

**Wissenschaftliche Bewertung
therapeutischer Interventionen
bei Kindern von 2 bis 5 Jahren
mit bronchialer Obstruktion**

Berichtsplan

Auftrag V06-02B
Version 1.0
Stand: 04.03.2008

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Wissenschaftliche Bewertung therapeutischer Interventionen bei Kindern von 2 bis 5 Jahren mit bronchialer Obstruktion

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

25.07.2006

Interne Auftragsnummer:

V06-02B

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

Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

Zu allen Dokumenten, auf die via Internet zugegriffen wurde und die entsprechend zitiert sind, ist das jeweilige Zugriffsdatum angegeben. Sofern diese Dokumente zukünftig nicht mehr über die genannte Zugriffsadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

Schlagwörter: Asthma bronchiale, bronchiale Obstruktion, Kleinkinder, Disease-Management-Programm (DMP), Dauertherapie

Der vorliegende Berichtsplan soll wie folgt zitiert werden:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Wissenschaftliche Bewertung therapeutischer Interventionen bei Kindern von 2 bis 5 Jahren mit bronchialer Obstruktion. Berichtsplan V06-02B (Version 1.0). Köln: IQWiG; 2008.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund	1
1.1 Auftrag	1
1.2 Disease-Management-Programm (DMP).....	1
1.3 Asthma bronchiale und bronchiale Obstruktion im Kindesalter.....	2
1.4 Diagnostik	3
1.5 Therapie	3
1.5.1 Medikamentöse Verfahren	4
1.5.2 Nichtmedikamentöse Verfahren.....	4
2 Ziele der Untersuchung	6
3 Projektablauf	8
4 Methoden.....	9
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	9
4.1.1 Population.....	9
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung	9
4.1.2.1 Medikamentöse Therapien	10
4.1.2.2 Nichtmedikamentöse Therapien.....	11
4.1.3 Dauer der einzubeziehenden Studien	12
4.1.4 Zielgrößen	12
4.1.5 Studientypen.....	13
4.1.6 Sonstige Studiencharakteristika	13
4.1.7 Ein- / Ausschlusskriterien	14
4.2 Informationsbeschaffung.....	16
4.3 Informationsbewertung	16
4.4 Informationssynthese und -analyse	17
4.4.1 Subgruppenanalyse zu Ziel 2	17
4.4.2 Meta-Analyse	17
4.4.3 Sensitivitätsanalyse	17
4.4.4 Weitere Subgruppenanalysen.....	18
5 Literaturverzeichnis.....	19

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Medikamentöse Interventionen im DMP Asthma.....	4
Tabelle 2: Nichtmedikamentöse Interventionen im DMP Asthma	5
Tabelle 3: Zu untersuchende medikamentöse Interventionen.....	11
Tabelle 4: Zu untersuchende nichtmedikamentöse Interventionen.....	12
Tabelle 5: Zielgrößen	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMG	Arzneimittelgesetz
COPD	chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
DMP	Disease-Management-Programm
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
ICS	inhalative Kortikosteroide
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
LABA	langwirksame Beta-2-Sympathomimetika
LTRA	Leukotrienrezeptorantagonisten
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SABA	kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika
SGB	Sozialgesetzbuch
STIKO	Ständige Impfkommission am Robert-Koch-Institut
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung

1 Hintergrund

1.1 Auftrag

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 18.07.2006 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen beauftragt, die Sicherheit der Diagnostik des Asthma bronchiale bei Kindern im Alter vom Beginn des 3. Lebensjahres bis zur Vollendung des 5. Lebensjahres zu prüfen und den sich aus dieser Diagnostik ergebenden Nutzen von Interventionen bei diesen Patienten zu bewerten.

Der Auftrag umfasst 3 Fragestellungen:

- V06-02A: 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 etablierten Verfahren?
- V06-02B: Welche Erkenntnisse zum Nutzen und Schaden von im DMP Asthma bronchiale etablierten therapeutischen Interventionen bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren, die eine bronchiale Obstruktion im frühen Kindesalter aufweisen und im weiteren Verlauf kein Asthma bronchiale entwickeln, liegen vor? Zu untersuchen sind medikamentöse und nichtmedikamentöse Verfahren.
- V06-02C: Wie hoch ist die diagnostische Genauigkeit verschiedener Untersuchungsmethoden bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren?

Bisher ist es möglich, Erwachsene und Kinder ab Beginn des 6. Lebensjahres in ein Disease-Management-Programm für Patienten mit Asthma bronchiale (DMP Asthma) [1] einzuschreiben. Aufgrund des vielfach früheren Krankheitsbeginns war mehrfach angeregt worden, auch jüngeren Kindern eine Teilnahme zu ermöglichen.

Die Ergebnisse der Bearbeitung aller 3 Fragestellungen sollen die Grundlage der Entscheidung des G-BA darstellen, ob Kinder im Alter vom Beginn des 3. Lebensjahres bis zum vollendeten 5. Lebensjahr in das DMP Asthma bronchiale eingeschlossen werden sollen.

Der vorliegende Berichtsplan bezieht sich auf den Auftrag V06-02B.

