

Allergisches Asthma: Therapeutische Optionen

Teil 2

Thomas Rothe

Klinik für Pneumologie und Allergologie, Hochgebirgsklinik Davos und Spital Davos



Quintessenz

- Wenn immer möglich sollte bei einem durch Allergenexposition getriggerten Asthma der Allergenkontakt gemieden werden.
- Gelingt damit keine ausreichende Asthmakontrolle, sind Asthmamedikamente indiziert, die in erster Linie inhalativ appliziert werden.
- Beim allergischen Asthma stellt die Immuntherapie eine wirksame Therapieform dar. Sie erfordert jedoch eine strenge Indikationsstellung.
- Im Falle einer Therapierefraktärität müssen Asthma-komplizierende Faktoren gesucht und wenn möglich eliminiert werden.
- Bei klarer Indikationsstellung kann eine Therapie mit Anti-IgE-Antikörpern beim schweren allergischen Asthma gut wirksam sein.

Summary

Allergic asthma: therapeutic options Part 2

- In allergic asthma allergen avoidance should be adopted wherever possible.
- If symptoms are not adequately controlled by avoidance measures, medication, chiefly inhalative, is indicated.
- In allergic asthma allergen immunotherapy may be a valuable therapeutic tool, though the indication must be strictly established.
- In cases refractory to therapy, factors complicating the asthmatic condition should be investigated and where possible eliminated.
- Therapy with human anti-IgE antibodies may, where the indication is clearly established, be highly effective in severe allergic asthma.

Einleitung

Die Therapie des allergischen Asthmas richtet sich nach Symptomen und nach den vorhandenen Sensibilisierungen (vgl. Teil 1, SMF Nr. 48/2008) sollten therapeutische Konsequenzen nach sich ziehen. Die Allergenkarenz, soweit sie im Alltag umsetzbar ist, stellt die Basis der Behandlung des allergischen Asthmas dar. Darauf baut die medikamentöse Therapie auf. Unter bestimmten Kautelen ist auch beim Asthma eine Immuntherapie mit Allergenpräparaten wirksam.

Allergenkarenz

Besteht bei einem Patienten eine allergische Rhinokonjunktivitis, aber kein Asthma, droht in Abhängigkeit von der Intensität der Allergenexposition und der genetischen Veranlagung ein Etagenwechsel der allergischen Reaktion, d.h. parallel zu den rhinitischen Symptomen kann ein Pollenasthma hinzutreten. Im Sinne einer Primärprävention reduzieren sowohl eine konsequente Therapie der Rhinitis mit topischen Steroiden (TS) [1] als auch eine Immuntherapie (IT) mit Gräserpollen [2] die Wahrscheinlichkeit dieses Übergangs. In der Sekundärprävention des allergischen Asthmas, sofern die Sensibilisierungen noch klinisch aktuell sind, spielen Allergenkarenzmassnahmen eine grosse Rolle (Tab. 1 ↻) [3]. Der Nutzen von Milbendichten Matratzenhüllen (Encasing) ist in letzter Zeit in Frage gestellt worden [4]. In Ländern wie England und Neuseeland mit sehr hohen Milbenkonzentrationen lässt sich damit offensichtlich nicht immer die Allergenexposition soweit reduzieren, dass es den Patienten messbar besser geht. In der Schweiz ist die Milbenkonzentration aber meist geringer, so dass davon ausgegangen werden darf, dass gute Sanierungsmassnahmen, die auch ein Encasing beinhalten, die Milbenzahl so stark reduziert, dass auch eine klinische Besserung zum Tragen kommt.

Allergenkarenz beim allergischen Asthma

Bei schwerem Asthma, besonders bei Kindern, sollte ein Aufenthalt in einer Spezialklinik im Hochgebirge in Erwägung gezogen werden. Lässt

Abkürzungen

BDP	Beclomethason-di-propionat
BHR	bronchiale Hyperreaktivität
IT	Immuntherapie
LABA	lang wirkende Betastimulatoren (long acting beta-agonists)
SABA	kurz wirkende Betastimulatoren (short acting beta-agonists)
TS	topische Steroide

Tabelle 1. Allergenkarenzmassnahmen beim allergischen Asthma.

