

Standard zur Diagnosestellung eines Asthma bronchiale bei Kindern zwischen 2 und 5 Jahren

Berichtsplan

Auftrag V06-02A
Version 2.0
Stand: 04.07.2007

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Standard zur Diagnosestellung eines Asthma bronchiale bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

25.07.2006

Interne Auftragsnummer:

V06-02A

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Tel: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	II
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	II
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	III
1 HINTERGRUND	1
2 ZIEL DER UNTERSUCHUNG	5
3 KRITERIEN FÜR DEN EINSCHLUSS VON PUBLIKATIONEN	6
3.1 Population	6
3.2 Intervention	6
3.3 Literatúrauswahl	6
3.4 Literaturscreening	7
3.4.1 Ein-/Ausschlusskriterien (1. und 2. Screening).....	7
3.4.2 Methodische Systematik (3. Screening).....	7
4 INFORMATIONSBESCHAFFUNG	8
5 INFORMATIONSBEWERTUNG	9
6 INFORMATIONSSYNTHESE UND -ANALYSE	10
7 LITERATURVERZEICHNIS	12

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Ablaufschema der Leitlinienrecherche und -bewertung	11
--	----

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzung	Bedeutung
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DELBI	Deutsches Leitlinien-Bewertungs-Instrument
DMP	Disease-Management-Programm
EMBASE	Excerpta Medica Database
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-I-N	Guidelines International Network
HTA	Health Technology Assessment
IOM	Institute of Medicine
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
NGC	National Guideline Clearinghouse
RSaV	Risikostrukturausgleichsverordnung
TRIP	Turning Research Into Practice

1 HINTERGRUND

Auftrag

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Beschluss vom 18.07.2006 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen beauftragt, die Sicherheit der Diagnostik des Asthma bronchiale bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren zu prüfen. Im Rahmen des Gesamtauftrages zum Asthma bronchiale bei Kleinkindern soll weiterhin untersucht werden, welcher Nutzen und Schaden sich aus den auf die Diagnostik folgenden Interventionen bei diesen Kindern ergibt. Die Arbeitsergebnisse der 3 sich aus diesen Fragestellungen ergebenden Berichte sollen die Grundlage für die Entscheidung des G-BA über die Aufnahme der Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren mit Asthma bronchiale in ein DMP bilden. Die Auftragskonkretisierung erfolgte mit dem G-BA vorab auf Grundlage eines Auftragsentwurfs am 17.05.2006.

Der Auftrag gliedert sich in drei Fragestellungen. Der vorliegende Bericht zum Auftrag V06-02A behandelt die Frage: Was ist der Goldstandard bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren für die Diagnosestellung „Asthma bronchiale“ unter Berücksichtigung des Zeitverlaufs der Erkrankung und der in der Versorgung in Deutschland etablierten Verfahren?

Darüber hinaus werden in den Berichten V06-02B und V06-02C folgende Fragestellungen zur Bearbeitung des o. g. Auftrages behandelt:

- V06-02B: Wissenschaftliche Bewertung medikamentöser und nichtmedikamentöser Interventionen bei Kindern mit bronchialer Obstruktion im Alter von 2 bis 5 Jahren
- V06-02C: Wissenschaftliche Bewertung verschiedener Untersuchungsmethoden zur Diagnosestellung "Asthma bronchiale" bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren

Der vorliegende Berichtsplan ist als Vorbereitung zu V06-02C zu verstehen, da es zur Beurteilung der diagnostischen Genauigkeit einzelner Verfahren zunächst erforderlich ist, zu prüfen, ob es einen Goldstandard gibt, an dem diese gemessen werden können.

Der aktualisierte Zeitplan für das Projekt V06-02A wird auf der Internetseite des Instituts unter www.iqwig.de dargestellt.

