

VERENIGDE LUCHTWEGEN: IMPLICATIES VOOR DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING VAN HET 'COMBINED ALLERGIC RHINITIS AND ASTHMA SYNDROME'

Auteur Z. Diamant, J.D. Boot, S.P. Tarasevych, W.J. Fokkens, H. de Groot en R. Gerth van Wijk

Trefwoorden 'combined allergic rhinitis and asthma syndrome', pathofysiologie, systemische therapie

Samenvatting

Allergische rhinitis is een belangrijke risicofactor voor het ontstaan van astma. Beide aandoeningen komen vaak gelijktijdig voor en hebben veel gemeenschappelijke kenmerken. Behalve dat ze onderdelen van één tractus vormen, kunnen in het bovenste en onderste luchtwegcompartiment vergelijkbare, veelal IgE-gerelateerde triggers een Th2-cel-gemedieerde ontstekingsrespons induceren. Hierin vervullen mestcellen, eosinofiele granulocyten en hun ontstekingsproducten (histamine en leukotriënen) een belangrijke pathofysiologische rol. Daarnaast blijkt een systemische betrokkenheid van beide luchtwegcompartimenten onder meer uit een onderlinge communicatie door middel van ontstekingsproducten in de bloedbaan. Een allergeengeïnduceerde ontstekingsreactie in de onderste luchtwegen kan namelijk, naast

eosinofilie in het perifere bloed, ook een ontstekingsrespons in het bovenste luchtwegcompartiment induceren en vice versa. Derhalve is het concept van het 'combined allergic rhinitis and asthma syndrome' ontstaan alsook de hieruit voortvloeiende richtlijnen voor een integrale diagnostische en therapeutische aanpak. In dit kader lijkt systemische therapie een rationele optie.

Momenteel verkeren verschillende systemische therapiemodules veelal nog in een (post)ex-perimentele fase. Vooral nog zijn alleen leukotriënenreceptorantagonisten, anti-IgE en subcutane immunotherapie geregistreerde, systemisch werkende, rationele opties voor de behandeling van het verenigdeluchtwegen-syndroom. Zij worden meestal in combinatie met de standaardtherapie (topicale steroïden) gegeven.

(Ned Tijdschr Allergie 2006;6:84-91)

Inleiding

Allergische rhinitis (AR) en astma zijn IgE-gerelateerde, chronische aandoeningen van respectievelijk de bovenste en de onderste luchtwegen. Ondanks dat AR voornamelijk relatief weinig wordt gediagnosticeerd, is dit de meest voorkomende allergische aandoening op volwassen leeftijd. Uit epidemiologisch onderzoek blijkt dat de prevalentie van AR in Europa ongeveer 23% bedraagt. Hierbij kwam tevens aan het licht dat 45% van de rhiniti-

spatiënten (nog) niet door een arts als zodanig was gediagnosticeerd.¹ Hiernaast is gebleken dat meer dan 40% van de patiënten met AR een periodieke, vaak seizoensgebonden, bronchiale hyperreactiviteit of zelfs astma heeft.² Omgekeerd heeft meer dan 80% van de patiënten met allergisch astma tevens symptomen van AR.³ De relatie tussen de pathofysiologie van de bovenste en onderste luchtwegen werd recent bevestigd.⁴ Deze inzichten hebben geleid tot het opstellen van de 'Allergic Rhinitis

and its Impact on Asthma' (ARIA)-richtlijnen.⁵ In dit artikel bespreken wij de pathofysiologische en immunologische overeenkomsten tussen AR en astma die hebben geleid tot het verenigdeluchtwegenconcept evenals de implicaties voor een integrale diagnostische en therapeutische aanpak.⁵

Diagnostiek van AR en astma

De diagnose AR wordt in principe gesteld aan de hand van de anamnese in combinatie met het aantonen van allergie.^{5,6} De typische seizoensgebonden klachten (niesbuien, nasale jeuk, rhinorroe en obstructie, vaak in combinatie met conjunctivitis, pharyngitis en/of laryngitis) worden meestal tijdig herkend en in verband gebracht met een mogelijke pollenallergie. AR die zich presenteert met niet-seizoensgebonden, persisterende neusklachten (meer dan vier dagen per week en meer dan vier weken aaneen) is vaak moeilijker te diagnosticeren. Dit komt door een onduidelijkere aanvang alsook een overlap met idiopathische rhinitis (chronische neusklachten zonder aangetoonde oorzaak), rhinosinusitis, neuspoliepen en luchtweginfecties.⁵ Kenmerken als postnasale 'drip', kiespijn, hoofdpijn en/of hypo- of anosmie kunnen een co-existente chronische rhinosinusitis verraden. Daarnaast kan bij AR ook het slijmvlies van de buis van Eustachius en het middenoor bij het ontstekingsproces betrokken raken waardoor klachten van tubadisfunctie of zelfs middenoorontsteking kunnen ontstaan. Volgens de ARIA-richtlijnen dienen patiënten met therapieresistente rhinitisklachten te worden doorverwezen naar een KNO-arts voor verdere evaluatie, waaronder nasendoscopie.^{5,6}