1.2 Disease-Management-Programm (DMP)

Ein Disease-Management-Programm ist ein strukturiertes Behandlungsprogramm zur Versorgung chronisch kranker Menschen. In ihm sollen Patienten über den gesamten Verlauf ihrer Erkrankung mit aufeinander abgestimmten Maßnahmen versorgt werden. Die eingesetzten Maßnahmen und Methoden sollen dem aktuellen Stand der Wissenschaft

entsprechen (§ 137f Abs. 2 SGB V). Ein DMP wird von einer gesetzlichen Krankenkasse getragen, durch einen Vertrag mit interessierten und geeigneten Leistungserbringern umgesetzt und muss beim Bundesversicherungsamt genehmigt werden.

Patienten sollen durch ein DMP eine Versorgung erhalten, die das Risiko von Folgeschäden und akuten Verschlechterungen der Krankheit so weit wie möglich verhindern und die Lebensqualität der Patienten verbessern soll. Neben der Optimierung der Behandlung ist es Ziel eines DMP, die Zusammenarbeit der Leistungserbringer zu fördern und somit diagnostische und therapeutische Abläufe besser miteinander zu verzahnen. Die Teilnahme an DMP ist für Patienten und Ärzte freiwillig.

Mit der 11. Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (11. RSA-ÄndV vom 22.10.2004) wurden die Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen festgelegt. Der erste Teil dieser Anforderungen befasst sich mit Programmen für Patienten mit Asthma bronchiale. Dieses Programm richtet sich an Kinder und Jugendliche (im Alter vom Beginn des 6. Lebensjahres bis zum vollendeten 18. Lebensjahr) und Erwachsene.

1.3 Asthma bronchiale und bronchiale Obstruktion im Kindesalter

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 Entzündung 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 [2,3].

In Deutschland sind ca. 10 % der Kinder und 5 % der Erwachsenen von einem Asthma bronchiale betroffen [4], wobei weiterhin ein Anstieg der Prävalenz im Kindesalter zu verzeichnen ist [4,5].

In den ersten Lebensjahren leiden viele Kinder insbesondere im Rahmen viraler Infekte an bronchialer Obstruktion mit giemender Atmung („wheezing“). Nicht bei allen Kindern ist diese Symptomatik jedoch mit dem Beginn eines Asthma bronchiale gleichzusetzen. Viele der Kinder sind ab dem Schulalter und darüber hinaus symptomfrei und entwickeln kein chronisches Asthma [6,7]. Ältere Zahlen liefern Hinweise darauf, dass sich dieses nur in ca.

einem Drittel der Fälle entwickelt [8]. Bei gleichzeitig bestehender Atopie¹ bildet sich ein manifestes Asthma häufiger aus. Weitere Risikofaktoren für die Entwicklung eines Asthma bronchiale sind genetische Prädisposition, Geschlecht und Exposition gegenüber Tabakrauch oder Allergenen [3]. Hinsichtlich der Einschätzung ihrer Bedeutung sind die Ergebnisse aus Langzeitstudien allerdings uneinheitlich [3,9,10].

1.4 Diagnostik

Durch eine frühzeitige Diagnose und Behandlung gerade im Kleinkindalter hofft man, die Ausbildung eines persistierenden Asthma bronchiale bzw. eine Verschlechterung der Symptomatik oder des Verlaufs verhindern zu können.

Als Symptome werden in Leitlinien chronisch persistierendes bzw. rezidivierendes Giemen, lang anhaltender, rezidivierender Husten und anfallsartige Atemnot stark übereinstimmend, ein Engegefühl in der Brust weniger stark übereinstimmend genannt ([11] S. 36). Insbesondere die Durchführung technischer Untersuchungen (z. B. Peak-Flow-Messung, Spirometrie, Messung des Atemwegswiderstands), wie sie für Kinder ab Beginn des 6. Lebensjahres und Erwachsene im DMP Asthma empfohlen werden, ist in der hier zu betrachtenden Altersgruppe schwierig [12]. Eine sichere Diagnosestellung wird jedoch für eine Einschreibung in das DMP Asthma gefordert [1].

1.5 Therapie

Die Ziele der therapeutischen Interventionen bestehen darin, die Häufigkeit und Schwere akuter Beschwerden zu minimieren, chronische Krankheitserscheinungen zu vermeiden, die Lungenfunktion zu normalisieren, das Fortschreiten der Erkrankung aufzuhalten, die asthmabedingte Letalität so weit wie möglich zu reduzieren und die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Besonders bei Heranwachsenden kommt es darauf an, krankheitsbedingte Entwicklungsstörungen zu minimieren.

Zur Behandlung der betroffenen Patienten stehen sowohl medikamentöse als auch nichtmedikamentöse Maßnahmen zur Verfügung.

¹ Mit dem Begriff „Atopie“ bezeichnet man die familiär gehäufte Disposition der Haut und Schleimhäute zu einer erhöhten immunologischen Reaktionsbereitschaft. Diese kann sich als atopische Dermatitis, als allergische Rhinitis und Konjunktivitis und /oder als Asthma bronchiale manifestieren. Eine Atopie ist mit einer erhöhten Bildung von Immunglobulin E (IgE) und /oder einer veränderten unspezifischen Reaktivität assoziiert.

