

Nationale Versorgungs- Leitlinie Asthma: Empfehlungen und Evidenz zum Thema „Asthma-Prävention“

Dietrich Berdel¹, Roland Buhl², Rainer Dierkesmann³, Wilhelm Niebling⁴,
Konrad Schultz⁵, Dieter Ukena⁶, Heinrich Worth⁷, Peter von Wichert⁸,
Günter Ollenschläger⁹ und Ina Kopp⁸

¹ Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie e. V. (GPP)

² Deutsche Gesellschaft für Pneumologie e. V. (DGP)

³ Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)

⁴ Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM)

⁵ Sektion Prävention und Rehabilitation der wissenschaftlichen Sektionen der DGP

⁶ Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Berlin

⁷ Deutsche Atemwegsliga e. V.

⁸ Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

⁹ Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Berlin

Zusammenfassung

Das Nationale Programm für Versorgungs-Leitlinien (NVL-Programm) ist inhaltliche Grundlage für die strukturierte, sektorenübergreifende Versorgung. Es zielt insbesondere auf Koordination zwischen verschiedenen Disziplinen und Versorgungsbereichen. Die Empfehlungen werden durch interdisziplinären Konsens wissenschaftlicher Fachgesellschaften auf der Grundlage der besten verfügbaren Evidenz erarbeitet. In diesem Rahmen haben die mit Prävention, Diagnostik, Therapie und Rehabilitation des Asthmas befassten Fachgesellschaften 2005 eine Nationale Versorgungsleitlinie Asthma konsentiert. Dabei einigte man sich u. a. auf folgende Eckpunkte der Asthma-Prävention: Als Primärpräventive Maßnahmen werden Stillen und Nichtrauchen von (werdenden) Eltern vorgeschlagen. In Bezug auf die Sekundärprävention wurden Empfehlungen zur Allergenkarrenz, zum aktiven/passiven Rauchen und zur Immuntherapie formuliert. Im Rahmen der Tertiärprävention wird zu Impfungen und zur spezifischen Immuntherapie Stellung genommen. Die vorliegende

Arbeit präsentiert die Originaltexte der Empfehlungen sowie der zugrunde liegenden Evidenz.

Sachwörter: Asthma – Prävention – Leitlinien – Evidenzbasierte Medizin – Stillen – Nichtrauchen – Impfen – Immuntherapie

National Disease Management Guideline for Asthma: Recommendations and Evidence for “Asthma Prevention” Issues

Summary

The National Disease Management Program (NDM Program) represents the basic content of structured, cross-sectoral healthcare. In particular, the NDM Program is directed towards coordinating different

disciplines and areas of healthcare. The recommendations are developed through interdisciplinary consensus of the scientific medical societies on the basis of the best available evidence. Within this scope the scientific medical societies concerned with the prevention, diagnosis, therapy and rehabilitation of asthma consented upon a National Disease Management Guideline for Asthma in 2005. Among other things, the following cornerstones of asthma prevention were agreed upon: Breastfeeding and non-smoking were suggested as primary prevention measures for (expectant) parents. With respect to secondary prevention, recommendations have been made for allergen avoidance, active/passive smoking and immunotherapy. Regarding tertiary prevention, position statements on vaccination and specific immunotherapy are developed. The present paper presents both the original texts of the recommendations and the evidence underlying them.

Key words: asthma – prevention – guidelines – evidence-based medicine – breastfeeding – non-smoking – vaccination – immunotherapy

1. Einführung

Das 2002 von der Bundesärztekammer initiierte Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL-Programm) – seit 2003 gemeinsam getragen von BÄK, AWMF und KBV – zielt auf die Entwicklung und Implementierung *versorgungsbereichübergreifender Leitlinien* zu ausgesuchten Erkrankungen hoher Prävalenz unter Berücksichtigung der Methoden der evidenzbasierten Medizin. In diesem Rahmen wurde 2005 die erste evidenzbasierte Nationale VersorgungsLeitlinie zum Thema Asthma erstellt [1, 2]. In Ergänzung zur Beschreibung der Methodik des NVL-Programms in der vorliegenden Ausgabe der ZaeFQ [3] werden nachstehend Struktur und Inhalte der NVL Asthma exemplarisch dargestellt. Ausführlichere Informationen sind den Leitliniendokumenten auf der Internetseite www.versorgungsleitlinien.de zu entnehmen.

