het vervolgen van patiënten die ogenschijnlijk over het astma zijn heen gegroeid.

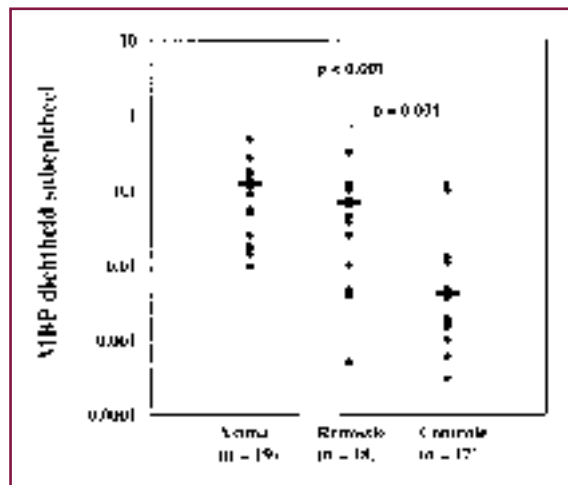
### Aanhoudende luchtwegontsteking tijdens klinische remissie

Slechts enkele studies hebben asymptomatische astmapatiënten met een voorgeschiedenis van atopisch astma nader belicht. In 1978 hebben Kerrebijn *et al.* de longfunctie bestudeerd van 24 klachtenvrije kinderen die reeds 1 jaar of langer in remissie van astma leken te zijn zonder dat hiervoor enige behandeling nodig was.<sup>9</sup> Hoewel al deze kinderen ogenschijnlijk gezond waren, werd toch een verhoogde spiertonus in de gladde musculatuur van de luchtwegen vastgesteld. In 1994 lieten Boulet *et al.* zien dat bij een groot deel van 30 'ex-astmatische' personen een verhoogde bronchiale reactiviteit voor methacholine kon worden aangetoond.<sup>10</sup> Uit deze en andere studies werd niet duidelijk of de gevonden afwijkingen een afspiegeling waren van chronische luchtwegontsteking, of slechts het gevolg waren van structurele veranderingen in de luchtwegwand als restverschijnsel na doorgemaakt astma op de kinderleeftijd. Om een antwoord op deze vraag te geven werden in het Erasmus Medisch Centrum 18 personen in klinische remissie van atopisch astma (mediane remissieduur 5 jaar), 19 personen met symptomatisch astma, en 17 gezonde controlepersonen onderzocht, waarbij biopsen uit het luchtwegslijmvlies van de subcarinae werden genomen met behulp

van flexibele bronchoscopie.<sup>7</sup> Onderzoek van bronchoscopisch verkregen slijmvliesbiopsen wordt, samen met onderzoek van de bronchoalveolaire lavage (BAL) vloeistof, nog altijd als de gouden standaard met betrekking tot het onderzoek van luchtwegontsteking beschouwd. Immunohistochemische kleuring van het biopsmateriaal liet een significant verhoogde dichtheid van eosinofielen (kleuring op 'major basic protein', MBP) en mestcellen (kleuring op tryptase) zien in de luchtwegmucosa van personen in klinische remissie in vergelijking met gezonde controlepersonen (zie *figuur 1 en 2*). Beide celtypes



**Figuur 1.** Eosinofiele ophoping in de luchtwegmucosa. MBP kleuring (eosinofielen) in luchtwegmucosabiopsen van (A) een patiënt in klinische remissie van astma en (B) een gezonde controle. MBP is rood gekleurd.



**Figuur 2.** MBP dichtheid in subepitheel. Ratio van MBP-positief subepitheel en totaal oppervlakte subepitheel in luchtwegslijmvliesbiopsen van patiënten met aanhoudend astma, patiënten in klinische remissie, en gezonde controles. Elk punt vertegenwoordigt één patiënt. Horizontale lijnen geven mediane waarden aan.

behoren tot de belangrijkste effectorcellen in het ontstekingsproces. Hiermee werden duidelijke aanwijzingen gevonden voor het bestaan van aanhoudende luchtwegontsteking, ondanks de afwezigheid van symptomen bij personen in klinische remissie van astma. De overlap in MBP-waarden tussen personen in remissie en gezonde personen suggereert echter dat er bij een aantal personen in de eerste groep mogelijk wel sprake is van echte remissie, althans bezien in het licht van deze parameter.