DMP

Disease-Management-Programme (DMP) sind strukturierte Behandlungs- und Schulungsprogramme, in denen Patienten über den gesamten Verlauf einer (chronischen) Krankheit versorgt werden können. Im Rahmen der Programme sollen vorrangig Behandlungsmethoden eingesetzt werden, die dem aktuellen Stand der Wissenschaft entsprechen [1]. Die Patienten erhalten damit eine Versorgung, die das Risiko von Folgeschäden und akuten Verschlechterungen der Krankheit so weit wie möglich verhindern

und die Lebensqualität der Patienten verbessern soll [2]. Neben der Optimierung der Behandlung ist es Ziel der Disease-Management-Programme, die Zusammenarbeit der Leistungserbringer zu fördern und somit diagnostische und therapeutische Abläufe besser miteinander zu verzahnen.

Mit der elften Verordnung zur Änderung der Risikostrukturausgleichsverordnung vom 22.12.2004 wurden die Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Asthma bronchiale und Patienten mit einer chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) festgelegt.

Bisher ist es möglich, Kinder ab einem Alter von 5 Jahren in ein DMP Asthma einzuschreiben. Aufgrund des Krankheitsverlaufes, der oft im frühen Kindesalter beginnt, ist in der Vergangenheit sowohl von Ärzten als auch von Eltern und politischen Entscheidungsträgern angeregt worden, zu ermöglichen, dass auch Kinder unter 5 Jahren an einem entsprechenden DMP teilnehmen können.

Asthma bronchiale

Asthma bronchiale ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege, bei deren Entstehung eine Vielzahl von Zellen oder zellulären Elementen (z. B. Mastzellen, eosinophile und neutrophile Granulozyten, T-Lymphozyten, Makrophagen, epitheliale Zellen) eine Rolle spielt. Die chronische Entzündungsreaktion führt bei entsprechend veranlagten Personen zu einer bronchialen Hyperreagibilität, die rezidivierend typische Beschwerden wie giemende Atmung, anfallsweise Atemnot, thorakales Engegefühl und Husten (insbesondere nachts und in den frühen Morgenstunden) auslösen kann. Die Beschwerden sind mit einer unterschiedlich stark ausgeprägten Obstruktion der Atemwege assoziiert, die häufig spontan oder nach adäquater Behandlung reversibel ist [3,4].

In Deutschland sind ca. 10 % der Kinder und 5 % der Erwachsenen von einem Asthma bronchiale betroffen [5], wobei weiterhin ein Anstieg der Prävalenz im Kindesalter zu verzeichnen ist [6]. Das Asthma bronchiale ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen bei Kindern.

Ein Asthma bronchiale beginnt häufig im frühen Kindesalter [7,8]; es ist aber schwierig, die Diagnose sicher zu stellen. In den ersten Lebensjahren kommt es bei vielen Kindern insbesondere im Rahmen viraler Infekte zu bronchialen Obstruktionen mit giemender Atmung („wheezing“). Viele dieser Kinder sind bis zum Schulalter und darüber hinaus symptomfrei und entwickeln kein chronisches Asthma [8,9].

Ein chronisches Asthma bronchiale bildet sich häufiger bei Kindern mit einer Atopie¹ aus [3]. Neben der Atopie wurden bisher zahlreiche genetische und umweltbedingte Risikofaktoren identifiziert, die potentiell einen Einfluss auf die Entwicklung eines Asthma bronchiale haben. Als Beispiele können genetische Prädisposition, Geschlecht, Exposition gegenüber Tabakrauch oder Allergenen genannt werden [3]. Allerdings sind die Ergebnisse aus Langzeitstudien uneinheitlich [10,11].

Durch eine frühzeitige Behandlung gerade im Kleinkindalter hofft man, die Ausbildung eines persistierenden Asthma bronchiale verhindern zu können [10,12–15]. Dabei ist zu beachten, dass Gegenstand der DMP die Therapie, nicht die Prävention chronischer Erkrankungen ist [16–19].