Pollen
Outdoor-Aktivitäten an sonnigen windigen Tagen einschränken
Duschen und Haarewaschen nach Aufenthalt im Freien
Tesa-Protect®-Gitter im Fensterrahmen beim Lüften
Elektrischen HEPA-Luftfilter in der Wohnung laufen lassen
Hausstaubmilbe
Milbendichte Matratzenhülle für alle Betten der Wohnung
Milbendichte Hülle für Kopfkissen und Duvet (alternativ synthetische Materialien, die alle 3 Monate bei 60 °C gewaschen werden)
Wöchentliches Waschen der Bettwäsche bei mindestens 60 °C
Entfernung von Teppichen (stattdessen Parkett, Laminat oder Fliesen)
Reduktion der Luftfeuchtigkeit in der Wohnung auf <50%
Mit HEPA-Filter ausgerüsteten Staubsauger anschaffen
Elektrischen HEPA-Luftfilter in der Wohnung laufen lassen
Schimmelpilzsporen
Auf Schimmelbefall an Aussenwänden achten bzw. Wände sanieren (Wandisolation aussen, da sonst der Taupunkt nach innen verlegt wird)
Keine Grünabfälle in der Wohnung aufbewahren
Keine Komposthaltung im eigenen Garten
Betroffene sollen nicht Rasen mähen
Tierepithelien
Haustiere bei entsprechender Sensibilisierung entfernen und Wohnung mit Dampfreiniger säubern
Nicht in Wohnung ziehen, in der zuvor eine Katze gehalten wurde
Ist es nicht realistisch, dass die Familie auf die Katze verzichten wird; wöchentliche Dusche der Katze, die auch nicht ins Zimmer des Patienten darf
Elektrischen HEPA-Luftfilter in der Wohnung laufen lassen

sich bei einem Kind das Asthma nicht mit vertretbaren Kortisondosen im Unterland behandeln, bleibt es symptomatisch und kann unter Umständen nicht mehr am Schulsport teilnehmen. Daraus resultieren Haltungsdeformitäten, Defizite in Kraft und Koordination, ein Ausschluss aus der Gruppe von Gleichaltrigen mit entsprechender sozialer Isolation und Selbstwertproblematik. Haben diese Patienten unter den Bedingungen der Allergenkarenz für drei bis vier Wochen die Möglichkeit, Sport zu treiben und mit anderen mitzuhalten, ist dies für die persönliche Entwicklung von nachhaltigem Nutzen. Diverse Untersuchungen konnten eine Reduktion von Asthmasymptomen und bronchialer Hyperreaktivität (BHR) unter den Bedingungen des Hochgebirges nachweisen [5]. Unter Allergenkarenz nimmt die Zahl der IgE-Rezeptoren auf Mastzellen ab, so dass die Reaktion auf das Allergen zumindest vorübergehend abnimmt, und die erzielte Verbesserung unter Allergenkarenz auch daheim eine Zeitlang anhalten kann. Eine Übersicht der Wirkungsweise von Allergenkarenz im Hochgebirge findet sich in einem Review von Schultze-Wernighaus [6]. Die Zeit des stationären Aufenthaltes in einer Klinik wird auch genutzt, Patienten intensiv in Bezug auf ihr Asthma zu schulen und dafür zu motivieren, dass Allergenkarenzmassnahmen daheim optimiert werden.

Medikamentöse Therapie des allergischen Asthmas

Reicht der Effekt von Allergenkarenzmassnahmen nicht aus, sind Medikamente indiziert. Orale Antihistaminika werden dann eingesetzt, wenn ein allergisches Asthma in Kombination mit einer allergischen Rhinokonjunktivitis, einer atopischen Dermatitis mit Pruritus oder eines oralen Allergiesyndroms auftritt. Bei einem nur intermittierend auftretenden Asthma mit leichtgradigen Symptomen werden kurz wirkende Betastimulatoren (SABA) im Bedarfsfall appliziert. Bei häufigeren Symptomen sind dagegen TS in niedriger Dosierung und SABA bei Bedarf indiziert. Alternativ zu den TS können Leukotrien-Antagonisten erwogen werden, deren Wirkung interindividuell aber sehr stark variiert. Lässt sich mit dieser Therapiestufe noch keine gute Asthmakontrolle erzielen, werden lang wirkende Betastimulatoren (LABA) fix hinzugegeben und, falls nötig, die TS-Dosis in den mittleren Bereich erhöht. In einer nächsten Therapiestufe sind hochdosierte TS (>1 mg BDP-Äquivalent/die) indiziert.