Warke *et al.* hebben een onderzoek van de BAL vloeistof uitgevoerd bij 35 gezonde kinderen, 10 kinderen die over hun klachten na een virusinfectie waren heen gegroeid en 25 kinderen die ogenschijnlijk in remissie van astma waren geraakt.<sup>8</sup> Een significant verhoogd aantal eosinofielen werd gevonden in de BAL-vloeistof van kinderen die over astma heen gegroeid leken, in vergelijking met het aantal eosinofielen in de BAL-vloeistof van gezonde controles. Er leek geen relatie te bestaan tussen de duur van de remissie en de mate van eosinofilie. Warke *et al.* suggereerden dat een asymptomatische chronische luchtwegontsteking de kans op een later recidief van klachten zou kunnen beïnvloeden.<sup>8</sup>

### Luchtwegremodellering tijdens klinische remissie

Het netto resultaat van chronische luchtwegontsteking en de betrokken herstelmecanismen is een veranderde structuur van de luchtwegen, bekend als remodellering. Deze veranderde luchtwegstructuur omvat fibrose en een toename van de dikte van de gladde spiercellaag, de hoeveelheid klieren, de vascularisatie, de dikte van de reticulair basaal-membraan (RBM) en degeneratie van het epitheel.<sup>11</sup> Als gevolg van deze structurele veranderingen is de luchtwegwand verdikt, hetgeen kan leiden tot permanente luchtstroombelemmering. Cokugras *et al.* lieten zien dat verdikking van de RBM zelfs al bij negen jaar oude kinderen met mild tot matig astma aantoonbaar is.<sup>12</sup> Vervolgens toonden Page *et al.*<sup>13</sup> aan dat mestcellen een centrale rol spelen bij de inductie van verdikking van de gladde spiercelmusculatuur en andere aan remodellering gerelateerde processen, hetgeen al eerder gesuggereerd was in andere studies.<sup>14,15</sup> Invasief verkregen bewijs van remodellering tijdens klinische remissie van atopisch astma is zeer spaarzaam. In ons onderzoek verschilde de dikte van de RBM in luchtwegslijmvlies van personen in klinische remissie van atopisch astma significant van die van gezonde controles en was de bezetting van de RBM met

epitheel evident verminderd. Deze verschijnselen kunnen aanwijzingen in de genoemde richting zijn.<sup>7</sup> Het was echter niet mogelijk te bepalen in welk stadium van de ziekte remodellering is ontstaan.

### Het vervolgen van ziekteactiviteit tijdens klinische remissie van atopisch astma

Daar flexibele bronchoscopie niet geschikt is als routineonderzoek voor het vervolgen van de chronische ontsteking bij astmapatiënten, is naarstig naar een niet-invasieve, minder belastende methode gezocht, die de mate van luchtwegontsteking en/of remodellering kan voorspellen. Mogelijke afspiegelingen van luchtwegontsteking zijn de hoeveelheid sputumeosinofielen, de mate van bronchiale hyperreactiviteit (BHR), en de hoeveelheid uitgeademd NO. In 1995 demonstreerden Fahy *et al.* dat analyse van geïnduceerd sputum van astmapatiënten vergelijkbare informatie kan verschaffen over het percentage eosinofielen als de analyse hiervan in de BAL-vloeistof.<sup>16</sup> Een duidelijke relatie tussen het aantal sputumeosinofielen en het percentage eosinofielen in BAL-vloeistof werd aangetoond door Grootendorst *et al.*<sup>17</sup>

