

De werkzaamheid van fluticason bij hoesten: een gerandomiseerde dubbelblinde placebo-gecontroleerde trial

BP Ponsioen, WCJ Hop, NA Vermue, PNR Dekhuijzen, AM Bohnen

Inleiding

Hoesten is een van de symptomen bij aandoeningen van de lagere luchtwegen (LLW-symptomen); de andere symptomen zijn: sputumproductie, piepen op de borst, kortademigheid en vastzitten op de borst¹ Wij gingen ervan uit dat inhalatiesteroïden persisterende hoestklachten bij patiënten zonder astma verminderen omdat de oorzaak van het hoesten bij patiënten met en zonder astma een grote gelijkenis vertoont.^{2,3} Hoesten en andere LLW-symptomen na een infectie met een rhinovirus komen namelijk zowel voor bij patiënten met als zonder astma.¹ Bovendien kunnen niet alleen astmapatiënten, maar ook niet-atopische personen zonder astma inflammatie van de luchtwegen ontwikkelen na een virale infectie van de bovenste luchtwegen.³ Bij astmapatiënten is het effect van de ontstekingsremmer fluticasonpropionaat (FP) op hoesten en andere luchtwegsymptomen binnen 2 weken goed waarneembaar.⁴ Maar roken gaat dit kortetermijneffect van inhalatiecorticosteroïden tegen.⁵ Bij rokers met COPD en met

een FEV₁ van ongeveer 60% van de voorspelde waarde, leidde een viermaal daagse kuur van 1,600 µg budesonide gedurende 6 weken niet tot verbetering van de symptomen, de longfunctie of de bronchiale hyperreactiviteit.⁶

De incidentie van acuut hoesten, gedefinieerd als hoest die korter bestaat dan 3 weken,⁷ was 54 per 1000.⁸ Ons doel was de kortetermijneffecten van FP per inhalatie (tweemaal daags 500 µg) bij persisterend hoesten, bij overigens gezonde volwassenen, te vergelijken met placebo. Primaire uitkomstmaat was de afname in dagelijkse hoestscore gedurende de tweeweekse behandelperiode. Secundaire uitkomstmaten waren: het eigen oordeel van de patiënt over de effectiviteit van de behandeling, de behoefte aan voortzetting van behandeling na het onderzoek, ziekteverzuim, wakker worden 's nachts, overige symptomen van de lagere luchtwegen, longfunctie en bijwerkingen. Om het werkingsmechanisme op te helderen wilden wij de invloed bepalen van roken, bronchiale hyperreactiviteit, allergie en FEV₁ op de werkzaamheid van FP.

Samenvatting

Ponsioen BP, Hop WCJ, Vermue NA, Dekhuijzen PNR, Bohnen AM. De werkzaamheid van fluticason bij hoesten: een gerandomiseerde dubbelblinde placebo-gecontroleerde trial. *Huisarts Wet* 2006;49(2):62-7.

Doel Vaststellen wat de kortetermijneffecten zijn van het inhalatiesteroïde fluticasonpropionaat (FP) bij hoesten en nagaan wat de invloed zou kunnen zijn van roken, bronchiale hyperreactiviteit, allergie en FEV₁ op het eventuele effect van FP.

Methode Voor een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek in onze huisartsgroep van 6 praktijken sloten wij 135 gezonde volwassenen in die achtereenvolgens het spreekuur bezochten met de klacht hoesten; zij moesten daar dan minimaal 2 weken last van hebben. Ze werden gedurende 2 weken behandeld met placebo of tweemaal daags 500 µg FP. De deelnemers hielden een daglijst bij van het hoesten en de overige symptomen van de lagere luchtwegen. De primaire uitkomstmaat was de afname in de gemiddelde hoestscore (0–6 punten) zowel overdag als 's nachts gedurende de tweede week van de behandeling.

Resultaten In de FP-groep nam de gemiddelde hoestscore af van 3,8 op de baselinemeting tot 1,4 ± 0,2 SEM gedurende de tweede week. In de placebogroep nam deze score af van 3,8 tot 1,9 ± 0,1; deze afname was statistisch significant kleiner dan bij

de FP-groep. Een gunstig effect van FP was overigens alleen zichtbaar bij de niet-rokers. In deze groep was het verschil tussen FP en placebo in afname van de hoestscore 0,9 punt. Om de klinische relevantie van deze bevinding vast te kunnen stellen is nader onderzoek nodig. Allergie, FEV₁ en bronchiale hyperreactiviteit bij inclusie hadden geen invloed op het effect van FP.

Conclusie Anti-inflammatoire behandeling met het inhalatiesteroïde fluticasonpropionaat vermindert persisterend hoesten bij gezonde volwassenen die niet roken.

