

Non-invasive measurements in wheezing preschool children

Citation for published version (APA):

van de Kant, K. D. G. (2011). *Non-invasive measurements in wheezing preschool children*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20111215kk>

Document status and date:

Published: 01/01/2011

DOI:

[10.26481/dis.20111215kk](https://doi.org/10.26481/dis.20111215kk)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.



Summary

Summary

In this thesis, the value of exhaled inflammatory markers and early lung function measurements to assess inflammatory pathways, response to treatment and phenotypes in wheezing preschool children was evaluated.

In **chapter 1** the clinical challenges in preschool wheeze were introduced. Respiratory symptoms, such as wheeze, are very common in preschool children. Preschool wheeze is a complex and heterogeneous symptom. While some children suffer from transient symptoms due to viral respiratory tract infections, others wheeze because of underlying asthma. Despite the high prevalence of wheezing symptoms, little is known about the underlying pathophysiology. As a consequence, physicians are dealing with problems in the diagnosis and monitoring of preschool wheeze. Measurements of biomarkers in exhaled breath are increasingly advocated as non-invasive tools to assess the inflammatory status in children with a pulmonary disease. In exhaled breath, volatile inflammatory markers including Fractional exhaled Nitric Oxide (FeNO) and Volatile Organic Compounds (VOCs) can be measured. Moreover, non-volatile inflammatory compounds (such as cytokines and chemokines) can be measured in Exhaled Breath Condensate (EBC). In addition, lung function measurements, such as measurements of airway resistance (R_{int}), can provide information about the airway geometry and underlying pathophysiology. Data in adults and older children demonstrated the potential clinical use of inflammatory markers in exhaled breath (condensate) in the diagnosis and monitoring of various pulmonary diseases. However, whether this also applies to preschool children with respiratory symptoms is hardly studied.

The research described in this thesis is conducted within the context of the Asthma DEtection and Monitoring (ADEM) study. In **chapter 2**, the study protocol of the ADEM study was discussed. The ADEM study is a case-control study that started in 2006 in Maastricht, the Netherlands. In this study, children with recurrent wheezing symptoms ($N=202$) and control subjects with no wheezing symptoms ($N=50$) were included at the age of two and three years and are studied prospectively until six years of age. The primary objective of the ADEM study is to early diagnose asthma by using biomarkers of airway inflammation and oxidative stress in exhaled breath (condensate) and early lung function measurements. Moreover, possible aetiological factors (such as regulatory T (T_{reg}) cells, gene polymorphisms and gene expression of inflammatory markers and bacterial micro flora in the airways at an early age) are studied in relation to the early development of asthma. The research performed in the current thesis is based on the data at inclusion (two and three years of age), a two-month trial with inhaled corticosteroids (ICS), and the follow-up data to five years of age.

In **chapter 3** we demonstrated that EBC could easily be collected in preschool children with a closed glass condenser system. Moreover, we demonstrated the feasibility of off-line collected FeNO and Rint measurements in preschool children. Although FeNO and Rint levels were not different between children with and without recurrent wheeze, we did find different levels of interleukins (IL-1 α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-8, IL-10, IL-13) and soluble Intercellular Adhesion Molecule (sICAM) in EBC in both groups. We demonstrated that levels of these markers increased with frequency of symptoms. The elevated levels of EBC markers in wheezing children might point to ongoing inflammatory pathways within the airways of these children. Thereby, the analysis of markers in EBC may assist in an early detection of airway inflammation in preschool children with respiratory symptoms.

Next to FeNO and markers in EBC, the analysis of exhaled VOCs gained popularity in various pulmonary diseases. However, the analysis of exhaled VOCs has not been applied in preschool children with respiratory symptoms. In **chapter 4** we performed a systematic review to evaluate the current knowledge on VOCs and their potential clinical use in pulmonary diseases. The analysis of VOCs could be easily applied in a broad range of patients, including severely ill patients and children. Promising results were reported on VOCs profiles that were able to accurately (differential) diagnose and monitor various pulmonary diseases, including asthma, chronic obstructive pulmonary disease, cystic fibrosis and lung cancer. This provides evidence that VOCs profiling can be of significant additional value in the clinical decision making in pulmonary diseases. However, before VOCs can be used into clinical practice, emphasis on standardisation and validation of VOCs profiling is essential. The non-invasive character of VOCs profiling and the promising results in adults and school children paves the way to explore the potential clinical use in wheezing preschool children.