1.5.1 Medikamentöse Verfahren

Bei der medikamentösen Therapie wird grundsätzlich zwischen einer sogenannten Bedarfstherapie mit „Relievern“ und einer Dauertherapie mit „Controllern“ unterschieden. Entsprechend den Therapieprinzipien bei Erwachsenen und Kindern ab Beginn des 6. Lebensjahres folgt auch die medikamentöse Therapie bei Kleinkindern einem Stufen- bzw. einem Eskalationsschema [11,12]. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung und / oder dem vorherigen Ansprechen auf die medikamentöse Therapie erfolgen die Wahl der Substanzen, Dosisänderungen und eventuell Applikationen einer Substanzkombination. Patienten mit intermittierender bronchialer Obstruktion erhalten eine Bedarfsmedikation. Patienten mit persistierenden Beschwerden erhalten zusätzlich eine Dauertherapie [3,9].

Im DMP [1] werden die in Tabelle 1 aufgeführten Arzneimittelgruppen der Bedarfs- und Dauertherapie erwähnt.

Tabelle 1: Medikamentöse Interventionen im DMP Asthma

Bedarfstherapie
kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika
Methylxanthine
systemische Kortikosteroide
Anticholinergika (kurzwirksame)
Dauertherapie
inhalative Kortikosteroide
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika / inhalativ (LABA)
systemische Kortikosteroide
Leukotrienrezeptorantagonisten (LTRA)
Methylxanthine
spezifische Immuntherapie / Hyposensibilisierung
Schutzimpfungen

1.5.2 Nichtmedikamentöse Verfahren

Nichtmedikamentöse Interventionen bestehen aus Maßnahmen der Primär- und Sekundärprävention sowie Maßnahmen, die im Rahmen der Rehabilitation erbracht werden können. Primärprävention hat das Ziel, bei gesunden Kindern die Entstehung der Krankheit

zu verhindern, bezogen auf die Fragestellung – also auf das Ziel, eine bronchiale Obstruktion oder ein chronisches Asthma zu verhindern. Als mögliche Maßnahmen werden in der Literatur das Stillen und die Vermeidung von Risikofaktoren, wie z. B. Allergenkarenz und Nikotinkarenz der Mutter und weiterer im Haushalt lebender Personen, genannt. Maßnahmen einer solchen Primärprävention sind für die hier gestellte Aufgabe nicht relevant, da der Gegenstand eines DMP die Diagnostik, Therapie, Sekundärprävention, Nachsorge und Rehabilitation ist und nicht die Primärprävention chronischer Erkrankungen [13-16].

Sekundärprävention soll das Fortschreiten einer Erkrankung durch frühe Diagnostik und Behandlung, also bei Kindern mit bronchialer Obstruktion die Entwicklung eines Asthmas, verhindern. In den Bereich der Sekundärprävention gehören neben den bereits oben aufgeführten Maßnahmen wie Allergenkarenz (insbesondere Verminderung der Belastung durch Hausstaubmilben) die Vermeidung des Kontakts mit Haustieren und die Herstellung einer rauchfreien Umgebung. Ebenso werden spezifische medikamentöse Maßnahmen der Immuntherapie, wie z. B. Impfungen und Desensibilisierungen, der Sekundärprävention zugerechnet [17].

Körperliche Aktivität (Sport), Atemtherapie, Physiotherapie, psychische und psychosoziale Betreuung sowie Schulungsmaßnahmen werden ebenfalls den nichtmedikamentösen Therapien zugerechnet. Diese können sowohl einzeln als auch in Kombination im Rahmen von Rehabilitationsmaßnahmen erbracht werden. Dabei dient die Kinder- und Jugendrehabilitation in Deutschland dazu, den Gesundheitszustand zu stabilisieren bzw. zu verbessern, Selbstständigkeit im Krankheitsmanagement zu erlangen, die Folgen der Erkrankung für die Familie zu minimieren und eine spätere drohende Erwerbsunfähigkeit abzuwenden. Die Grenzen zwischen Prävention und Rehabilitation sind fließend [1,18].

Tabelle 2 führt die in den Empfehlungen des G-BA zu Anforderungen an die Ausgestaltung strukturierter Behandlungsprogramme für Patienten mit Asthma bronchiale [1] genannten nichtmedikamentösen Maßnahmen auf.

Tabelle 2: Nichtmedikamentöse Interventionen im DMP Asthma

Schulung (der Betreuungspersonen)
Allergenkarenz
Nikotinkarenz (der Betreuungspersonen)
Sport und körperliche Aktivität
psychische, psychosomatische und psychosoziale Betreuung
Rehabilitation

2 Ziele der Untersuchung

Die Ziele der geplanten Untersuchung ergeben sich aus der Auftragsformulierung des G-BA:

„Welche Erkenntnisse zum Nutzen und Schaden von im DMP Asthma bronchiale etablierten therapeutischen Interventionen bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren liegen vor, die eine bronchiale Obstruktion im frühen Kindesalter aufweisen und im weiteren Verlauf kein Asthma bronchiale entwickeln? Zu untersuchen sind medikamentöse und nichtmedikamentöse Verfahren.“

Zur Beantwortung dieser Fragestellung werden folgende Ziele verfolgt:

1. Es sollen Nutzen und Schaden der im DMP Asthma genannten medikamentösen und nichtmedikamentösen Interventionen für Kleinkinder mit Symptomen einer bronchialen Obstruktion identifiziert werden, unabhängig davon, ob sie im weiteren Verlauf ein Asthma bronchiale entwickeln.
2. Es sollen Nutzen und Schaden der im DMP Asthma genannten medikamentösen und nichtmedikamentösen Interventionen für Kleinkinder mit Symptomen einer bronchialen Obstruktion identifiziert werden, die im weiteren Verlauf kein Asthma bronchiale entwickeln.