ErasmusMC, Postbus 1730, 3000 DR Rotterdam, afdeling Huisartsgeneeskunde: B.P. Ponsioen en A.M. Bohnen, huisartsen; afdeling Epidemiologie en Biostatistiek: dr. W.C.J. Hop, statisticus, GlaxoSmithKline, Zeist; dr. N.A. Vermue, klinisch wetenschappelijk onderzoeker; UMC St Radboud Nijmegen, afdeling Longziekten: prof.dr. P.N.R. Dekhuijzen, hoogleraar. Correspondentie: b.ponsioen@erasmusmc.nl
Mogelijke belangenverstreming: dit onderzoek is gefinancierd door GlaxoSmithKline, fabrikant van fluticasonpreparaten.

Dit artikel is een bewerkte vertaling van: Ponsioen BP, Hop WC, Vermue NA, Dekhuijzen PN, Bohnen AM. Efficacy on cough: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2005;25:147-52. Publicatie gebeurt met toestemming van de uitgever.

Wat is bekend?

- ▶ De methodologie van het klinisch onderzoek bij hoesten is nog in ontwikkeling.
- ▶ Er is gebrek aan bewijs voor de werkzaamheid van de middelen tegen acuut hoesten.
- ▶ Middelen tegen hoesten vertonen een extreem groot placebo-effect.

Wat is nieuw?

- ▶ Fluticason is werkzaam bij niet-rokers zonder astma met langer dan twee weken aanhoudende hoest.
- ▶ De klinische relevantie van dit effect moet nog verder worden onderzocht.
- ▶ Het patiëntenoordeel over de behandeling van hoesten lijkt een gevoelige effectmaat.

Methoden

Patiënten

Het onderzoek vond plaats onder de 10.262 patiënten van 18 tot 65 jaar die waren ingeschreven in de 6 praktijken van de huisartsengroep Brielle (tabel 1). Inclusiecriteria waren: hoestklachten gedurende minimaal 2 weken en verklaring van informed consent. De patiënten scoorden het hoesten en de andere luchtwegsymptomen over de voorafgaande dag en nacht – de baselinescore – op een schaal van 1 tot 3 (score 0=afwezig, 1=licht, 2=matig, 3=ernstig).⁹⁻¹¹ We sloten alleen patiënten in met een hoestsco-

re ≥ 1 over de nacht en een gecombineerde dag+nachtscore ≥ 3 . Exclusiecriteria waren: astma in de voorgeschiedenis; zelfgerapporteerd piepen op de borst en prescriptiegegevens die zouden kunnen wijzen op astma-achtige symptomen of wisselende longfunctie in het voorafgaande jaar;¹² het gebruik van medicatie met mogelijk effect op hoesten; $FEV_1 < 60\%$ van de voorspelde waarde; comorbiditeit van de luchtwegen of de longen (waaronder sinusitis); overige ongecontroleerde ziekte of zwangerschap en eerdere deelname aan het onderzoek. Het protocol was goedgekeurd door de medisch ethische commissie van het Erasmus MC.

Metingen

Van de patiënten die voor het onderzoek verwezen waren door de deelnemende huisartsen legde de onderzoeker (BPP) de medische voorgeschiedenis, de huidige medicatie en de bevindingen bij lichamelijk onderzoek vast. Op dezelfde dag werd de longfunctie gemeten (FEV_1 , FVC en PD20: de dosering histamine waarbij een daling van 20% van de FEV_1 optreedt) en bloed afgenomen.^{13,14} De bronchiale hyperreactiviteit beschouwden we als positief wanneer de dosis histamine waarbij de FEV_1 met 20% afneemt, minder is dan 2,0 mg. De geblindeerde onderzoeksmedicatie werd geleverd door GlaxoSmithKline conform een computergegeneerde randomisatielijst. Twee dosisaërosol puffs van 250- μ g FP dan wel placebo werden geïnhaald via de Volumatic® 's morgens en 's avonds gedurende 2 weken. Rescue-medicatie was niet toegestaan. We spraken met de patiënten af dagelijkse symptomen en klachten te registreren.

De therapietrouw controleerden we aan de hand van het gewicht van de canisters na 2 weken en door de patiënt te vragen naar eventuele problemen met het innemen van de medicatie. Na de tweeweekse behandelperiode ging de onderzoeker tevens bij de patiënt na of de hoestproblemen sterk verbeterd, verbeterd, niet veranderd of toegenomen waren. De longfunctiemetingen (FEV_1 , FVC en PD20) werden herhaald. Desgewenst werd de behandeling voortgezet met tweemaal daags 2 puffs 250 μ g fluticasonpropionaat gedurende nogmaals twee weken.