Chapter 5 described the first study that is reported on the use of VOCs profiles in preschool wheezing children. In this proof of principle study, we demonstrated that VOCs profiling was highly feasible in preschool children. We employed gas chromatography-time of flight-mass spectrometry, a highly sensitive technique, that is able to identify single most discriminative VOCs. Moreover, we assessed sophisticated statistical techniques, including sparse logistic regression, to handle the high dimensionality of our data. We reported that a profile of eleven VOCs (mainly hydrocarbons) was able to distinct between children with recurrent wheezing symptoms and children without recurrent wheeze. This VOCs profile had an adequate cross-validated classification error and sensitivity, though a suboptimal specificity. Nonetheless, this proof of principle revealed that VOCs profiling can provide valuable information about disease status in wheezing children. The assessment of the value of VOCs in an early asthma diagnosis will be the next step.

In **chapter 6** we shortly touched on the aetiology of preschool wheeze by evaluating bacterial colonisation, T_{reg} cells, atopy and EBC markers in relation to preschool wheeze. Although viruses are known to be predominant triggers of wheezing symptoms, bacteria may play a significant role as well. It is argued that bacteria in the airways can lead to inflammation in children with an impaired immunity, for example due to allergic sensitisation. T_{reg} cells may play a role in this process. We observed that bacteria commonly inhabit the upper respiratory tract of preschool children, regardless of wheeze. Although bacteria may contribute to acute wheezing episodes (as previously demonstrated) we did not find convincing evidence that bacterial micro flora in the upper airways contribute to chronic recurrent wheezing illness. Nor was the number of T_{reg} cells different in wheezing children compared to non-wheezers. However, we did demonstrate that wheezing children colonised with *Haemophilus (para) influenzae* had mildly elevated pro-inflammatory cytokines and chemokines. This may point to a bacterial induced airway inflammation. Further research should reveal whether this enhanced inflammation is independently stimulated by bacteria or whether there is a synergistic interaction with virus-induced infections.

A potential clinical application of exhaled inflammatory markers by evaluating treatment in preschool wheezing children was discussed in **chapter 7**. In this chapter we elaborated whether exhaled inflammatory markers can predict a steroid response in wheezing preschool children. The efficacy of ICS varies among wheezing preschool children. Currently it is not possible to predict which child will benefit from ICS and which child will not. As ICS have an anti-inflammatory effect, we hypothesised that levels of FeNO and inflammatory markers in EBC can predict the ICS response. We demonstrated that the use of ICS for eight weeks resulted in a mild improvement of symptoms and airway resistance in wheezing preschool children. Of all inflammatory markers (FeNO, IL-1 α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, sICAM, Interferon-gamma (IFN- γ) and Eotaxin (CCL-11)), only IL-10 and atopy had limited predictive value regarding an improvement in symptoms. However, it should be noted that children in the ADEM study had minor symptoms and therefore little room for improvement. The search for a reliable, non-invasive and feasible technique to predict an ICS response needs to be continued. Larger studies with more severely wheezing children should be performed to further assess the value of EBC markers and exhaled VOCs in predicting the ICS response.