Für das Erreichen des zweiten Zieles sind 2 Annahmen denkbar:

- 2a Das Nutzen- und Schadenspotenzial – abgesehen von der Entwicklung eines Asthma bronchiale – ist für alle Kleinkinder mit Symptomen einer bronchialen Obstruktion gleich, unabhängig davon, ob sie im weiteren Verlauf ein Asthma bronchiale entwickeln.
- 2b Das Nutzen- und / oder Schadenspotenzial ist für Kleinkinder mit Symptomen einer bronchialen Obstruktion, die im weiteren Verlauf ein Asthma bronchiale entwickeln, anders als für diejenigen, die im weiteren Verlauf kein Asthma bronchiale entwickeln.

Unter Annahme 2a lässt sich die dem Auftrag zugrunde liegende Fragestellung mit den Ergebnissen zum Teilziel 1 beantworten.

Unter Annahme 2b erfordert die Beantwortung der dem Auftrag zugrunde liegenden Fragestellung die zusätzliche Annahme, dass das subgruppenbildende Merkmal „Entwicklung eines Asthma bronchiale im weiteren Verlauf ja / nein“ bereits zum Zeitpunkt der Präsentation einer bronchialen Obstruktion im frühen Kindesalter (und damit zum Zeitpunkt des Einschlusses in eine entsprechende Studie) determiniert ist und damit theoretisch eindeutig erhoben werden kann. Diese zusätzliche Annahme setzt weiterhin voraus, dass die Entwicklung eines Asthma bronchiale im weiteren Verlauf bei Kindern zwischen Beginn des

3. und vollendetem 5. Lebensjahr, die eine bronchiale Obstruktion aufweisen, unabhängig von den zur Behandlung der Obstruktion eingesetzten Interventionen ist. Sollte dies nicht der Fall sein, müssten in Studien entsprechende statistische Verfahren eingesetzt worden sein (z. B. Latent-Class-Modelle), um die Identifikation der eigentlich interessierenden Subgruppen, nämlich der „richtig“ bzw. „irrtümlich“ in ein DMP eingeschlossenen Kinder vom Beginn des 3. Lebensjahres bis zum vollendeten 5. Lebensjahr, zu ermöglichen.

Zusammenfassend wird es also bei der Auftragsbearbeitung notwendig sein, aus den zugrunde liegenden Studien Anhaltspunkte zu finden, die entweder Annahme 2a oder Annahme 2b stützen. Dabei ist zu beachten, dass Aussagen zum Teilziel 2 unter Annahme 2b nur einen hypothesengenerierenden Charakter haben können.

Diese Evaluation beinhaltet die zusammenfassende Bewertung der während der Dauer der Studie dokumentierten positiven und negativen Effekte der eingesetzten Arzneimittel bzw. nichtmedikamentösen Verfahren. Dabei werden jeweils patientenrelevante Endpunkte im Mittelpunkt stehen.

3 Projektablauf

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 18.07.2006 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt, die Sicherheit der Diagnostik des Asthma bronchiale bei Kindern vom Beginn des 3. bis zum vollendeten 5. Lebensjahr zu prüfen und den sich aus dieser Diagnostik ergebenden Nutzen von Interventionen bei Kindern dieser Altersgruppe zu bewerten.

Um in die Definition der patientenrelevanten Endpunkte für die Nutzenbewertung auch die Sicht von Patienten mit einzubeziehen, wurden Patientenvertreter konsultiert. Die Konsultationen wurden am 20.10.2006 mit einer Vertreterin des Kölner Fördervereins für das Allergie- und Asthmakranke Kind e. V. (FAAK) Köln und am 07.11.2006 mit einer Vertreterin des Deutschen Allergie- und Asthmabundes e. V. (DAAB) durchgeführt.

Zu dem vorliegenden Berichtsplan (vorläufige Version) können Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf den Internetseiten des Instituts unter www.iqwig.de bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften, einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen, abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf den Internetseiten des Instituts in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Die Stellungnahmen können gegebenenfalls zu einer Überarbeitung des Berichtsplans in seiner vorläufigen Version führen.

Die vorläufige Bewertung des IQWiG wird in einem Vorbericht veröffentlicht. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgt eine Anhörung zum Vorbericht mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich u. a. auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen können. Relevante Informationen aus der Anhörung können in die Nutzenbewertung einfließen. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt.

Nach der wissenschaftlichen Erörterung wird das IQWiG einen Abschlussbericht erstellen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später im Internet veröffentlicht.