Statistische analyse

Het primaire eindpunt was de gemiddelde dagelijkse hoestscore gedurende de tweede week van de behandeling. De dagelijkse score voor hoesten was de som van de hoestscore overdag en 's nachts (minimaal 0, maximaal

Tabel Gegevens van 133 geanalyseerde patiënten behandeld met placebo of fluticason

	Placebo	Fluticason
Aantal	68	65
Vrouw	45	41
Leeftijd, jaren	43,4 (18-65)	47,0 (19-64)
Hoesten:		
- baseline hoestscore (schaal: 0-6)	3,8+/-1,0	3,8+/-1,0
- duur <3 weken (acuut)	18/68	13/65
- duur 3-8 weken	41/68	48/65
- duur 8-17 weken (chronisch)	9/68	4/65
Andere LLW-symptomen overdag:		
- sputum opgeven	49/65	46/65
- piepen	19/64	24/65
- kortademigheid	38/63	32/65
- vastzitten op de borst	42/63	41/65
- heesheid licht/matig	10/68	12/65
Roker	24/67 (36)	24/65 (37)
Rhonchi (verspreid)*	9/68	10/65
Longfunctie:		
- FEV_1 % voorspelde waarde [†]	102+/-18	102+/-14
- FEV_1 /FVC%	81+/-8	82+/-6
PD20 <2 mg [‡]	26/65 (40)	18/64 (28)
Allergie:		
- Phadiatop positief	15/68	16/65
- voorgeschiedenis van allergie van de luchtwegen	16/65 (25)	13/65 (20)
Infectie:		
- serologisch bewijs voor infectie	56/68	52/64
- CRP >10 mg/l	14/66	11/64
- CRP >50 mg/l	0/66	2/64
- zelfgerapporteerde voorafgaande kou	42/59 [#]	46/59 [#]

De gegevens worden gepresenteerd als n, gemiddelde (bereik), gemiddelde +/- SD, n/n en n/n (%).

LLW= lagere luchtwegen; FEV_1 = éénsecondewaarde; FVC= geforceerde vitale capaciteit; PD20= dosis histamine die een afname in FEV_1 van 20% of meer veroorzaakt; CRP= C-reactief proteïne

[#] auscultatie van de longen; * Europese referentiewaarden gebruikt; [‡] een maat voor bronchiale hyperreactiviteit; [#] eerste 15 patiënten niet beoordeeld.

6 punten). Om het effect van FP te beoordelen pasten we multifactoriële covariantieanalyse (ANCOVA) toe met de baseline hoestscore, roken (ja/nee), en bronchiale hyperreactiviteit (ja/nee) als covariaten. Subgroepanalyses waren gepland voor roken (ja en nee), bronchiale hyperreactiviteit (positief en negatief) en allergie (ja en nee). De intention-to-treatanalyse omvatte alle gerandomiseerde patiënten behalve de twee van wie geen follow-upgegevens beschikbaar waren. Voordat de code verbroken werd, stelde de onderzoeker alle patiënten vast die het protocol niet volledig juist hadden gevolgd. De secundaire eindpunten waren: het percentage patiënten bij wie de gemiddelde dagelijkse hoestscore gedurende de tweede week met meer dan 50% was afgenomen; het oordeel van de patiënt over het effect van de behandeling; de behoefte aan voortzetting van de medicatie na de tweeweekse onderzoeksperiode en het ziekteverzuim. Verdere exploratieve analyses werden verricht met betrekking tot de invloed van FP op de scores in de klachtenregistratie voor sputum, piepen en vastzitten op de borst, bronchiale hyperreactiviteit en FEV₁. Powerberekeningen hadden uitgewezen dat 120 patiënten nodig waren, maar in verband met mogelijke uitvallers was besloten 135 deelnemers in te sluiten.

