

Astma är en systemisk inflammation – inte en lokal sjukdom

Bred antiinflammatorisk behandlingsstrategi krävs



LEIF BJERMER, professor, överläkare, enheten för lung- och allergiforskning, institutionen

för kliniska vetenskaper, Universitetssjukhuset i Lund
leif.bjermer@med.lu.se

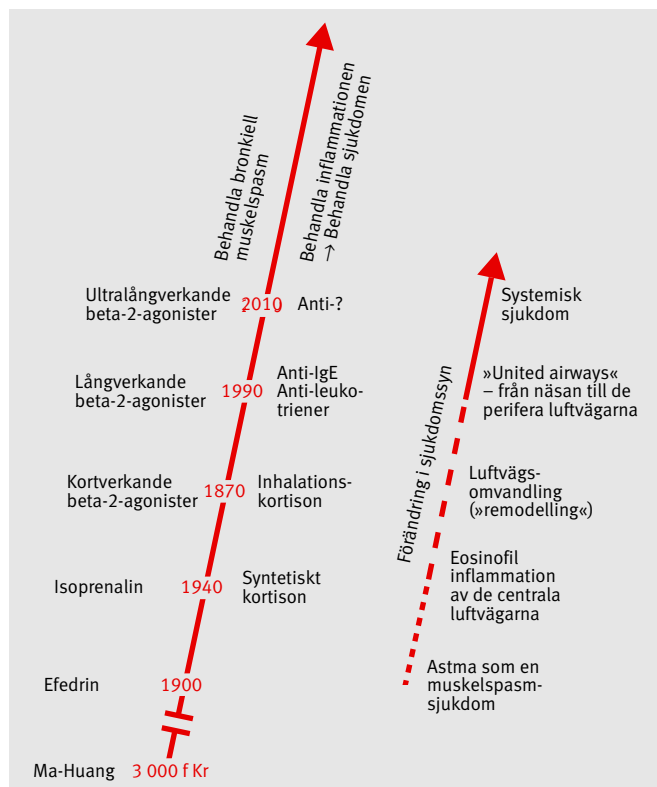
De senaste decenniernas forskning har tillfört helt ny kunskap om etiologin bakom astma (Figur 1). Astma är inte en avgränsad sjukdom på en specifik plats i luftvägarna utan en inflammation i hela respirationssystemet. Men fortfarande är behandlingsnormen organcentrerad lokalbehandling inriktad på symtomkontroll. För lite insatser är inriktade på en mer långsiktig kontroll av en komplex, delvis systemisk inflammation. Först när vi lärt oss att hantera denna komplexitet kan vi hoppas på bot, inte bara lindring.

I den industrialiserade världen lider cirka 300 miljoner människor av astma, en siffra som väntas öka till 400 miljoner år 2025 [2]. I Europa är prevalensen mellan 5 och 10 procent, med lägst värden i medelhavsområdet och högst i Storbritannien och Skandinavien [3].

Astma är associerat med en rad kända symtom: väsande och pipande andning, hosta, slembildning och framför allt andningssvårigheter i olika grad. Ett akut astmaanfall med tillhörande obstruktivitet är fortfarande ett allvarligt tillbud, som kräver omedelbar medicinering och i många fall även akutvård. Symtomen vid astma orsakas av en inflammation i luftvägarna, som triggs av allergen, infektion eller kemiskt retande ämnen eller gas. Herediteten är tungt vägande när det gäller allergisk astma, som dominerar i yngre ålder, medan astma utan påvisad allergisk orsak tenderar att öka med åldern.