Sensibilisatie voor de in Nederland het meest voorkomende inhalatieallergenen kan geobjectiveerd worden door middel van een screenende Phadiatop-test en gekwantificeerd worden met behulp van een huidpriktest of bepalingen van allergeenspecifiek-IgE-concentraties in het bloed (de zogenoemde RAST).

De diagnose astma wordt gebaseerd op een combinatie van periodieke symptomen, die gepaard gaan met een (meestal) reversibele obstructieve longfunctiestoornis als gevolg van bronchiale hyperreactiviteit voor (a)specifieke prikkels.^{7,8} Hoewel astma zich in principe op elke leeftijd kan openbaren, bestaat er vooral op jonge leeftijd een sterke associatie met allergie. In tegenstelling tot AR, ontstaan bij astma reeds in een vroeg stadium structurele veranderingen in de gehele luchtweg-

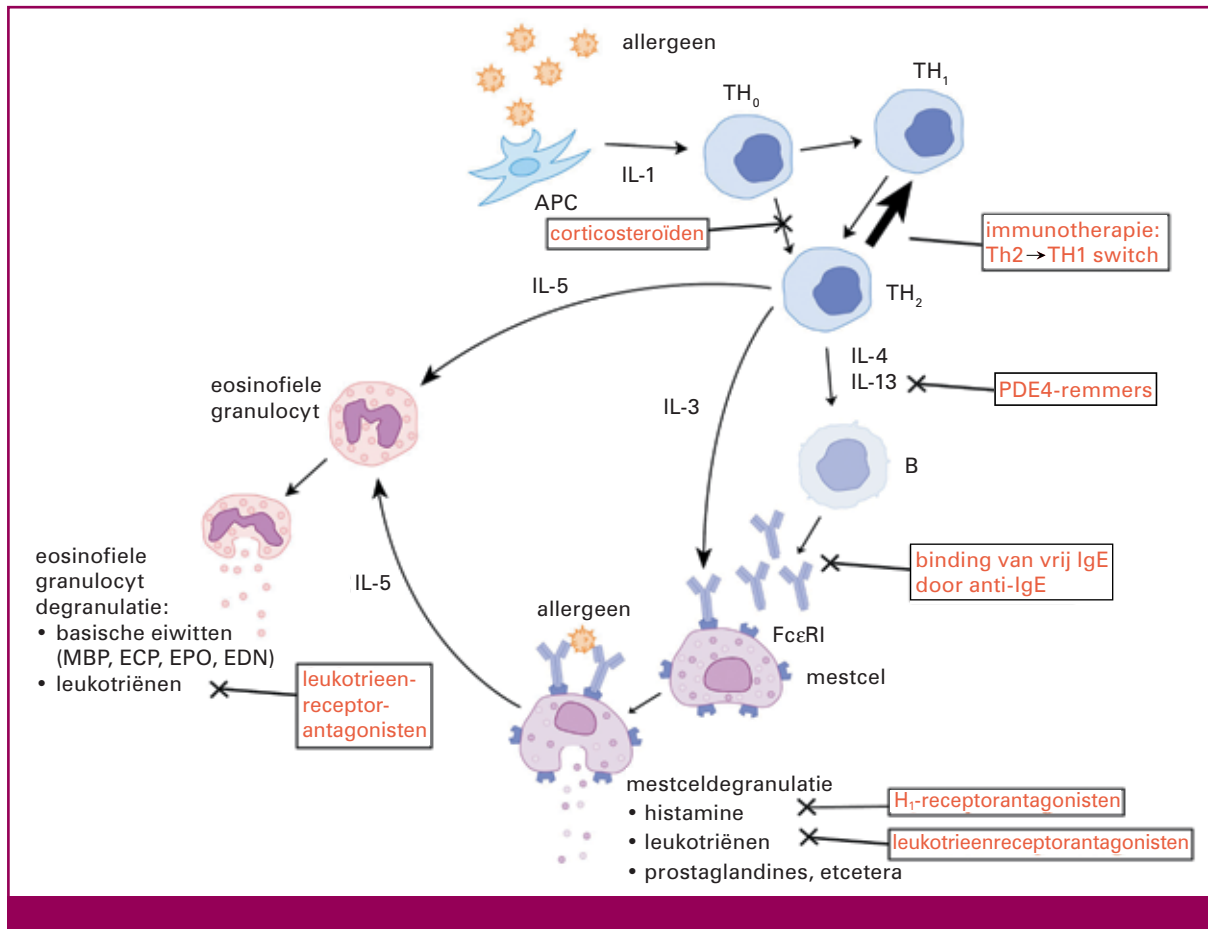
wand, de zogenoemde luchtwegremodellering. Het is vooralsnog onduidelijk of dit proces uiteindelijk leidt tot een snelle(re) afname van de longfunctie of dat het een protectief mechanisme betreft.⁹