De mate van BHR (een andere niet-invasieve parameter voor het bestaan van luchtwegontsteking) kan worden gemeten met verschillende agentia die per inhalatie worden toegediend. Provocatie met adenosine 5 monophosphate (AMP), als een indirect werkend agens, zou mogelijk een betere indicator van actieve luchtwegontsteking zijn dan agentia met een direct werkingsmechanisme, zoals methacholine (MCh).<sup>18,19</sup> Terwijl MCh via directe stimulatie van de gladde spiercelmusculatuur luchtwegvernauwing induceert, oefent AMP waarschijnlijk zijn effect uit via degranulatie van mestcellen. In een onderzoek van Van den Berge *et al.* werden de BHR voor MCh (PC<sub>20</sub> MCh) en PC<sub>20</sub> AMP gemeten bij 120 patiënten met atopisch astma.<sup>20</sup> In tegenstelling tot de PC<sub>20</sub> MCh kon de PC<sub>20</sub> AMP worden voorspeld uit het aantal eosinofielen in sputum. Deze bevinding komt overeen met de waarneming dat de dichtheid van luchtwegmucosa-eosinofielen correleert met de mate van BHR voor AMP en met de hoeveelheid uitgeademd NO, maar niet met de BHR voor MCh.<sup>7</sup> Bepaling van de PC<sub>20</sub> AMP lijkt een zeer waardevol instrument te zijn, dat een afspiegeling van de mate van actieve luchtwegontsteking kan geven. Dit geldt ook wanneer gekeken wordt naar het effect van allergeenvermijding<sup>21,22</sup> en naar het effect van ontstekingsremmende therapie<sup>23-25</sup> op

luchtwegontsteking. Anderzijds konden Sont *et al.* ook een significante relatie tussen de  $PC_{20}MCh$  en het aantal eosinofielen in het subepitheel van de luchtwegen aantonen.<sup>26</sup> Mede door het directe werkingsmechanisme ontstond de gedachte dat de respons op MCh zowel informatie over actieve luchtwegontsteking als over de mate van structurele veranderingen in de luchtwegen kan geven.<sup>27-29</sup> Ward *et al.* hebben recentelijk aangetoond dat een eerste vermindering van de respons op MCh onder behandeling van inhalatiesteroiden, gepaard gaat met een vermindering van de actieve ontstekingscomponent. Een latere en verdergaande vermindering van de BHR voor MCh gaat echter vergezeld van een vermindering van de mate van luchtwegremodellering.<sup>30</sup>

Recente publicaties hebben tevens bericht van een sterke relatie tussen de uitgeademde hoeveelheid NO ('fraction of exhaled NO', FENO) en blootstelling aan relevante inhalatieallergenen<sup>31,32</sup> of juist vermijding hiervan.<sup>33</sup> NO wordt onder invloed van NO-synthase geproduceerd door onder meer macrofagen, endotheel- en epitheelcellen. Het werd enige jaren geleden naar voren gebracht als een indicator van ontsteking in de luchtwegen. Inmiddels is gebleken dat de FENO positief gecorreleerd is met de hoogte van bloed- en sputumeosinofielen in astmatische personen.<sup>34-36</sup> De waarneming dat FENO-waarden in atopische astmatische personen sterk gerelateerd zijn aan het percentage eosinofielen in BAL-vloeistof<sup>37</sup> en luchtwegslijmvlies<sup>7,38</sup> impliceert dat verhoogde FENO-waarden geassocieerd zijn met (eosinofiele) luchtwegontsteking. Dit betekent dat meting van de FENO waarschijnlijk waardevol is bij het vervolgen van ziekteactiviteit bij atopische astmatische personen. Tevens is het mogelijk gerechtvaardigd een uitspraak te doen over de ernst van astma aan de hand van FENO-waarden.<sup>39,40</sup>

Concluderend kan gezegd worden dat sputumeosinofielen, FENO-waarden en BHR voor AMP waardevolle hulpmiddelen lijken te zijn bij het vervolgen van het ontstekingsproces in de luchtwegen bij astmatische personen (in klinische remissie). De respons op MCh verschaft mede of vooral informatie over structurele veranderingen in de luchtwegen.

### Symptoomperceptie tijdens klinische remissie

Verminderde perceptie van astmaklachten zou een goede verklaring kunnen vormen voor de discre-