Inflammationen mycket mer komplex än man trott

Den traditionella bilden av astma är att luftvägarnas slemhinna hos en i sammanhanget »känslig» person retas av exempelvis ett allergen. Allergenet binder till IgE, vilket leder till frisättning av histamin, prostaglandiner och leukotriener. Samtidigt frisätts cytokiner och kemokiner, som initierar en inflammatorisk senreaktion, bl a genom att stimulera frisättningen av eosinofila leukocyter från benmärgen. Den inflammation som uppstår påverkar epitelet i luftvägarna. En störd barriärfunktion uppstår, som leder till ökad mottaglighet för allergen och luftvägsirriterande ämnen (bronkiell hyperreaktivitet),



Figur 1. Den historiska utvecklingen av synen på astmasjukdomen och dess behandling [1].

vilket i sin tur leder till en ökad tendens till attacker av konstriktion av glatt bronkialmuskulatur [4].

På sikt orsakas skador och ärrbildning i slemhinnan, och inflammationen i andningsvägarna blir kronisk, vilket leder till irreversibla förändringar i vävnaden vad gäller struktur och funktion (eng »remodelling«): t ex hypertrofi i luftvägsmuskulaturen, angiogenes med ökad vaskularitet, bågarcells-hyperplasi och fibros med ökad inlagring av kollagen och fibronektin i luftvägarnas väggar.

Den traditionella bilden av astmasjukdomen har således varit en i huvudsak eosinofilt dominerad inflammation av bronker i centrala luftvägar, som i sin tur leder till bronkiell hyperaktivitet samt strukturella vävnadsförändringar. Strategin för att komma till rätta med denna eosinofilt dominerade inflammation har i första hand varit antiinflammatorisk behandling med inhalationssteroider, ju tidigare desto bättre.

Nyare rön har emellertid visat att inflammationen vid astma är mycket mer komplex, inte bara involverande centrala luftvägar utan också hela luftvägssystemet och i vissa fall även kroppen som helhet. Detta kräver en mer utvidgad, systemisk strategi för att uppnå optimal sjukdomskontroll. Vidare har man funnit att inte alla former av inflammation sva-

SAMMANFATTAT

Remissionsfrekvensen av adult astma är trots modern astmabehandling mycket låg, mindre än 1 procent.

Inflammationen vid astma kontrolleras endast delvis med inhalationssteroider,

och för optimal kontroll krävs en bredare antiinflammatorisk behandlingsstrategi. **För optimal** astmakontroll krävs också kontroll över den systemiska delen av sjukdomen.

rar på steroidbehandling, ens i hög dos. Konsekvensen blir att vissa processer, som strukturell vävnadsombildning, i liten grad påverkas av traditionell kortisonbehandling. Detta är sannolikt en av förklaringarna till att remissionsfrekvensen, spontan eller efter behandling, är låg (mindre än 1 procent) [5].

Rinit/astma – samma sjukdom på olika ställen i slemhinnan

Länken mellan astma och rinit kan betraktas som det tydligaste beviset på att astma är en systemsjukdom. Data från European community respiratory health study [6] visar att rinit är en oberoende riskfaktor för astma hos både atopiska och icke-atopiska personer. Andningsvägarna, både övre och nedre (svalg, näshåla och luftstrupe, bronker och bronkioler) uppvisar en del skillnader, men också många likheter.

Embryonalt härstammar näshålans slemhinna från det ektodermala anlagat, medan bihålornas och de nedre luftvägarnas slemhinnor har mesodermalt ursprung. Detta kan vara en av förklaringarna till varför övre och nedre luftvägar har olika uttryck för vävnadsomvandling, s k remodeling. I det avseendet har bronkialslemhinnan en klart större likhet med slemhinnan i paranasala sinus, och det finns stora likheter mellan den reaktion man ser i form av slemhinneförtjockning och fibrosbildning med eller utan polypformation i bihålorna och den fibrotiserande vävnadsomvandling man ser i luftvägarnas bronker [7].

När man ser till slemhinnornas sätt att reagera på olika immunologiska stimuli förefaller dock likheterna vara betydligt större än skillnaderna, och mycket talar för att rinit och astma kan beskrivas som en och samma sjukdom, manifesterad på olika platser i slemhinnan [8]. Samtidigt visar flera studieresultat att den lokala inflammationen inte alls är lokal utan mer en fråga om sjukdoms(symtom)fokus med olika grad av systemiskt engagemang.