Sicherheit der Diagnosestellung

Die sichere Diagnosestellung eines Asthma bronchiale ist in der zu betrachtenden Altersgruppe schwierig. Einerseits sollten möglichst keine Patienten übersehen werden, da man hofft, durch eine frühzeitige Therapie einen schweren chronischen Krankheitsverlauf sowie eine soziale Ausgrenzung zu verhindern. Andererseits sollte vermieden werden, dass Kinder fälschlich die Behandlung einer nicht vorhandenen Krankheit erhalten und dadurch unter Umständen Schaden nehmen. Dies können nicht nur Nebenwirkungen von Medikamenten sein. Es ist auch zu beachten, dass Kinder durch die Diagnose einer chronischen Erkrankung unter Umständen ein „Label“ erhalten, das ihre Lebensqualität einschränken und ihre Entwicklung beeinflussen kann.

Vor dem Hintergrund einer möglichen Einschreibung der 2- bis 5-Jährigen in ein DMP und der dazu notwendigen gesicherten Diagnose [20] müssen die Kriterien zur Festlegung der Diagnose einheitlich sein. Sie müssen nach dem aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft unter Berücksichtigung von evidenzbasierten Leitlinien oder nach der jeweils besten verfügbaren Evidenz mit Hinblick auf den jeweiligen Versorgungssektor erfolgen [1]. Die Diagnosestellung muss daher gemäß dem aktuellen medizinischen Standard erfolgen.

Dem medizinischen Standard entspricht ärztliches Handeln, das nach medizinisch-wissenschaftlicher Erkenntnis und/oder ärztlicher Erfahrung in der Profession akzeptiert ist. Eine Form, einen medizinischen Standard wissenschaftlich und institutionell festzusetzen, ist die Leitlinie. Evidenzbasierte Konsensusleitlinien stellen den medizinischen Standard zum Zeitpunkt ihrer Verabschiedung fest. Auch Empfehlungen von Leitlinien, die nicht diesen

¹ Mit dem Begriff „Atopie“ bezeichnet man die familiär gehäufte Disposition der Haut und Schleimhäute zu einer erhöhten Reaktionsbereitschaft. Diese kann sich als atopische Dermatitis, als allergische Rhinitis und Konjunktivitis und/oder als Asthma bronchiale manifestieren. Eine Atopie ist mit einer erhöhten Ig-E-Bildung und/oder einer veränderten unspezifischen Reaktivität assoziiert [21,22].

Anforderungen genügen, können – müssen aber nicht – dem Standard entsprechen, da die vorhandene Erkenntnis weder durch eine Evidenzbasierung noch durch eine Konsensusfindung zwingend anders bewertet werden muss [23].

Ein besonderer medizinischer Standard ist der so genannte Goldstandard. Der Begriff stammt ursprünglich aus der Währungspolitik und wurde in die medizinische Literatur übernommen [24,25]. Im diagnostischen Bereich versteht man unter dem Goldstandard die gegenwärtig beste und zuverlässigste Methode, eine Krankheit zu diagnostizieren oder auszuschließen. Alle anderen Verfahren werden am Goldstandard gemessen und im Vergleich bewertet. Wird eine zuverlässigere Methode entwickelt, eine Diagnose zu sichern, so kann diese als neuer Goldstandard anerkannt werden. Idealerweise sollte der Goldstandard ein diagnostisches Verfahren sein, das auf der Grundlage solider wissenschaftlicher Evidenz ermittelt wurde, und das gleichzeitig akzeptiert und angewendet wird. Ein Goldstandard kann aber auch Limitationen bezüglich seiner klinischen Anwendbarkeit aufweisen. Eine weitere Möglichkeit ist, dass für eine diagnostische Fragestellung bisher kein Goldstandard existiert.

Da es zur Diagnostik des Asthma bronchiale bei Kindern zwischen 2 und 5 Jahren bisher keinen eindeutigen Test gibt, der die Anforderungen an einen (überlegenen) Goldstandard erfüllt, wird in diesem Projekt (V06-02A) geprüft, ob über die Empfehlungen der medizinischen Fachgesellschaften ein Referenzstandard ermittelt werden kann. Hierzu wird eine Recherche nach Leitlinien durchgeführt. Im Anschluss an diese Ergebnisse wird im Projekt V06-02C nach Einzelstudien zur diagnostischen Genauigkeit recherchiert.

