

### 10.1 Samenvatting

Astma wordt gekenmerkt door een reversibele luchtwegvernauwing als gevolg van een specifieke ontsteking van de geleidende luchtwegen in de longen. De belangrijkste symptomen van astma zijn intermitterende periodes van klachten zoals kortademigheid, piepen op de borst, hoesten en benauwdheid. Het ontstekingsproces wordt gekenmerkt door zwelling van de luchtwegwand, constrictie van glad spierweefsel, stuwing van bloed en ophoping van slijm in de luchtwegen, leidend tot luchtwegvernauwing. Als de prikkels, die de ontsteking aansturen via immunologische weg, aanhouden, zal een chronisch en specifiek ontstekingsproces het gevolg zijn. Dit kan geleidelijk resulteren in een verandering van de structuur van de luchtwegen.

De doelstellingen van dit proefschrift zijn om het inzicht te verdiepen in de klinische relatie tussen astma en allergische rhinitis en om de wisselwerking tussen astma en lichamelijke inspanning te bestuderen. In het bijzonder werd het effect van nasale steroïden op astma gedurende het pollenseizoen bestudeerd. Verder werd de relatie tussen inspanningsastma en de cardiovasculaire conditie en het effect van een eenmalige hoge dosis van een geïnhaled steroid op inspanningsastma bestudeerd. Primaire eindpunten van studie waren bronchiale hyperreactiviteit voor metacholine, inspanningsastma, gemeten als de daling van de FEV<sub>1</sub> na inspanning, en luchtwegkaliber gemeten als de FEV<sub>1</sub>.

In hoofdstuk 1 wordt de huidige kennis over de pathofysiologie van astma en allergische rhinitis samengevat. Het mechanisme van de werking van lokale steroïden op de allergische ontsteking in de hoge en lage luchtwegen wordt uitgelegd en de doelstellingen van de studies worden beschreven.

In hoofdstuk 2 wordt een overzicht gegeven van de epidemiologische relatie tussen astma en allergische rhinitis. Geconcludeerd wordt dat de meerderheid van kinderen met astma ook een allergische rhinitis heeft en dat de prevalentie van astma bij patiënten met een allergische rhinitis toeneemt. De mogelijke mechanismen die ten grondslag liggen aan de relatie tussen allergische rhinitis en astma worden besproken en grafische weergegeven. Verder wordt een overzicht gegeven van de behandeling van allergische rhinitis.

Hoofdstuk 3 is een systematisch overzichtsartikel van de literatuur met betrekking tot de effecten van nasale corticosteroïden op astma. De conclusie is dat nasale steroïden symptomen van astma kunnen verminderen. Het effect is alleen aangetoond bij patiënten met allergische rhinitis en een mild astma.

In hoofdstuk 4 worden twee klinische studies gerapporteerd met betrekking tot de effecten van nasale steroïden op de bronchiale hyperreactiviteit en astma symptomen bij patiënten met allergische rhinitis en astma. De resultaten gerapporteerd in eerdere studies zijn niet in overeenstemming met elkaar. In de eerste studie onder-

zochten we de effecten van een behandeling van 6 weken met het intranasaal gegeven steroïd fluticasone, zonder het gebruik van antihistaminica. Het effect op de bronchiale hyperreactiviteit ( $PD_{20}$  voor metacholine), nasale symptomen, astmatische symptomen, en de serum spiegel van 'eosinophilic cationic protein'(ECP) werd gemeten, in 25 kinderen en jong volwassenen met astma en allergische rhinitis gedurende het graspollen seizoen. De pollen concentratie steeg geleidelijk gedurende de behandelperiode. De  $PD_{20}$  waarden namen significant af, in zowel de fluticasone groep als de placebo groep. Er was geen verschil in de verandering van de  $PD_{20}$  waarden tussen de twee groepen. De gebruikers van fluticasone rapporteerden significant minder klachten van kortademigheid en er was een trend van minder nasale klachten. Serum spiegels van ECP in de placebo groep namen toe; in de fluticasone groep daalden de serum spiegels van ECP, beide veranderingen waren niet significant. Dus de behandeling met intranasale steroïden kon de toename van de bronchiale hyperreactiviteit in kinderen en jong volwassenen met astma en hooikoorts gedurende het pollen seizoen niet voorkomen, alhoewel de luchtwegklachten minder werden in de fluticasone groep.