Die Asthmabasistherapie kann sich im Rahmen vermehrter Allergenexposition oder eines viralen Atemwegsinfektes vorübergehend als ungenügend erweisen. Im Falle einer leichten Exazerbation genügt oft eine kurzfristige massive Erhöhung der TS, z.B. eine Vervierfachung der Dosis für eine Woche. Wird ein Patient mit einem Kombinationspräparat behandelt, muss darauf geachtet werden, dass damit die Maximaldosis des LABA-Anteils nicht überschritten wird. Die Verdoppelung der TS-Dosis im Exazerbationsfall hat sich als ungenügend erwiesen. Bei schwereren Exazerbationen, wenn sich eine relevante, auf SABA nicht reversible Obstruktion entwickelt hat, ist meist ein oraler Steroidstoss mit einem Prednisonäquivalent von rund 40 mg pro Tag für fünf bis zehn Tage indiziert. Ein «Ausschleichen» ist nicht nötig, wenn Patienten nur gelegentlich orale Steroide erhalten, d.h. die Nebennierenrindenachse nicht supprimiert ist.

Exazerbation: Diagnose und Therapie

Die Asthmatherapie besteht aus einer Basismedikation, die meist längerfristig konsequent eingenommen werden sollte, und aus kurzen medikamentösen Interventionen im Rahmen von akuten Exazerbationen. Sobald die akute Verschlechterung vorüber ist, wird mit der Basistherapie fortgefahren. Eine Exazerbation ist gekennzeichnet durch das plötzliche Auftreten vermehrter Asthma-Symptome wie Husten, thorakaler Enge und Atemnot. Als Richtschnur gilt der Abfall von Peak-flow-Werten unter die 80%-Perzentile des individuellen Bestwerts. Dauern Asthmasymptome über lange Zeit an, spricht


man nicht von *Exazerbation*, sondern von *nicht kontrolliertem Asthma*, was eine Anpassung, d.h. Intensivierung der Basismedikation erfordert.

Zur Differenzierung von Exazerbation und nicht kontrolliertem Asthma bei einem symptomatischen Asthmatiker in der Praxis helfen die Anamnese und Lungenfunktionsparameter. Für eine akute Exazerbation sprechen das Vorliegen eines viralen Atemwegsinfekts oder eines kurzen intensiven Allergenkontakts sowie abnehmende Peak-flow-Werte, wovon keiner mehr auch nur annähernd den individuellen Bestwert erreicht. Es hat sich also eine auf Betastimulatoren nicht reversible Komponente der bronchialen Obstruktion eingestellt [8].

Ein Asthma, das schon längere Zeit ungenügend kontrolliert war, zeichnet sich oft durch eine massive bronchiale Hyperreaktivität aus, die ihren Ausdruck in einer ausgeprägten Peak-flow-Variabilität findet. Hier ist also eine gewisse Reversibilität vorhanden [8]. Ursächlich kann z.B. die vermehrte saisonale Allergenexposition in der Blütezeit sein. Aufgrund der stärkeren allergischen Reaktion genügt die bisherige antiinflammatorische Therapie nicht mehr. In diesem Fall muss die Basistherapie bis zum Ende der Blüte intensiviert werden.

Immuntherapie

Die Immuntherapie (IT) stellt eine weitere Therapieoption des allergischen Asthmas dar [9]. Sie ist indiziert und hat meist nur dann Aussicht auf Erfolg, wenn die Sensibilisierungen auf nur eine Allergengruppe wie Pollen oder Hausstaubmilben begrenzt und diese auch klinisch aktuell sind [10].

Abbildung 1  veranschaulicht die Interaktion von Effektorzellen und Interleukinen bei der allergischen Reaktion. Während die Wirkung von Steroiden sehr unspezifisch ist, kommt es bei der IT zu einer direkten Wirkung auf regulatorische T-Zellen, die IL-10 produzieren. Dadurch wird die Synthese allergenspezifischer IgE in B-Zellen gehemmt. Nach dreijähriger Therapie hält die erzielte Toleranz meist jahrelang an [12]. Eine Milbenallergie ist oft Vorreiter des Auftretens weiterer Sensibilisierungen. Eine IT gegen Hausstaubmilben hat deshalb den Vorteil, dass danach das Risiko des Erwerbs neuer Sensibilisierungen abnimmt [13]. Wird bei Pollinosis die IT zu einem Zeitpunkt durchgeführt, wenn der Etagenwechsel gerade erst stattgefunden hat, d.h. sich eine saisonale BHR neu entwickelt hat, bewirkt die IT oft eine Abnahme der BHR [14]. Diese Intervention kann Asthmasymptome reduzieren und dürfte auch die Wahrscheinlichkeit der Chronifizierung des Asthmas vermindern.