Relatie tussen AR en astma

Het tot expressie komen van het fenotype voor AR en/of astma bij atopische individuen wordt deels bepaald door genetische en deels door omgevingsfactoren.¹⁰

In het afgelopen decennium hebben verschillende studies bijgedragen tot de onderbouwing van de reeds langer veronderstelde link tussen de bovenste en de onderste luchtwegen. Zo zijn atopie (in dit geval de aanwezigheid van positieve huidtests) en rhinitis risicofactoren gebleken voor het ontwikkelen van astma op latere leeftijd.¹¹ AR en astma worden gekarakteriseerd door vergelijkbare ontstekingscomponenten (effectorcellen en mediators) en mechanismen (hyperreactiviteit).^{12,13}

De relatie tussen beide aandoeningen kan onder meer worden verklaard door aanwijzingen dat beide luchtwegcompartimenten met elkaar via systemische signalen kunnen communiceren.¹⁴⁻¹⁶ Zo bleek in het sputum van niet-astmatische patiënten met AR zowel het aantal eosinofiele granulocyten als de concentratie 'eosinophil cationic protein' (ECP) te zijn verhoogd.¹⁷ Bij niet-astmatische patiënten met AR induceerde een segmentale bronchoprovocatie met graspollen naast een eosinofilie in het perifere bloed ook een ontstekingsreactie in de bovenste luchtwegen.⁴ Omgekeerd bleek dat een neusprovocatie met graspollen bij zowel niet-astmatische patiënten met AR als bij astmatici met AR leidde tot respectievelijk een ontsteking van de onderste luchtwegen en een toename van de bronchiale hyperreactiviteit.^{18,19} In overeenkomst met deze bevindingen, resulteerde (mee)behandeling van AR in een beter ingesteld astma met als gevolg een lagere exacerbatiefrequentie en minder ziekenhuisopnames.²⁰⁻²² Kortom, de - al of niet latente - co-existentie van beide condities heeft in de afgelopen jaren geleid tot het concept van het verenigdeluchtwegensyndroom, dan wel het 'combined allergic rhinitis and asthma syndrome' (CARAS).^{23,24} Dit heeft geresulteerd in richtlijnen die aansturen op een integrale diagnostische en therapeutische aanpak.⁵ In de praktijk betekent dit dat bij de diagnostiek beide luchtwegcompartimenten dienen te worden nagelopen en in geval van betrokkenheid, moeten worden (mee)behandeld.⁵



Figuur 1. Schematische weergave van het ontstekingsproces bij de allergischeluchtwegaandoening met de belangrijkste aangrijpingspunten voor therapeutische interventies. APC=allergeen presenterende cel, MBP= , ECP='eosinophil cationic protein', EPO= , EDN= , FcεRI=Fcε-receptor-I, B=basofiele granulocyt, PDE4='phosphodiesterase-4'. Gemodificeerd uit de eLearningcursus 'Asthma en allergische rhinitis', Benecke N.I., Amsterdam, met toestemming gepubliceerd.

Pathofysiologie van AR en astma

Zowel bij AR als bij allergisch astma treedt na inhalatie van een relevant allergeen een acute reactie op (de vroege reactie); deze wordt in ongeveer 50% van de gevallen gevolgd door een late astmatische reactie (LAR).^{24,25} Deze gemeenschappelijke pathofysiologie vindt zijn oorsprong in een grotendeels identiek ontstekingsproces, dat overwegend wordt bepaald door Th2-cellen, geactiveerde mestcellen, eosinofiele en basofiele granulocyten alsook hun mediators (zie *Figuur 1*).^{14,24,25}

De vroege reactie wordt gekenmerkt door de degranulatie van IgE-ge sensibiliseerde mestcellen. Dit resulteert in de afgifte van pro-inflammatoire mediators, zoals histamine en leukotriënen.¹² Bij AR bestaan de lokale symptomen voornamelijk uit nasale jeuk in combinatie met oogsymptomen, niezen en een loopneus; bij astma uit een kortdurend bronchospasme, waarbij de 'forced expiratory flow in one

second' (FEV₁) ten minste 20% ten opzicht van de uitgangswaarde daalt. In beide gevallen beginnen deze symptomen direct na de allergeenexpositie en duren meestal niet langer dan één uur.