Der Zeitplan für den gesamten Projektablauf wird auf der Internetseite des Instituts unter www.iqwig.de dargestellt.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

Eingeschlossen werden Studien mit Kindern im Alter vom beginnenden 3. bis zum vollendeten 5. Lebensjahr zu Studienbeginn und mit den Symptomen einer bronchialen Obstruktion.

Besondere Anforderungen an die Studienpopulation sind:

- a) Aufgrund der hohen diagnostischen Unsicherheit des Asthma bronchiale im Kleinkindalter werden Studien mit Kindern eingeschlossen, die zu Beobachtungsbeginn der jeweiligen Studie Symptome einer bronchialen Obstruktion aufweisen. Als Symptome des Asthma bronchiale werden herangezogen: Giemen („wheezing“), Husten, Atemnot und Brustenge (vgl. auch Abschnitt 1.4). Diese Symptomorientierung entspricht dem Versorgungsalltag.
- b) Zu Ziel 2 müssen die heranzuziehenden Studien Aussagen darüber erlauben, welcher Anteil der symptomatischen Kinder (mit oder ohne Behandlung) ein Asthma bronchiale entwickelte. Hierzu wird geprüft, inwiefern die Diagnosekriterien in den heranzuziehenden Studien denjenigen des DMP Asthma für Kinder ab Beginn des 6. Lebensjahres entsprechen.
- c) Da die Altersgruppe der Kinder zwischen dem Beginn des 3. und dem vollendeten 5. Lebensjahr angesprochen ist, sollen die Patienten, für die eine Subgruppenanalyse geplant ist (Kinder ohne Asthma bronchiale im weiteren Verlauf; gemäß Ziel 2), zum jeweiligen Beobachtungsende das 5. Lebensjahr vollendet haben.

4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Aufgrund der zu erwartenden spärlichen Studienlage werden Studien einbezogen, in denen sowohl die Effekte von Einzelmaßnahmen (z. B. ein Arzneimittel) als auch Maßnahmekombinationen (z. B. Kombinationen von Arzneimitteln) geprüft wurden. Dies muss bei der Datenauswertung und -interpretation berücksichtigt werden.

Sollten außer der Test- und der Vergleichsintervention weitere antiasthmatische Therapien eingesetzt werden, müssen diese in den Behandlungsgruppen vergleichbar sein.

4.1.2.1 Medikamentöse Therapien

Gemäß der Fragestellung werden in diesem Bericht alle im DMP aufgeführten medikamentösen Maßnahmen evaluiert.

Die in Tabelle 3 aufgeführten Einzelsubstanzen, jeweils in Stoffgruppen zusammengefasst, werden untersucht. Eingeschlossen werden alle im DMP Asthma genannten Einzelsubstanzen, von denen mindestens ein Präparat in Deutschland für die Altersgruppe bzw. einen Teil der Altersgruppe zugelassen ist. Maßgeblich sind die Angaben in der jeweils aktuellen Fachinformation.

Weiterhin werden Verfahren der Hyposensibilisierung, die typischerweise in der relevanten Altersgruppe infrage kommen, einbezogen.

Grundsätzliche Voraussetzung ist, dass die Präparate in einer für Kleinkinder geeigneten Applikationsform verfügbar sind. Bei den inhalativen Substanzen ist die Berücksichtigung der Applikationsform (Vernebler, Dosieraerosole mit Spacer und Pulverinhalatoren) relevant [11,19,20]. Die in den Studien verwendeten Inhalationshilfen werden dokumentiert und einer Sensitivitätsanalyse unterzogen, sofern dies erforderlich und nach der Datenlage möglich ist.

Grundsätzlich ist bei der Beurteilung der medikamentösen Interventionen immer zu berücksichtigen, dass sie bei unterschiedlicher Indikation (Bedarfs- oder Dauermedikation) und an unterschiedlichen Stellen eines Stufenschemas eingesetzt werden [12,17]. Dies ist bei der Beurteilung hinsichtlich der relevanten klinischen Endpunkte (Zielgrößen) zu berücksichtigen.

Bei der Bewertung der Substanzen wird als Vergleichstherapie die Placebogabe gewählt.

Tabelle 3: Zu untersuchende medikamentöse Interventionen

Bedarfstherapie	
Stoffgruppen	Einzelsubstanzen
systemische Kortikosteroide	Cloprednol, Triamcinolone, Methylprednisolon, Fluocortolon, Dexamethason, Betametason, Hydrocortison
kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika (SABA),	Salbutamol, Fenoterol, Terbutalin
Methylxanthine	Theophyllin
Anticholinergika (kurzwirksame)	Ipratropium
Dauertherapie	
Stoffgruppen	Einzelsubstanzen
systemische Kortikosteroide	Cloprednol, Triamcinolone, Methylprednisolon, Fluocortolon, Dexamethason, Betametason, Hydrocortison
inhalative Kortikosteroide (ICS)	Budesonid, Fluticason, Beclometason
Leukotrienrezeptorantagonisten (LTRA)	Montelukast
Methylxanthine	Theophyllin
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)	Salmeterol
spezifische Immuntherapie / Hyposensibilisierung	

Nicht analysiert wird der Bereich Schutzimpfungen, da dieser gegenwärtig Gegenstand der Erörterungen der Schutzimpfungs-Richtlinien durch den G-BA ist. Diese Richtlinien beruhen auf Empfehlungen der Ständigen Impfkommission am Robert-Koch-Institut (STIKO) wo aufgestellt und geprüft werden.