2. Thematischer Hintergrund

(aus [2], mod.)

Asthma ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen, die bei ca. 10% der kindlichen und 5% der erwachsenen Bevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland vorkommt. Repräsentative Erhebungen in Deutschland zeigen Prävalenzen von etwa 9–14% im Kindesalter und 4–5% bei Erwachsenen. Im Kindesalter ist es die häufigste chronische Erkrankung überhaupt. Genetische Faktoren und Umwelteinflüsse haben einen wesentlichen Einfluss auf die Manifestation der Erkrankung. So ist Asthma bei Kindern und Erwachsenen häufig mit einer atopischen Diathese assoziiert, die als die Bereitschaft zur Produktion abnorm hoher Mengen von Immunglobulin E gegen häufige Aero-Allergene der Umwelt definiert ist. Eine atopische Sensibilisierung wird bei 30–50% der Bevölkerung in industrialisierten Ländern beobachtet, häufig ohne Zeichen der Erkrankung. Allergische Beschwerden der Atemwege sind einer der stärksten Risikofaktoren für ein Asthma. Das Zusammenwirken zwi-

schen genetischer Prädisposition und weiteren prädisponierenden und präzipitierenden Faktoren in den ersten Lebensjahren, die schließlich zur Entstehung einer Atemwegsentszündung und zum Asthma führen können, ist erst in Ansätzen verstanden.

Die Prävalenz des Asthmas hat in den vergangenen Jahrzehnten in vielen Ländern zugenommen, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen. So zeigt eine Zusammenstellung von mit vergleichbaren Methoden in gleichen Populationen mit einem Zeitunterschied von mindestens 9 Jahren durchgeführten Untersuchungen bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen im Verlauf in allen Fällen einen Anstieg der Prävalenz. Dies gilt, obwohl das Ausmaß des Anstiegs durch die fragebogenbezogenen Informationen möglicherweise überschätzt wird. Der Anstieg der Asthma-Prävalenz ist bei Erwachsenen nicht so ausgeprägt wie im Kindesalter. Aussagekräftige Studien zum Asthma im höheren Lebensalter fehlen. Die Häufigkeit des Asthma bronchiale ist in den hochentwickelten westlichen Ländern wesentlich höher als in Osteuropa und den sogenannten Entwicklungs- und Schwellenländern. In den westlichen Ländern hat die Prävalenz des Asthmas in den letzten vier Dekaden deutlich zugenommen. Einige neuere Studien im Kindesalter und im Erwachsenenalter deuten an, dass die Zunahme asthmatischer Erkrankungen in westlichen Ländern zum Stillstand zu kommen scheint. Auch die in den letzten Jahrzehnten zu beobachtende dramatische Zunahme atopischer Sensibilisierungen scheint sich einigen aktuellen Studien zufolge zu verlangsamen. Die große geographische Heterogenität zwischen den Prävalenzentwicklungen asthmatischer Erkrankungen einerseits und atopischer Sensibilisierungen andererseits impliziert, dass den jeweiligen zeitlichen Trends im Wesentlichen unterschiedliche Pathomechanismen zugrunde liegen.

Die Asthmamortalität in Deutschland hat in den letzten 10 Jahren um etwa ein Drittel abgenommen. Die Abnahme der Mortalität betrifft alle Altersgruppen einschließlich der kindlichen Asthma-Todesfälle. Diese erfreuliche Ent-

wicklung wird im Wesentlichen der inzwischen weitgehend etablierten Therapie mit inhalativen Corticosteroiden zugeschrieben.

Die volkswirtschaftliche Bedeutung des Asthmas ist groß. In einer gesamtwirtschaftlich ausgerichteten, in verschiedener Hinsicht sehr konservativen Krankheitskostenanalyse wurde ein Gesamtbetrag von 2,6 Milliarden Euro pro Jahr ermittelt. Krankheitskosten für Kinder und Erwachsene mit mittelschwerem allergischem Asthma wurden mit 2.200 bzw. 2.700 Euro pro Jahr berechnet, bei schwerem allergischem Asthma resultierten 7.900 bzw. 9.300 Euro pro Patient und Jahr. Die Kosten für die vielfach schwereren Krankheitsverläufe nicht-allergischer Asthmaformen dürften höher anzusetzen sein.