In de tweede studie vergeleken we de effecten van intranasale fluticasone (200 $\mu$ g) en intranasal beclomethason (400  $\mu$ g) op de bronchiale hyperreactiviteit en respiratoire klachten. Uitgaande van de resultaten van de eerdere studie, onderzochten we de hypothese dat verschillende intranasale steroïden in equipotente dosis een verschillend effect hebben op de bronchiale hyperreactiviteit ( $PD_{20}$  metacholine). De opzet van de studie was hetzelfde als het voorgaande jaar behalve dat er een extra studie groep werd geïncorporeerd. De pollen concentraties namen gestaag toe tijdens de behandelperiode. Er was geen verandering van de  $PD_{20}$  in alle drie de studie groepen. De nasale klachten waren significant minder in de fluticasone groep en de beclomethason groep vergeleken met de placebo groep. Er was geen verschil in het effect op de nasale klachten tussen fluticasone en beclomethason. De gemiddelde avond scores voor piepen waren ook significant minder in beide steroïd groepen vergeleken met placebo. De  $FEV_1$  nam significant toe in de eerste helft van het pollen seizoen onder relatief lage pollen concentraties in de groepen met actieve behandeling, maar niet met placebo. Tijdens hoge graspollen concentraties nam de  $FEV_1$  weer af tot de uitgangswaarde in beide behandelgroepen.

Er was dus geen effect van intranasaal fluticasone en beclomethason op de bronchiale hyperreactiviteit, terwijl er een adequaat en gelijk effect was op de nasale klachten en een tijdelijke toename in luchtweg kaliber met beide intranasale steroïden.

De rol van de mucosa van de hoge en lage luchtwegen en de implicaties hiervan voor de behandeling van inspanningsastma wordt besproken in hoofdstuk 5. Gedurende inspanning vindt een toename plaats van luchtwegkaliber op het niveau van de neus, trachea en bronchioli. Dit maakt een groter ademminuutvolume mogelijk. Na inspanning treedt een snelle maar voorbijgaande vernauwing van de lage luchtwegen op bij astmatici, echter niet bij gezonde personen. Ofschoon het onduidelijk is wat precies de prikkel is die leidt tot inspanningsastma (uitdroging en/of afkoeling

in de luchtwegen), is het wel duidelijk dat een snelle toename van de mondademhaling, optredend bij het starten van zware inspanning, een belangrijke rol hierbij speelt. Een warming-up voor inspanning, maakt een ademhaling door de neus langer mogelijk, zodat de ingeademde lucht beter kan worden verwarmd en bevochtigd voordat deze de longen bereikt. Ook zal een warming-up leiden tot een refractaire periode, waarin geen inspanningsastma kan ontstaan. Bescherming tegen inspanningsastma is nodig om zware lichamelijke inspanning te leveren zodat de conditie kan verbeteren. Hoewel een goede conditie op zichzelf inspanningsastma niet vermindert, kan het de drempel waarboven inspanningsastma optreedt wel verhogen. Dus een trainingsprogramma gericht op conditieverbetering maakt kinderen met astma minder kwetsbaar voor inspanningsastma in de dagelijkse sport en spel activiteiten.