pantie tussen aanhoudende luchtwegontsteking en de afwezigheid van klachten tijdens klinische remissie. Enkele studies hebben laten zien dat de relatie tussen astmasymptomen en andere parameters voor de ernst van de ziekte, zeer slecht is. Teeter *et al.* vonden dat astmasymptomen nauwelijks correleerden met de mate van luchtwegobstructie.<sup>41</sup> Een lage mate van 'gevoeligheid' voor luchtwegobstructie is vooral aangetoond bij personen met een ernstige vorm van astma.<sup>42,43</sup> Bijl-Hofland *et al.* veronderstelden dat ofwel personen met ernstig astma een adaptatie aan klachten laten zien, ofwel dat ze een lage perceptie tot ernstig astma hebben als een gevolg van onderbehandeling.<sup>42</sup> Indien na jaren van symptomatisch astma vermindering of verlies van perceptie van astmaklachten een rol speelt bij personen in klinische remissie, dan zou dit de discrepantie tussen de aanhoudende luchtwegontsteking en het gebrek aan klachten bij dergelijke personen kunnen verklaren. In een eigen onderzoek<sup>44</sup> zijn echter geen verschillen aangetoond in de symptoom (BORG)-scores na een 20% vermindering van de FEV1 tijdens AMP- en MCh-geïnduceerde bronchoconstrictie tussen personen in klinische remissie en personen met symptomatisch astma. Hiermee werd verminderde symptoomperceptie niet als een sluitende verklaring gezien voor de genoemde discrepantie. Het is mogelijk dat het gewicht dat patiënten geven aan kortademigheid afhankelijk is van vele factoren, waaronder de leeftijd van de patiënt. Eerder is gebleken dat jonge patiënten symptomen eerder alarmerend vinden dan oudere patiënten.<sup>45</sup> Daarnaast is geopperd dat langzame veranderingen in de doorgankelijkheid van de luchtwegen minder goed wordt waargenomen dan snelle veranderingen, zoals geïnduceerd door provocatie met MCh of AMP. Dit fenomeen is onderschreven door Rietveld en Everaerd, die lieten zien dat patiënten met langdurige luchtwegobstructiesymptomen de langzame verandering in de doorgankelijkheid van de luchtwegen minder goed waarnamen dan personen met acute luchtwegobstructie.<sup>46</sup>

### Rationale voor ontstekingsremmende therapie tijdens klinische remissie van astma

Verschillende auteurs hebben het bestaan van aanhoudende luchtwegontsteking tijdens klinische remissie van atopisch astma laten zien.<sup>7,8</sup> Het onderwerp van discussie is nu of ontstekingsremmende medicijnen aan personen in klinische remissie voorgeschreven moeten worden. Aangezien chroni-

sche luchtwegontsteking wordt gezien als hoeksteen van atopisch astma<sup>47</sup>, zijn inhalatiesteroïden algemeen geaccepteerd als eerste keus behandeling, zelfs bij milde varianten van astma.<sup>48</sup> Een remmend effect op verschillende celtypes in de bronchiale mucosa<sup>49,50</sup>, op sputumeosinofielen<sup>51,52</sup>, op uitgedemd NO<sup>51-53</sup>, en op de BHR<sup>54</sup> is reeds aangetoond. Aspecten van remodelering zoals collageendepositie en verdikking van de RBM lijken eveneens, zij het in mindere mate, te reageren op ontstekingsremmende therapie.<sup>55,56</sup> Indien luchtwegremodelling leidt tot progressieve bronchusobstructie, dan zou een verminderd verlies van longfunctie op de lange termijn mogelijk bereikt kunnen worden door ontstekingsremmende therapie, zoals beschreven door Grol *et al.*<sup>57</sup> Diverse auteurs hebben de mogelijkheid beschreven dat het langdurig voorschrijven van inhalatiesteroïden het natuurlijk beloop van astma positief kan beïnvloeden.<sup>58-60</sup> Koh *et al.* bestudeerden het effect van geïnhaled budesonide op de BHR voor MCh bij personen in langdurige klinische remissie van astma.<sup>61</sup> Na negen maanden therapie was er geen significante verbetering in BHR te zien. BHR voor MCh lijkt beïnvloed te worden door de structurele veranderingen in de luchtwegen. De afwezigheid van een significante reactie kan veroorzaakt zijn door irreversibele aspecten van remodelering. De Kluijver *et al.* lieten zien dat progressie van asymptomatische luchtwegontsteking in personen met mild astma kan worden voorkomen met inhalatiesteroïden.<sup>62</sup> Concluderend is het voorsnog onduidelijk of personen die over astma heen gegroeid lijken, maar wel aanhoudende luchtwegontsteking laten zien, gebaat zijn bij het langdurig voortzetten van ontstekingsremmende therapie. Diverse studies hebben echter laten zien dat inhalatiesteroïden een positief effect op de chronische luchtwegobstructie hebben en mogelijk ook op de langetermijnprognose. Deze behandelingsvorm zou in de toekomst wellicht overwogen dienen te worden bij personen met subklinische luchtwegontsteking. Of een dergelijke aanpak inderdaad het natuurlijke beloop van astma bij personen in klinische remissie kan beïnvloeden is nog niet onomstotelijk vastgesteld. Daarnaast zal de therapietrouw bij klachtenvrije, jonge personen waarschijnlijk bedrevend laag zijn. Langetermijngecontroleerde studies zijn daarom nodig om een positief effect te laten zien, zoals een verminderd risico op een recidief en/of op irreversibele luchtwegobstructie op latere leeftijd.