3. Empfehlungen und Stellungnahmen der NVL Asthma zum Thema Prävention

(aus [2])

(s. Übersicht auf S. 427)

4. Hintergrund und Evidenz zu den Empfehlungen und Stellungnahmen

(aus [2])

Die Prävention von Asthma beinhaltet zum einen die Prävention der initialen Entwicklung von Asthma (Primärprävention) und zum anderen die Prävention von Exazerbationen bei bereits manifestem Asthma (Sekundärprävention). Maßnahmen der Primärprävention, wie z. B. die Allergenvermeidung (Hausstaubmilbe) und Vermeidung von Passivrauchen, sind vor allem im Kindesalter von Bedeutung. Untersuchungen zur Primärprävention sind dringend erforderlich [4].

Primärprävention

Stillen: Eine systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse mit

Übersicht

| Primärprävention | | |
|-----------------------------------|--|-------------------------|
| Stillen | Stillen sollte empfohlen werden. | ↑↑ * |
| Rauchen | Eltern und werdende Eltern, die rauchen, sollten über die zahlreichen negativen Effekte des Rauchens auf ihre Kinder unterrichtet werden und angemessene Unterstützung zur Raucherentwöhnung erhalten. | ↑ * |
| Sekundärprävention | | |
| Allergenkarenz | Allergenkarenz empfohlen. | |
| Hausstaubmilben | In betroffenen Familien können Maßnahmen zur Minderung der Exposition gegenüber Hausstaubmilben hilfreich sein. | |
| Haustiere | Für Personen mit Allergie empfiehlt sich Karenz gegenüber federn- oder felltragenden Haustieren. | |
| Rauchen | Aktives und passives Rauchen ist zu vermeiden. | |
| Immuntherapie | Bei allergischer Rhinitis empfohlen, ansonsten ist der aktuelle Stellenwert der Immuntherapie nicht sicher einzuschätzen. | |
| Tertiärprävention | | |
| Impfung | Zwar ist Asthma allein keine Indikation für eine Influenzaviren- und Pneumokokken- Schutzimpfung, für Asthmatiker sollen jedoch auch die Empfehlungen der STIKO gelten. | |
| Spezifische Immuntherapie (SIT) | <ul style="list-style-type: none"> • Wenn bei Vorliegen eines allergischen Asthmas Symptome mit Allergenkarenz und Pharmakotherapie nicht ausreichend zu kontrollieren sind, ist die Indikation zur Durchführung einer spezifischen Immuntherapie zu prüfen. • Die spezifische Immuntherapie sollte nur von einem allergologisch kompetenten Arzt durchgeführt werden. | |
| Sublinguale Immuntherapie | Mangels aussagekräftiger Studienergebnisse ist eine eindeutige Empfehlung derzeit nicht möglich. | |
| Gilt nur für Kinder / Jugendliche | | Allgemeine Empfehlungen |

* Empfehlungsklassifizierung des NVL-Programms:

↑↑ (A) = Starke Empfehlung; ↑ (B) = Empfehlung; ⇔ (O) = Empfehlung offen

8183 Probanden, die über durchschnittlich 4 Jahre nachuntersucht wurden, ergab eine signifikant protektive Wirkung des Stillens gegen das Entstehen von Asthma. Am stärksten war dieser Effekt bei Kindern mit familienanamnestisch bekannter Atopie [5]. Im Gegensatz dazu zeigte eine Studie mit 1246 Probanden, dass Stillen einerseits die Gefahr eines Giemens beim Kleinkind verringert, aber die Gefahr eines Asthmas mit 6 Jahren erhöht [6] (*Evidenzgrad 1+*).