Naast bovengenoemde behandelmethodes is medicamenteuze behandeling van inspanningsastma nodig. Bronchusverwijders geïnhaald voor inspanning bieden uitstekende bescherming tegen inspanningsastma gedurende ongeveer twee uur. Een onderhouds behandeling met inhalatiesteroïden vermindert inspanningsastma relatief snel (enkele weken), vergeleken met het veel tragere effect op de bronchiale hyperreactiviteit (maanden tot jaren). Dit relatief snelle effect is mogelijk te wijten aan het vasoconstrictieve en anti-oedemateuze effect van inhalatiesteroïden op het capillaire bed in het luchtwegslijmvlies. Verschillende groepen medicijnen geïnhaald voor inspanning, die het capillaire bed in het luchtwegslijmvlies beïnvloeden, kunnen inspanningsastma verminderen. Dit kan erop wijzen dat naast constrictie van glad spierweefsel, zwelling van de mucosa en vaatstuwning in de mucosa een belangrijke bijdrage leveren aan de luchtweg obstructie bij inspanningsastma. De relatieve bijdrage van elk afzonderlijk bij inspanningsastma lijkt individueel te variëren, wijzend op de heterogeniteit van het fenomeen. De verschillende effectieve behandelingsmodaliteiten die er zijn voor inspanningsastma, zoals inhalatie steroïden, bronchusverwijders en lichamelijke training zouden dus moeten aangepast worden aan de individuele patiënt.

In hoofdstuk 6 onderzochten we de relatie tussen de cardiovasculaire conditie en inspanningsastma. Geopperd is dat de cardiovasculaire conditie van invloed is op de ernst van inspanningsastma. Als dit zo is zou er een relatie tussen de ernst van inspanningsastma en de cardiovasculaire conditie kunnen bestaan. Bij 28 kinderen met astma en benauwdheid bij inspanning werden twee inspanningstesten verricht. In een test werd de maximale zuurstofconsumptie gemeten om de cardiovasculaire conditie te bepalen, en in de andere werd de maximale daling van de FEV<sub>1</sub> na inspanning bepaald om de mate van inspanningsastma vast te stellen. Er was geen relatie tussen de ernst van het inspanningsastma en de cardiovasculaire conditie in astmatische kinderen met inspanningsastma. Kinderen die geen onderhoudsinhalatie steroïden gebruikten hadden een grotere daling van de FEV<sub>1</sub> dan diegene die wel inhalatie steroïden gebruikten. We concludeerden dat een normale cardiovasculaire conditie kinderen met astma niet beschermt tegen inspanningsastma en dat kinderen met ernstig inspanningsastma in staat kunnen zijn om een normale cardiovasculaire

conditie te bereiken. Tevens bevestigden we dat inhalatie steroïden effectief zijn in het verminderen van inspanningsastma. Daarom zouden alleen die kinderen in aanmerking moeten komen voor fysiotherapie bij wie de cardiovasculaire conditie niet normaliseert nadat een behandeling met inhalatie steroïden is gestart.

Hoofdstuk 7 rapporteert een 'pilot-study' die onderzocht of kinderen met inspanningsastma een trainingsprogramma van 6 weken kunnen volbrengen, waarin niet standaard voor de training een bronchusverwijder wordt gegeven. De cardiovasculaire conditie, bronchiale hyperreactiviteit en inspanningsastma werden gemeten voor en na het trainingsprogramma. Er waren drie trainingen per week gegeven en bronchusverwijders werden alleen gegeven bij astmatische klachten. Elke training begon met een warming-up en werd afgesloten met een cooling-down. Piekstroommeting werd verricht voor elke training en wanneer er zich klachten voordeden. De trainingsintensiteit werd gemeten met behulp van hartslagmeters. Er was een goede opkomst bij de trainingen (81%). Alle kinderen vermaakten zich tijdens de trainingen en maakten het trainingsprogramma af. Slechts één keer trad inspanningsastma tijdens de trainingen op, geverifieerd met piekstroommeting. De gemiddelde cardiovasculaire conditie, gemeten met de maximale zuurstofopname capaciteit, nam toe (10%). Er was geen trend van verandering van inspanningsastma en bronchiale hyperreactiviteit na de training. Dus kinderen met inspanningsastma kunnen deelnemen aan een trainingsprogramma zonder standaard gebruik van bronchusverwijders en zich inspannen zonder astmatische klachten als de trainingen worden voorafgegaan door een warming-up en worden afgesloten met een cooling-down.