### Gaat atopisch astma ooit in remissie?

Diverse onderzoeksgegevens, waaronder eigen onderzoeksgegevens, hebben laten zien dat personen die over astma heen gegroeid lijken te zijn slechts asymptomatische personen met (mild) atopisch astma zijn. Op basis hiervan kan gevraagd worden of werkelijke remissie van atopisch astma wel bereikt kan worden, met of zonder de hulp van ontstekingsremmende medicijnen. Het is mogelijk dat men slechts bij klachtenvrije personen, zonder enige tekenen van luchtwegontsteking en remodelering, kan spreken van werkelijke remissie. In ons onderzoek betrof dit slechts tien tot vijftien procent van de asymptomatische personen met een voorgeschiedenis van atopisch astma. Epidemiologisch onderzoek heeft laten zien dat slechts een klein percentage van de personen in klinische remissie gedurende de rest van het leven klachtenvrij blijft. Mogelijk zijn dit de personen die werkelijk in remissie zijn gekomen. Het is nog onduidelijk of dit lage percentage verhoogd kan worden door middel van het langdurig voorschrijven van ontstekingsremmende therapie, en indien dit het geval is, wanneer ontstekingsremmende therapie veilig kan worden gestopt. Bahceçiler *et al.* hebben onderzocht welke parameters bruikbaar zijn bij de beslissing of ontstekingsremmende medicatie kan worden gestaakt.<sup>63</sup> Zij vonden slechts een verband tussen de duur van de klinische remissie en de kans op een blijvende remissie na het stoppen van therapie. In aansluiting hierop lieten Sont *et al.* zien dat een betere langetermijncontrole van luchtwegontsteking kan worden bereikt wanneer BHR wordt meegenomen in de besluitvorming tot staken van de medicatie.<sup>64</sup> Green en Pavord voegden hieraan toe dat een behandelingsstrategie gericht op normalisering van sputumeosinofielen tot minder exacerbaties van astma en betere astma controle leidt.<sup>65</sup> Langdurige poliklinische controles waarbij regelmatig niet-invasieve metingen worden verricht, die een indruk kunnen geven over de mate van luchtwegontsteking, lijken nodig om te beslissen of met ontstekingsremmende therapie gestart, gecontinueerd, of gestaakt dient te worden.

De discussie of astma over kan gaan wordt uiteraard mede bepaald door de definitie die we aan remissie toekennen. Indien men uitgaat van de afwezigheid van klachten, is de groep in (tijdelijke) remissie, aanzienlijk groter dan wanneer tevens de parameters met betrekking tot luchtwegontsteking worden meegenomen. Door een parallel te trekken met bijvoorbeeld hypertensie, betekent de afwezig-



## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 De afwezigheid van klachten van patiënten met atopisch astma impliceert niet automatisch de afwezigheid van ziekte.
- 2 De mate van luchtwegontsteking bij personen met (een voorgeschiedenis) van atopisch astma kan goed worden beoordeeld met weinig belastende methoden, zoals bepaling van de bronchiale hyperreactiviteit en de hoeveelheid NO in uitgeademde lucht.
- 3 Het is nog niet onomstotelijk vastgesteld of het percentage personen in werkelijke remissie van atopisch astma kan worden verhoogd en de kans op een recidief op latere leeftijd kan worden verkleind, met het voortzetten van ontstekingsremmende therapie tijdens (de eerste jaren van) klinische remissie.

heid van klachten niet altijd de afwezigheid van ziekte, en hoeft een behandeling gericht op 'getallen' dus niet bij voorbaat afgewezen te worden. Langetermijnstudies zijn echter wenselijk om het al of niet voorschrijven van ontstekingsremmende therapie aan personen in klinische remissie van astma meer fundamenteel te geven.