De LAR wordt in beide luchtwegcompartimenten door zwelling en een chronische, vaak tot enkele weken durende ontsteking getypeerd. Tijdens de LAR worden eosinofiele granulocyten mogelijk door systemische IL-5-signalering naar de ontstoken weefsels getrokken, veroorzaken daar zwelling door mediatorafgifte (onder andere prostaglandinen en leukotriënen) en onderhouden tevens het ontstekingsproces.^{24,25} De klinische symptomen tijdens de LAR kenmerken zich zowel bij rhinitis als bij astma voornamelijk door obstructie en allergeengeïnduceerde hyperreactiviteit, dat wil zeggen overgevoeligheid voor (a)specifieke prikkels zoals weersveranderingen, fysieke inspanning, luchtvervuiling, sigarettenrook, geurstoffen, virussen en allergenen.

Tabel 1. Twee in één: systemische behandeling van de allergischeluchtwegaandoening.

Therapie	Effectief bij	
	allergische rhinitis	astma
farmacotherapie		
H ₁ -receptorantagonisten	+	-/±
leukotrieenreceptorantagonisten	+	+
corticosteroïden	+	+
immunotherapie	+	+
nieuwe ontwikkelingen		
PDE4-remmers	+	+
anti-IgE	+	+
PDE4='phosphodiesterase-4'.		

Een studie bij astmapatiënten met persisterende AR toonde een significante relatie tussen de nasale en bronchiale hyperreactiviteit aan.¹³

Therapeutische opties voor de allergischeluchtwegaandoening

Zowel bij astma als bij AR is vermijding van (a)specifieke irritantia de eerste therapeutische stap.^{5-8,26} Volgens (inter)nationale richtlijnen bestaan de overige pijlers voor de behandeling van allergische rhinitis uit farmacotherapie en dan met name uit orale of topische H1-receptorantagonisten en topische corticosteroïden (TCS).^{5-8,26} De behandeling van astma impliceert volgens (inter)nationale richtlijnen naast luchtwegverwijders op zonodig basis, onderhoudstherapie met inhalatiecorticosteroïden vanaf stap twee (dat wil zeggen persisterend astma). De onderhoudstherapie dient vervolgens met additieve therapie te worden uitgebreid.^{7,8} In deze paragraaf wordt zowel de behandeling van beide aandoeningen separaat beschreven als nader ingegaan op reeds mogelijke en toekomstige farmacotherapeutische opties voor de integrale behandeling van het CARAS (zie *Tabel 1*).

H1-receptorantagonisten

Ondanks een minder duidelijke rol bij astma, speelt

histamine een zeer belangrijke rol bij de pathofysiologie van AR.²⁵ H1-receptorantagonisten (of antihistaminica) worden daarom reeds lange tijd veelvuldig toegepast bij de behandeling van AR. Deze geneesmiddelen hebben een snelle werking (vaak binnen een half uur na inname) en zijn vooral effectief gebleken bij het verlichten van nasale jeuk, niezen en rhinorroe.²⁶ Een recente meta-analyse heeft aangetoond dat moderne antihistaminica ook enig gunstig effect hebben op neusverstopping.²⁷ Daarnaast zijn zij effectief tegen conjunctivitis en hebben hoestdempende eigenschappen. Deze farmaca worden éénmaal daags gedoseerd en hebben naast H1-receptorblokkerende eigenschappen mogelijk eveneens enige anti-inflammatoire werking.^{27,28} Daarbij hebben zij weinig bijeffecten. Volgens de ARIA-richtlijnen kunnen H1-receptorantagonisten worden ingezet bij de behandeling van zowel intermitterende als persisterende AR.^{5,26} Bij de behandeling van astma zijn H1-receptorantagonisten voornamelijk weinig effectief gebleken.