4.1.2.2 Nichtmedikamentöse Therapien

Untersucht werden in diesem Bericht Maßnahmen, die dem Bereich Sport bzw. körperliche Aktivität sowie der psychischen Betreuung zuzuordnen sind (Tabelle 4).

Rehabilitative Interventionen setzen sich aus Einzelmaßnahmen, insbesondere aus Sport, körperlicher Aktivität, Schulung und psychischer Betreuung, zusammen und werden über die Bewertung dieser Maßnahmen erfasst.

Die Vergleichsintervention wird entweder aus dem Verzicht auf die zu untersuchenden Maßnahmen oder aus Scheininterventionen bestehen.

Tabelle 4: Zu untersuchende nichtmedikamentöse Interventionen

Schulung (der Betreuungspersonen)
Sport und körperliche Aktivität
psychische, psychosomatische und psychosoziale Betreuung
Allergenvermeidung bzw. -karenz

Die Schädlichkeit des Passivrauchens ist für Kinder und Erwachsene hinreichend nachgewiesen und wird deshalb in Bezug auf den Verlauf des Asthma bronchiale bei Kleinkindern nicht untersucht.

4.1.3 Dauer der einzubeziehenden Studien

Die europäische Zulassungsbehörde EMEA fordert für die Bewertung von Medikamenten bei der Indikation „Langzeittherapie bei Asthma bronchiale“ eine minimale Studiendauer von 6 Monaten [21]. Für die Indikation „allergische Rhinitis und Konjunktivitis“ sind 12 Wochen für die präventiv eingesetzten Medikamente bei nicht saisonalen Allergien vorgesehen [22].

Im zu erstellenden Bericht werden Studien ab einer Dauer von 12 Wochen untersucht. Die restriktivere Festlegung der EMEA zu Asthma bronchiale wird nicht angewendet, da sich der Bericht mit dem Symptomkomplex der bronchialen Obstruktion befasst und nicht primär auf Patienten mit der gesicherten Diagnose Asthma bronchiale bezieht.

4.1.4 Zielgrößen

Die in Tabelle 5 aufgeführten Zielgrößen werden zur Beurteilung der positiven und negativen Effekte der medikamentösen und nichtmedikamentösen Interventionen herangezogen. Diese Zielgrößen wurden nach Literaturstudium und ausführlichen Gesprächen mit Patientenvertretern ermittelt.

Tabelle 5: Patientenbezogene Zielgrößen

1. Auftreten eines chronischen Asthmas ab Beginn des 6. Lebensjahres (Diagnosestellung)
2. Anzahl und Schwere der Symptome einer bronchialen Obstruktion (gemäß Abschnitt 1.4; z. B. Anzahl symptomfreier Tage, Anzahl symptomfreier Nächte)
3. Verbrauch kurzwirksamer Beta-2-Sympathomimetika / inhalativ
4. Exazerbationen mit und ohne Notfallbehandlung
5. Krankenhausaufnahmen und / oder Zahl ambulanter ärztlicher Behandlungen
6. Häufigkeit und Schwere unerwünschter Arzneimittelwirkungen (z. B. Gedeihstörungen)
7. Aktivitäten des täglichen Lebens (z. B. körperliche Belastbarkeit)
8. gesundheitsbezogene Lebensqualität (physisches und psychisches Wohlbefinden, einschließlich sozialer Integration / Isolation und Labeling)
9. obstruktionsbedingte Letalität und / oder Gesamtmortalität
10. Auswirkungen der Erkrankung und / oder Behandlung des Kindes auf die Eltern (z.B. Lebensqualität der Eltern, Anzahl krankheitsbezogener Arbeitsunfähigkeitstage, Umgang mit der Erkrankung in der Familie, Medikamentenmanagement)

4.1.5 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) liefern für die Bewertung der positiven Effekte und somit auch für die Einschätzung des Nutzens und Schadens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie – sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt – mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Dabei wird berücksichtigt, dass Informationen über mögliche Schäden mit einer größeren Ergebnisunsicherheit behaftet sind als diejenigen über einen möglichen Nutzen [23]. Für alle unter 4.1.4 genannten Zielgrößen ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar. Für den zu erstellenden Bericht werden deshalb ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

4.1.6 Sonstige Studiencharakteristika

Es werden weltweit durchgeführte Studien eingeschlossen. Von Deutschland abweichende klimatische bzw. geografische Zonen führen nicht automatisch zum Ausschluss der Arbeit.

Der Studienort wird bzw. die Studienorte werden im Rahmen der Auswertung dokumentiert, ggf. können Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden.

Es werden Studien in den Publikationssprachen Deutsch, Englisch und Französisch berücksichtigt.