Die Durchführung einer IT gegen ein perenniales Allergen ist risikoärmer, wenn der Patient asymptomatisch ist, was oft daheim unter bestehendem Allergenkontakt schwierig zu erreichen ist. Ein Aufenthalt im Hochgebirge dient deshalb nicht nur dazu, Symptome zu lindern und die klinische Aktualität der Sensibilisierung zu beweisen und damit die Indikation zur IT zu stellen, sondern eine solche auch risikoärmer einzuleiten. Unter Allergenkarrenz kann bei einer Milben-IT sogar eine rasche Dosissteigerung im Sinne einer Rush-Hyposensibilisierung gelingen.

Die Indikation zur IT sollte durch einen Spezialisten gestellt werden. Nach problemlosen ersten Applikationen kann sie vom Hausarzt weitergeführt werden, sofern dieser mit der Methode gut vertraut ist, sich in der Notfalltherapie des anaphylaktischen Schocks regelmässig weiterbildet und über die für eine Reanimation notwendigen apparativen und logistischen Voraussetzungen verfügt. Die Patienten müssen nach der Injektion mindestens 30 Minuten in der Praxis überwacht werden.

Als Goldstandard der IT wird die subkutane Injektion des Allergens betrachtet (SCIT). Seit einigen Jahren stehen auch sublinguale Applikationsformen (SLIT) in Form von Tropfen bzw. Tabletten zur Verfügung. Anaphylaktische Reaktionen sind damit sehr selten. Die Datenlage hinsichtlich Wirksamkeit bei Kindern ist allerdings noch schwach. Auch gibt es aktuell zu wenige Studien, welche die Wirkung von SLIT und SCIT beim

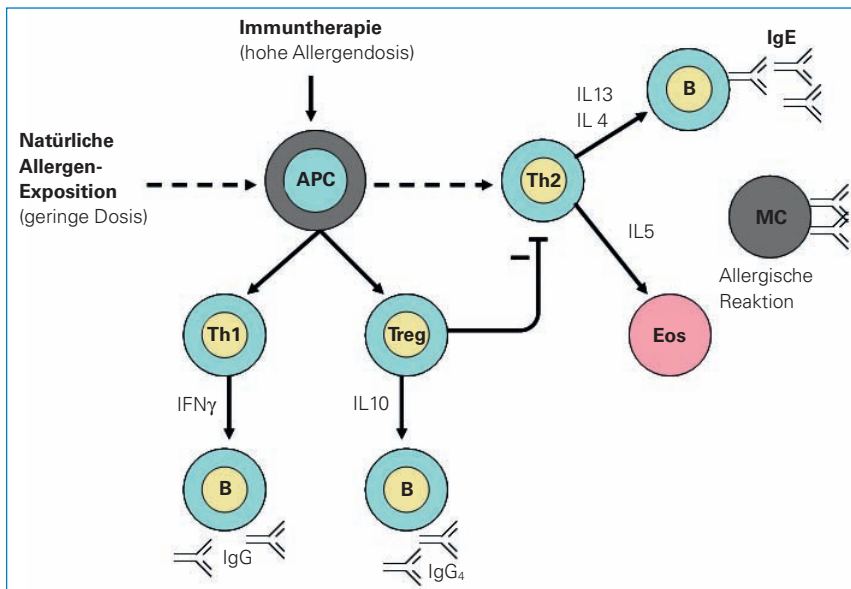


Abbildung 1

Die allergische Reaktion: Effektorzellen, beteiligte Interleukine und Wirkung der IT (adaptiert nach Robinson et al. [11]).

Legende

APC	Antigen-präsentierende Zelle
Th1, Th2	T-Helferzellen
B	B-Lymphozyt
Treg	regulatorischer T-Lymphozyt
Eos	Eosinophiler Granulozyt
MC	Mastzelle

Asthma verglichen haben, um den Platz der SLIT im Behandlungskonzept des allergischen Asthmas definitiv festzulegen [15]. Die schwierige Überwachung der Patienten-Compliance stellt ein weiteres Problem der SLIT dar.