Corticosteroïden

Bij de behandeling van zowel astma als rhinitis zijn TCS (respectievelijk inhalatiecorticosteroïden (ICS) en nasale corticosteroïden (NCS)) verreweg de effectiefste geneesmiddelen. NCS zijn effectief gebleken tegen alle klinische aspecten van rhinitis.^{5,26} Aangezien de werking pas na enkele dagen (tot weken) manifest wordt, is het raadzaam om bij extreme neusverstopping NCS gedurende één week te combineren met een lokaal decongestivum (bijvoorbeeld xylomethazoline) of een stootkuur orale corticosteroïden. Bij gebruik van NCS kunnen lokale bijwerkingen optreden, zoals korstvorming, droogheid en af en toe ook bloedneuzen. Meestal verdwijnen deze klachten bij voortgezet gebruik. In tegenstelling tot NCS, kunnen hoge doses ICS op den duur systemische bijwerkingen tot gevolg hebben.^{29,30} Ditzelfde geldt voor orale corticosteroïden: hoewel er geen twijfel bestaat ten aanzien van hun effectiviteit, is onderhoudstherapie met deze farmaca vanwege bijwerkingen geen optie bij de behandeling van ongecompliceerde gevallen.^{31,32} Overigens zijn er voornamelijk geen concrete data omtrent de cumulatieve effecten van verschillende combinaties en doseringsvormen van corticosteroïden bij één patiënt (bijvoorbeeld NCS en ICS met of zonder dermale corticosteroïden).

Leukotrieenreceptorantagonisten

Montelukast is momenteel de enige, in Neder-

land geregistreerde leukotriënenreceptorantagonist (LTRA). Dit geneesmiddel wordt éénmaal daags oraal gedoseerd en is effectief gebleken bij de behandeling van astma, al dan niet in combinatie met AR. Het werkingsmechanisme berust op het antagoneren van pro-inflammatoire effecten van cysteinyl leukotriënen (LTC₄, LTD₄ en LTE₄) op receptorniveau. Dit resulteert in een voornamelijk ontstekingsremmend effect met secundair daaraan enige luchtwegverwijding.³³ Het ontstekingsremmende werkingsmechanisme verschilt van dat van de corticosteroiden, die immers de leukotriënenproductie niet kunnen remmen. Bij de behandeling van astma is inderdaad de complementaire werking van de LTRA aangetoond bij alle doses ICS.³³

Sinds het verschijnen van de ARIA-richtlijnen (in 2001) zijn verschillende grote placebogecontroleerde studies bij patiënten met AR (met of zonder astma) verricht, waarin de klinische effectiviteit van de LTRA werd getest al dan niet in combinatie met een antihistaminicum.^{34,35} Het is gebleken dat montelukast bij zowel volwassenen als kinderen een significante verbetering geeft van verschillende klinische en ontstekingsgerelateerde parameters. Dit effect werd niet alleen bij AR aangetoond, maar ook bij astma.³³⁻³⁷ Bij sommige studies naar AR waren deze effecten complementair aan antihistaminica.³⁵ Recentelijk werd in Nederland de registratie voor montelukast uitgebreid voor de indicatie astma met AR. Uiteraard dienen patiënten met een persisterend astma daarnaast met een inhalatiecorticosteroid te worden behandeld.^{7,8} Wat betreft het kostenaspect van onderhoudstherapie met montelukast: deze ligt in de orde van grootte van de standaardtherapie.

Immunotherapie

Subcutane immunotherapie (SCIT, ook wel hypsensibilisatie of allergievaccinatie genoemd) met allergeenextracten bij een IgE-gemedieerde allergie bestaat uit een langdurige, onderhuidse toediening van allergeenhoudende extracten.³⁸ Immunotherapie (IT) dient te worden overwogen bij patiënten met AR met of zonder astma op basis van een allergie voor pollen en/of huisstofmijt die niet met een acceptabel farmacotherapeutisch regiem te controleren is. Katallergie is een indicatie, maar met het oog op potentiële systemische reacties wordt immunotherapie alleen geadviseerd indien geen katten in huis zijn.³⁹

Door middel van specifieke IT (SIT) wordt beoogd patiënten minder allergisch te maken voor de be-

treffende allergenen, zodat de klachten afnemen en het gebruik van farmacotherapie vermindert. Het succespercentage van SIT is met name bij pollinose hoog en uit recente onderzoeken is gebleken dat de effectiviteit jaren (tien tot twintig jaar of langer) aanhoudt.⁴⁰ Er zijn ook aanwijzingen dat IT een preventieve werking heeft op het ontstaan van nieuwe sensibilisatie. Daarnaast lijkt de introductie van IT op jonge leeftijd het ontstaan van astma deels te voorkomen.⁴¹ IT is dus de enige therapie die ingrijpt op het natuurlijke beloop van AR en astma (zie *Figuur 1* op pagina 86).⁴²