Leitlinien

Für den vorliegenden Berichtsplan benutzen wir den Begriff „Leitlinien“ entsprechend der gebräuchlichen Definition des Institute of Medicine (IOM): Leitlinien sind systematisch entwickelte Entscheidungshilfen für Leistungserbringer und Patienten über die angemessene Vorgehensweise bei speziellen Gesundheitsproblemen [26].

2 ZIEL DER UNTERSUCHUNG

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Darstellung der Maßnahmen, die bei Verdacht auf ein Asthma bronchiale bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren zur Diagnosesicherung empfohlen werden.

Folgende Fragen sollen dabei betrachtet werden:

- Gibt es in Leitlinien einen einheitlichen Standard zur Diagnosestellung „Asthma bronchiale“ in der relevanten Altersgruppe?
- Kann das als Standard identifizierte diagnostische Verfahren bzw. der diagnostische Algorithmus als Referenzstandard gelten?

3 KRITERIEN FÜR DEN EINSCHLUSS VON PUBLIKATIONEN

3.1 Population

Es werden Empfehlungen für Kinder, bei denen die Verdachtsdiagnose eines Asthma bronchiale besteht, betrachtet, die auch Aussagen zu der hier interessierenden Altersgruppe der 2- bis 5-Jährigen machen.

3.2 Intervention

Als Intervention werden einzelne diagnostische Maßnahmen bzw. eine Kombination im Sinne eines diagnostischen Algorithmus betrachtet. Der Fokus liegt entsprechend der Auftragsformulierung auf in Deutschland etablierten Verfahren, die z. B. im Rahmen eines DMP flächendeckend verfügbar und bei Kindern zwischen 2 und 5 Jahren einsetzbar sind.

3.3 Literatúrauswahl

Methodisch hochwertige evidenzbasierte Konsensusleitlinien sollten den medizinischen Standard zum Zeitpunkt ihrer Verabschiedung abbilden. Entsprechend gilt, dass ein diagnostischer Goldstandard, sofern er für die Diagnose des Asthma bronchiale existiert, in den Leitlinien abgebildet sein muss. Dies bedeutet, dass man sich der Beantwortung der zu untersuchenden Fragen durch die systematische Auswertung von Leitlinienempfehlungen nähern kann. Nicht alle Empfehlungen in medizinischen Leitlinien können mit wissenschaftlicher Evidenz hinterlegt werden. Gerade in Bereichen, in denen es keine methodisch hochwertigen Studien gibt, muss man unter Umständen auch auf reine Konsensusempfehlungen zurückgreifen. Es werden Leitlinien, die in Bezug auf Fragestellung und Population relevante Empfehlungen geben, in die Betrachtung eingeschlossen und bewertet (siehe Kap. 5).

3.4 Literaturscreening

3.4.1 Ein-/Ausschlusskriterien (1. und 2. Screening)

Die in die Bewertung einbezogenen Leitlinien müssen

- alle nachfolgenden Einschlusskriterien und dürfen
- keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllen.

Einschlusskriterien	
E1	Leitlinie beinhaltet Empfehlungen zur Diagnosestellung eines Asthma bronchiale bei Kindern zwischen 2 und 5 Jahren.
E2	Publikationszeitraum 2000–2006
E3	Publikationssprachen: Deutsch, Englisch, Französisch,

Ausschlusskriterien	
A1	Falscher Publikationstyp (z. B. Evidenzreport, Review, HTA-Bericht)
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Es existiert eine aktualisierte Version dieser Leitlinie.
A4	Es handelt sich um eine Entwurfsfassung einer Leitlinie.
A5	Die Leitlinie ist nicht mehr aktuell (Überarbeitungsdatum überschritten bzw. von den Autoren als nicht mehr aktuell eingestuft).
A6	Keine Volltextpublikation verfügbar ^a
A7	Klinikinterne Behandlungspfade oder Leitlinien mit regionalem Geltungsanspruch
a: Als Volltextpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines verabschiedeten, nicht veröffentlichten Leitlinienentwurfes an das Institut.	