Adjuvante Therapieformen

Verschiedene neuere Therapieansätze werden in klinischen Studien evaluiert. Die Gabe von Pitracinra, einer IL-4-Variante, die die Wirkung von IL-4 und IL-13 inhibiert, ergab einen reduzierten FEV1-Abfall im Rahmen von Allergenprovokationen. Die Hemmung von IL-5 hat dagegen nicht überzeugt, obwohl die Eosinophilenzahlen im Kompartiment Blut sich damit reduzieren liessen.

Viel versprechender ist eine Therapie mit dem rekombinanten Antikörper Omalizumab, der gegen zirkulierendes IgE gerichtet ist [16]. Es handelt sich dabei um einen monoklonalen humanisierten Maus-IgG-Antikörper. Die Therapie mit Omalizumab hat sich bei Patienten mit klinischer Aktualität ihrer Sensibilisierungen, hohem Gesamt-IgE und auch beim oralen Allergiesyndrom als sehr wirksam erwiesen. Das Medikament ist jedoch nur für schwergradiges perenniales Asthma mit einem maximalen Gesamt-IgE von 700 IE zugelassen. In diesem Segment ist die Wahrscheinlichkeit, dass trotz Allergen-karenzmassnahmen und adäquater Medikation weiter bestehende asthmatische Beschwerden durch eine IgE-vermittelte Reaktion unterhalten werden, eher geringer. Limitierend ist auch der hohe Preis der Anti-IgE-Therapie. Die Indikationsstellung muss durch einen Pneumologen oder Allergologen erfolgen.

Neben konventionellen Asthmamedikamenten und dem modernen «Biological» existieren aber noch ganz einfache Strategien, um die Asthmakontrolle zu verbessern. An dieser Stelle soll die Elimination von Asthma-komplizierenden Faktoren nochmals erwähnt werden. Bis 25% aller Asthmatiker rauchen bzw. sind z.B. als Kinder rauchender Eltern Passivrauch exponiert. Bereits das Passivrauchen erhöht das Risiko asthmatischer Exazerbationen um das Dreifache [17]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Wirkung TS bei Rauchern mit Asthma herabgesetzt ist [18]. Asthmatiker müssen in der Praxis auf ihr Rauchverhalten angesprochen werden. Bei Kindern sollte nach Nikotinkonsum von Erwachsenen in der Wohnung geforscht werden.

In den 1960er Jahren wurde das Asthma als eines der Krankheitsbilder der *holy seven* der psychosomatischen Medizin gehandelt. Heute wird die Psyche nicht mehr als Ursache des Asthmas angesehen. Ausser Frage steht aber, dass psychische Belastungsfaktoren den Erkrankungsverlauf modulieren können. Psychische Faktoren nehmen auch oft Einfluss auf die The-

rapie-Compliance von Patienten. Eine holländische Studie, die durch breite Abklärungen herauszufinden versuchte mit welchen Faktoren Therapierefraktärität korreliert, nannte psychosoziale Probleme als einen der fünf häufigsten Faktoren [19].

Eine wichtige Differentialdiagnose des akuten Asthmas ist die Hyperventilation (dysfunktionales Atmen). Aufgrund der Tatsache, dass Asthmatiker im Rahmen schwerer Anfälle immer wieder lebensbedrohliche, mit Angst beladene Situationen erleben, tritt dysfunktionales Atmen bei ihnen gehäuft auf. Bei einem Drittel der Frauen und einem Fünftel der Männer mit diagnostiziertem Asthma, die in England den Hausarzt wegen akuter Atemnot aufsuchten, stand die Hyperventilation im Vordergrund [20]. In der Praxis ist es deshalb wichtig, dass im Falle eines ungenügenden Ansprechens auf die Therapie nach psychosozialen Belastungsfaktoren gesucht und bei Bedarf eine adäquate Therapie eingeleitet wird. Auf dysfunktionales Atmen muss geachtet und entsprechende Atemtechniken instruiert werden. Dabei sollte die Einatmung über die Nase erfolgen, die Ausatmung langsam via Lippenbremse oder ebenfalls über die Nase [21].