När patienter med rinit utsätts för provokation med allergen i näsan syns en ökning av eosinofila celler lokalt i näsans slemhinna men också i de nedre luftvägarna. På samma sätt kan man hos samma rinitpatienter provocera de nedre luftvägarna med allergen och framkalla ett inflammationssvar i näsan [9]. För personer med konstaterad allergisk rinit är symtom från näsan ofta det första tecknet på ett astmaanfall i antågande [6].

Flera andra tillstånd har samband med astma

Även andra tillstånd och sjukdomar har komorbiditet med astma. Exempelvis framkallar inhalation av allergen uppblossande eksem hos personer med atopisk dermatit. Hos atopiker med astma är reaktionen av förklarliga skäl än mer kraftfull [10]. Allergiska astmapatienter med samtidig atopisk dermatit har jämfört med dem med enbart allergisk astma en mer uttalad senreaktion efter allergenprovokation [11].

I linje med vad man finner hos rinitpatienter utan astma, finner man hos dem med atopisk dermatit utan luftvägsbesvär ökad frekvens av hyperreaktivitet mätt med såväl indirekt test, t ex positivt ansträngningstest [12], som direkt test med metakolin [13]. I den sistnämnda studien fann man dessutom att över 80 procent av dem med atopisk dermatit utan astma hade förhöjd mängd eosinofila granulocyter i sputum, indikerande att dessa patienter hade en tyst nedre luftvägsinflammation.

När det gäller sömnrelaterad ohälsa, snarkning och apné, är personer med astma överrepresenterade [14]. Två tredjedelar vaknar en gång i veckan på grund av andningsproblem, och 40 procent har problem varje natt [15].

Bronkiell hyperreaktivitet och astma är också vanligare bland patienter med inflammatorisk tarmsjukdom, särskilt ulcerös kolit, än bland personer utan gastrointestinal sjukdom [16]. Bakom astma och ulcerös kolit finns snarlika in-

flammatoriska mekanismer. Vid inflammation i tarmen påverkas tarmslemhinnan negativt, membranfunktionen försämras och den immunologiska beredskapen i »frontlinjen« blir sämre när det gäller att ta hand om allergen och andra irriterande stimuli.

Inflammatorisk aktivitet i luftvägarna avspeglas i blodet

Vid astma finns en aktiv kommunikation mellan andningsvägarna och benmärgen genom ett antal inflammatoriska mediatorer. Det är väl känt att inflammatorisk aktivitet i luftvägarna avspeglar sig i blodet. Till exempel rekryteras eosinofila och basofila leukocyter från benmärgen hos personer som lider av säsongrelaterad allergi. Den ökade cirkulationen av leukocyter påverkar också kärlen och blodbildningen [17]. Ökad angiogenes uppträder exempelvis i de nedre luftvägarna vid kronisk astma och leder till en uppreglering av vaskulär endotelial tillväxtfaktor (VEGF).

Studier har de senaste åren kunnat peka ut ett flertal effekter av astma och allergi i det kardiovaskulära systemet. Till exempel finns hos patienter med allergisk astma ökad aktivitet hos blodplättarna vid allergenprovokation [18].

Kvinnor med astma är överrepresenterade i patientgruppen som lider av ateroskleros i halsartärerna [19], och enligt nya data från Storbritannien löper personer med astma och KOL (kroniskt obstruktiv lungsjukdom) generellt ökad risk för kardiovaskulär komorbiditet [20].

Inom det kardiovaskulära forskningsfältet har det framkommit att inflammatoriska mediatorer i blodet – med sitt ursprung i exempelvis munhålan – kan spela in vid förekomsten av stroke. Med tanke på den mängd inflammatoriska mediatorer som är i omlopp vid astma, kan man spekulera i om även astma och allergi spelar en roll i utvecklandet av ohälsa i kärl och hjärta.