Het effect van een eenmalig hoog gedoseerd inhalatie steroïd (1 mg fluticasone propionaat) op inspanningsastma wordt beschreven in hoofdstuk 8. De hypothese was dat als stuwings van het capillaire bed in het luchtwegslijmvlies en zwelling van het luchtwegslijmvlies een belangrijke rol spelen in de pathofysiologie van inspanningsastma, een eenmalige dosis van een inhalatie steroïd het inspanningsastma kan verminderen door de vasoconstrictieve en anti-oedemateuze effecten. Om dit te onderzoeken selecteerden we astmatische kinderen met inspanningsastma, die twee gestandaardiseerde inspanningstesten verrichtten met een tussenperiode van een week, om de mate van inspanningsastma vast te stellen. Vier uur voor de inspanningstesten werd dubbel blind ofwel 1 mg fluticasone ofwel placebo geïnhaleerd. De daling van de FEV<sub>1</sub> na inspanning was significant minder als fluticasone werd geïnhaleerd vergeleken met placebo (% daling resp. 9.7% en 19.2 %), alhoewel de individuele respons variabel was. We concludeerden dat een eenmalig hooggedoseerde inhalatiedosis van een steroïd een direct beschermend effect kan hebben op inspanningsastma bij kinderen met inspanningsastma. We speculeren dat het effect gebaseerd is op een vermindering van vaatstuwings en slijmvlieszwelling.

## 10.2 Algemene discussie

### 10.2.1 *Interacties tussen allergische rhinitis en astma*

Kinderen met astma hebben zeer vaak (80-90%) tevens een allergische rhinitis. Infiltratie van het neusslijmvlies met eosinofielen kan zelfs voorkomen als er geen klachten zijn van een allergische rhinitis. Aangezien dezelfde genetische afwijking ten grondslag ligt aan zowel allergisch astma als allergische rhinitis en de hogere en lagere luchtwegen bekleed zijn met hetzelfde epitheel, is de veel voorkomende combinatie van beide ziektes voor de hand liggend. Het is aangetoond dat intranasale corticosteroiden een gunstig effect kunnen hebben op klachten van astma, hoewel dit effect waarschijnlijk matig is en alleen is aangetoond bij patiënten met een allergisch rhinitis en mild astma. Er is aangetoond dat intranasale steroïden de bronchiale hyperreactiviteit kunnen verminderen in patiënten met een allergische rhinitis zonder evident astma. De manier waarop de behandeling van een allergische rhinitis astma beïnvloedt is onduidelijk. Mogelijk is dat door een betere neusademhaling minder noxen van allergische en niet allergische aard worden geïnhaleerd. Ook is het mogelijk dat er minder aspiratie van nasale secreties (post-nasal drip) met ontstekings-mediators is. Verder bestaat de mogelijkheid dat er een afname is van neurogene en inflammatoire reflexen tussen de hoge en de lage luchtwegen, zoals beschreven in hoofdstuk 2. Recentelijk werd een andere mogelijkheid naar voren gebracht: lokale steroïden zouden een gecombineerd effect hebben op de luchtwegen en immuuncellen, circulerend of in het beenmerg. De luchtwegen en het beenmerg communiceren d.m.v. cytokines, chemokines, en GM-CSF. Deze mediators zouden een ontsteking van de gehele luchtweg kunnen veroorzaken. De gehele luchtweg zou op deze wijze kunnen worden beïnvloed door impulsen van corticosteroiden, lokaal aangebracht in de luchtwegen. Greif toonde aan dat een oraal geïnhaleerd steroïd niet alleen de seizoensgebonden toename van de bronchiale hyperreactiviteit voorkwam, maar ook de seizoensgebonden toename van nasale klachten en nasale eosinofilie verminderde. Deze studie werd verricht bij patiënten met allergische rhinitis en bronchiale hyperreactiviteit zonder evident astma. Het effect van nasale steroïden op astma kan via een zelfde mechanisme tot stand worden gebracht. Het pulmonale effect van intranasale steroïden en het nasale effect van oraal geïnhaleerde steroïden is waarschijnlijk mild, maar kan gewenst zijn aangezien astma en allergische rhinitis zo vaak tegelijkertijd voorkomen. Dus, alhoewel intranasale steroïden mild astma tot op zekere hoogte kunnen beïnvloeden, is hun effect in matig en ernstig astma nog onduidelijk.