A potential other application of exhaled inflammatory markers was described in **chapter 8**. Currently, it is hard to predict whether wheezing symptoms will be transient or whether they have a more persistent nature due to underlying asthma. In the study described in this chapter we prospectively assessed whether inflammatory markers in EBC and Rint measurements at preschool age can predict wheezing phenotype at age five years. We assessed levels of EBC markers (IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, sICAM) and Rint in two and three year old children and determined at five years of age whether a child

could be classified as a ‘never wheezer’, ‘transient wheezer’ or ‘persistent wheezer’. We demonstrated that children with persistent wheeze already had elevated levels of multiple inflammatory markers at preschool age compared to never wheezers. This indicates augmented airway inflammation in these children. However, it was difficult to differentiate between the transient and persistent wheezing phenotype. The lack of discriminative ability might be due to methodological issues. For example, we have studied only a limited set of EBC markers at preschool age. Moreover, although progress has been made, there is still substantial room for improvement in the collection and analysis of EBC markers as discussed by an American/European taskforce. However, an alternative and perhaps more conceivable explanation is possible. In chapter 8 we threw out a feeler for an alternative, biological conceivable phenotype classification guided by non-invasive inflammatory markers and lung function parameters instead of retrospective symptom history. We hypothesised that this might provide a better biological basis to disentangle the heterogeneous character of wheeze.

Chapter 9 encompassed the general discussion of this thesis. In this chapter we discussed what exhaled biomarkers and lung function measurements can add to pathophysiological knowledge, to wheezing phenotyping, and to treatment of preschool wheeze. When considering our findings and those of others, we can draw the conclusion that a complex pulmonary disease, such as preschool wheeze, can not be easily captured by a single biomarker such as FeNO. As potentially multiple immunological pathways are involved, it is important to consider the complete ‘breath-print’. Owing to technical and analytical advancements, hundreds of compounds, such as VOCs, can be analysed to assess a disease specific breath-print. Despite the promising findings of the potential clinical use of exhaled compounds, there is still a long way to go. Future methodological studies on validation and standardisation of exhaled compounds are essential. Moreover, future clinical studies that explore whether exhaled compounds can be of use in the early diagnosis of asthma in children are of important value. This will be determined during the follow-up of the ADEM study. An early asthma diagnose will facilitate proper treatment decisions, and thereby improves the prognosis of asthma in young children.





Samenvatting

Samenvatting

In dit proefschrift wordt beschreven wat de potentiële waarde is van longfunctiemetingen en het meten van ontstekingsstoffen in uitgeademde lucht bij het vaststellen van ontstekingspatronen, reactie op medicatie, en fenotypes bij jonge kinderen met piepen/zagen op de borst.

Luchtwegklachten, zoals piepen/zagen op de borst (in het engels: wheeze), komen bij kinderen onder de zes jaar regelmatig voor. In **hoofdstuk 1** worden de klinische problemen bij jonge kinderen met luchtwegklachten besproken. Wheeze is bij jonge kinderen een complexe en heterogene klacht. De meeste kinderen hebben voorbijaande klachten veroorzaakt door virale luchtweginfecties. Bij een aantal kinderen wijzen de klachten echter op astma. Ondanks de hoge prevalentie van wheeze is er nog weinig bekend over de onderliggende pathofysiologie. Dit heeft als gevolg dat het stellen van de juiste diagnose en het monitoren van wheeze-klachten bij jonge kinderen lastig is. Het meten van ontstekingsstoffen in de uitgeademde lucht wordt steeds vaker voorgesteld als niet-invasief hulpmiddel om de mate van luchtwegontsteking bij jonge kinderen met longziekten in kaart te brengen. In de uitgeademde lucht kunnen vluchtige stoffen, zoals stikstofmonoxide (in het engels: Fractional exhaled Nitric Oxide, FeNO) en Vluchtige Organische Componenten (VOCs), worden gemeten. Ook kunnen niet-vluchtige stoffen worden gemeten, zoals cytokines en chemokines, wanneer uitgeademde lucht wordt afgekoeld tot condensaat (in het engels: Exhaled Breath Condensate; EBC). Daarnaast kunnen vroege longfunctiemetingen, zoals het meten van de luchtwegweerstand (Rint), aanvullende informatie geven over de luchtweg-geometrie en onderliggende pathofysiologie. Onderzoek bij volwassenen en oudere kinderen laat zien dat de analyse van ontstekingsstoffen in de uitgeademde lucht en condensaat van potentiële waarde kan zijn bij het diagnosticeren en monitoren van verschillende longziekten. Of dit ook geldt voor jonge kinderen met luchtwegklachten is nauwelijks onderzocht.