3.4.2 Methodische Systematik (3. Screening)

Bei den in die Bewertung eingeschlossenen Leitlinien muss erkennbar sein, dass bei der Generierung und/oder Formulierung der Leitlinie eine methodische Systematik zur Anwendung kam.

4 INFORMATIONSBESCHAFFUNG

Die Suche nach relevanten Publikationen wird in folgenden Quellen durchgeführt:

Quelle	Kommentar
Leitlinien-Datenbanken	<ul style="list-style-type: none">• G-I-N• Leitlinien.de• NGC
Bibliographische Datenbanken	<ul style="list-style-type: none">• EMBASE• MEDLINE
Unterlagen des G-BA	Es wurden (keine) Unterlagen durch den G-BA übermittelt.
Sonstiges	Recherche in der TRIP-Database Recherche in Google Scholar Suche in den Literaturverzeichnissen relevanter Leitlinien Kontaktaufnahme mit Sachverständigen/Experten/ Fachgesellschaften Ggf. Kontaktaufnahme mit Autoren einzelner Publikationen

Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgt eine schriftliche Anhörung mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich u. a. auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen können. Relevante Informationen aus dieser Anhörung können in den Abschlussbericht einfließen.

5 INFORMATIONSBEWERTUNG

Die Dokumentation der Leitliniencharakteristika und -ergebnisse sowie deren Bewertung erfolgten anhand von standardisierten Dokumentationsbögen. Grundlage der Bewertung sind die im Internet zugänglichen Methoden des Institutes und das Deutsche Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI).

6 INFORMATIONSSYNTHESE UND -ANALYSE

Die Leitlinienempfehlungen werden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Die Dokumente werden hinsichtlich ihrer methodischen Qualität bewertet. Aus den qualitativ hochwertigen Leitlinien werden die Empfehlungen zur Diagnosesicherung identifiziert (vgl. Abb. 1).

In den Leitlinien wird zunächst nach Aussagen zu einem vorhandenen und anerkannten Goldstandard/Referenzstandard gesucht. Finden sich keine Aussagen zu einem solchen Standard oder wird in den Leitlinien eindeutig formuliert, dass es bisher keinen Goldstandard/Referenzstandard gibt, werden die Einzelempfehlungen der Leitlinien zur Diagnosestellung extrahiert und auf ihre Evidenzgrundlage hin überprüft. Weiterhin wird untersucht, inwiefern die Einzelempfehlungen einheitlich oder vergleichbar sind. Es können nur Leitlinienempfehlungen berücksichtigt werden, die über eine reine Aufzählung der diagnostischen Möglichkeiten hinausgehen. Es muss eine Unterscheidung in eine Standarddiagnostik, die alle Kinder erhalten sollten, und eine weiterführende Diagnostik zum Ausschluss spezieller individueller Fragestellungen erkennbar sein. Die einzelnen diagnostischen Schritte sollten gewichtet und miteinander verknüpft sein, wie es beispielsweise bei diagnostischen Algorithmen der Fall ist.

Es erfolgt eine Gegenüberstellung der Leitlinienaussagen. Es werden die Häufigkeit der Nennung der Empfehlungen, die angegebene Evidenzgrundlage und die Qualität der zugrunde liegenden Leitlinie angegeben. Ein Referenzstandard lässt sich im Idealfall ableiten, wenn übereinstimmende oder vergleichbare Empfehlungen auf der Grundlage solider wissenschaftlicher Evidenz gefunden werden. Ist dies nicht der Fall, kann lediglich eine strukturierte Zusammenfassung der Leitlinienaussagen erfolgen.

Ist es anhand der Leitlinienaussagen möglich, einen Referenzstandard abzuleiten, so sollten im Projekt V06-02C Studien identifiziert werden, die sich dieses Referenzstandards bedienen, um Methoden zur Diagnosesicherung des Asthma bronchiale hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit zu vergleichen. Es wäre darüber hinaus zu fordern, dass zukünftige Studien diesen Referenzstandard nutzen, solange kein überlegener Test identifiziert ist. Die Ergebnisse dieses Berichtes dienen der methodischen Bewertung diagnostischer Verfahren. Um einen praktisch anwendbaren Diagnosealgorithmus zu entwickeln, ist die Kenntnis der Ergebnisse des Projektes V06-02C notwendig.