Bra spirometrivärden trots förändringar i de små luftvägarna

Mätning av PEF (topputandningsflöde) och FEV₁ (forcerad expiratorisk volym) har ofta använts som en indikator på grad av astmakontroll och har varit en vanlig primärvariabel i många kliniska studier. Korrelationen mellan dessa parametrar och andra viktiga indikationer på sjukdomskontroll är emellertid dålig. Korrelationen mellan ändring i FEV₁ och symtom är dokumenterat dålig, liksom korrelationen mellan lungfunktion och livskvalitet [21].

FEV₁/PEF är också en relativt dålig prediktor för huruvida det föreligger ökad risk för astmaförsämring under de närmaste månaderna [22]. En huvudsaklig förklaring till denna dåliga korrelation mellan PEF/FEV₁ och grad av sjukdomskontroll är att man med dessa metoder i huvudsak mäter de centrala luftvägarna [23]. De centrala och intermediära bronkerna står för 90 procent av luftmotståndet i lungorna, och det är således i huvudsak de centrala luftvägarna som mäts med vanlig PEF-mätning eller spirometri, FEV₁. De mindre luftrören, bronkiolerna (mindre än 2 mm i diameter), står för enbart 10 procent av luftmotståndet, vilket innebär att PEF och spirometri inte ger tillräcklig information om eventuell sjukdom i de små luftvägarna [18]. Samtidigt består lungorna till ytan till 80 procent av just dessa, de tunnaste luftvägarna.

Faktum är att en astmapatient kan ha acceptabla spirometrivärden men ändå ha patologiska förändringar i de små luftvägarna. I dag vet vi att lungfunktionen, mätt som PEF eller FEV₁, ger otillräcklig information om sjukdomsaktivitet eller sjukdomens progression. Astmapatienter med normal lungfunktion har ökad perifer luftvägsresistans [24] men också ökad reaktivitet i de små luftvägarna [18].

I en studie på patienter med lindrig persisterande astma,

med eller utan nattliga astmabesvär, fann man att de med nattlig astma hade kraftigt ökad inflammatorisk aktivitet i de perifera luftvägarna. Denna ökade aktivitet såg man i perifer lungvävnad tagen som transbronkiell biopsi klockan fyra på morgonen när lungfunktionen var som lägst. Inga förändringar sågs i biopsier tagna från central bronkialvävnad [25].

Andra viktiga kliniska korrelerat på ökat engagemang av perifera luftvägar är ansträngningsastma, risk för astmaexacerbationer samt sjunkande lungfunktion över tid [18].

Från bronkospasm till systemisk inflammation

Redan för 5 000 år sedan användes örten ma-huang inom den traditionella kinesiska medicinen för att behandla astma. Senare studier visade att den aktiva substansen i ma-huang var efedrin. På 1940-talet utvecklades isoprenalin, nära besläktat med adrenalin. Därefter skedde en utveckling mot mer selektiva bronkdilaterande medel, där man i dag arbetar med att få fram selektiva beta 2-agonister med mycket lång verknings-tid, mer än 1 dygn.

Under 1970-talet skedde en dramatisk förändring inom astmaområdet, då fokus riktades mer mot inflammation och mindre mot bronkospasm. Från tablettbehandling med kortison gick man på grund av biverkningsproblem alltmer över till lokalbehandling, väl i linje med den nya synen på astma som en central eosinofilt dominerad luftvägsinflammation. Inflammationsdämpande kortisonbehandling har tillsammans med muskelavslappande preparat därefter varit grunden i astma-behandling i över 30 år.

Den senaste generationen astmaläkemedel består av inhalationskortison och luftvägsvidgare, ofta i en och samma inhalator, och patienten har både korttidsverkande och långtidsverkande preparat att tillgå.

Men fortfarande finns en stor grupp patienter som inte når tillfredsställande behandlingseffekt. Den ursprungliga ambitionen, att bota astma med kortison, har delvis kommit på skam. I dag vet vi att remissionsfrekvensen bland vuxendebuterad astma är mindre än 1 procent oavsett om vederbörande fått behandling eller inte [5]. Inhalationssteroidbehandling förefaller inte heller kunna förhindra reduktion av lungfunktion över tid, vilket talar för att vissa delar av den vävnadsomvandlande processen inte påverkas av kortison [26].