Rauchen/Vermeiden von Luft-Schadstoffen: Es fanden sich keine Belege, die für einen Zusammenhang zwischen einer Exposition gegenüber Tabakrauch oder anderen Schadstoffen

aus der Umgebungsluft und der Induktion eines atopischen Asthmas sprächen. Eine frühere Meta-Analyse ließ auf eine Verbindung zwischen Kochen mit Gas und Atemwegserkrankungen schließen, was jedoch in größeren Studien nicht bestätigt wurde [7, 8]. Das erhöhte Risiko kindlichen Giemens steht in Zusammenhang mit dem Rauchen der Mutter in der Schwangerschaft und nach der Geburt [9]. Rauchen während der Schwangerschaft stört die kindliche Atemwegsfunktion und erhöht die Disposition für Giemen [10–14]. Derartige Expositionen haben noch viele weitere negative Auswirkungen auf das Kleinkind (*Evidenzgrad 2++*). Rauchende Eltern und werdende

Eltern sollten auf die vielen schädlichen Wirkungen des Rauchens auf ihre Kinder hingewiesen werden, und man sollte ihnen geeignete Unterstützung beim Aufgeben des Rauchens anbieten.

Sekundärprävention

Trigger-Faktoren: Die Identifikation von Trigger-Faktoren, welche entweder eine Entzündung in den Atemwegen induzieren oder direkt eine Bronchokonstriktion auslösen, ist eine wichtige Maßnahme im Rahmen der Sekundärprävention des Asthmas. Die Vermeidung oder Kontrolle von Trigger-Faktoren kann Asthma-Exazerbationen vor-

beugen, Symptome vermindern oder den Bedarf an antiasthmatischer Medikation reduzieren.

Folgende Trigger-Faktoren sollten beachtet, wenn möglich kontrolliert werden: Umweltallergene; Allergene und Irritantien am Arbeitsplatz; Luftschadstoffe wie Ozon, SO₂, NO₂; Tabakrauch; Medikamente, wie Beta-Adrenorezeptorenblocker in jeglicher Darreichungsform (z. B. auch in Augentropfen), Acetylsalicylsäure und andere nichtsteroidale Antiphlogistika/Antirheumatika bei bekannter Überempfindlichkeit [15].

Weitere Faktoren können zu einer Verschlimmerung der asthmatischen Erkrankung führen, wie z. B. Virusinfektionen der oberen Atemwege; chronische Nasennebenhöhlenentzündungen oder gastroösophagealer Reflux.

Allergenkarrenz: Maßnahmen zur Allergenkarrenz können zur Senkung des Schweregrades einer bestehenden Erkrankung beitragen. Vermehrte Allergenexposition geht bei sensibilisierten Personen mit einer Zunahme der Asthmasymptome und der Reagibilität der Bronchien sowie mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion einher [16–18]. Erhöhte Exposition gegenüber hohen Konzentrationen an Raumluftallergenen korreliert mit vermehrter Therapiebedürftigkeit, Häufigkeit von Krankenhausaufenthalten und Atemstillstand [19].

Schwellenkonzentrationen von Allergenen, die als Risikofaktoren für einen akuten Anfall gelten können, sind u. a.: 10 µg/g Staub der Gruppe 1, Milbenallergen [20]; 8 µg/g Staub von Fel d 1, dem wichtigsten Katzenallergen [20]; 10 µg/g Staub von Can f 1, dem wichtigsten Hundeallergen [20]; 8 µg/g Staub des Küchenschabenallergens [21].

Es gibt nur spärliche Belege dafür, dass eine Verringerung der Allergenexposition die Morbidität und Mortalität senken kann. In unkontrollierten Studien haben sowohl Kinder als auch Erwachsene von einer Umgebung mit sehr geringem Allergengehalt profitiert. Die Vorteile in solchen Konstellationen lassen sich jedoch nicht notwendigerweise auf die Allergenkarrenz zurückführen [22–24].

Maßnahmen zur Kontrolle der Hausstaubmilben: Eine systematische Übersichtsarbeit kam zur Schlussfolgerung, die gebräuchlichen chemischen und physikalischen Methoden seien ineffektiv und als prophylaktische Behandlung von Asthma-Patienten, die gegen Hausstaubmilben empfindlich sind, nicht zu empfehlen. In einem Nachtrag wurde der Schluss gezogen, dass physikalische Staubreduktion Asthma-Symptome abschwächen kann [25, 26].