4.1.7 Ein- / Ausschlusskriterien

Es werden alle Studien herangezogen, die

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

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit Symptomen einer bronchialen Obstruktion wie unter 4.1.1 definiert (in den Studien ein Probandenanteil von mindestens 80 % in der Altersgruppe vom Beginn des 3. Lebensjahres bis zum vollendeten 5. Lebensjahr zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses) bzw. Betreuungspersonen solcher Kinder
E2	medikamentöse Therapien, definiert in Abschnitt 4.1.2.1, und nichtmedikamentöse Therapien, definiert in Abschnitt 4.1.2.2
E3	Vergleichsbehandlung: - Placebo für medikamentöse Therapien (definiert in Abschnitt 4.1.2.1) - Nichtbehandlung oder Scheinbehandlung für nichtmedikamentöse Therapien (definiert in Abschnitt 4.1.2.2)
E4	Zielgrößen wie in Abschnitt 4.1.4 definiert, wobei mindestens 1 Zielgröße enthalten sein muss
E5	randomisierte kontrollierte Studie
E6	Publikation in deutscher, englischer oder französischer Sprache (vgl. Abschnitt 4.1.6)
E7	Studiendauer wie unter 4.1.3 definiert
E8	nur für Zielgröße 1 (siehe Tabelle 5): Patienten haben am jeweiligen Studienende das 5. Lebensjahr vollendet bzw. Therapieeffekte für Teilgruppen mit diesem Alter lassen sich berechnen

Ausschlusskriterien	
A1	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A2	keine Vollpublikation verfügbar ^a
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und eine Bewertung der Studie ermöglichte.	

4.2 Informationsbeschaffung

Die Suche nach relevanten Studien wird in folgenden Quellen durchgeführt:

Quelle	Kommentar				
Bibliografische Datenbanken	<p>Die Recherche erfolgt differenziert für die Bereiche medikamentöse und nichtmedikamentöse Therapien in den folgenden Datenbanken:</p> <table> <tr> <td>Medikamentöse Therapie:</td> <td>Nichtmedikamentöse Therapie:</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> • CENTRAL • EMBASE • MEDLINE • BIOSIS </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • CENTRAL • EMBASE • MEDLINE • CINAHL • PsycInfo¹ • PSYINDEX¹ </td> </tr> </table>	Medikamentöse Therapie:	Nichtmedikamentöse Therapie:	<ul style="list-style-type: none"> • CENTRAL • EMBASE • MEDLINE • BIOSIS 	<ul style="list-style-type: none"> • CENTRAL • EMBASE • MEDLINE • CINAHL • PsycInfo¹ • PSYINDEX¹
Medikamentöse Therapie:	Nichtmedikamentöse Therapie:				
<ul style="list-style-type: none"> • CENTRAL • EMBASE • MEDLINE • BIOSIS 	<ul style="list-style-type: none"> • CENTRAL • EMBASE • MEDLINE • CINAHL • PsycInfo¹ • PSYINDEX¹ 				
Hersteller / Autoren	<p>Anfragen zu zusätzlichen Angaben, um ggf. Post-hoc-Subgruppenanalysen (gemäß Abschnitt 4.4.1) durchführen zu können</p> <p>Notwendige Voraussetzungen für die Berücksichtigung bislang nicht publizierter Daten:</p> <p>a) Die Daten sind nachweislich unter Berücksichtigung der generellen methodischen Standards entstanden.</p> <p>b) Der Hersteller stimmt bzw. die Studienkoordinatoren stimmen der Veröffentlichung im Rahmen des Institutsberichts zu.</p>				
Unterlagen des G-BA	Es wurden keine Unterlagen durch den G-BA übermittelt.				

¹ In diesen Datenbanken erfolgte keine Suche für Allergievermeidung bzw. -karenz.

4.3 Informationsbewertung

Die Dokumentation der Studiencharakteristika und -ergebnisse sowie deren Bewertung erfolgen anhand von standardisierten Dokumentationsbögen.

4.4 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse, wenn möglich unter Zuhilfenahme der unten beschriebenen Werkzeuge, unterzogen. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

4.4.1 Subgruppenanalyse zu Ziel 2

Wie in den Abschnitten 1.2 und 1.3 beschrieben, besteht bisher keine verlässliche Möglichkeit zur Vorhersage darüber, welche Kinder mit der Symptomatik einer bronchialen Obstruktion im weiteren Verlauf ein Asthma bronchiale entwickeln. Daher lassen sich der potenzielle Nutzen und Schaden der durchgeführten Interventionen bei Kindern ohne Entwicklung eines Asthma bronchiale im Verlauf ggf. in Form einer Post-hoc-Subgruppenanalyse ermitteln (siehe Kapitel 2). Die Einteilung der Subgruppen erfolgt anhand der „sicher“ gestellten Diagnose Asthma bronchiale entsprechend den Vorgaben des DMP Asthma für Kinder mit einem Mindestalter von 5 Jahren (Beginn des 6. Lebensjahres). Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse werden deskriptiv dargestellt und haben lediglich hypothesengenerierenden Charakter.

4.4.2 Meta-Analyse

Sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch sinnvoll erscheinen lässt, erfolgt eine quantitative Zusammenfassung der Einzelergebnisse im Sinne einer Meta-Analyse gemäß den Methoden des Instituts.