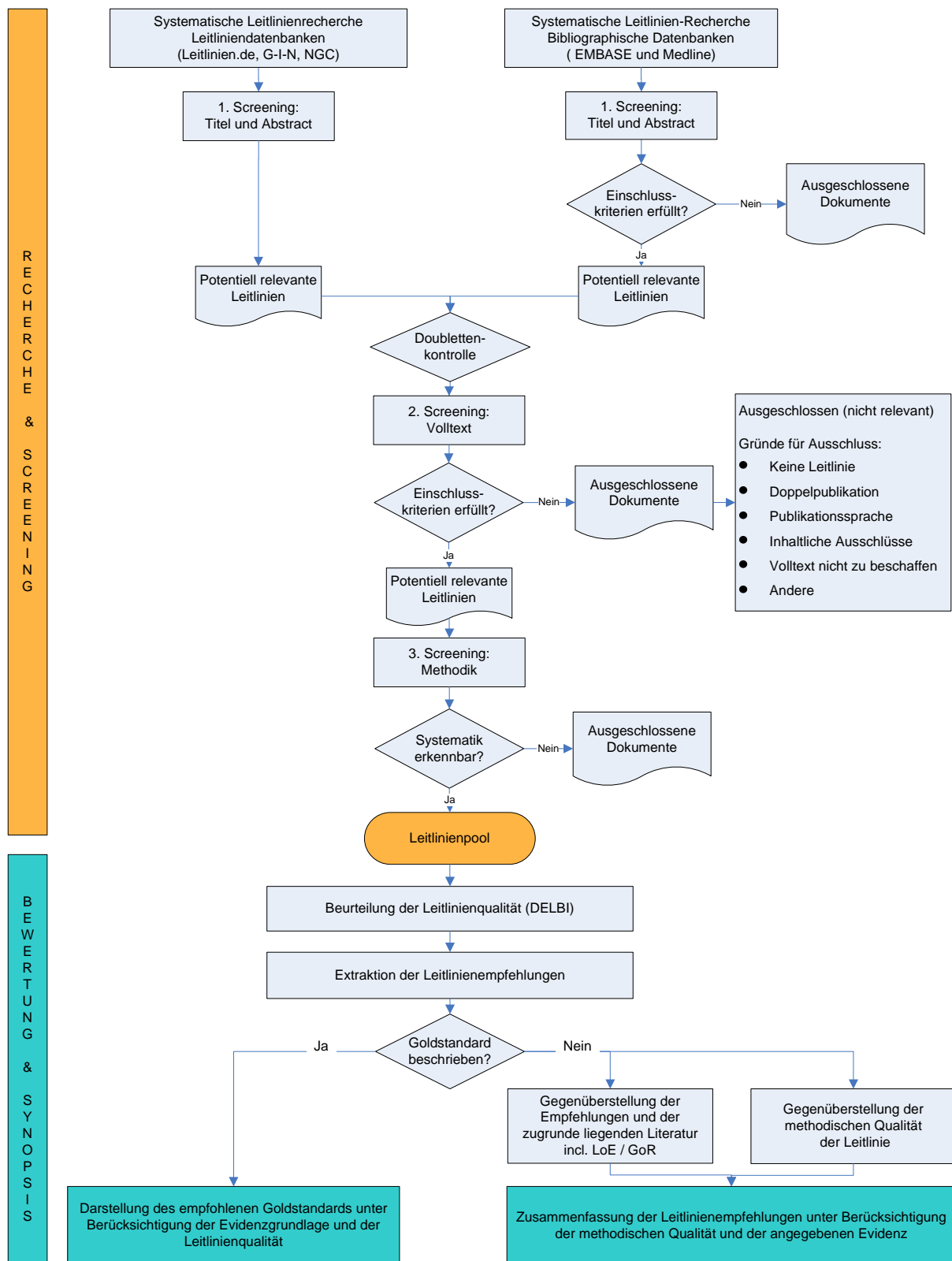


Abbildung 1: Ablaufschema der Leitlinienrecherche und -bewertung

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung – §137f Absatz 2.
2. Bundesministerium für Gesundheit. Glossar zur Gesundheitsreform. Strukturierte Behandlungsprogramme - Erläuterungen und Informationen [Online-Text]. [Zugriff am 31.10.2006]. Gelesen unter: http://www.das-glossar-zur-gesundheitsreform.de/glossar/strukturierte_behandlungsprogramme.html.
3. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. GINA [Online-Text]. 2006 [Zugriff am 27.11.2006]. Gelesen unter: www.ginasthma.com.
4. National Institutes of Health. Guidelines for the diagnosis and management of asthma: Expert panel report 2. Bethesda: NIH; 1997. (NIH Publication No. 97-4051).
5. Konietzko N, Fabel H. Weißbuch Lunge 2005. Stuttgart: Thieme; 2005.
6. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. Lancet 2006; 368(9537): 733-743.
7. Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie. Asthma bronchiale im Kinder- und Jugendalter. Düsseldorf: AWMF; 2006. (AWMF-Leitlinien-Register 026/010).
8. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172(10): 1253-1258.
9. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. N Engl J Med 1995; 332(3): 133-138.
10. Berdel D, Buhl R, Dierkesmann R, Niebling W, Schulz K, Ukena D, et al. Nationale Versorgungsleitlinie Asthma: Langfassung - Version 1.3. Berlin: Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin; 2006.
11. Becker A, Berube D, Chad Z, Dolovich M, Ducharme F, D'Urzo T, et al. Prevention strategies for asthma - primary prevention. CMAJ 2005; 173(Suppl 6): S20-S24.
12. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, Morris J, Custovic A. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy Infants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. Lancet 2006; 368(9537): 754-762.
13. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. N Engl J Med 2006; 354(19): 1998-2005.

14. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006; 354(19): 1985-1997.
15. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. [Cochrane Review] *Cochrane Database Syst Rev* 2000; Issue 2. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
16. Ellrodt G, Cook DJ, Lee J, Cho M, Hunt D, Weingarten S. Evidence-based disease management. *JAMA* 1997; 278(20): 1687-1692.
17. Epstein RS, Sherwood LM. From outcomes research to disease management: a guide for the perplexed. *Ann Intern Med* 1996; 124(9): 832-837.
18. Hunter DJ, Fairfield G. Disease management. *BMJ* 1997; 315(7099): 50-53.
19. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Disease-Management-Programme: Definition [Online-Text]. 2001 [Zugriff am: 31.10.2006]. Gelesen unter: <http://www.aezq.de/links/strukturiert/pdf/dmpdefinition>
20. Verordnung über das Verfahren zum Risikostrukturausgleich in der gesetzlichen Krankenversicherung (Risikostruktur-Ausgleichsverordnung - RSAV) § 28d Abs. 1.
21. Altmeyer P, Bacharach-Buhles M. Springer Enzyklopädie Dermatologie, Allergologie, Umweltmedizin. Berlin: Springer; 2002.
22. Ring J. Angewandte Allergologie. München: Urban & Vogel; 2004.
23. Hart D (Ed.). Ärztliche Leitlinien im Medizin- und Gesundheitsrecht. Recht und Empirie professioneller Normbildung. Baden-Baden: Nomos; 2005. (Gesundheitsrecht und Gesundheitswissenschaften; Band 6).
24. Rudd P. In search of the gold standard for compliance measurement. *Arch Intern Med* 1979; 139(6): 627-628.
25. Claassen JA. Liever 'goudstandaard' dan 'gouden standaard'. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149(52): 2937.
26. Field MJ, Lohr KN (Ed.). Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program. Institute of Medicine. Washington, DC: National Academy Press [Online-Publikation]. 1990 [Zugriff am: 21.11.2006]. Gelesen unter: <http://www.nap.edu/openbook/0309043468/html>