In den überprüften Studien kamen verschiedene chemische oder physikalische Methoden oder Kombinationen daraus zum Einsatz, um die Milbenexposition zu verringern. Die Meta-Analyse zeigte hinsichtlich einer Besserung des Asthmas keinen Unterschied zwischen Patienten in den Interventionsgruppen und in den Kontrollgruppen. Bezüglich der Interventionen waren die Studien heterogen, und in manchen Studien war die Zuweisung zur Intervention nicht hinreichend verblindet [26].

Es bedarf größerer und sorgfältiger kontrollierter Studien, um einen eindeutigen Nutzen der Karrenz von Hausstaubmilben aufzuzeigen. Gegenwärtig scheint es sich nicht um eine kosteneffektive Methode zur Erzielung eines Nutzens zu handeln.

Die folgenden Maßnahmen werden derzeit – trotz fehlender Evidenz – durchgeführt: Gebrauch von vollständig allergen- bzw. milbendichten Matratzenbezügen und Bettwäsche; Entfernen von Teppichen/Teppichböden; Entfernen von Stofftieren aus dem Bett; Waschen der Bettwäsche bei hohen Temperaturen; Akarizide auf Polstermöbeln; Entfeuchtung.

Tierische Allergene, vor allem von Katze und Hund, sind starke Auslöser von Asthma-Symptomen: In Beobachtungsstudien konnte nicht gezeigt werden, dass es die Asthmakontrolle verbessert, wenn ein Haustier aus dem häuslichen Bereich entfernt wird [27]. In einer Studie an Erwachsenen, die gegen Katzen allergisch waren, führte die randomisierte Zuordnung zu entweder einem Luftreiniger im Schlafzimmer und Hüllen für Matratzen/Bettdecken etc. oder keiner ak-

tiven Intervention bei gleichzeitigem Fernhalten von Katzen aus dem Schlafzimmer weder bei den Symptomen noch beim Peak Flow, bei der Lungenfunktion oder bei der Reaktivität der Bronchien zu Unterschieden zwischen den Gruppen [28]. Vielmehr gibt es Hinweise, dass eine fortgesetzte starke Exposition gegenüber Katzenallergen in der häuslichen Umgebung ein gewisses Maß an Toleranz induzieren könnte [29].

Viele Experten sind jedoch noch immer der Ansicht, dass empfohlen werden sollte, Haustiere aus der häuslichen Umgebung von Patienten mit Asthma, die gleichzeitig gegen das Haustier allergisch sind, zu entfernen. Für den Effekt einer Verringerung von Küchenschaben-Allergenen auf Asthma-Symptome gibt es keine schlüssigen Belege [30]. Obwohl ein starker Zusammenhang zwischen Pilzexposition und Hospitalisierung sowie erhöhter Asthmaportalität nachgewiesen wurde, wurden bislang keine kontrollierten Studien zu einer Verringerung der Pilzexposition und Asthma durchgeführt [31].

Tertiärprävention

Influenza-Immunsierung: Die Influenza-Immunsierung als Routine-Intervention ist bei Menschen mit Asthma bronchiale nicht ausreichend evaluiert [32]. Die bislang vorliegenden Interventionsstudien zeigen bezüglich der Reduktion der Exazerbationsrate unterschiedliche Ergebnisse und haben zum großen Teil wesentliche methodische Mängel. Dies gilt auch für Studien, in denen es nach der Impfung zu einer höheren Exazerbationsrate kam. Die größte vorliegende Interventionsstudie bei Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen zeigt einen Trend zu einer höheren Exazerbationsrate [33]. Dieser Trend ist statistisch nicht signifikant, allerdings ist die statistische Power dieser Studie unzureichend. Eine retrospektive Analyse bei Kindern im Alter zwischen 2 und 6 Jahren zeigt eine Zunahme der Exazerbationsrate in den ersten zwei Wochen nach Durchführung der Impfung [34]. Für eine routinemäßige Influenza-Impfung von Patienten mit Asthma bronchiale unabhängig von

sonstigen Begleiterkrankungen oder Risiken gibt es demnach keinen Nutzen nachweis, jedoch liegen Hinweise auf eine Zunahme der Exazerbationsrate nach Influenza-Immunsierung vor.