De rol van de sponsor

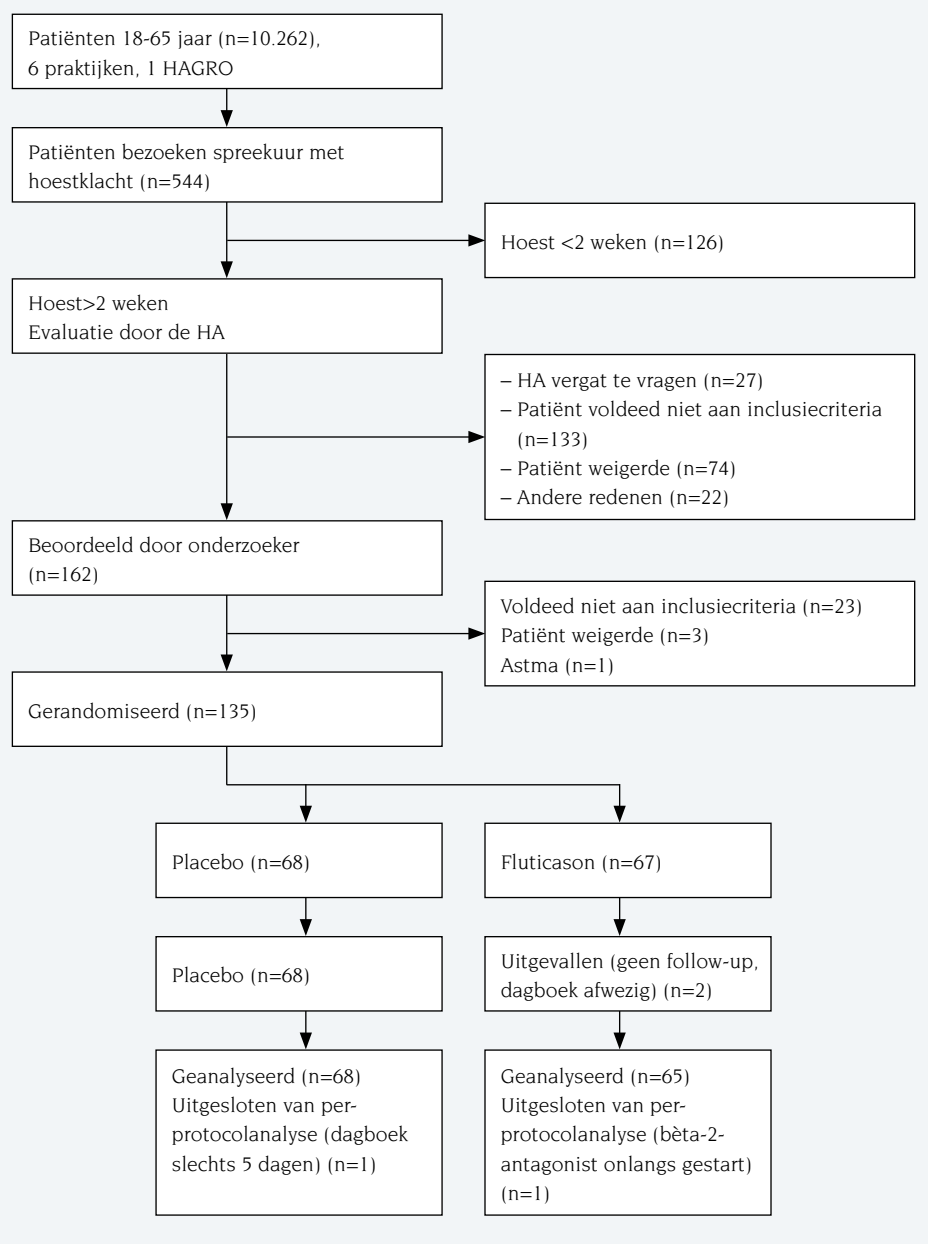
De sponsor van het onderzoek, Glaxo-SmithKline, hield toezicht op de gegevensverzameling en zette de gegevens om in een elektronische databank. De sponsor had noch een rol bij de analyse en interpretatie van de gegevens, noch bij het schrijven of ter publicatie aanbieden van het onderzoeksverslag.

Resultaten

Baselinekenmerken

De rekruteringsperiode duurde van 21 februari 2000 tot 21 juni 2001 (figuur 1). Van de 418 patiënten die meer dan 2 weken hoestten, werden er 133 niet gerekruteerd omdat zij 's nachts geen klachten hadden of klachten die met antibiotica behandeld moesten worden. Het merendeel van de weigeraars (74 van de 418) waren patiënten die bezwaar hadden tegen eventuele behandeling met een niet-werkzaam middel, het placebo. De baselinegegevens staan in tabel 1.