Auch kardioselektive Betablocker sind bei symptomatischen Asthmatikern klar kontraindiziert. Im Falle einer Analgetika-Intoleranz kann die Einnahme von ASS und NSAR zu akuten Exazerbationen führen, ohne dass der Zusammenhang dem Patienten bewusst ist. Die Analgetika-Intoleranz ist meist ein Phänomen des Intrinsic-Asthmas. Bei Patienten mit Analgetika-Intoleranz lässt sich nur in rund 30% eine atopische Disposition nachweisen [22]. Dies entspricht genau dem Prozentsatz der Atopiker in der allgemeinen Bevölkerung. In der Praxis sollte bei Asthmatikern dann an eine Analgetika-Intoleranz gedacht werden, wenn eine Allergen-unabhängige Komponente des Asthmas im Sinne einer Chronifizierung vorhanden ist bzw. wenn es sich um ein Intrinsic-Asthma handelt.

Obere und untere Atemwege dürfen nicht isoliert betrachtet werden. Deshalb wird heute von *united airways* gesprochen [23]. Multiple Untersuchungen konnten zeigen, dass bereits die alleinige Therapie der allergischen Rhinitis mit TS zur Senkung der BHR eines parallel bestehenden Pollenasthmas führt [24]. Rhinitis und Sinusitis sind beim Asthma häufige Phänomene, nach denen gesucht werden sollte. Ein Therapieversuch lohnt sich, da die Chance besteht, dass sich damit auch das Asthma verbessert.

Patienten mit chronischen Erkrankungen wie Diabetes und Asthma profitieren davon, wenn sie über ihre Erkrankung geschult werden, d.h. lernen, was den Symptomen pathophysiologisch zugrunde liegt, wie Medikamente wirken und wie sie richtig eingenommen werden. Zeigt ein Patient Bereitschaft, sollte auch beim Asthma ein Selbst-Management analog zur Diabetesschulung

instruiert werden, damit Patienten Exazerbationen früh erkennen und selbstständig darauf zu reagieren lernen [25]. Die Lungenliga Schweiz bietet neuerdings derartige Kurse landesweit an. Bestandteil des Selbstmanagements ist die Abgabe eines Aktionsplanes im Scheckkartenformat. Mit dieser schriftlichen Vorgabe hat der Patient immer klare Anweisungen zur Hand, wie er im Falle vermehrter Asthmasymptome bzw. eines Peak-flow-Abfalles zu reagieren hat. Basiert der Asthmaaktionsplan auf einem Peak-flow-Monitoring, muss der individuell beste Peak-flow-Wert, an dem sich der Patient zu orientieren hat, bekannt sein. Das Fehlen eines Aktionsplanes

hat sich als einer der Gründe erwiesen, weshalb fast tödlich verlaufende Exazerbationen auftreten.

Verdankung

Der Artikel wurde freundlicherweise zur Beurteilung der Praxisrelevanz von Dr. Christian Buol, FA für Allgemeinmedizin FMH, Davos Platz, gegengelesen.

Das vollständige numerierte Literaturverzeichnis finden Sie im Internet unter: www.medicalforum.ch

Empfohlene Literatur

- Jacobson L, Niggemann B, Dreborgs S, et al. Specific immunotherapy has long-term protective effect of seasonal and perennial allergic asthma: 10 year follow up on the PAT-study. *Allergy*. 2007;62:943–8.
- Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, et al. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med*. 2004;351:1068–80.
- Grootendorst DC, Dahlén S-E, van den Bos, et al. Benefits of high altitude allergen avoidance in atopic adolescents with moderate to severe asthma, over and above treatment with high dose inhaled steroids. *Clin Exp Allergy*. 2001; 31:400–8.
- Schultze-Werninghaus G. Asthmatherapie im Hochgebirgsklima. *Pneumologie*. 2008;62:170–6.
- Reddel HK, et al. Differences between asthma exacerbations and poor asthma control. *Lancet*. 1999;353:364–8.
- Nelson HS. Allergen immunotherapy: Where is it now? *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:769–77.
- Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, et al. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax*. 2002;57:226–30.
- ten Brinke A, Sterk PJ, Masclee AA, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J*. 2005;26:812–8.
- Schmid-Grendelmeier P. Allergische Erkrankungen der oberen und unteren Atemwege. *Ther Umsch*. 2008;65: 137–44.
- Rothe T, Steurer-Stey, Courteheuse C, Nicolet G. Assessment-Parameter für das Asthma-Selbstmanagement. *Schweiz Med Forum*. 2005;5:950–6.