Pneumokokken-Immunsierung:

Die Pneumokokken-Immunsierung als Routine-Intervention ist bei Menschen mit Asthma bronchiale ebenfalls nicht ausreichend evaluiert [35]. Eine kleine Interventionsstudie bei Kindern im Alter zwischen 2 und 6 Jahren, die häufig unter Mittelohrentzündungen leiden, zeigt einen Nutzen bezüglich Exazerbationen (7 vs. 10 Exazerbationen pro Kind pro Jahr); diese Studie ist allerdings nicht verblindet durchgeführt worden, weshalb das Ergebnis nur eingeschränkt zu verwerthen ist [36].

Spezifische Immuntherapie: Belegt sind eine Abnahme der Symptomatik, Verminderung der bronchialen Hyperreagibilität und Medikamentenreduktion nach spezifischer Immuntherapie/Hyposensibilisierung [37, 38].

Langzeiteffekte und Effektivität gegenüber konventioneller Therapie mit inhalativen Corticosteroiden sind noch nicht geklärt. Aufgrund der schwierigen individuellen Indikationsstellung hat eine sorgfältige Abwägung zu erfolgen. Eine spezifische Immuntherapie ist nicht für alle Formen des saisonalen Asthma bronchiale geeignet, es muss ein entsprechend geeignetes Allergenextrakt verfügbar sein [39].

Literatur

- [1] Hoppe J, Köhler A, Ollenschläger G, Encke A, Kopp I, Selbmann HK. Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma. Dtsch Arztebl 2005;102:A-2734-9.
- [2] Berdel D, Buhl R, Dierkesmann R, Niebling W, Schultz K, Ukena D, Worth H, von Wichert P, Kopp I, Heymans L, Lelgemann M, Ollenschläger G. Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma. BÄK, AWMF, KBV, Berlin, Düsseldorf 2005. Internet: www.asthma.versorgungsleitlinien.de
- [3] Kopp I, Lelgemann M, Ollenschläger G. Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma: Methodik und Entwicklungsprozess. Z ärztl Fortb Qual Sich Gesundh Wes 2006;100:411-8.
- [4] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Therapieempfehlung Asthma bronchiale. Köln: 2001. Internet: <http://www.akdae.de>
- [5] Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. J Pediatr 2001; 139(2):261-6.
- [6] Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martinez FD. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. Thorax 2001;56(3):192-7.
- [7] Burr ML, Anderson HR, Austin JB, Harkins LS, Kaur B, Strachan DP, Warner JO. Respiratory symptoms and home environment in children: a national survey. Thorax 1999;54(1):27-32.
- [8] Strachan DP, Carey IM. Home environment and severe asthma in adolescence: a population based case-control study. BMJ 1995;311(7012):1053-6.
- [9] Cook DG, Strachan DP. Health effects of passive smoking-10: Summary of effects of parental smoking on the respiratory health of children and implications for research. Thorax 1999;54(4): 357-66.
- [10] Dezateux C, Stocks J, Dundas I, Fletcher ME. Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. Am J Respir Crit Care Med 1999;159(2):403-10.
- [11] Gilliland FD, Berhane K, McConnell R, Gauderman WJ, Vora H, Rappaport EB, Avol E, Peters JM. Maternal smoking during pregnancy, environmental tobacco smoke exposure and childhood lung function. Thorax 2000;55(4): 271-6.
- [12] Lodrup Carlsen KC, Jaakkola JJ, Nafstad P, Carlsen KH. In utero exposure to cigarette smoking influences lung function at birth. Eur Respir J 1997; 10(8):1774-9.
- [13] Lodrup Carlsen KC, Carlsen KH, Nafstad P, Bakkevig L. Perinatal risk factors for recurrent wheeze in early life. Pediatr Allergy Immunol 1999;10(2): 89-95.
- [14] Young S, Le Souef PN, Geelhoed GC, Stick SM, Turner KJ, Landau LI. The influence of a family history of asthma and parental smoking on airway responsiveness in early infancy. N Engl J Med 1991;324(17):1168-73.
- [15] Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.21: aspirin intolerant asthma. Edinburgh: 2002 [cited: 2005 Jul 12]. Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html#tables>
- [16] Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ. Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. A prospective study. N Engl J Med 1990; 323(8):502-7.
- [17] Peat JK, Salome CM, Woolcock AJ. Longitudinal changes in atopy during a 4-year period: relation to bronchial hyperresponsiveness and respiratory symptoms in a population sample of Australian schoolchildren. J Allergy Clin Immunol 1990;85(1 Pt 1):65-74.
- [18] Sherrill D, Stein R, Kurzius-Spencer M, Martinez F. On early sensitization to allergens and development of respiratory symptoms. Clin Exp Allergy 1999; 29(7):905-11.
- [19] Platts-Mills TA, Thomas WR, Aalberse RC, Vervloet D, Champman MD. Dust mite allergens and asthma: report of a second international workshop. J Allergy Clin Immunol 1992;89(5): 1046-60.
- [20] Custovic A, Woodcock A. Clinical effects of allergen avoidance. Clin Rev Allergy Immunol 2000;18(3):397-419.
- [21] Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M, Baker D, Slavin RG, Gergen P, Mitchell H, Niff-Mortimer K, Lynn H, Ownby D, Malveaux F. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. N Engl J Med 1997;336(19):1356-63.
- [22] Peroni DG, Boner AL, Vallone G, Antolini I, Warner JO. Effective allergen avoidance at high altitude reduces allergen-induced bronchial hyperresponsiveness. Am J Respir Crit Care Med 1994;149(6):1442-6.
- [23] Platts-Mills TA, Tovey ER, Mitchell EB, Moszoro H, Nock P, Wilkins SR. Reduction of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance. Lancet 1982;2(8300):675-8.
- [24] Simon HU, Grotzer M, Nikolaizik WH, Blaser K, Schoni MH. High altitude climate therapy reduces peripheral blood T lymphocyte activation, eosinophilia, and bronchial obstruction in children with house-dust mite allergic asthma. Pediatr Pulmonol 1994;17(5):304-11.
- [25] Gotzsche PC, Hammarquist C, Burr M. House dust mite control measures in the management of asthma: meta-analysis. BMJ 1998;317(7166):1105-10.
- [26] Gotzsche PC, Johansen HK, Burr ML, Hammarquist C. House dust mite