Voor de dagelijkse praktijk komt vooralsnog alleen continue therapie met subcutane injecties gedurende drie tot vijf jaar in aanmerking, waarvan de effectiviteit werd aangetoond.⁴² Hiervoor dient men zoveel mogelijk gebruik te maken van allergeenextracten die volgens internationale richtlijnen zijn gestandaardiseerd.³⁸ Bovendien is gebleken dat het klinische effect beter is naarmate de totale dosering allergeen hoger is. Hierbij dient dus gestreefd te worden naar een onderhoudsdosering waarbij een zo groot mogelijke kans op optimaal klinisch effect bestaat met een zo klein mogelijke kans op anafylaxie. In de praktijk bestaat meestal alleen een indicatie voor IT bij een IgE-gemedieerde allergie voor één of meer van de volgende allergenen: graspollen, boompollen (berk, els, hazelaar), huisstofmijten en katepitheel. Een meta-analyse liet zien dat IT ook effectief is bij astma.⁴³ Overigens bleken patiënten met ongecontroleerd astma significant meer anafylactische reacties te vertonen gedurende IT, vooral in de startfase.^{44,45} Een FEV₁ onder 70% van de voorspelde waarde is derhalve een contra-indicatie voor IT. Overigens is het risico op anafylaxie gering als de therapie volgens de gangbare protocollen wordt uitgevoerd. Daarbij verdient het aanbeveling patiënten die naast AR ook astma hebben, in een poliklinische setting te behandelen.

Sublinguale IT is onvoldoende gepositioneerd ten opzichte van andere behandelingen en lijkt minder effectief dan SCIT, terwijl de kosten hoger zijn.

'Phosphodiesterase'-4-remmers

'Phosphodiesterase'-4-remmers (PDE4-remmers) zijn systemisch werkende, orale farmaca en lijken potentieel te hebben bij de behandeling van verschillende immunologische aandoeningen waaronder reumatoïde artritis en inflammatoire darmziekten, maar lijken ook effect te hebben bij een depressie. Verder toonden zij in verschillende studies ontstekingsremmende effecten aan bij de behandeling van

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Atopie en allergische rhinitis vormen risicofactoren voor het ontstaan van astma.
2. Allergische rhinitis en allergisch astma hebben een verwante immunopathofysiologie; ze komen vaak samen voor. Er is ook sprake van systemische betrokkenheid door middel van 'crosstalk'.
3. Deze inzichten hebben geleid de introductie van het 'combined allergic rhinitis and asthma syndrome' (CARAS)-concept met tevens implicaties voor de diagnostiek en (systemische) therapie, zoals voorgestaan in de "Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma" (ARIA)-richtlijnen.
4. De leukotriënenreceptorantagonisten, anti-IgE en subcutane immunotherapie zijn vooralsnog de enige systemischwerkende geregistreerde behandelopties voor het CARAS voor volwassenen en kinderen, veelal in combinatie met de goudenstandaardtherapie met topicale corticosteroiden.

astma, COPD en rhinitis. Hun immunomodulerende werking berust onder meer op het blokkeren van belangrijke mediators bij deze inflammatoire luchtwegaandoeningen, waaronder tumornecrosefactor (TNF)- α en IL-13.^{46,47} Vooralsnog verkeren de meeste geneesmiddelen van deze nieuwe klasse in een vroegklinische ontwikkelingsfase (fase III en eerder) en is bij velen het bijwerkingenprofiel een hekel punt.⁴⁶

Anti-IgE

Recentelijk is omalizumab (een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam tegen ongebonden IgE) Europees geregistreerd voor de behandeling van ernstig persisterend allergisch astma met frequente exacerbaties. Deze nieuwe therapeutische modaliteit bleek eveneens veelbelovend bij de behandeling van andere allergische syndromen die ondanks maximale ontstekingsremmende therapie niet onder controle waren. Het werkingsmechanisme van anti-IgE-therapie berust op het verlagen van de spiegels van (ongebonden) IgE en het onderdrukken van Fc ϵ -receptor-I-expressie op mestcellen en basofiele granulocyten. In verschillende klinische trials bij patiënten met astma bleek subcutaan omalizumab de controle van astma te verbeteren, door middel van de reductie van de exacerbatiefrequentie. Daarnaast had omalizumab ook een steroïdsparend effect en gunstige klinische effecten bij de behandeling van AR.^{48,49} De toepassing van deze anti-allergische therapie zal echter vooralsnog worden beperkt tot bepaalde therapieresistente gevallen vanwege het hoge kostenaspect.

