

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

Berichtsplan (vorläufige Version)

Auftrag V06-02B
Version 0.1
Stand: 15.08.2007

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.

Zu diesem Berichtsplan (vorläufige Version) können Stellungnahmen abgegeben werden, die gegebenenfalls zu einer Überarbeitung des Berichtsplans führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen finden Sie auf der Internetseite des Instituts (www.iqwig.de), ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und einen Leitfaden.

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

Der vorliegende Berichtsplan (vorläufige Version) 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 (vorläufige Version 0.1). Köln: IQWiG; 2007.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund	1
1.1 Auftrag	1
1.2 Asthma bronchiale und bronchiale Obstruktion im Kindesalter	1
1.3 Diagnostik	2
1.4 Therapie	3
1.4.1 Medikamentöse Verfahren	3
1.4.2 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	13
4.2 Informationsbeschaffung.....	15
4.3 Informationsbewertung	15
4.4 Informationssynthese und -analyse	16
4.4.1 Subgruppenanalyse zu Ziel 2	16
4.4.2 Meta-Analyse	16
4.4.3 Sensitivitätsanalyse	16
4.4.4 Weitere Subgruppenanalysen.....	17
5 Literaturverzeichnis.....	18

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Medikamentöse Interventionen im DMP Asthma.....	4
Tabelle 2: Nichtmedikamentöse Interventionen im DMP Asthma.....	5
Tabelle 3: Zu untersuchende medikamentöse Interventionen.....	10
Tabelle 4: Zu untersuchende nichtmedikamentöse Interventionen.....	11
Tabelle 5: Zielgrößen	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMG	Arzneimittelgesetz
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
COPD	chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
DMP	Disease-Management-Programm
EMBASE	Excerpta Medica Database
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
ICS	inhalative Corticosteroide
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
LABA	langwirksame Beta-2-Sympathomimetika
LTRA	Leukotrienrezeptorantagonisten
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SABA	kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika
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 von 2 bis 5 Jahren 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 5 Jahren in ein 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 von 2 bis 5 Jahren in das DMP Asthma bronchiale eingeschlossen werden sollen.

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

1.2 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 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 [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].

1.3 Diagnostik

Durch eine frühzeitige Diagnose und Behandlung gerade im Kleinkindalter hofft man, die Ausbildung eines persistierenden Asthma bronchiale verhindern zu können. Insbesondere die Durchführung technischer Untersuchungen (z. B. Peak-flow-Messung, Spirometrie, Messung des Atemwegwiderstands), wie sie für Kinder ab 5 Jahren und Erwachsene im DMP Asthma genannt werden, ist in der hier zu betrachtenden Altersgruppe schwierig [11]. Eine sichere Diagnosestellung wird jedoch für eine Einschreibung in das DMP Asthma gefordert [1].

Die Versorgung im Rahmen eines DMP soll durch die oben beschriebene frühe Diagnosestellung und sich anschließende Therapie gewährleisten, dass keine Patienten übersehen werden und so ein chronischer Krankheitsverlauf sowie eine soziale Ausgrenzung möglichst vermieden werden [9,11-15]. Andererseits besteht das Risiko, dass Kinder gegebenenfalls unnötigerweise eine Dauerbehandlung erhalten und durch diese Schaden nehmen. Dieser Schaden kann in unerwünschten Wirkungen der Therapie einerseits und in

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.

den psychosozialen Folgen der Diagnose einer chronischen Erkrankung (z. B. Stigmatisierung, Ängste, verändertes Körperkonzept und Verbitterung) andererseits bestehen. Diese Folgen könnten dann zu einer Verminderung der Lebensqualität und einer Einschränkung der weiteren Entwicklung führen.

1.4 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 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.

1.4.1 Medikamentöse Verfahren

Bei der medikamentösen Therapie wird grundsätzlich zwischen einer so genannten Bedarfstherapie mit „Relievern“ und einer Dauertherapie mit „Controllern“ unterschieden. Entsprechend den Therapieprinzipien bei Erwachsenen und Kindern ab 5 Jahren folgt auch die medikamentöse Therapie bei Kleinkindern einem Stufen- bzw. einem Eskalationsschema [11,16]. 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 Corticosteroide
Anticholinergika (kurzwirksame)
Dauertherapie
inhalative Corticosteroide
langwirksame Beta-2-Sympatomimetika / inhalativ (LABA)
systemische Corticosteroide
Leukotrienrezeptorantagonisten (LTRA)
Methylxanthine
spezifische Immuntherapie/Hyposensibilisierung
Schutzimpfungen

1.4.2 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 wird in der Literatur die Vermeidung von Risikofaktoren, wie z. B. Allergenkarenz, Stillen, 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 des DMP die Therapie, nicht die Primärprävention chronischer Erkrankungen ist [17-20].