4.4.3 Sensitivitätsanalyse

Sensitivitätsanalysen sind geplant hinsichtlich

- der in den Publikationen beschriebenen Per-Protokoll-Auswertungen (versus ITT-Auswertungen), sofern möglich,
- verschiedener Inhalationshilfen im Vergleich sowie
- verschiedener Studienorte (klimatischer Zonen) im Vergleich.

4.4.4 Weitere Subgruppenanalysen

Für beide Ziele werden – soweit aufgrund der Datenlage realisierbar – weitere Subgruppenanalysen mit den folgenden Merkmalen durchgeführt:

- Schweregrad der Erkrankung,
- Alter (für den Fall, dass sich Teilpopulationen der Studien außerhalb der angestrebten Altersgruppe der Kinder zwischen dem Beginn des 3. Lebensjahres und dem vollendeten 5. Lebensjahr befinden),
- Geschlecht und
- Hinweis auf atopische Disposition (hierunter werden Familienanamnese, Ekzem, Neurodermitis, allergische Rhinitis und nachgewiesene Sensibilisierung zusammengefasst).

Falls bei einer eventuell durchgeführten Meta-Analyse eine bedeutsame Heterogenität beobachtet wird, kann eine Subgruppenanalyse für möglicherweise die Heterogenität erzeugende Merkmale sinnvoll sein.

5 Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 Absatz 4 SGB V gemäß § 137 f Absatz 2 SGB V „Anforderungen“ an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen für Patienten mit chronischen obstruktiven Atemwegserkrankungen Teil I: Asthma bronchiale [Online-Text]. Letztes Update 21.09.2004 [Zugriff am 02.04.2007]. Gelesen unter: <http://www.g-ba.de/downloads/39-261-137/2004-09-21-dmp-asthma.pdf>.
2. National Institutes of Health. Guidelines for the diagnosis and management of asthma: Expert panel report 2. Bethesda: NIH; 1997.
3. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda: NIH; 2006.
4. Asher MI, Montefort S, Bjorksten 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(953): 733-743.
5. Vangveeravong M. Childhood Asthma: Proper Managements do Reduce Severity. *J Med Assoc Thai* 2003; 86: S648-S655.
6. 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(1): 1253-1258.
7. Martinez FD. Inhaled corticosteroids and asthma prevention. *Lancet* 2006; 368(9537): 708-710.
8. 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: 133-138.
9. Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin, Gesellschaft für Asthmaschulung im Kindes- und Jugendalter. Asthma bronchiale im Kinder- und Jugendalter. Düsseldorf: AWMF; 2006.
10. Becker A, Berube D, Chad Z, Dolovich M, Ducharme F, D'Urzo T et al. Prevention strategies for asthma - primary prevention. *CMAJ* 2005; 173: S20-S24.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Standard zur Diagnosestellung eines Asthma bronchiale bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren. Vorbericht V06-02A . Köln: IQWiG; 2007
12. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma: A national clinical guideline revised edition. November 2005. Edinburgh: SIGN; 2005. (Guideline No. 63).
13. Ellrodt G, Cook DJ, Lee J, Cho M, Hunt D, Weingarten S. Evidence-based disease management. *JAMA* 1997; 278(2): 1687-1692.

14. Epstein RS, Sherwood LM. From outcomes research to disease management: a guide for the perplexed. *Ann Intern Med* 1996; 124: 832-837.
15. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Disease-Management-Programm: Definition. Köln: KBV; 2001.
16. Hunter DJ, Fairfield G. Disease management. *BMJ* 1997; 315(709): 50-53.
17. Bundesärztekammer, Arbeitsgemeinschaft Medizinisch Wissenschaftlicher Fachgesellschaften, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Nationale Versorgungsleitlinie Asthma: Langfassung - Version 1.4. Berlin: Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin; 2007. [Online-Text] Letztes Update: März 2007. [Zugriff am 9.11.2007] Gelesen unter: <http://www.asthma.versorgungsleitlinien.de>
18. Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation. Arbeitshilfe für die Rehabilitation von an Asthma bronchiale erkrankten Kindern und Jugendlichen. (Schriftenreihe der BAR; Vol 3) Berlin: BAR; 1998.
19. Nielsen KG, Bisgaard H. Bronchodilation and bronchoprotection in asthmatic preschool children from formoterol administered by mechanically actuated dry-powder inhaler and spacer. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(2): 256-259.
20. Nielsen KG, Auk IL, Bojsen K, Ifversen M, Klug B, Bisgaard H. Clinical effect of diskus dry-powder inhaler at low and high inspiratory flow-rates in asthmatic children. *Eur Respir J* 1998; 11(2): 350-354.
21. Committee for Medical Products for Human Use (CHMP). Note for Guidance on the Clinical Investigation of Medicinal Products in the treatment of Asthma. CPMP/EWP/2922/01. London: EMEA; 2002.
22. Committee for Medical Products for Human Use (CHMP). Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of allergic rhino-conjunctivitis. CHMP/EWP/2455/02. London: EMEA; 2004.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Entwurf für Version 3.0 vom 15.11.2007 [Online Text]. 2007 [Zugriff am 09. 01. 2008].
Gelesen unter: http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Allgemeine_Methoden_Entwurf_V-3-0.pdf