Figuur 1 Trialopzet



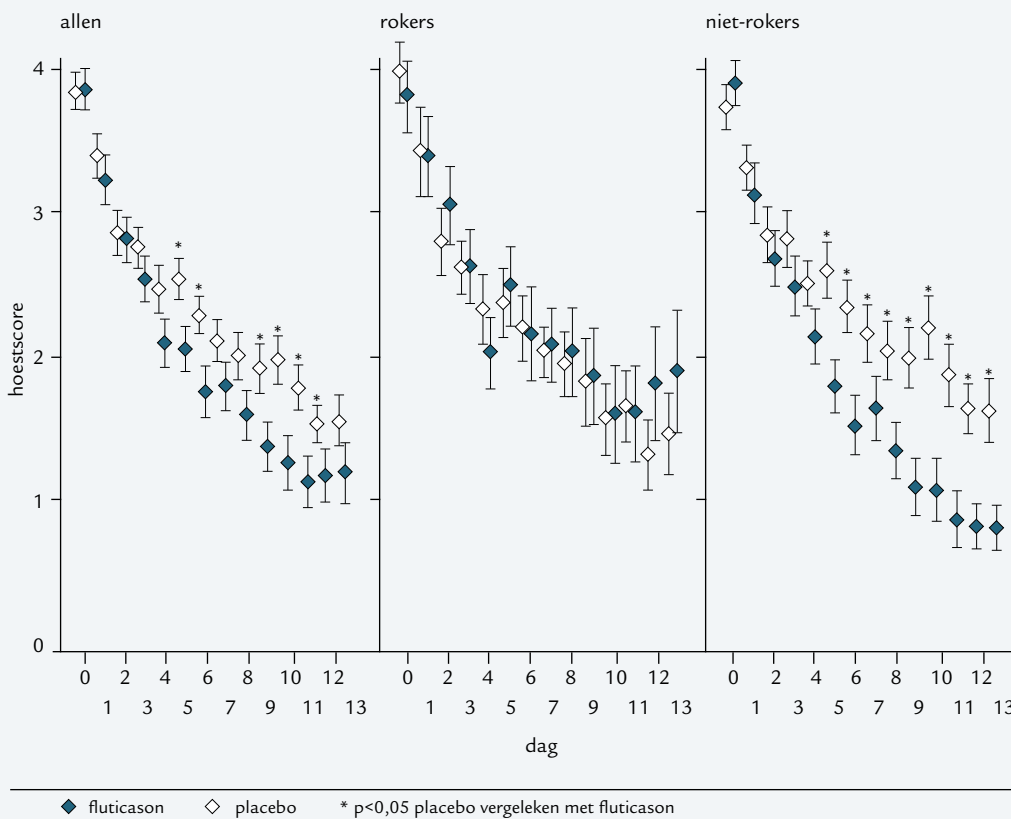
HA= huisarts

Primaire analyse

Intention-to-treatanalyse

In de FP-groep daalde de gemiddelde hoestscore van 3,8 bij de baselinemeting naar $1,4 \pm 0,2$ SEM gedurende de tweede week van de behandeling, en in de placebogroep respectievelijk van 3,8 naar $1,9 \pm 0,1$. Het verschil tussen de twee groepen was significant ($p=0,012$). Wanneer we rekening hielden met bronchiale hyperreactiviteit, roken en de baseline hoestscore, liet ANCOVA een gemiddelde dagelijkse hoestscore in de tweede week van de behandeling zien die 0,5 punt (95%-BI 0,1-0,9) lager was in de FP-groep dan in de placebogroep. Uit nadere analyse bleek het verschil tussen FP en placebo significant af te hangen van roken (effectmodificatie: $p=0,015$); bronchiale hyperreactiviteit en base-

Figuur 2 Gemiddelden (SEM) van de dagelijkse hoestscore (schaal 0–6) gedurende de tweeweekse behandelperiode. De scores worden weergegeven voor de hele groep en de subgroepen van rokers en niet-rokers. Dag 0 valt samen met de baseline hoestscore.



line hoestscore beïnvloedden het behandel­effect niet. Analyse van de niet-rokers (64% van de patiënten) liet zien dat bij deze groep de gemiddelde dagelijkse hoestscore in de tweede week 0,9 punt (95%-BI 0,4–1,3) lager was dan in de placebo­groep. Dit behandel­effect was niet significant gecorreleerd aan de baseline hoestscore. Per dag bekeken was het verschil tussen beide onderzoeksgroepen significant vanaf dag 5 bij de niet-rokers (figuur 2). Bij de rokers was bij de patiënten die FP inhaleerden de gemiddelde hoestscore in de tweede week 0,1 punt hoger (95%-BI –0,6–0,9) dan bij rokers uit de controlegroep (figuur 2). Het effect van FP op de reductie in hoestscore werd verder niet significant beïnvloed door bronchiale hyperreactiviteit; dit gold zowel voor rokers als voor niet-rokers.

Verdere analyse met behulp van ANCOVA liet zien dat een positieve Phadiatop® als maat voor allergie, rhonchi bij auscultatie, FEV₁ <100% van de voorspelde waarde en een duur van het hoesten van 4 weken of langer, geen significant effect hadden op het verschil tussen fluticason en placebo. Opnieuw gold dit zowel voor rokers als voor niet-rokers.

Per-protocolanalyse

In de per-protocolanalyse werden drie patiënten uitgesloten (figuur 1); één patiënt stopte deelname aan het onderzoek na vijf dagen om persoonlijke redenen, één andere patiënt gebruikte dextromethorfan ten tijde van het onderzoek, en een derde patiënt bleek te zijn

gestart met een bèta-2-antagonist. Heranalyse van de gegevens liet gelijke resultaten zien als in de intention-to-treatanalyse.

Op basis van het gewicht van de canisters, gemeten vóór en na de behandeling, kon worden aangenomen dat 58 van de 65 in de FP-groep meer dan 80% van de voorgeschreven dosering had gebruikt, tegenover 63 van de 68 in de placebo­groep. Er bleek geen significante correlatie tussen de gemiddelde dagelijkse hoeveelheid geïnhaleerd fluticason en de afname in hoestscore.