## Referenties

1. Martin AJ, McLennan LA, Landau LI, Phelan PD. The natural history of childhood asthma to adult life. *BMJ* 1980;280:1397-1400.
2. Barbee RA, Murphy S. The natural history of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(Suppl):65-72.
3. Panhuysen CI, Vonk JM, Koeter GH, Schouten JP, Van Altena R, Bleecker ER, et al. Adult patients may outgrow their asthma: a 25-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1267-72.
4. Martinez FD. Links between pediatric and adult asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(Suppl 5):449-55.
5. Fahy JV, Corry DB, Boushey HA. Airway inflammation and remodeling in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2000;6:15-20.
6. Vignola AM, Chanez P, Bonsignore G, Godard P, Bousquet J. Structural consequences of airway inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:514-7.
7. Van den Toorn LM, Overbeek SE, Jongste de JC, Leman K, Hoogsteden HC, Prins JB. Airway inflammation is present during clinical remission of atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2107-13.
8. Warke TJ, Fitch PS, Brown V, Taylor R, Lyons JD, Ennis M, et al. Outgrown asthma does not mean no airways inflammation. *Eur Respir J* 2002;19:284-7.
9. Kerrebijn KF, Fiiole AC, Bentveld van RD. Lung function in asthmatic children after year or more without symptoms or treatment. *BMJ* 1978;1:886-8.
10. Boulet LP, Turcotte H, Brochu A. Persistence of airway obstruction and hyperresponsiveness in subjects with asthma remission. *Chest* 1994;105:1024-31.
11. Vignola AM, Gagliardo R, Siena A, Chiappara G, Bonsignore MR, Bousquet J, et al. Airway remodeling in the pathogenesis of asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2001;1:108-15.
12. Cokugras H, Akcakaya N, Seckin, Camcioglu Y, Sarimurat N, Aksoy F. Ultrastructural examination of bronchial biopsy specimens from children with moderate asthma. *Thorax* 2001;56:25-9.
13. Page S, Ammit AJ, Black JL, Armour CL. Human mast cell and airway smooth muscle cell interactions: implications for asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001;281:L1313-23.
14. Rossi GL, Olivieri D. Does the mast cell still have a key role in asthma? *Chest* 1997;112:523-9.
15. Sommerhoff CP. Mast cell tryptases and airway remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164 (Suppl):52-8.
16. Fahy JV, Wong H, Liu J, Boushey HA. Comparison of samples collected by sputum induction and bronchoscopy from asthmatic and healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:53-8.
17. Grootendorst DC, Sont JK, Willems LN, Kluin-Nelemans JC, Van Krieken JC, Veselic-Charvat M, et al. Comparison of inflammatory cell counts in asthma: induced sputum vs bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies. *Clin Exp Allergy* 1997;27:769-79.
18. De Meer G, Heederik D, Postma DS. Bronchial responsiveness to adenosine 5'-monophosphate (AMP) and methacholine differ in their relationship with airway allergy and baseline FEV(1). *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:327-31.
19. Polosa R, Rorke S, Holgate ST. Evolving concepts on the value of adenosine hyperresponsiveness in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:649-54.
20. Van den Berge M, Meijer RJ, Kerstjens HA, Reus de DM, Koeter GH, Kauffman HF, et al. PC(20) adenosine 5'-monophosphate is more closely associated with airway