Trots en i vissa avseende haltande effekt finns klara bevis för att inhalerbar kortikosteroid har effekt på den eosinofila inflammationen, förbättrar pulmonell funktion och leder till färre symtom vid astma. Å andra sidan vet vi att inhalerbara kortikosteroider inte behandlar hela inflammationen i lungorna, och då särskilt inte i de minsta luftvägarna [17], eftersom inhalerade läkemedel till synes inte når »ända fram«. Detta innebär att en patient kan ha en persistent inflammation med symtom trots medicinering.

Eftersom oral steroidbehandling har önskad biverkningsar vid längre behandlingsperioder behövs alternativ. En strategi är att modifiera inhalationsbehandlingen så att man får en deponering också i de små luftvägarna. I en studie kunde man visa att tillägg av HFA-BPD (hydrofluoralkan-beklometasondipropionat), som alternativ till ytterligare dubblering av flutikason gett som spray, ledde till förbättring av perifer luftvägsfunktion [27].

En annan strategi är att identifiera steroidokänsliga mekanismer av betydelse vid astma, både lokalt och systemiskt. Eikosanoider representerar den sistnämnda gruppen, där cysteinylleukotriener via Cys-LT₁-receptorn visat sig ha en viktig roll i astmainflammationen. Behandling med leuko-

trienreceptorantagonister har visat sig ha god effekt på inflammation även i de svåråtkomliga minsta luftvägarna.

I våra egna och andras studier har påvisats bl a att mastceller spelar en viktig roll i astmainflammationen i såväl centrala som perifera luftvägar [28, 29]. Mastcellen är sannolikt den främsta leukotrienkällan vid aktiv astma [30]. Leukotrienreceptorer återfinns också i näsans slemhinna [31], och behandling med leukotrienreceptorantagonister har visat sig lindra symtomen signifikant hos patienter med både rinit och astma [32]. Andra studier har kunnat vederlägga att leukotrienreceptorantagonister har effekt vid atopisk dermatit [33, 34], vilket kan ses som ytterligare bevis för att behandlingen lyckas adressera en viktig patofysiologisk komponent vid inflammation i flera kompartment.

När det gäller leukotrienreceptorantagonister har man gjort iakttagelsen att behandling av inflammationen i ena »ändan« av det respiratoriska systemet kan få effekt i en annan. Det finns emellertid också kopplingsmekanismer som inte kan förklaras av att man behandlar samma receptor med en systemisk drog. Lokalbehandling kan också leda till systemiska effekter. Man har bl a funnit att lokalbehandling med steroidsprej i näsan har effekt både mätt som minskad bronkiell reaktivitet [35] och i form av minskat uttryck av IgE i de nedre luftvägarna [23, 24]. I motsvarande grad har man funnit att inhalationssteroidbehandling också har effekt i form av minskade besvär från näsan [36].

Allergenspecifik immunterapi är en annan behandlingsmetod som kan ha preventiv effekt på inflammationen. Hos barn kan immunterapi mot allergisk rinit sannolikt förhindra utvecklandet av astma och bronkiell hyperreaktivitet [37].

Anti-IgE-behandling är ett annat exempel där man lyckats minska sjukdomsaktiviteten vid astma och rinit [38] samt minska antalet akuta astmaförsämringar [39]; detta är en behandling som också har effekt på patienter med svår astma [40], en annars svårbehandlad grupp. Tankeväckande är att behandlingen minskar risken för försämringsepisoder trots den relativt modesta effekten på lungfunktionen, vilket indikerar att behandlingen verkligen är systemisk och påverkar viktiga mekanismer i de små luftvägarna. En nackdel är att anti-IgE-behandling är dyr, vilket gör att behandlingen enbart kan användas på ett mycket begränsat klientel med svår allergisk astma. På samma sätt som utvecklingen med insulin kommer vi i framtiden sannolikt att få tillgång till allt billigare anti-IgE-behandling, vilket gör att behandlingsindikationen troligen kan vidgas till andra grupper med lindrigare sjukdom.