Dit proefschrift beschrijft de eerste resultaten van de ADEM studie (in het engels: Asthma DEtection and Monitoring study). In **hoofdstuk 2** wordt het protocol van de ADEM studie beschreven. De ADEM studie is een case-control studie die in 2006 op de afdeling kinderlongziekten van het Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC+) is gestart. In totaal zijn 202 kinderen met herhaalde episodes van wheeze en 50 kinderen zonder wheeze klachten geïnccludeerd op 2 en 3 jarige leeftijd. Vervolgens zijn deze kinderen tot 6 jarige leeftijd gevolgd. Het primaire doel van de ADEM studie is om een vroege astma diagnose te stellen, door gebruik te maken van ontstekingsstoffen in uitgeademde lucht, condensaat en vroege longfunctiemetingen. Daarnaast zijn mogelijke etiologische factoren onderzocht in relatie tot de vroege ontwikkeling van astma, zoals regulatoire T (T_{reg}) cellen, genpolymorfismen en genexpressie van ontstekingsstoffen, en de aanwezigheid van bacteriën in de bovenste luchtwegen. Het

onderzoek van het huidige proefschrift is gebaseerd op data van inclusie, data van een twee maanden durende interventie met inhalatie corticosteroïden (ICS) en de vervolg data tot 5 jarige leeftijd.

In **hoofdstuk 3** wordt beschreven dat bij jonge kinderen EBC veilig en gemakkelijk kan worden verzameld met behulp van een gesloten glazen condensor (patent: 07102586). Ook off-line FeNO en Rint metingen waren succesvol bij jonge kinderen uit te voeren. Er waren geen verschillen in concentraties van FeNO en Rint waarden tussen kinderen met en kinderen zonder terugkerende wheeze klachten. De concentraties van verschillende interleukines (IL-1 α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-8, IL-10, IL-13) en van 'soluble Intercellular Adhesion Molecule' (sICAM) waren wel verschillend tussen beide groepen. De concentraties van deze interleukines en sICAM nam toe met de mate van klachten. De verhoogde concentraties van ontstekingsstoffen bij kinderen met wheeze klachten kan wijzen op de aanwezigheid van ontstekingsprocessen in de luchtwegen van deze kinderen. Mogelijk kan de analyse van uitgeademde ontstekingsstoffen helpen bij een vroege detectie van luchtwegontsteking bij jonge kinderen met klachten.

Naast het meten van FeNO en markers in EBC heeft de analyse van uitgeademde VOCs aan populariteit gewonnen bij het onderzoek naar verschillende longziekten. De analyse van uitgeademde VOCs is echter nog niet toegepast bij jonge kinderen met luchtwegklachten. **Hoofdstuk 4** bestaat uit een systematische review waarbij de huidige kennis over VOCs en de potentiële klinische toepassing in longziekten worden beschreven. Uit de review blijkt dat de analyse van VOCs eenvoudig kan worden toegepast bij een brede groep patiënten, zoals ernstig zieke patiënten en kinderen. Diverse onderzoeksgroepen lieten zien dat VOCs profielen in staat zijn tot een accurate (differentiële) diagnose en het monitoren van verschillende longziekten zoals astma, chronische obstructieve longziekte (COPD), taaislijmziekte en longkanker. Dit laat zien dat VOCs profielen mogelijk een toegevoegde waarde hebben in de klinische besluitvorming van longziekten. Echter, voordat VOCs profielen klinisch toepasbaar zijn is het standaardiseren en valideren van deze profielen essentieel. Het niet-invasieve karakter van de analyse van uitgeademde VOCs en de veelbelovende resultaten bij volwassenen en schoolkinderen maakt het aantrekkelijk om deze techniek te onderzoeken bij jonge kinderen met luchtwegklachten.