- inflammation in asthma than PC(20) methacholine. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1546-50.
21. Van Velzen E, Bos van den JW, Benckhuijsen JA, Essel van T, Bruijn de R, Aalbers R. Effect of allergen avoidance at high altitude on direct and indirect bronchial hyperresponsiveness and markers of inflammation in children with allergic asthma. *Thorax* 1996;51:582-4.
  22. Benckhuijsen J, Bos van den JW, Velzen van E, Bruijn de R, Aalbers R. Differences in the effect of allergen avoidance on bronchial hyperresponsiveness as measured by methacholine, adenosine 5'-monophosphate, and exercise in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 1996;22:147-53.
  23. O'Connor BJ, Ridge SM, Barnes PJ, Fuller RW. Greater effect of inhaled budesonide on adenosine 5'-monophosphate-induced than on sodium-metabisulfite-induced bronchoconstriction in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:560-4.
  24. Van den Berge M, Kerstjens HA, Meijer RJ, Reus de DM, Koeter GH, Kauffman HF, et al. Corticosteroid-induced improvement in the PC20 of adenosine monophosphate is more closely associated with reduction in airway inflammation than improvement in the PC20 of methacholine. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1127-32.
  25. Taylor DA, Jensen MW, Kanabar V, Engelstatter R, Steijnmans VW, Barnes PJ, O'Connor BJ. A dose-dependent effect of the novel inhaled corticosteroid ciclesonide on airway responsiveness to adenosine-5'-monophosphate in asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:237-43.
  26. Sont JK, Han J, Krieken van JM, Evertse CE, Hooijer R, Willems LN, et al. Relationship between the inflammatory infiltrate in bronchial biopsy specimens and clinical severity of asthma in patients treated with inhaled steroids. *Thorax* 1996;51:496-502.
  27. Crimi E, Spanevello A, Neri M, Ind PW, Rossi GA, Brusasco V. Dissociation between airway inflammation and airway hyperresponsiveness in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:4-9.
  28. Chetta A, Foresi A, Del Donno M, Consigli GF, Bertorelli G, Pesci A, et al. Bronchial responsiveness to distilled water and methacholine and its relationship to inflammation and remodeling of the airways in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:910-7.
  29. Laprise C, Laviolette M, Boutet M, Boulet LP. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: relationships with airway inflammation and remodelling. *Eur Respir J* 1999;14:63-73.
  30. Ward C, Pais M, Bish R, Reid D, Feltis B, Johns D, et al. Airway inflammation, basement membrane thickening and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Thorax* 2002;57:309-16.
  31. Baraldi E, Carra S, Dario C, Azzolin N, Ongaro R, Marcer G, et al. Effect of natural grass pollen exposure on exhaled nitric oxide in asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:262-6.
  32. Kharitonov SA, O'Connor BJ, Evans DJ, Barnes PJ. Allergen-induced late asthmatic reactions are associated with elevation of exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1894-9.
  33. Piacentini GL, Bodini A, Costella S, Vicentini L, Peroni D, Zanolla L, et al. Allergen avoidance is associated with a fall in exhaled nitric oxide in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1323-4.
  34. Piacentini GL, Bodini A, Costella S, Vicentini L, Mazzi P, Sperandio S, et al. Exhaled nitric oxide and sputum eosinophil markers of inflammation in asthmatic children. *Eur Respir J* 1999;13:1386-90.
  35. Silvestri M, Spallarossa D, Frangova Yourukova V, Battistini E, Fregonese B, Rossi GA. Orally exhaled nitric oxide levels are related to the degree of blood eosinophilia in atopic children with mild-intermittent asthma. *Eur Respir J* 1999;13:321-6.
  36. Mattes J, Storm van's Gravesande K, Reining U, Alving K, Ihorst G, Henschen M, Kuehr J. NO in exhaled air is correlated with markers of eosinophilic airway inflammation in corticosteroid-dependent childhood asthma. *Eur Respir J* 1999;13:1391-5.
  37. Warke TJ, Fitch PS, Brown V, Taylor R, Lyons JD, Ennis M, et al. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma. *Thorax* 2002;57:383-7.
  38. Payne DN, Adcock IM, Wilson NM, Oates T, Scallan M, Bush A. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in children with difficult asthma, after treatment with oral prednisolone. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1376-81.
  39. Colice GL. Categorizing asthma severity and monitoring control of chronic asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2002;8:4-8.
  40. Jones SL, Kittelson J, Cowan JO, Flannery EM, Hancox RJ, McLachlan CR, et al. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:738-43.
  41. Teeter JG, Bleecker ER. Relationship between airway obstruction and respiratory symptoms in adult asthmatics. *Chest* 1998;113:272-7.
  42. Bijl-Hofland ID, Cloosterman SG, Folgering HT, Akkermans RP, Schayck van CP. Relation of the perception of airway obstruction to the severity of asthma. *Thorax* 1999;54:15-9.
  43. Veen JC, Smits HH, Ravensberg AJ, Hiemstra PS, Sterk PJ, Bel EH. Impaired perception of dyspnea in patients with severe asthma. Relation to sputum eosinophils. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1134-41.
  44. Van den Toorn LM, Overbeek SE, Prins JB, Hoogsteden HC, Jongste de JC. Dyspnea perception during clinical remission of atopic asthma. *Eur Respir J* 2002;19:1047-50.
  45. Osman LM, McKenzie L, Cairns J, Friend, Godden DJ, Legge JS, et al. Patient weighting of importance of asthma symptoms. *Thorax* 2001;56:138-42.