Anticytokinbehandling är också en terapi som riktar sig mot sjukdomsspecifika mekanismer bakom inflammationen [28], men där resultaten hittills har varit nedslående. Försök med anti-IL-5 gav visserligen god effekt i form av kraftigt reducerat antal eosinofila granulocyter i både blod och inducerat sputum. Trots detta uppnåddes ingen positiv effekt på kliniska symtom eller sjukdomskontroll [41]. I andra studier har IL-4-receptorn blockerats [42] med viss steroidsparande effekt. Man har också testat administration av Th1-främjande cytokiner som IL-12 [43], vilket har visat viss klinisk effekt men dessvärre med oacceptabla sidoeffekter.

Andra möjliga vägar att målsöka faktorer bakom eikosanoid-inducerad inflammation är behandling som blockerar receptorer för tromboxan A₂ och/eller prostaglandin D₂, som verkar synergistiskt med cysteinylleukotriener för att förhöja allergeninducerat svar i det respiratoriska systemet [44]. Prosta-

glandin D₂ som frisätts från aktiverade mastceller påverkar flera prostaglandinreceptorer, där vissa av dem är inblandade i eosinofil kemotaxi och aktivitet [45]. Även andra modifierade receptorblockerande molekyler och receptorhämmare är under utvecklande. Dock bör man beakta att dessa agens sannolikt har liten effekt vid användning som monoterapi. För kliniskt signifikant effekt kommer sannolikt två eller fler receptorer att behöva blockeras samtidigt, vilket ger logistiska svårigheter vid effektdokumentation. Extra svårt kan det bli om de olika substanserna är framtagna av konkurrerande företag.

Slutsats

Lungfunktionstestning med PEF eller FEV och lokal symtombehandling har varit den rådande behandlingsstrategin mot astma de senaste 30 åren. I dag vet vi att lungfunktionen inte säger allt om den inflammatoriska statusen eller sjukdomens progression. Vi behöver bättre instrument för att kunna monitorera sjukdomsaktivitet, där man också tar hänsyn till att inflammationsprocessen är komplex och inte alltid relaterad till enbart en eosinofil dominerad inflammation.

Nya kunskaper om de allra minsta perifera luftvägarnas betydelse ställer också krav på framtagande av nya tekniker och diagnostiska algoritmer, som bättre återspeglar sjukdomsaktivitet i såväl centrala som perifera luftvägar. Behandling som riktar sig mot båda tillstånden torde ha goda förutsättningar att uppnå bättre sjukdomskontroll.

Nyckeln till framgång borde vara att identifiera gemensamma sjukdomsspecifika mål som kan behandlas i »hela« systemet: sådana mediatorer och mekanismer som aktiveras under pågående sjukdomsutbrott. Mycket talar för att eikosanoidrelaterad inflammation är ett lämpligt mål för behandling. Leukotrienreceptorantagonister som blockerar eikosanoid Cys-LT₁-receptorn har visat sig påverka såväl astma som rinit och även andra tillstånd kopplade till astma; inga eller få sidos effekter har uppträtt.

Nyare leukotriensynteshämmare är i tidig prövningsfas och

kan väntas på marknaden inom de närmaste åren [46]. Till skillnad från leukotrienreceptorantagonister hämmar dessa också produktion av leukotrien B₄, en mediator som kan ha patofysiologisk betydelse vid astma.

Andra eikosanoider med potentiellt betydelsefull roll är prostaglandin D₂ [47] och tromboxan A₂ [48]. Anti-IgE-behandling är ett annat systemiskt alternativ som förhoppningsvis blir billigare och därmed tillgängligt för en bredare patientpopulation i framtiden.