In **hoofdstuk 5** wordt de eerste studie beschreven waarin VOCs profielen toepast worden bij jonge kinderen met wheeze klachten. In deze haalbaarheidsstudie hebben we laten zien dat het vaststellen van VOCs profielen bij jonge kinderen goed mogelijk is. Er is hierbij gebruik gemaakt van een gas chromatografische scheiding van de componenten en identificatie van de componenten met time-of-flight massa spectrometrie. Dit is een zeer gevoelige techniek. Daarnaast hebben we geavanceerde statistische technieken gebruikt om op een juiste manier om te gaan met de grote

hoeveelheid aan data. Een profiel van 11 componenten (voornamelijk koolwaterstoffen) was in staat om kinderen met en kinderen zonder terugkerend wheeze van elkaar te onderscheiden met een hoge kruisgevalideerde correcte classificatie en sensitiviteit, echter met een minder goede specificiteit. Deze 'proof of principle' studie laat zien dat VOCs profielen mogelijk waardevolle informatie kunnen geven over de onderliggende mechanismen bij jonge kinderen met luchtwegklachten. De volgende stap is het bepalen van de waarde van uitgedemde VOCs profielen bij het vaststellen van een vroege astma diagnose.

In **hoofdstuk 6** wordt kort de etiologie van wheeze besproken door de relatie met bacteriële kolonisatie, T_{reg} cellen, atopie en EBC markers te bestuderen. Hoewel bekend is dat virussen een belangrijke prikkel zijn voor wheeze klachten, zouden ook bacteriën een rol kunnen spelen. Er wordt geopperd dat bacteriën in de luchtwegen kunnen leiden tot ontstekingsprocessen bij kinderen met een verminderde immuniteit door bijvoorbeeld allergische sensitisatie. T_{reg} cellen spelen mogelijk een rol in dit proces. In onze studie werd gevonden dat bacteriën veel voorkomen in de bovenste luchtwegen bij jonge kinderen, ongeacht of deze kinderen wel of geen terugkerende wheeze klachten hadden. Hoewel bacteriën mogelijk bijdragen aan een acute episode van wheeze (zoals aangetoond in eerdere onderzoeken), vonden wij geen bewijs dat de aanwezigheid van bacteriën in de bovenste luchtwegen een bijdrage levert aan chronische wheeze klachten. Ook het aantal T_{reg} cellen was niet verschillend tussen kinderen met en zonder wheeze klachten. Uit de data bleek dat kinderen met wheeze die gekoloniseerd waren met *Haemophilus (para) influenzae*, licht verhoogde ontstekingsstoffen hadden in het EBC vergeleken met kinderen met wheeze die niet gekoloniseerd waren. Dit duidt mogelijk op een door bacteriën geïnduceerde luchtwegontsteking. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen of deze toegenomen ontsteking onafhankelijk wordt gestimuleerd door bacteriën of dat er een synergetische interactie is met virale infecties.

Een potentiële klinische toepassing van uitgedemde ontstekingsstoffen is het gebruik van deze stoffen bij het instellen en evalueren van een behandeling. In **hoofdstuk 7** wordt beschreven of uitgedemde ontstekingsstoffen de reactie op een ICS behandeling kunnen voorspellen bij jonge kinderen met terugkerende wheeze klachten. De effectiviteit van ICS verschilt tussen kinderen met wheeze klachten. Op dit moment is het niet mogelijk om te voorspellen of een kind wel of geen baat heeft bij een ICS behandeling. Onze hypothese was dat aangezien ICS een ontstekingsremmend effect hebben, de concentraties van FeNO en ontstekingsstoffen in EBC een ICS respons konden voorspellen. Een behandeling met ICS van 8 weken zorgde voor een milde verbetering in klachten en luchtwegweerstand bij kinderen met terugkerende wheeze klachten. Van alle onderzochte ontstekingsstoffen (FeNO, IL-1 α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, sICAM, Interferon-gamma (IFN- γ) en Eotaxin (CCL-11), hadden alleen IL-10 en atopie een beperkte voorspellende waarde voor de verbetering in klachten. Echter, de

kinderen in de ADEM studie hadden aan de start van de studie weinig klachten en daarom weinig ruimte voor verbetering. De zoektocht naar een betrouwbare, niet-invasieve en makkelijk toepasbare techniek om een ICS respons te voorspellen moet worden voortgezet. Grotere studies met kinderen met meer ernstig wheeze moeten worden uitgevoerd om de waarde van EBC markers en uitgeademde VOCs bij het voorspellen van een ICS reactie verder te onderzoeken.