Korrespondenz:

Dr. med. Thomas Rothe
Co-Chefarzt, Klinik für
Pneumologie und Allergologie
Hochgebirgsklinik Davos und
Leitender Arzt
Pneumologie Spital Davos
CH-7270 Davos Platz
thomas.rothe@hgk.ch

Allergisches Asthma: Therapeutische Optionen

Teil 2

Thomas Rothe

Klinik für Pneumologie und Allergologie, Hochgebirgsklinik Davos und

Literatur

- 1 Shaaban R, Zureik M, Soussan D, et al. Allergic rhinitis and onset of bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:659–66.
- 2 Jacobson L, Niggemann B, Dreborgs S, et al. Specific immunotherapy has long-term protective effect of seasonal and perennial allergic asthma: 10 year follow up on the PAT-study. *Allergy.* 2007;62:943–8.
- 3 Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, et al. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med.* 2004;351:1068–80.
- 4 Gøtzsche PC. Asthma guidelines on house dust mite are not evidence-based. *Lancet.* 2007;370:2100–01.
- 5 Grootendorst DC, Dahlén S-E, van den Bos, et al. Benefits of high altitude allergen avoidance in atopic adolescents with moderate to severe asthma, over and above treatment with high dose inhaled steroids. *Clin Exp Allergy.* 2001;31:400–8.
- 6 Schultze-Werninghaus G. Should asthma management include sojourns at high altitude? *Chem Immunol Allergy.* 2006;91:16–29.
- 7 Harrison TW, et al. Doubling the dose of inhaled corticosteroids to prevent asthma exacerbations: Randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;363:271–5.
- 8 Reddel HK, et al. Differences between asthma exacerbations and poor asthma control. *Lancet.* 1999;353:364–8.
- 9 Nelson HS. Allergen immunotherapy: Where is it now? *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:769–77.
- 10 Wagner G, Polla GS, Pichler WS. Spezifische Immuntherapie des Asthma bronchiale. *Schweiz. Ärztezeitung.* 1996;77:1790–4.
- 11 Robinson DS, Larche M, Durham SR. T regulatory cells (Tregs) and allergic disease. *J Clin Invest.* 2004;114:1389–97.
- 12 Durham SR, Walker SM, Varga E-M, et al. Long-term efficacy of grass pollen immunotherapy. *N Engl J Med.* 1999;344:468–75.
- 13 Pajno GB, Barberio G, de Luca F, et al. Prevention of new sensitization in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. *Clin Exp Allergy.* 2001;31:1392–7.
- 14 Grembale RD, Camporota L, Naty S. Effects of specific immunotherapy in allergic rhinitic individuals with bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:2048–52.
- 15 Pajno GB. Sublingual immunotherapy. The optimism and the issues. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:796–801.
- 16 Bousquet J, Rabe K, Hubert M, et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respirat Med.* 2007;101:1483–92.
- 17 Eisner MD, Yelin EH, Katz PP. Exposure to indoor combustion and adult asthma outcomes: environmental tobacco smoke, gas stoves, and wood smoke. *Thorax.* 2002;57:973–8.
- 18 Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, et al. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax.* 2002;57:226–30.
- 19 ten Brinke A, Sterk PJ, Masclee AA, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J.* 2005;26:812–8.
- 20 Thomas M, McKinley MA, Freeman E, Foy C. Prevalence of dysfunctional breathing in patients treated for asthma in primary care: cross sectional survey. *BMJ.* 2001;522:1098–100.
- 21 Holloway EA, West RJ. Integrated breathing and relaxation training for adults with asthma in primary care. *Thorax.* 2007;62:1039–42.
- 22 Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M (ARIANE investigators). Natural history of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J.* 2000;16:432–6.
- 23 Schmid-Grendelmeier P. Allergische Erkrankungen der oberen und unteren Atemwege. *Ther Umsch.* 2008;65:137–44.
- 24 Corren J, et al. Nasal beclomethason prevents the seasonal increase in bronchial responsiveness in patients with allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1992;90:250.
- 25 Rothe T, Steurer-Stey, Courteheuse C, Nicolet G. Assessment-Parameter für das Asthma-Selbstmanagement. *Schweiz Med Forum.* 2005;5:950–6.