Aktuell forskning pågår, där man strävar efter att identifiera nya sjukdomsspecifika mediatorer som kan blockeras med liten risk för systemiska biverkningar. Självklart måste nya behandlingsstrategier utvärderas i kliniska studier i linje med etablerad forskningsstrategi. Behovet av komplementär terapi med flera substanser samtidigt är en speciell utmaning både för forskande företag och för utvärderande myndigheter. Detta är en speciell utmaning, eftersom en enkel substans kan ha en relativt marginell effekt, men i kombination med annan receptorblockerande substans kan ha en synergetisk effekt, som då blir kliniskt mycket relevant.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren ansvarar för en klinisk prövningsenhet som under det senaste året erhållit anslag från Airsonette, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Novartis, Parexel och Schering-Plough för genomförandet av tidiga fas I-II-astmastudier. Författaren har också under året fått föreläsningssarvoden från AstraZeneca, GlaxoSmithKline, MSD, Nigaard Pharma och Schering-Plough.*

■ *Artikeln är baserad på en artikel publicerad i J Allergy Clin Immunol. 2007;120:1269-75.*

Kommentera denna artikel på lakartidningen.se

REFERENSER

- Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(5):1720-45.
- Rönmark E, Lindberg A, Watson L, Lundbäck B. Outcome and severity of adult onset asthma – report from the obstructive lung disease in northern Sweden studies (OLIN). *Respir Med.* 2007;101(11):2370-7.
- Meltzer EO, Szwarcberg J, Pill MW. Allergic rhinitis, asthma, and rhinosinusitis: diseases of the integrated airway. *J Manag Care Pharm.* 2004;10:310-7.
- Braunstaal GJ. The unified immune system: respiratory tract-nasobronchial interaction mechanisms in allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:142-8.
- Brinkman L, Aslander MM, Raaijmakers JA, Lammers JW, Koenderman L, Bruijnzeel-Koomen CA. Bronchial and cutaneous responses in atopic dermatitis patients after allergen inhalation challenge. *Clin Exp Allergy.* 1997;27:1043-51.
- Kyllönen H, Malmberg P, Remitz A, Ryttilä P, Metso T, Helenius I, et al. Respiratory symptoms, bronchial hyper-responsiveness, and eosinophilic airway inflammation in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 2006;36(2):192-7.
- Miller MK, Lee JH, Miller DP, Wenzel SE. Recent asthma exacerbations: a key predictor of future exacerbations. *Respir Med.* 2007;101(3):481-9.
- Bjerner L. History and future perspectives of treating asthma as a systemic and small airways disease. *Respir Med.* 2001;95:703-19.
- Wagner EM, Liu MC, Weinmann GG, Permutt S, Blecker ER. Peripheral lung resistance in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141(3):584-8.
- Kraft M, Djukanovic R, Wilson S, Holgate ST, Martin RJ. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(5):1505-10.
- Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. *N Engl J Med.* 2000;343(15):1054-63.
- Bjerner L, Diamant Z. Current and emerging nonsteroidal anti-inflammatory therapies targeting specific mechanisms in asthma and allergy. *Treat Respir Med.* 2004;3(4):235-46.
- Bjerner L, Diamant Z. The use of leukotriene receptor antagonists (LTRAs) as complementary therapy in asthma. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2002;57(1):76-83.
- Cai Y, Bjerner L, Halstensen TS. Bronchial mast cells are the dominating LTC₄-expressing cells in aspirin-tolerant asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2003;29(6):683-93.
- Philip G, Nayak AS, Berger WE, Leynadier F, Vrijens F, Dass SB, et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin.* 2004;20:1549-58.
- Watson WT, Becker AB, Simons FE. Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroids in patients with mild asthma: effect on lower airway responsiveness. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;91:97-101.
- 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.
- Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy.* 2005;60:309-16.
- Rolin S, Masereel B, Dogne JM. Prostanoids as pharmacological targets in COPD and asthma. *Eur J Pharmacol.* 2006;533:89-100.
- Oguma T, Asano K, Ishizaka A. Role of prostaglandin D₂ and its receptors in the pathophysiology of asthma. *Allergol Int.* 2008;57(4):307-12.