Secundaire analyse

De proportie niet-rokers bij wie de gemiddelde hoestscore in de tweede week met meer dan 50% was afgenomen, bedroeg 23 op 43 (54%) in de placebo­groep en 33 op 41 (81%) in de FP-groep (p=0,011). Het NNT – het aantal patiënten dat behandeld moet worden om bij één patiënt meer

een hoestscorevermindering in de tweede week van ten minste 50% te verkrijgen – was 3,7. De door patiënten zelf gerapporteerde mate van verbetering was significant beter in de FP-groep dan in de placebo­groep (p = 0,001). Deze vergelijking apart voor rokers en niet-rokers leverde alleen een significant verschil op bij de niet-rokers (p=0,004). De klinische relevantie, gemeten aan de hand van de wens van de deelnemers om verder behandeld te worden na afloop van de trial, was als volgt: van de patiënten in de FP-groep wenste 43% (28/65) voortgezette medicamenteuze behandeling na de 2 weken onderzoeksmedicatie; bij de patiënten in de placebo­groep was dit 63% (42/67) (p=0,036). Deze percentages bedroegen voor niet-rokers respectievelijk 39% en 68% (p=0,014) en 50% en 54% voor rokers. We vonden geen significante verschillen tussen placebo en FP in het effect op werkverzuim, 's nachts wakker worden, symptomen van de onderste luchtwegen (behalve hoest en sputum), rhonchi, FEV₁ en PD20. De gemiddelde dagscore voor sputum ophoesten (0–3) in de tweede week van de behandeling was 0,3 punt lager bij patiënten met FP dan in de placebo­groep (p<0,05). Bij de subgroep van de rokers was er geen verschil, terwijl FP bij de niet-rokers de sputumscore gemiddeld met 0,4 punt verlaagde (p<0,01).

Bijwerkingen

Bij de aanvang van het onderzoek kwam heesheid in beide groepen even vaak voor (tabel). In de FP-groep was er één patiënt met

orofaryngeale candidiasis, en twee patiënten vermeldden heesheid als bijwerking. In de placebogroep noemde één patiënt heesheid als bijwerking en één andere patiënt een zere keel. In beide groepen werden er geen ernstige bijwerkingen van de medicatie opgegeven.

Discussie

Door fluticasoninhalaties vermindert het hoesten in vergelijking met placebo vanaf dag 5 bij niet-rokende volwassenen zonder astma of COPD die de huisarts consulteren wegens hoesten met een duur langer dan 2 weken. Allergie, FEV₁ en bronchiale hyperreactiviteit bij de start van het onderzoek hadden geen invloed op de effectiviteit van FP.

Er zijn geen bewezen effectieve middelen tegen hoesten.¹⁵ Het voordeel van antibiotica bij hoesten weegt niet op tegen het nadeel van de bijwerkingen.¹⁶ Bij volwassenen met acuut hoesten (tot 3 weken) van wie 50% tekenen van infectie hadden, bleken noch 'infectie' noch 'antibioticaprescriptie' gecorreleerd aan het beloop.⁸ De effectiviteit van centraal werkende stoffen zoals codeïne en dextromethorfan, hoewel veel voorgeschreven in Europa en Amerika, is nog niet aangetoond.¹⁶ Het effect van bèta-2-mimetica bij hoesten werd alleen waargenomen in kleine subgroepen van hoesters met kenmerken van luchtwegobstructie.^{10,16,17}

Methodologische problemen

Objectieve meetinstrumenten voor hoesten (bijvoorbeeld de capsaiëcineprovocatietest¹⁸) zijn niet beschikbaar in de huisartsenpraktijk. Instrumenten om de kwaliteit van leven bij hoest te

meten zijn nog in ontwikkeling.^{19,20} Er is een extreem groot placebo-effect bij behandeling met antitussiva gedurende de eerste 2-5 dagen.²¹ Onze primaire uitkomstmaat, de dagelijkse hoestscore, is een subjectieve maat. Daar staat tegenover dat hoestscores gevalideerd zijn ten opzichte van geluidsopnamen met microfoon en digitale geluidsdruckmetingen wat betreft de frequentie en intensiteit van het hoesten.²¹ Bovendien vonden wij een goede correlatie tussen de dagelijkse hoestscore in de dagelijkse klachtenregistratie en het door de patiënt zelf beoordeelde effect van de tweeweekse behandelperiode. Een aantal patiënten met onverklaarde klachten van de lagere luchtwegen zou astma kunnen hebben.²² Maar onze onderzoeksresultaten laten zien dat wij astmapatiënten met succes hebben uitgesloten. Bronchiale hyperreactiviteit noch allergie voorspelden namelijk de verbetering in de hoestscores door FP. FP had ook geen effect op de bronchiale hyperreactiviteit bij onze hoestende patiënten, terwijl FP bij licht astma al binnen drie dagen de bronchiale hyperreactiviteit doet afnemen.²³ Bovendien komen de waarden van de FEV₁ en de frequentie van allergie in onze patiëntengroep overeen met die in de bevolking.²⁴ Persistierende hoest kwam in onze patiëntengroep ook net zo vaak voor als in andere eerstelijns-onderzoeken.^{8,25} En tot slot benadert de prevalentie van bronchiale hyperreactiviteit in onze patiëntengroep, twee weken na de start van het onderzoek, de prevalentie van bronchiale hyperreactiviteit in de Nederlandse bevolking.²⁴