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 mit 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 [11].

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, Selbständigkeit 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 [21,22].

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 2. Zieles 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 im Alter von 2 bis 5 Jahren, 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 „richtig“ bzw. „irrtümlich“ in ein DMP eingeschlossene Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren zu ermöglichen.

Zusammenfassend wird es also bei der Auftragsbearbeitung notwendig sein, aus den zugrunde liegenden Studien Anhaltspunkte dafür 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 im Alter unter 5 Jahren zu prüfen und den sich aus dieser Diagnostik ergebenden Nutzen von Interventionen bei Kindern im Alter unter 5 Jahren 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 von 2 bis 5 Jahren zu Studienbeginn und mit den Symptomen einer bronchialen Obstruktion bzw. mit Betreuungspersonen von Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren 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. 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 im Alter von mindestens 5 Jahren entsprechen.
- c) Da die Altersgruppe der 2- bis 5-Jährigen angesprochen ist, sollen die Patienten, für die eine Subgruppenanalyse geplant ist (Kinder ohne Asthma bronchiale im weiteren Verlauf; gemäß Ziel 2), zum jeweiligen Beobachtungsende mindestens 5 Jahre alt sein.

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.

Ausgenommen ist die Behandlung der Exazerbation mit systemischen Corticosteroiden, die bei Kleinkindern nur in Ausnahmefällen zur Anwendung kommt [9,11,16]. Weiterhin nicht analysiert wird der Bereich Schutzimpfungen, da diese eher dem Bereich der Prävention zuzuordnen sind und Empfehlungen hierfür durch die Ständige Impfkommission am Robert-Koch-Institut (STIKO) aufgestellt und geprüft werden.

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 [11,16]. Dieses ist bei der Beurteilung hinsichtlich der relevanten klinischen Endpunkte (Zielgrößen) zu berücksichtigen.

Es werden die folgenden Einzelsubstanzen, jeweils in Stoffgruppen zusammengefasst, untersucht (Tabelle 3). Weiterhin werden Verfahren der Hyposensibilisierung, die typischerweise in der relevanten Altersgruppe in Frage kommen, einbezogen.

Tabelle 3: Zu untersuchende medikamentöse Interventionen

Bedarfstherapie	
Stoffgruppen	Einzelsubstanzen
kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika (SABA), inhalativ	Salbutamol, Terbutalin, Fenoterol
Methylxanthine	Theophyllin
Anticholinergika (kurzwirksame)	Ipratropium
Dauertherapie	
Stoffgruppen	Einzelsubstanzen
inhalative Corticosteroide (ICS)	Budesonid, Fluticason, Beclometason
Leukotrienrezeptorantagonisten (LTRA)	Montelukast
Methylxanthine	Theophyllin
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)	Salmeterol, Formeterol
spezifische Immuntherapie/Hyposensibilisierung	

In die Auswertung werden alle in Deutschland verfügbaren und für die Altersgruppe zugelassenen Medikamente der im DMP genannten jeweiligen Stoffgruppe einbezogen. Maßgeblich sind die Angaben in der jeweils aktuellen Fachinformation.

Grundsätzliche Voraussetzung ist, dass die Präparate in einer für Kleinkinder geeigneten Applikationsform verfügbar sind. Für diesen Bericht wird bei der Beurteilung der medikamentösen Interventionen ein Klasseneffekt innerhalb der jeweiligen Wirkstoffgruppe angenommen [24]. Daraus kann sich ergeben, dass die Wirkstoffe einer Klasse hinsichtlich ihres Nutzens bewertet werden; es sei denn, es zeigen sich in der Literatur deutliche Anhaltspunkte für Unterschiede zwischen den Substanzen. Gegebenenfalls begründete Ausnahmen werden gesondert dargelegt. Bei den inhalativen Substanzen ist die Berücksichtigung der Applikationsform (Vernebler, Dosieraerosole mit Spacer und Pulverinhalatoren) relevant [11,25,26]. Die in den Studien verwendeten Inhalationshilfen werden dokumentiert und einer Sensitivitätsanalyse unterzogen, sofern dies erforderlich und nach der Datenlage möglich ist.

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

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 Allergenkarenz bei nachgewiesener Sensibilisierung und Nikotinkarenz der betreuenden Personen sind eher dem Bereich Prävention zuzuordnen und deshalb nicht Gegenstand in diesem Bericht.

Tabelle 4: Zu untersuchende nichtmedikamentöse Interventionen

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

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

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 [27]. Für die Indikation allergische Rhinitis und Konjunktivitis sind 12 Wochen für die präventiv eingesetzten Medikamente bei nicht saisonalen Allergien vorgesehen [28].