Conclusie

In de laatste jaren is het bewijs geleverd dat AR en allergisch astma verwante luchtwegaandoeningen zijn, die vaak gezamenlijk voorkomen. Daarnaast bestaat er een duidelijke systemische betrokkenheid door middel van 'crosstalk' (eosinofilie, ontstekingsmediators, conjunctivitis en atopisch eczeem). Dit heeft geleid tot het CARAS-concept alsook tot internationale richtlijnen voor een integrale diagnostiek en aanpak. De verwachting is dan ook dat de toekomstige richtlijnen vooral een systemische behandeling van dit syndroom zullen voorstaan.

De thans geregistreerde, zowel rationele als veilige, systemische behandelopties voor het allergischluchtwegsyndroom zijn vooralsnog alleen de leukotriënenreceptorantagonisten, anti-IgE en SCIT, veelal in combinatie met topicale corticosteroiden. Toekomstige studies moeten de effectiviteit van andere potentiële middelen nog aantonen.

Dit manuscript is grotendeels ontleend aan een eerdere publicatie in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 2006;150:77-82; gepubliceerd met toestemming van de uitgever.

Referenties

1. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* 2004;24:758-64.
2. Braman SS, Barrows AA, DeCotiis BA, Settignano GA, Corrao WM. Airway hyperresponsiveness in allergic rhinitis. A risk factor for asthma. *Chest* 1987;91:671-4.
3. Leynaert B, Neukirch F, Demoly P, Bousquet J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J*

- Allergy Clin Immunol* 2000;106(5 Suppl):S201-5.
4. Braunstahl GJ, Kleinjan A, Overbeek SE, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:2051-7.
 5. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(5 Suppl):S147-334.
 6. NHG Standaard Allergische en Hyperreactieve rhinitis, 1995. nhg.artsennet.nl. Bekeken op 10 mei 2006.
 7. Global strategy for asthma management and prevention-Global Initiative for Asthma, 1995, updated October, 2005. (Scientific information and recommendations for asthma programs. NIH Publication No. 02- 3659), <http://www.gin-asthma.com>. Bekeken op 5 mei 2006.
 8. NHG Standaard: Astma bij volwassenen, 2001. nhg.artsennet.nl. Bekeken op 5 mei 2006.
 9. McParland BE, Macklem PT, Pare PD. Airway wall remodeling: friend or foe? *J Appl Physiol* 2003;95:426-34.
 10. Boulay M-E, Boulet L-P. The relationships between atopy, rhinitis and asthma: pathophysiological considerations. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:51-5.
 11. Settipane RJ, Hagy GW, Settipane GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc* 1994;15:21-5.
 12. Howarth PH, Salagean M, Dokic D. Allergic rhinitis: not purely a histamine-related disease. *Allergy* 2000;55 (Suppl 64):7-16.
 13. Koh YI, Choi IS. Relationship between nasal and bronchial responsiveness in perennial allergic rhinitic patients with asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;129:341-7.
 14. Wood LJ, Sehmi R, Dorman S, Hamid Q, Tulic MK, Watson RM, et al. Allergen-induced increases in bone marrow T lymphocytes and interleukin-5 expression in subjects with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:883-9.
 15. Togias A. Mechanisms of nose-lung interaction. *Allergy* 1999;54(Suppl 57):94-105.
 16. Togias A. Systemic cross-talk between the lung and the nose. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:726-7.
 17. Polosa R, Ciamarra I, Mangano G, Prosperini G, Pistorio MP, Vancheri C, et al. Bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation markers in nonasthmatics with allergic rhinitis. *Eur Respir J* 2000;15:30-5.
 18. Braunstahl GJ, Overbeek SE, Kleinjan A, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:469-76.
 19. Corren J, Adinoff AD, Irvin CG. Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:611-8.
 20. Crystal-Peters J, Neslusan C, Crown WH, Torres A. Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: the risk of asthma-related hospitalizations and emergency department visits. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:57-62.
 21. Corren J, Manning BE, Thompson SF, Hennessy S, Strom BL. Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: a case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:415-9.
 22. Taramarcaz P, Gibson PG. Intranasal corticosteroids for asthma control in people with coexisting asthma and rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD003570.
 23. Casale TB, Amin BV. Allergic rhinitis/asthma interrelationships. *Clin Rev Allergy Immunol* 2001;21:27-49.
 24. Kay AB. Allergy and allergic diseases. Second of two parts. *N Engl J Med* 2001;344:109-13.
 25. Gelfand EW. Inflammatory mediators in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:s135-8.
 26. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Bachert C, Canonica GW, Demoly P, Durham SR, et al. Requirements for medications commonly used in the treatment of allergic rhinitis. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA), Allergy* 2003;58:192-7.
 27. Hore I, Georgalas C, Scadding G. Oral antihistamines for the symptom of nasal obstruction in persistent allergic rhinitis--a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Exp Allergy* 2005;35:207-12.
 28. Walsh GM. Second-generation antihistamines in asthma therapy: is there a protective effect? *Am J Respir Med* 2002;1:27-34.
 29. Moller C, Ahlstrom H, Henricson KA, Malmqvist LA, Akerlund A, Hildebrand H. Safety of nasal budesonide in the long-term treatment of children with perennial rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2003;33:816-22.
 30. Galant SP, Melamed IR, Nayak AS, Blake KV, Prillaman BA, Reed KD, et al. Lack of effect of fluticasone propionate aqueous nasal spray on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in 2- and 3-year-old patients. *Pediatrics* 2003;112(1 Pt 1):96-100.
 31. Bonay M, Bancal C, Crestani B. Benefits and risks of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. *Drug Saf* 2002;25:57-71.
 32. Verstergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with systemic and topical corticosteroids. *J Intern Med* 2005;257:374-84.
 33. Diamant Z, Dekhuijzen PN. Behandeling van matig, persisterend astma: inhalatiecorticosteroïden combineren met langwerkende β_2 -adrenerge agonisten (luchtwegverwijders) dan wel met leukotriëenreceptorantagonisten (ontstekingsremmers); het 'stap-3-dilemma'. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:1681-5.
 34. Chervinsky P, Philip G, Malice MP, Bardelas J, Nayak