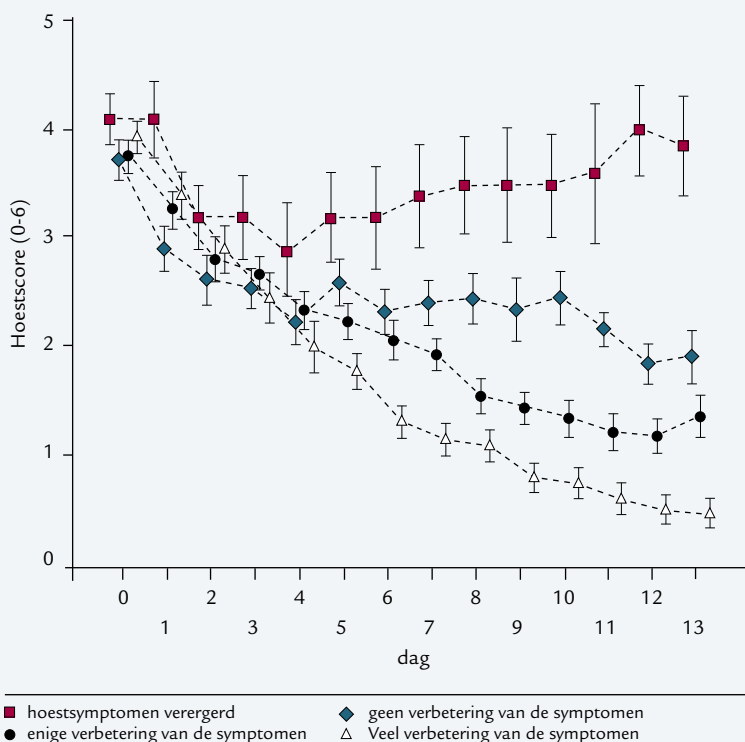
De klinische relevantie

Onze bevinding dat FP de sputumproductie bij hoestende niet-rokers tegengaat, suggereert een lokaal, snelwerkend, ontstekingsremmend werkingsmechanisme van FP bij persisterend hoesten. De hoogte van de dagelijkse hoestscore bij de baselinemeting vertoonde geen relatie met het behandelresultaat. FP werkt dus zowel bij lichte, matige als ernstige hoest. Het ontbreken van een dosis-effectrelatie (niet beschreven in resultaten) wijst erop dat de tweemaal daagse dosering van 500 µg fluticason hoog genoeg was. Wellicht kan een lagere dosering FP voldoende zijn, zoals bij astma ook het geval is.

Het gunstig effect van geïnhaled FP bij hoesten is bescheiden. Het aantal patiënten dat verdere behandeling na de tweeweekse behandelperiode wilde, was 28 van de 65 FP-gebruikers en 42 van de 67 placebo-gebruikers. We moeten wel bedenken dat persisterende hoest een klacht is die uiteindelijk vanzelf overgaat. Daarom moeten de kosten van medicatie zorgvuldig worden afgewogen tegen het ongemak voor de patiënt en het te verwachten effect van die medicatie.

Wij concluderen dat fluticasonpropionaat persisterend hoesten tegengaat bij niet-rokers zonder astma. De uitkomst van de trial steunt de opvatting dat roken het effect van inhalatiecorticosteroïden verzwakt. Bevestiging van de uitkomst van ons onderzoek is gewenst. Verdere kosten-batenanalyse van fluticasonpropionaat bij niet-rokers die

Figuur 3 Relatie tussen de hoestscore (0-6) op de dagkaart en de klinische verbetering van de hoestsymptomen na de tweeweekse behandeling, gemiddelden en SEM



naar het spreekuur komen vanwege hinderlijke hoest is gewenst voordat deze behandeling in richtlijnen kan worden opgenomen.

Dankwoord

Wij bedanken alle patiënten voor hun deelname aan het onderzoek. Dank aan alle praktijkassistentes, huisartsen (J.J. van Binsbergen, G.J. van den Heuvel, A.J.P.M. van den Hurk, G.M. Schoenmaker, C.J. in 't Veld, H.K. Winkel) en apothekers (R. Ardon, R.H. Rouws) voor hun respectieve bijdragen aan dit onderzoek. Rita van de Polder, praktijkassistente en -ondersteuner, arrangeerde de bezoeken van de onderzoeksdeelnemers en verrichte de longfunctiemetingen.