# PURETHAL<sup>®</sup> Pollen

het eerste geregistreerde allergoid!

het allergievaccin met gemodificeerde  
allergenen bij allergische rhinitis,  
conjunctivitis en/of astma

Zie productinformatie elders in deze uitgave.



**hal**  
**allergy**  
A MEMBER OF MADAUS GROUP



46. Rietveld S, Everaerd W. Perceptions of Asthma by Adolescents at Home. *Chest* 2000;117:434-9.
47. Busse WW. Inflammation in asthma: the cornerstone of the disease and target of therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102 (Suppl):17-22.
48. Jatakanon A, Lim S, Chung KF, Barnes PJ. An inhaled steroid improves markers of airway inflammation in patients with mild asthma. *Eur Respir J* 1998;12:1084-8.
49. Djukanovic R, Wilson JW, Britten KM, Wilson SJ, Walls AF, Roche WR, et al. Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:669-74.
50. Möller GM, Overbeek SE, Helden-Meeuwssen van CG, Haarst van JM, Prens EP, Mulder PG, et al. Increased numbers of dendritic cells in the bronchial mucosa of atopic asthmatic patients: downregulation by inhaled corticosteroids. *Clin Exp Allergy* 1996;26:517-24.
51. Jatakanon A, Kharitonov S, Lim S, Barnes PJ. Effect of differing doses of inhaled budesonide on markers of airway inflammation in patients with mild asthma. *Thorax* 1999;54:108-14.
52. Van Rensen EL, Straathof KC, Veselic-Charvat MA, Zwinderman AH, Bel EH, Sterk PJ. Effect of inhaled steroids on airway hyperresponsiveness, sputum eosinophils, and exhaled nitric oxide levels in patients with asthma. *Thorax* 1999;54:403-8.
53. Kharitonov SA, Yates DH, Chung KF, Barnes PJ. Changes in the dose of inhaled steroid affect exhaled nitric oxide levels in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1996;9:196-201.
54. Van Grunsven PM, Schayck van CP, Molema J, Akkermans RP, Weel van C. Effect of inhaled corticosteroids on bronchial responsiveness in patients with 'corticosteroid naive' mild asthma: a meta-analysis. *Thorax* 1999;54:316-22.
55. Vanacker NJ, Palmans E, Kips JC, Pauwels RA. Fluticasone inhibits but does not reverse allergen-induced structural airway changes. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:674-9.
56. Hoshino M, Takahashi M, Takai Y, Sim J. Inhaled corticosteroids decrease subepithelial collagen deposition by modulation of the balance between matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 expression in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:356-63.
57. Grol MH, Gerritsen J, Vonk JM, Schouten JP, Koeter GH, Rijcken B, et al. Risk factors for growth and decline of lung function in asthmatic individuals up to age 42 years. A 30-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1830-7.
58. Ulrik CS. Outcome of asthma: longitudinal changes in lung function. *Eur Respir J* 1999;13:904-18.
59. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-Dose Inhaled Corticosteroids and the Prevention of Death from Asthma. *N Engl J Med* 2000;343:332-6.
60. Lange P. Prognosis of adult asthma. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999;54:350-2.
61. Koh YY, Sun YH, Lim HS, Kim CK, Hong SJ. Effect of inhaled budesonide on bronchial hyperresponsiveness in adolescents with clinical remission of asthma. *Chest* 2001;120:1140-6.
62. De Kluijver J, Evertse CE, Schrupf JA, Veen van der H, Zwinderman AH, Hiemstra PS, et al. Asymptomatic Worsening of Airway Inflammation during Low-Dose Allergen Exposure in Asthma: Protection by Inhaled Steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:294-300.
63. Bahceciler NN, Barlan IB, Nuhoglu Y, Basaran MM. Which factors predict success after discontinuation of inhaled budesonide therapy in children with asthma? *J Asthma* 2002;39:37-46.
64. Sont JK, Willems LN, Bel EH, Krieken van JH, Vandenbroucke JP, Sterk PJ. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1043-51.
65. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1715-21.