- control measures for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(3): CD001187.
- [27] Wood RA, Chapman MD, Adkinson NF, Jr., Eggleston PA. The effect of cat removal on allergen content in household-dust samples. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83(4):730–4.
- [28] Wood RA, Johnson EF, Van Natta ML, Chen PH, Eggleston PA. A placebo-controlled trial of a HEPA air cleaner in the treatment of cat allergy. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(1):115–20.
- [29] Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, Woodfolk J, Sporik R. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001;357(9258):752–6.
- [30] Carter MC, Perzanowski MS, Raymond A, Platts-Mills TA. Home intervention in the treatment of asthma among inner-city children. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(5):732–7.
- [31] Halonen M, Stern DA, Wright AL, Tausig LM, Martinez FD. *Alternaria* as a major allergen for asthma in children raised in a desert environment. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(4):1356–61.
- [32] Cates CJ, Jefferson TQ, Bara AI, et al. Vaccines for preventing influenza in people with asthma (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1).
- [33] American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. The safety of inactivated influenza vaccine in adults and children with asthma. *N Engl J Med* 2001;345(21):1529–36.
- [34] Kramarz P, DeStefano F, Gargiullo PM, Davis RL, Chen RT, Mullooly JP, Black SB, Shinefield HR, Bohlke K, Ward JI, Marcy MS. Does influenza vaccination exacerbate asthma? Analysis of a large cohort of children with asthma. Vaccine Safety Datalink Team. *Arch Fam Med* 2000;9(7):617–23.
- [35] Sheikh A, Alves B, Dhimi S. Pneumococcal vaccine for asthma (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1)
- [36] Schuller DE. Prophylaxis of otitis media in asthmatic children. *Pediatr Infect Dis* 1983;2(4):280–3.
- [37] Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1).
- [38] Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of asthma: a meta-analysis of prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Clin Ther* 2000;22(3):329–41.
- [39] DuBuske LM. Appropriate and inappropriate use of immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87(1 Suppl 1):56–67.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Dr. Günter Ollenschläger,
 Ärztliches Zentrum für Qualität
 in der Medizin (ÄZQ)
 Wegelystr. 3 / Herbert-Lewin-Platz
 10623 Berlin
 Tel.: 030-4005-2500
 Fax: 030-4005-2555
 E-Mail: ollenschlaeger@azq.de