Literatuur

- 1 Corne JM, Marshall C, Smith S, Schreiber J, Sanderson G, Holgate ST, et al. Frequency, severity, and duration of rhinovirus infections in asthmatic and non-asthmatic individuals: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2002;359:831-4.
- 2 Gibson PG, Fujimura M, Niimi A. Eosinophilic bronchitis: clinical manifestations and implications for treatment. *Thorax* 2002;57:178-82.
- 3 Trigg CJ, Nicholson KG, Wang JH, Ireland DC, Jorden S, Duddle JM, et al. Bronchial inflammation and the common cold: a comparison of atopic and non-atopic individuals. *Clin Exp Allergy* 1996;26:665-76.
- 4 Szeffler SJ, Boushey HA, Pearlman DS, Togias A, Liddle R, Furlong A, et al. Time to onset of effect of fluticasone propionate in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:780-8.
- 5 Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002;57:226-30.
- 6 Rutgers SR, Koeter GH, Van der Mark TW, Postma DS. Short-term treatment with budesonide does not improve hyperresponsiveness to adenosine 5'-monophosphate in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:880-6.
- 7 Irwin RS, Madison JM. The diagnosis and treatment of cough. *N Engl J Med* 2000;343:1715-21.
- 8 Macfarlane J, Holmes W, Gard P, Macfarlane R, Rose D, Weston V, et al. Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. *Thorax* 2001;56:109-14.
- 9 Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993;6:16:S5-S40.
- 10 Lee PCL, Jawad MS, Eccles R. Antitussive efficacy of dextromethorphan in cough associated with acute upper respiratory tract infection. *J Pharm Pharmacol* 2000;52:1137-42.
- 11 Tukiainen H, Karttunen P, Silvasti M, Flygare U, Korhonen R, Korhonen T, et al. The treatment of acute transient cough: a placebo-controlled comparison of dextromethorphan and dextromethorphan-beta 2-sympathomimetic combination. *Eur J Respir Dis* 1986;69:95-9.
- 12 Berkowitz RB, Connell JT, Dietz AJ, Greenstein SM, Tinkelman DG. The effectiveness of the nonsedating antihistamine loratadine plus pseudoephedrine in the symptomatic management of the common cold. *Ann Allergy* 1989;63:336-9.
- 13 Tattersfield AE, Knox AJ, Britton JR, Hall IP. Asthma. *Lancet* 2002;360:1313-22.
- 14 Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD, et al. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitising stimuli in adults. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993;16:53-83.
- 15 Verheij ThJM, Salomé PhL, Bindels PJ, Chavannes AW, Ponsioen BP, Sachs APE, et al. NHG-Standaard Acuut hoesten. *Huisarts Wet* 2003;46:496-506.
- 16 Schroeder K, Fahey T. Over the counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings (Cochrane Review) In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester: Wiley.
- 17 Smucny J, Fahey T, Becker L, Glazier R, Mclsaac W. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;Issue 4: CD00245.
- 18 Di Franco A, Dente FL, Giannini D, Vagaggini B, Conti I, Macchioni P, et al. Effects of inhaled corticosteroids on cough threshold in patients with bronchial asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2001;14:35-40.
- 19 French CT, Irwin RS, Fletcher KE, Adams TM. Evaluation of a cough-specific quality-of-life questionnaire. *Chest* 2002;121:1123-31.
- 20 Birring SS, Prudon B, Carr AJ, Singh SJ, Morgan MD, Pavord ID. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). *Thorax* 2003;58:339-343.
- 21 Freestone C, Eccles R. Assessment of the antitussive efficacy of codeine in cough associated with common cold. *J Pharm Pharmacol* 1997;49:1045-9.
- 22 Ternesten-Hasseus E, Farbrot A, Lowhagen O, Millqvist E. Sensitivity to methacholine and capsaicin in patients with unclear respiratory symptoms. *Allergy* 2002;57:501-7.
- 23 Sovijarvi AR, Haahela T, Ekroos HJ, et al. Sustained reduction in bronchial hyperresponsiveness with inhaled fluticasone propionate within three days in mild asthma: time course after onset and cessation of treatment. *Thorax* 2003;58:500-4.
- 24 Chinn S, Burney P, Jarvis D, Luczynska C. Variation in bronchial responsiveness in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1997;10:2495-501.
- 25 Thiadens HA, De Bock GH, Dekker FW, Huysman JA, Van Houwelingen JC, Springer MP, et al. Identifying asthma and chronic obstructive pulmonary disease in patients with persistent cough presenting to general practitioners: descriptive study. *BMJ* 1998;316:1286-90.