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 einem Literaturstudium und ausführlichen Gesprächen mit Patientenvertretern ermittelt.

Tabelle 5: Zielgrößen

1. Auftreten eines chronischen Asthmas ab dem 5. Lebensjahr (Diagnosestellung)
2. Anzahl und Schwere der Asthmasymptome (z. B. Giemen, gestörter Schlaf)
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 bzw. gesundheitsbezogene Lebensqualität
8. körperliche Belastbarkeit (z. B. bewegungsbezogene Ängstlichkeit)
9. Stigmatisierung des Kindes
10. Belastung durch die Behandlung (z. B. Krankheitsmanagement in der Familie, Medikamentengabe und Medikamentenmanagement)
11. obstruktionsbedingte Letalität und/oder Gesamtmortalität

Zusätzlich wird als Zielgröße die psychische Belastung der Eltern betrachtet (z. B. bei Hustenanfall des Kindes, Unsicherheit über das angemessene Verhalten, Stress), die eine Bewertung angehörigerelevanter Therapieziele ermöglicht.

4.1.5 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) liefern für die Bewertung der positiven Effekte und somit auch für die Einschätzung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Für alle unter 4.1.4 genannten Therapieziele 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. geographische 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 obstruktiver Symptomatik wie unter 4.1.1 definiert (in den Studien ein Probandenanteil von mindestens 80 % in der Altersgruppe 2 bis 5 Jahre 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) - Nicht-Behandlung oder Schein-Behandlung 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): Alter der Patienten beträgt am jeweiligen Studienende mindestens 5 Jahre 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				
Bibliographische 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 • PsycInfo • PSYINDEX </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 • PsycInfo • PSYINDEX
Medikamentöse Therapie:	Nichtmedikamentöse Therapie:				
<ul style="list-style-type: none"> • CENTRAL • EMBASE • MEDLINE • BIOSIS 	<ul style="list-style-type: none"> • CENTRAL • EMBASE • MEDLINE • CINAHL • PsycInfo • PSYINDEX 				
Hersteller / Autoren	<p>Anfragen zu zusätzlichen Angaben, um ggf. Post-hoc-Subgruppenanalysen 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.				

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 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 im Mindestalter von 5 Jahren. 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 Teilpopulationen der Studien sich außerhalb der angestrebten Altersgruppe der 2- bis 5-Jährigen 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; 2005.
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. Becker A, Lemiere C, Berube D, Boulet LP, Ducharme FM, FitzGerald M et al. Summary of recommendations from the Canadian Asthma Consensus guidelines, 2003. *CMAJ* 2005; 173(6): S3-11.
12. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006; 354(1): 1998-2005.
13. Guilbert TW, Morgan WJ, Krawiec M, Lemanske Jr RF, Sorkness C, Szeffler SJ et al. The Prevention of Early Asthma in Kids study: Design, rationale and methods for the Childhood Asthma Research and Education network. *Control Clin Trials* 2004; 25: 286-310.

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(1): 1985-1997.
15. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; Issue 2. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
16. 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).
17. Ellrodt G, Cook DJ, Lee J, Cho M, Hunt D, Weingarten S. Evidence-based disease management. *JAMA* 1997; 278(2): 1687-1692.
18. Epstein RS, Sherwood LM. From outcomes research to disease management: a guide for the perplexed. *Ann Intern Med* 1996; 124: 832-837.
19. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Disease-Management-Programm: Definition. Köln: KBV; 2001.
20. Hunter DJ, Fairfield G. Disease management. *BMJ* 1997; 315(709): 50-53.
21. Bundesärztekammer, AWMF, Kassenärztliche B. Nationale Versorgungsleitlinie Asthma: Langfassung - Version 1.3. Berlin: Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin; 2006.
22. Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation. Arbeitshilfe für die Rehabilitation von an Asthma bronchiale erkrankten Kindern und Jugendlichen. (Schriftenreihe der BAR; Vol 3) Berlin: BAR; 1998.
23. 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 II: Asthma bronchiale [Online-Text]. Letztes Update 21.09.2004 [Zugriff am 02.04. 2007]. Gelesen unter: <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/140/>
24. McAlister FA, Laupacis A, Wells GA, Sackett DL. Users' guides to the medical literature: XIX. Applying clinical trial results B. Guidelines for determining whether a drug is exerting (more than) a class effect. *JAMA* 1999; 282(1): 1371-1377.
25. 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.
26. 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.
27. CHMP. CPMP/EWP/2922/01: Note for Guidance on the Clinical Investigation of Medicinal Products in the treatment of Asthma. London: EMEA; 2002.

28. CHMP. CHMP/EWP/2455/02: Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of allergic rhino-conjunctivitis. London: EMEA; 2004.