### 10.2.2 *Inspanningsastma*

De medicamenteuze behandeling van inspanningsastma bij kinderen is duidelijk. Bronchusverwijders geïnhaleerd voor inspanning bieden uitstekende bescherming en onderhoudsbehandeling met inhalatiesteroïden vermindert inspanningsastma gewoonlijk reeds na enkele weken. De pathofysiologie van inspanningsastma is reeds jaren een onderwerp van discussie. De twee belangrijkste hypothesen voor de pathogenese van inspanningsastma zijn de hyperosmolaire hypothese en de vascu-

laire hypothese. De eerste stelt dat hyperventilatie tijdens inspanning leidt tot een verlies van water in de luchtwegen. Dit geeft een toename van de osmolariteit van de periciliaire vloeistof, hetgeen resulteert in uitstoting uit de mestcel van mediatoren die bronchospasme veroorzaken. Een tweede hypothese stelt dat hyperventilatie als gevolg van inspanning leidt tot afkoeling van de luchtwegen en vasoconstrictie van de capillairen in het luchtwegslijmvlies. Na inspanning, als de hyperventilatie plotseling stopt, treedt als reactie een versterkte doorbloeding met een snelle opwarming van de luchtwegen op. Dit zou tot stuwning van bloed en zwelling van de luchtwegwand leiden, resulterend in bronchusobstructie. Er is in de luchtwegwand van zelfs milde astmatici sprake van een toename van het aantal vaten en de ruimte bezet door deze vaten. Dit vergroot de potentiële capaciteit voor stuwning en zwelling van de luchtwegwand. Moderne inhalatiesteroïden hebben een sterke vaatvernauwende werking en een snel remmend effect op de vasculaire permeabiliteit. Van dit snelle effect van corticosteroïden wordt gebruik gemaakt bij de behandeling van acute bovenste luchtwegobstructie zoals pseudocroup. De effectiviteit van een eenmalig hoge dosis van een inhalatiesteroïd op inspanningsastma, zoals gevonden in onze studie, suggereert dat stuwning en zwelling van de luchtwegwand een substantiële bijdrage leveren aan de luchtwegvernauwing bij inspanningsastma.

Ofschoon er een effectieve medicamenteuze behandeling bestaat voor inspanningsastma bij kinderen, wordt bescherming tegen inspanningsastma in het dagelijkse leven vaak niet bereikt om verschillende redenen. Inspanningsastma wordt vaak niet herkend, of niet goed behandeld. Het gebruik van bronchusverwijders voor elke lichamelijke inspanning is wellicht in de praktijk niet haalbaar voor actieve schoolgaande kinderen. Het gebruik van onderhoudsmedicatie met inhalatie-steroïden kan niet gewenst zijn indien inspanningsastma het enige symptoom van astma is. Kinderen met inspanningsastma kunnen baat hebben bij niet-medicamenteuze manieren van bescherming tegen inspanningsastma. Een warming-up voor inspanning en een cooling-down na inspanning bood goede bescherming tegen inspanningsastma aan kinderen in een trainingsprogramma van 6 weken. Een warming-up vermindert afkoeling en/of uitdroging van de luchtwegen tijdens inspanning. Een cooling-down vermindert de snelle opwarming van de luchtwegen na inspanning, hetgeen een te grote bloedstroom in de luchtwegen na inspanning kan voorkomen. De effectiviteit van een warming-up en een cooling-down pleit voor een belangrijke bijdrage aan inspanningsastma van vasculaire fenomenen, zoals stuwning en slijmvlieszwelling. Goede maatregelen ter voorkoming van inspanningsastma maken het mogelijk dat kinderen zich regelmatig en intensief kunnen inspannen, zodat zij in staat zijn hun cardiovasculaire conditie te verbeteren. Een toename van de cardiovasculaire conditie vermindert niet de intrinsieke hyperreactiviteit van de luchtwegen voor inspanning, maar inspanningsastma treedt pas op bij een zwaardere inspanning. Hierdoor zal de frequentie en ernst van inspanningsastma verminderen, wat kinderen met inspanningsastma in staat zal stellen te kunnen participeren met leeftijdsgenoten in dagelijkse lichamelijke activiteiten.