Een mogelijk andere toepassing van uitgeademde ontstekingsstoffen is beschreven in **hoofdstuk 8**. Op dit moment is het lastig om te voorspellen of wheeze klachten van voorbijgaande aard zijn of dat ze aanhouden vanwege onderliggend astma. In de studie die beschreven wordt in dit hoofdstuk, wordt prospectief onderzocht of ontstekingsstoffen in EBC en Rint metingen bepaald op jonge leeftijd het klachtenpatroon (fenotype van wheeze) op 5 jarige leeftijd kunnen voorspellen. EBC markers (IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, sICAM) en Rint metingen werden uitgevoerd op 2 en 3 jarige leeftijd. Op 5 jarige leeftijd werd bepaald of een kind ingedeeld kon worden in de groep met 'nooit wheeze gehad', 'voorbijgaande wheeze klachten gehad', of 'persisterende wheeze klachten'. Kinderen met persisterend wheeze bleken al op jonge leeftijd verhoogde ontstekingsstoffen te hebben in hun EBC vergeleken met kinderen die nooit wheeze klachten hadden gehad. Dit wijst mogelijk op een verhoogde luchtwegontsteking bij kinderen met persisterend wheeze. Het was niet mogelijk om op basis van een beperkt aantal EBC markers en longfunctiemetingen een onderscheid te maken tussen kinderen met voorbijgaande en met persisterende klachten. Het gebrek aan discriminerend vermogen kan mogelijk komen door methodologische beperkingen. Hoewel er al veel vooruitgang is geboekt in het verzamelen en analyseren van EBC markers, valt er nog veel te verbeteren zoals recentelijk gerapporteerd door een Amerikaanse en Europese werkgroep. Er is echter ook een alternatieve en wellicht meer plausibele verklaring mogelijk. In hoofdstuk 8 opereren we een meer biologische classificatie met behulp van niet-invasieve ontstekingsstoffen en longfunctieparameters. De hypothese is dat deze indeling mogelijk een betere biologische basis vormt om het heterogene karakter van wheeze te ontrafelen.

Hoofdstuk 9 omvat de algemene discussie van het proefschrift. In dit hoofdstuk bespreken we of de uitgeademde ontstekingsstoffen en longfunctiemetingen bij kunnen dragen aan de pathofysiologische kennis, het fenotyperen en het behandelen van wheeze bij jonge kinderen. Wanneer we onze bevindingen samenvoegen met wat eerder is beschreven, kunnen we concluderen dat complexe luchtwegklachten zoals wheeze bij jonge kinderen, niet eenvoudig kunnen worden omschreven met behulp van een enkele biomarker zoals FeNO. Aangezien er vermoedelijk meerdere immunologische processen betrokken zijn, is het belangrijk om de hele 'ademafdruk' ('breath-print') te bestuderen. Door de recente technische en analytische verbeteringen is het mogelijk om honderden uitgeademde componenten, zoals VOCs,

in een keer te meten om een ziekte specifieke ademafdruk vast te stellen. Ondanks de veelbelovende resultaten over het potentiële klinische gebruik van uitgeademde profielen, is er nog een lange weg te gaan. Methodologische studies naar validatie en standaardisatie van de uitgeademde componenten zijn essentieel. Daarnaast zullen toekomstige klinische studies moeten uitwijzen of de uitgeademde componenten van waarde zijn bij een vroege astma diagnose bij jonge kinderen met luchtwegklachten. Dit zal worden bepaald tijdens het vervolg van de ADEM studie. Een vroege en betrouwbare astma diagnose stelt de arts in staat de juiste behandeling in te zetten waarmee de kwaliteit van leven en de prognose van astma bij jonge kinderen zal verbeteren.