A, Marchal JL, et al. Montelukast for treating fall allergic rhinitis: effect of pollen exposure in 3 studies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:367-73.

35. Ciprandi G, Tosca MA, Milanese M, Schenone G, Ricca V. Antihistamines added to an antileukotriene in treating seasonal allergic rhinitis: histamine and leukotriene antagonism. *Allerg Immunol (Paris)* 2004;36:67-70, 72.

36. Knorr B, Matz J, Bernstein JA, Nguyen H, Seidenberg BC, Reiss TF, et al. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: a randomized, double-blind trial. *Pediatric Montelukast Study Group. JAMA* 1998;279:1181-6.

37. Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, Perpina M, Sanchis J, Sobradillo V, et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax* 2003;58:204-10. Erratum in: *Thorax* 2003;58:370.

38. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:558-62.

39. Hedlin G, Wille S, Browaldh L, Hildebrand H, Holmgren D, Lindfors A, et al. Immunotherapy in children with allergic asthma: effect on bronchial hyperreactivity and pharmacotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:609-14.

40. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:468-75.

41. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:251-6.

42. Bousquet J, Demoly P, Michel FB. Specific immunotherapy in rhinitis and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87(1 Suppl 1):38-42.

43. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD001186.

44. Mattlof SM, Baillit IW, Parks P, Madden N, Greineder DK. Systemic reactions to immunotherapy. *Allergy Proc* 1993;14:347-50.

45. Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, Platts-Mills TA. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:6-15.

46. Spina D. The potential of PDE4 inhibitors in respiratory disease. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004;3:231-6.

47. Schmidt BM, Kusma M, Feuring M, Timmer WE, Neuhäuser M, Bethke T, et al. The phosphodiesterase 4 inhibitor roflumilast is effective in the treatment of allergic rhini-

tis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:530-6.

48. Holgate ST, Djukanovic R, Casale T, Bousquet J. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin Exp Allergy* 2005;35:408-16.

49. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedgcock S, Blogg M, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy* 2004;59:709-17.

Ontvangen 17 januari 2006, geaccepteerd 11 april 2006.

Correspondentieadres

Mw. dr. Z. Diamant, longarts
Titel J.D. Boot, functie
Mw. titel S.P. Tarasevych, functie

Centre for Human Drug Research
 Zernikedreef 10
 2333 CL Leiden
 Tel.: 071 524 64 66
 E-mail: z.diamant@gems.demon.nl

Mw. prof. dr. W.J. Fokkens, KNO-arts

Academisch Medisch Centrum
 Afdeling Keel-, Neus-, en Oorheelkunde
 Meibergdreef 9
 1105 AZ Amsterdam

Dr. H. de Groot, internist-allergoloog
Dr. R. Gerth van Wijk, allergoloog

Erasmus MC
 Afdeling Allergologie
 Postbus 2040
 3000 CA Rotterdam

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
 Financiële ondersteuning: geen gemeld.