### 10.3 Conclusies

In het systematische overzichtsartikel betreffende het effect van nasale steroïden op astma wordt duidelijk dat de behandeling van een allergische rhinitis met intranasale steroïden astmatische klachten kan verminderen in mild astmatische patiënten. Het niet behandelen van een allergische rhinitis kan leiden tot een suboptimale astma behandeling. Het effect van intranasale steroïden op astma lijkt onvoldoende te zijn om de pulmonale behandeling van astma te verminderen of te vervangen.

Een toename van de bronchiale hyperreactiviteit in kinderen met astma en allergische rhinitis werd geobserveerd in het eerste pollen seizoen. We konden niet bevestigen dat intranasale corticosteroïden de toename van de bronchiale hyperreactiviteit gedurende het pollenseizoen kan voorkomen, zoals werd gevonden in eerdere studies. In het daarop volgende graspollenseizoen werd geen toename van de bronchiale hyperreactiviteit gevonden. Waarschijnlijk is er een kritieke mate van graspollen expositie nodig, waarbij de bronchiale hyperreactiviteit toeneemt. Noch intrasasaal fluticasone, noch intrasasaal beclomethason was in staat de bronchiale hyperreactiviteit te beïnvloeden in kinderen en jonge volwassenen met allergische rhinitis en mild astma tijdens het laatste graspollen seizoen. Wel was er een tijdelijke toename van luchtwegkaliber bij de patiënten behandeld met intranasale corticosteroïden. Een effect van intranasale corticosteroïden op de lage luchtwegen gedurende het graspollen seizoen kan waarschijnlijk alleen gevonden worden onder bepaalde omstandigheden. Een te hoge graspollen concentratie kan het effect van intranasale steroïden teniet doen, terwijl een lage pollen concentratie het moeilijk maakt een verschillend effect te vinden tussen verum en placebo.

We vonden geen verschillend effect van intrasasaal fluticasone en beclomethason op klachten van de hoge en lage luchtwegen. De inconsistente resultaten over het effect van intranasale steroïden op de bronchiale hyperreactiviteit wordt dus niet veroorzaakt door verschillende farmacokinetische eigenschappen van deze twee corticosteroïden. We kunnen niet uitsluiten dat hoger gedoseerde steroïden, een langere behandelingsduur of een combinatie met andere nasale medicatie, zoals antihistaminica, wel de bronchiale hyperreactiviteit kunnen beïnvloeden.

Er was geen relatie tussen de ernst van inspanningsastma en de cardiovasculaire conditie. Toch is een goede cardiovasculaire conditie voordelig, aangezien het de drempel voor inspanningsastma naar een hogere belasting tilt. Dit kan de ernst en frequentie van inspanningsastma in het dagelijks leven verminderen.

Een trainingsprogramma van 6 weken was uitvoerbaar bij kinderen met inspanningsastma zonder het standaardgebruik van bronchusverwijders voor inspanning. Een warming-up en een cooling-down boden goede protectie tegen inspanningsastma en maakten een goede trainingsintensiteit en verbetering van de cardiovasculaire conditie mogelijk. Voor de behandeling van patiënten met astma is het belangrijk om naast medicamenteuze therapie te starten ook patiënten te informeren over het beschermend effect van een warming-up en cooling-down op inspanningsastma.

Het feit dat een eenmalige dosis van een geïnhaleerd steroïd bescherming biedt tegen inspanningsastma, pleit voor een belangrijke bijdrage van vasculaire fenomenen in de pathofysiologie van inspanningsastma.